



Alexandra Bitsch (Autor)

**In vitro Screening von Umweltchemikalien und
natürlicherweise vorkommenden Stoffen auf
östrogene und androgene Wirksamkeit**

Nikola Alexandra Bitsch

**In vitro Screening von Umweltchemikalien
und natürlicherweise vorkommenden Stoffen
auf östrogene und androgene Wirksamkeit**

 Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/3409>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,
Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

Inhalt

	Seite
VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN	IV
VERZEICHNIS DER GLEICHUNGEN	VI
VERZEICHNIS DER TABELLEN	VII
VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN	VIII
1 EINLEITUNG	1
2 LITERATURÜBERSICHT	5
2.1 Biochemie der Steroidhormone	5
2.1.1 Definition Hormon	5
2.1.2 Synthese der Sexualhormone	5
2.1.3 Metabolismus und Exkretion	7
2.2 Hormoneller Regelkreis der Sexualhormone	9
2.2.1 Hormon-Rezeptor-Wechselwirkungen der Sexualhormone	9
2.2.2 Rezeptoren der Sexualhormone	10
2.2.2.1 Östrogenrezeptor	10
2.2.2.2 Androgenrezeptor	12
2.3 Wirkmechanismen der Umwelthormone	12
2.3.1 direkte Wirkungen	13
2.3.1.1 Agonismus	13
2.3.1.2 Antagonismus	13
2.3.2 indirekte Wirkmechanismen	14
2.3.2.1 Veränderung der Steroidbiosynthese	14
2.3.2.2 Veränderung des Steroidmetabolismus	14
2.3.2.3 Veränderung der Konzentration der Hormonrezeptoren	14
2.3.2.4 Bindung an den Ah-Rezeptor	15
2.3.2.5 Bindung an SHBG	15
2.4 Hormonbedingte Störungen in der Tierwelt	15
2.5 Hormonbedingte Erkrankungen beim Menschen	17
2.5.1 Kryptorchismus und Hypospadie	17
2.5.2 Brustkrebs	17
2.5.3 Hodenkrebs	18
2.5.4 Rückgang von Spermienzahl und -qualität	18
2.6 Umwelthormone	19
2.6.1 Diethylstilbestrol (DES)	19
2.6.2 Industriechemikalien	20
2.6.3 Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffe	22

2.7 Synthetische Moschusduftstoffe	26
2.8 Phyto- und Mykoöstrogene	27
2.9 Testsysteme zur Bestimmung hormoneller Wirksamkeit	28
2.9.1 Östrogen/Antiöstrogen.....	28
2.9.1.1 Kompetitiver Bindungs-Assay	28
2.9.1.2 E-Screen-Assay	28
2.9.1.3 Reporteragen-Assay	29
2.9.1.4 Vitellogenin-Assay	29
2.9.1.5 Uterotropher Assay	30
2.9.1.6 Vaginalverhornung.....	30
2.9.2 Androgen/Antiandrogen.....	30
2.9.2.1 Kompetitiver Bindungs-Assay (AR-Assay).....	30
2.9.2.2 A-Screen-Assay	31
2.9.2.3 Reporteragen-Assay für androgen wirksame Substanzen.....	31
2.9.2.4 Geschlechtsentwicklung männlicher Ratten	31
2.9.2.5 Hershberger Assay	32
2.10 Zulassung von Pflanzenschutzmitteln in der Bundesrepublik Deutschland - Prüfrichtlinien auf endokrine Wirksamkeit	32
3 ZIELSETZUNG	35
4 MATERIAL UND METHODEN	37
4.1 Datenerhebung	37
4.2 Chemikalien	37
4.3 Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffe	37
4.3.1 Wirkstoffgemische von Pflanzenschutzmitteln.....	38
4.4 Moschusduftstoffe	40
4.5 Futtermischungen	43
4.5.1 Aufarbeitung der Futtermittelproben	43
4.6 Zellkultur	44
4.6.1 Zelllinie	44
4.6.2 Zellkulturmaterial und Zellhaltung.....	44
4.6.3 Passage der Zellen.....	45
4.6.4 Strippen von fötalem Kälberserum	46
4.7 E-Screen-Assay	46
4.7.1 Aufbau des E-Screen-Assays für AHTN.....	47
4.7.2 Koinkubation mit Tamoxifen	47
4.8 Sulforhodamin-B-Assay	48

4.9	Auswertung des E-Screen-Assays	50
4.9.1	Proliferativer Effekt PE	50
4.9.2	Relativer Proliferativer Effekt RPE	51
4.9.3	Relative Proliferative Potenz RPP	51
4.9.4	Östradiol-Äquivalenz-Faktor EEF und Östradiol-Äquivalenz-Quotient EEQ	52
4.10	Androgenrezeptor-Assay (AR-Assay)	53
4.10.1	Material	53
4.10.2	Durchführung des Assays	54
4.11	Statistische Auswertung	55
4.11.1	E-Screen-Assay mit Ausnahme von AHTN	55
4.11.1.1	Statistische Auswertung für AHTN	58
4.11.2	AR-Assay	58
5	ERGEBNISSE	61
5.1	E-Screen	61
5.1.1	Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffe	61
5.1.1.1	Wirkstoffgemische von Pflanzenschutzmitteln	66
5.1.2	Moschusduftstoffe	70
5.1.2.1	Reinheitsprüfung der Nitromoschusmetaboliten	70
5.1.2.2	Ergebnisse des E-Screen-Assays	73
5.1.3	Futtermittel	75
5.2	AR-Assay	78
6	DISKUSSION	83
6.1	E-Screen	83
6.1.1	Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffe	83
6.1.1.1	Wirkstoffgemische von Pflanzenschutzmitteln	94
6.1.2	Moschusduftstoffe	96
6.1.3	Futtermittelproben	100
6.2	AR-Assay	103
7	AUSBLICK	107
8	ZUSAMMENFASSUNG	109
9	SUMMARY	111
10	LITERATUR	113
11	ANHANG	A