



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>

1 Einleitung

In den letzten Jahren wird der Einfluss von Umweltkontaminanten auf das Reproduktionssystem von Mensch und Tier vermehrt diskutiert. Die Zunahme von Kryptorchismus und Hypospadie bei Neugeborenen (TOPPARI ET AL 1996, CRISP ET AL. 1998), sowie hormonbedingte Störungen bei Reptilien, Fischen und Vögeln (GUILLETTE ET AL. 1994, PURDOM ET AL. 1994, FRY 1995) werden mit Substanzen in Verbindung gebracht, denen eine östrogene, androgene oder die dementsprechende antagonistische Wirksamkeit zugesprochen wird. Auch das vermehrte Auftreten hormonabhängiger Krebsarten wird mit diesen Stoffen in Verbindung gebracht (WOLFF ET AL 1993, GÜTTES ET AL. 1998, FLEMING ET AL. 1999). Ein Zusammenhang zwischen dem Rückgang der Spermiedichte beim Mann und hormonartig wirkender Umweltchemikalien wird kontrovers diskutiert.

Substanzen anthropogenen Ursprungs mit hormoneller Wirksamkeit werden als „Xenohormone“ bezeichnet (*xenos*, griech. „fremd“), da ihre Wirkung denen natürlicher Hormone entspricht, sie aber chemisch nicht dieser Gruppe zuzuordnen sind. Ebenfalls weit verbreitet ist die Bezeichnung „endokrine Disruptoren“ (engl. „endocrine disruptors“), da sie den natürlichen Hormonstoffwechsel eines Organismus unterbrechen.

Im Bereich hormoneller Wirkungen ist die Bewertung eines Gefahrenpotenzials oftmals schwierig. Einerseits reichen in der Regel sehr geringe Konzentrationen einer Substanz aus, um eine Wirkung hervorzurufen, andererseits entfaltet die Substanz oft nur in kurzen Phasen der Entwicklung ihre endokrine Wirkung, häufig schon vor der Geburt oder im ersten Lebensabschnitt. Da die Wirkungen auf die Struktur und Funktion der Fortpflanzungsorgane oder auf das Verhalten oft irreversibel sind, bleibt der ausgelöste Effekt bestehen, obwohl die Substanz nicht mehr auf den Körper einwirkt. Viele solcher Effekte werden dann erst sichtbar, wenn die sexuelle Reifung eintritt und die Fortpflanzungsorgane bereits entwickelt sind (SCHLUMPF 1998).

Pflanzenschutzmittel („Pestizide“) umfassen eine große Gruppe von Chemikalien. Vor allem der Einsatz von Insektenvernichtungsmitteln („Insektiziden“) erfolgt nicht nur in Landwirtschaft und Gartenbau, sondern auch in der Veterinärmedizin gegen Parasiten, sowie in Innenräumen als Holzschutzmittel. Bei einer Reihe von Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffen konnte mittlerweile eine xenohormonelle, speziell

xenoöstrogene, Wirksamkeit *in vitro* und teilweise auch *in vivo* nachgewiesen werden (BIGSBY ET AL. 1997, SOTO ET AL. 1994). Allerdings handelt es sich bei den untersuchten Substanzen meist um Pestizide, die in der Bundesrepublik Deutschland nicht oder nicht mehr zugelassen sind, wie DDT, Endosulfan und Mirex®.

Über eine mögliche hormonelle Wirksamkeit der momentan in der Bundesrepublik Deutschland zugelassenen Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffe ist bislang wenig bekannt, aus der Literatur ergeben sich kaum Hinweise. Im Zulassungsverfahren für Pflanzenschutzmittel ist EU-weit und somit auch Deutschland-weit eine Prüfung auf hormonelle Wirksamkeit (noch) nicht vorgesehen.

Studien zur endokrinen Wirksamkeit von Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffen beziehen sich meist auf endokrine Effekte von Einzelsubstanzen. Über eine mögliche endokrine Wirksamkeit kommerziell erhältlicher Wirkstoffgemische von Pflanzenschutzmitteln ist wenig bekannt. Eine eventuelle additive oder überadditive Wirksamkeit gegenüber Einzelsubstanzen wäre hier denkbar.

Eine ebenfalls große Gruppe von Umweltchemikalien anthropogenen Ursprungs stellen die synthetischen Moschusduftstoffe dar. Sie spielen eine große Rolle als Zusatz in Kosmetika und Waschmitteln (FORD 1998A, FORD 1998B). Aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaft können sie im Körper akkumulieren. Im Jahr 1981 wurden erstmals Rückstände dieser Duftstoffe in der aquatischen Umwelt gefunden (YAMAGISHI ET AL. 1981). In Fischen und anderen Meerestieren werden diese Substanzen bzw. deren Metabolite angereichert (RIMKUS UND BRUNN 1996). Auch Humanfett und Frauenmilch enthalten Moschusduftstoffe (RIMKUS ET AL. 1994, RIMKUS UND WOLF 1996).

Über eine mögliche endokrine Wirksamkeit von Moschusduftstoffen ist bislang wenig bekannt (BRUNN UND RIMKUS 1997, CHOU UND DIETRICH 1999A). Auch bezüglich einer möglichen endokrinen Wirksamkeit von Metaboliten der Moschusduftstoffe bestehen Wissenslücken.

Eine durchaus nicht unbedeutende Rolle spielen hormonartig wirkende Stoffe natürlichen Ursprungs. Aufgrund ihrer Herkunft und ihrer Wirksamkeit werden sie als „Phytoöstrogene“ bzw. „Mykoöstrogene“ bezeichnet. Sie sind, wie die Xenohormone,

chemisch mit den Hormonen des menschlichen bzw. tierischen Organismus nicht verwandt. Diese Hormone natürlichen Ursprungs können zu teilweise erheblichen Fertilitätsstörungen im Viehbestand führen. Inwieweit sich diese Substanzen positiv oder negativ auf die Gesundheit des Menschen auswirken, wird kontrovers diskutiert.

2 Literaturübersicht

2.1 Biochemie der Steroidhormone

2.1.1 Definition Hormon

Hormone sind spezifische, physiologisch hochwirksame Stoffe, die von bestimmten, spezialisierten Drüsen oder Geweben gebildet und in die Blutbahn sezerniert werden. Man spricht auch von innerer – endokriner – Sekretion. Im Gegensatz dazu steht die exokrine Sekretion, bei der das in der jeweiligen Drüse gebildete Sekret nach außen abgesondert wird. Als Beispiel sei hier die Speicheldrüse erwähnt. Charakteristisch für Hormone ist die hohe Wirksamkeit in bereits geringen Konzentrationen (MARTIN 1985, PSCHYREMBEL 2002).

Die Steroidhormone warmblütiger Tiere und des Menschen leiten sich chemisch von Cyclopentanoperhydrophenanthren (= Steran oder Gonan) ab, einem C17-Grundkörper bestehend aus drei Sechsringen und einem Fünfring.

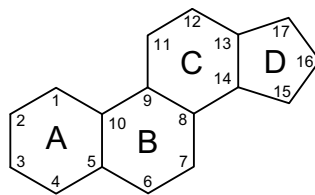
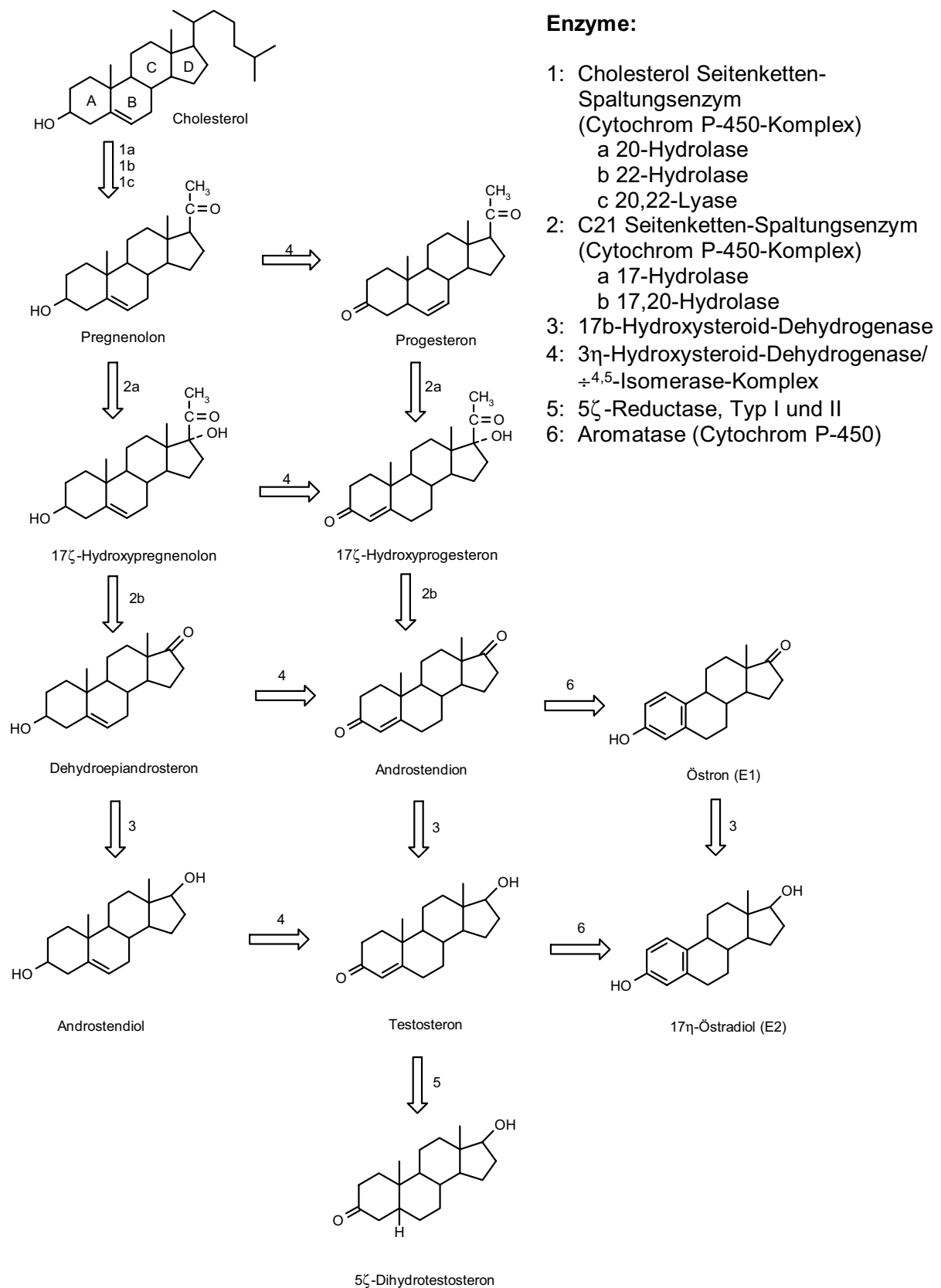


Abbildung 2.1: Steran-Grundgerüst

Zu den Steroidhormonen zählen u.a. die Hormone der Nebennierenrinde, sowie die Sexualhormone. Aufgrund ihrer Fettlöslichkeit werden sie auch als Hormone der Lipidgruppe bezeichnet. Sie diffundieren durch die Zellwand und binden dort an Rezeptoren, die meist im Zytoplasma lokalisiert sind (SCHMIDT UND THEWS 1997).

2.1.2 Synthese der Sexualhormone

Die Ausgangssubstanz für alle Steroidhormone ist Cholesterol, das ebenfalls aus einem Steran-Grundgerüst besteht (vgl. Abbildung 2.1). Über mehrere An- und Umlagerungsschritte und unter Katalyse verschiedener Enzyme entstehen daraus die Hormone Testosteron, Dihydrotestosteron und 17 η -Östradiol. Der Syntheseweg der Sexualhormone ist in Abbildung 2.2 dargestellt:



Vereinfacht lässt sich diese sog. „Steroidhormon-Kaskade“ wie folgt beschreiben: Aus Cholesterol entstehen zunächst Gestagene (Pregnenolon und Progesteron), dann Androgene und letztlich Östrogene.

Die in der Literatur häufig zu findenden Bezeichnungen für Östron, 17 η -Östradiol und Östriol, E1, E2 und E3, leiten sich von der Anzahl der OH-Gruppen des jeweiligen Moleküls ab.

2.1.3 Metabolismus und Exkretion

Der Metabolismus von 17 η -Östradiol erfolgt hauptsächlich in der Leber (BARTON UND ANDERSEN 1998). 17 η -Östradiol wird hier zuerst zu Östron oxidiert. Ab hier sind drei Metabolismuswege möglich, wie in Abbildung 2.3 dargestellt ist: