



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2009

**Hormonaktive Stoffe: Ein Risiko für Mensch und Umwelt? - Erfahrungen
aus dem NFP 50 der Schweiz**

Althaus, F R ; Trachsel, M

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich
ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-20170>
Conference or Workshop Item

Originally published at:

Althaus, F R; Trachsel, M (2009). Hormonaktive Stoffe: Ein Risiko für Mensch und Umwelt? - Erfahrungen aus dem NFP 50 der Schweiz. In: Biologische Nachweisverfahren hormonaktiver Substanzen in aquatischen Systemen: Basis für die Regulatorik, Oekotoxzentrum Eawag, Dübendorf, Schweiz, 11 June 2009 - 12 June 2009, 9-14.

Hormonaktive Stoffe: Ein Risiko für Mensch und Umwelt?

*Zusammenfassender Bericht des Nationalen Forschungsprogramms 50
'Hormonaktive Stoffe: Bedeutung für Menschen, Tiere und Ökosysteme' (Juni 2008)*

Felix Althaus, Universität Zürich und Marcel Trachsel, int/ext Communications AG, Basel

Stoffe mit hormoneller Aktivität können Menschen, Tiere und ganze Ökosysteme auf verschiedene Arten schädigen. Beim Menschen werden sie mit Entwicklungsstörungen im Mutterleib, sinkender Fruchtbarkeit sowie Brust-, Hoden- und Prostatakrebs in Verbindung gebracht. Nachgewiesen sind Fruchtbarkeitsstörungen wegen hormonaktiver Stoffe bei vielen Tierarten, vom Fisch bis zu Säugetieren im Meer und auf dem Land.

Das Auftreten von hormonaktiven Stoffen in der Biosphäre hat weltweit gesundheits- und umweltpolitische Bedenken ausgelöst. Hormonaktive Stoffe stören die physiologischen Funktionen der körpereigenen Hormone von Mensch und Tier. Dabei zeigen sie eine völlig neue Form der Aktivität, die lange Zeit in konventionellen toxikologischen Analysen nicht entdeckt wurde. Ein 1999 vom damaligen Bundesamt für Umwelt, Wald und Landschaft (heute Bundesamt für Umwelt, BAFU) veröffentlichter Bericht kam zum Schluss, dass solche Chemikalien auch in der Schweiz bereits Spuren hinterlassen haben und als Ursache für Veränderungen in Wildtierpopulationen in Betracht gezogen werden müssen.

,'Tarnkappen-Chemikalien'

Hormonaktive Stoffe schalten sich gemäss heutiger Kenntnis auf zwei Arten in den Hormonhaushalt ein: Gewisse Stoffe können an die Hormonrezeptoren in den Körperzellen andocken. Dort imitieren sie entweder die Wirkung eines Hormons oder sie blockieren den Rezeptor. Andere hormonaktive Substanzen stören den Transport oder den Auf- und Abbau von Hormonen im Körper.

Hormonaktive Stoffe können als ‚Tarnkappen‘-Chemikalien bezeichnet werden. Sie unterlaufen den ‚Radar‘ der allgemeinen toxikologischen Sicherheitsprüfungen chemischer Substanzen. Der Ausdruck ‚Tarnkappen‘-Chemikalien lässt sich wie folgt illustrieren:

Derartige Chemikalien können in Konzentrationen wirken, die mehrere Grössenordnungen unterhalb der Schwelle der konventionellen Toxizität liegen.

Gewisse hormonaktive Stoffe wirken besonders schädlich im jenem engen Zeitfenster, in dem die embryonale, fötale und nachgeburtliche Entwicklung stattfindet. Ausserhalb dieses kritischen Zeitfensters reagiert der Organismus weniger sensitiv auf diese Substanzen, selbst wenn deren Konzentration viel höher liegt.

Die Wirkung verschiedener hormonaktiver Stoffe addiert sich auf, wenn sie auf den gleichen Rezeptor wirken. Dadurch können diese in Mischungen wirkungsrelevante Konzentrationen erreichen, selbst wenn die Konzentrationen der Einzelstoffe nicht wirksam sind.

Hormonaktive Stoffe können nicht-genetische Änderungen in einem Organismus hervorrufen, die sich vererben und noch in späteren Generationen Auswirkungen haben. So hat eine kürzlich durchgeführte Studie an Ratten Effekte in Nachkommen bis zur vierten Generation nachgewiesen, wenn die Mutter im kritischen Zeitfenster mit hormonaktiven Stoffen in Berührung gekommen ist. Diese Entdeckung begründet einen Paradigmenwechsel in der Biologie und der Toxikologie.

Der hormonellen Aktivität verdächtigt werden verschiedenste, z.T. sehr gebräuchliche Chemikalien: Weichmacher, Insektizide, Unkrautvernichtungsmittel, Verbrennungsprodukte, Flammschutzmittel, Medikamente, Inhaltsstoffe von Kosmetika aber auch pflanzliche Produkte.

Das Nationale Forschungsprogramm 50 ‚Hormonaktive Stoffe‘

(www.nrp50.ch)

Im Jahr 2000 beauftragte der Bundesrat den Schweizerischen Nationalfonds mit der Durchführung des Nationalen Forschungsprogramms 50 ‚Hormonaktive Stoffe: Bedeutung für Menschen, Tier und Ökosysteme‘. In diesem Forschungsprogramm, das mit 15 Millionen Schweizer Franken dotiert war, sollten Strategien zur Beurteilung der Risiken und Gefahren der Belastung von Menschen und Tieren durch hormonaktive Stoffe in Ökosystemen entwickelt werden. Die wichtigsten Fragen lauteten:

Wie hoch ist die Belastung von Menschen, Nutztieren, wildlebenden Tieren und der Umwelt in der Schweiz?

Mit welchen Methoden und Modellen können Wirkungen dieser Stoffe erkannt werden?

Welches sind die Gefahren und Risiken für die Gesundheit von Menschen und Tieren sowie für die Erhaltung der Artenvielfalt?

Welche Massnahmen sind notwendig für den Schutz der Menschen und der Umwelt?

Die Forschungsarbeiten im Rahmen des NFP 50 begannen 2002 und wurden Ende 2007 abgeschlossen. In drei Staffeln genehmigte die international zusammengesetzte Leitungsgruppe insgesamt 31 wissenschaftliche Projekte. Weiter wurden auf der Basis der Forschungsergebnisse gemeinsam mit Behörden und Industrie in drei Konsensplattformen Empfehlungen ausgearbeitet, die mithelfen sollen, negative Folgen hormonaktiver Chemikalien zu vermeiden.

Resultate in der Übersicht

(Schlusskurzberichte der Projekte siehe unter <http://www.nrp50.ch/publications/final-summaries.html>)

Das Nationale Forschungsprogramm 'Hormonaktive Stoffe' hat eine Reihe von bedeutenden wissenschaftlichen Resultaten hervorgebracht:

Identifikation gewisser Chemikalien und Chemikaliengruppen als potenziell hormonaktive Stoffe (beispielsweise verschiedene UV Filter, bromierte Flammschutzmittel)

Entdeckung neuer Wirkmechanismen und bisher unbekannter Wechselwirkungen zwischen hormonaktiven Stoffen und verschiedenen Rezeptoren (z.B. Corticoidrezeptor)

Identifikation neuer potenzieller Aufnahmewege für hormonaktive Stoffe (z.B. Muttermilch, Haut) und der Wirkung beim Menschen

Entwicklung neuer Nachweismethoden für hormonaktiver Stoffe und Modellieretechniken zur Wirkungsabschätzung (Zebrafisch als Biosensor, Elektrospray-Massenspektrometrie, In-silico-Methode zur Vorhersage von Struktur-Wirkungsbeziehungen)

Daten zur Belastung von Gewässern mit hormonaktiven Stoffen

Identifikation von 'Hot Spots' in der Umwelt und Stoffflussanalysen wichtiger hormonaktiver Substanzen als Grundlage für die Risikobeurteilung

Flächendeckende Daten zur Spermienqualität bei jungen Schweizer Männern (Zwischenresultate)

Neue hormonaktive Stoffe und deren Wirkung

Verschiedene UV Filter wie beispielsweise 4-Methyl-benzyliden-campher (4-MBC) oder 3-Benzyliden-campher (3-BC) zeigen östrogene Aktivität. Auch wurden Wirkungen auf die Schilddrüse beobachtet. 4-MBC und 3-BC beeinflussen das Wachstum der reproduktiven Organe (Prostata, Hoden, Uterus) in Ratten, die mit diesen Stoffen in Berührung kamen. Das Sexualverhalten der Nachkommen wird ebenfalls gestört. Der Mensch nimmt UV-Filter in geringsten Mengen durch die Haut (Sonnenschutzmittel, Kosmetika) oder oral (beispielsweise bei Verwendung von Lippenstiften) auf.

Bromierte Flammschutzmittel werden in grossen Mengen in den verschiedensten Textilien und brandgefährdeten Alltagsgegenständen eingesetzt. So beträgt beispielsweise allein der Verbrauch von DecaBDE in der Schweiz jährlich rund 200 Tonnen. Ein Grossteil dieser Stoffe ist in Materialien und Geräten gebunden, bis diese entsorgt werden. So hat sich in den letzten rund 10 Jahren der Gehalt an DecaBDE im Klärschlamm von Abwasserreinigungsanlagen verfünffacht. Bromierte Flammschutzmittel sind ebenfalls in Gewässern, im Haus- und Bürostaub nachgewiesen

worden. Das Aufnahme von Staub ist wohl eine wichtige Eintragsquelle in den menschlichen Körper, besonders bei Kindern. Einige bromierte Flammschutzmittel sowie deren Abbauprodukte wirken nachgewiesenermassen hormonaktiv, anderen stehen zumindest im Verdacht, solche Wirkung zu haben.

Wechselwirkungen mit Rezeptoren und Wirkmechanismen

In einem Projekt ist der Nachweis gelungen, dass in der Umwelt vorhandene hormonaktive Stoffe nicht nur die Wirkung von Sexualhormonen nachahmen können, sondern auch andere Rezeptorsysteme, so etwa die Glucocorticoid- und Mineralocorticoid-Rezeptoren, beeinflussen und so auf weitere Regelkreise einwirken. Es wäre deshalb falsch, sich bei der Überwachung in Verdacht stehender Chemikalien einzig auf die östrogene Wirkung zu beschränken.

Mischungen hormonaktiver Stoffe wirken additiv und können Effekte auslösen, selbst wenn die Einzelkomponenten für sich in Konzentrationen vorliegen, die unwirksam sind. Die Wirkungen der Einzelkomponenten addieren sich auf und verändern das durch natürliche Hormone gesteuerte Muster der im Körper exprimierten Gene.

Bei der Untersuchung molekularer Mechanismen der Wirkung hormonaktiver Stoffe stiessen Wissenschaftler auf PPAR, ein Sensorsystem in der Zelle, das unzählige Einflüsse von aussen verarbeitet und die Expression vieler Gene beeinflussen kann. Diese Entdeckung eröffnet neue Wege für die Erkennung von hormonaktiven Wirkungen und deren Beeinflussung.

Beim Fisch Zebraäbrbling (*Danio rerio*) wurden die Wirkmechanismen und Wirkungspfade östrogenen Stoffe untersucht. Die Resultate liefern Grundlagen für die Entwicklung neuer sensitiver Tests in der Ökotoxikologie.

Analyse der Aufnahmewege und Wirkung beim Menschen

Besonders empfindlich für den Einfluss hormonaktiver Stoffe sind beim Menschen die embryonale und die frühkindliche Phase, in denen die Entwicklung und spätere Funktion von Organanlagen beeinträchtigt werden können.

Zum ersten Mal wurde in der Schweiz menschliche Muttermilch auf die Belastung mit UV-Filtern untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass über 75% der Proben diese Substanzen enthielten. Diese stammen aus Sonnenschutzmitteln oder kosmetischen Produkten. Der höchste festgestellte Wert lag einen Faktor 11 unter der Konzentration, die erste Wirkungen auslöst. Behördliche Massnahmen streben jeweils einen Sicherheitsfaktor von 100 an.

Auch natürliche Produkte wie etwa Soja enthalten hormonaktive Stoffe. Tierversuche haben gezeigt, dass bei einer einseitigen Ernährung mit Sojaprodukten der Stoffwechsel beeinflusst wird.

Erste Ergebnisse amerikanischer Forscher deuten drauf hin, dass hormonaktive Substanzen auch Stoffwechselkrankheiten (z.B. Diabetes) und Fettleibigkeit auslösen könnten. Wie Tierversuche zeigen, besteht die Möglichkeit, dass auch diese Wirkung über eine Beeinflussung der embryonalen Entwicklung zustande kommt.

Entwicklung von Nachweismethoden und Modellieretechniken

Für das Screening einer grossen Anzahl von Proben auf deren hormonaktive Wirkung sind rasche und gleichzeitig sensitive analytische Werkzeuge gefragt. Diese müssen das Rezeptorprotein und die Bindung verschiedener hormonaktiver Stoffe an dieses Protein nachweisbar machen. Dazu wurden zwei massenspektrometrische Methoden entwickelt.

Im Rahmen des Programms wurde eine neuartige *in vitro*-Methode erarbeitet, mit der sich die Wirkung verschiedenster Proben (von der Muttermilch bis zu Proben aus der Umwelt) auf die Aktivierung ausgewählter östrogenabhängiger Gene in kurzer Zeit erfassen lässt.

Mit VirtualToxLab ist ein auf dem Internet frei zugängliches Werkzeug für die Vorhersage des toxischen Potenzials von hormonaktiven Stoffen entstanden. Es erlaubt die Abschätzung der Bindung von hormonaktiven Stoffen an elf verschiedene Rezeptor-Proteine. VirtualToxLab stellt den Komplex in dreidimensionalen Bildern dar.

Belastung von Ökosystemen

UV Filter sind auch in Oberflächengewässern und in Fischen nachgewiesen worden. Wie Laboruntersuchungen an Fischen gezeigt haben, beeinflussen 3-BC und Benzophenon-2 (BP2) die Reproduktionsfähigkeit negativ. Mischungen östrogenen UV-Filter wirken additiv oder sogar synergistisch und führen zu einer Entmännlichung bei Fischen bereits in tiefen Mischungskonzentrationen. Mit Ausnahme von 3-BC lassen die Untersuchungen auf ein eher geringes Risiko für Fische und Daphnien durch einzelne UV-Filter schliessen.

Auch bromierte Flammschutzmittel sind in der Umwelt nachweisbar: Sie wurden in See- und Flussfischen, in Gewässern, im Schlamm von Kläranlagen und sogar in Füchsen gefunden, die in der Stadt Zürich heimisch geworden sind.

Die Substanzgruppe der Nonylphenoethoxylate (ehemals in Wasch- und Reinigungsmitteln verbreitet eingesetzte Zusatzstoffe) weist ein ungewöhnliches Abbauverhalten in Kläranlagen und Wasser auf, was zu einer Fülle von verschiedenen Abbauprodukten mit unterschiedlichem östrogenen Potenzial führt. Obwohl diese Stoffe in der Schweiz nicht mehr eingesetzt werden, tragen ihre Metaboliten weiterhin zur östrogenen Aktivität in den Gewässern bei.

Die östrogene Aktivität von Kläranlagenausläufen variiert sehr stark, sowohl von Standort zu Standort, als auch im zeitlichen Verlauf. In 18 Schweizer Mittellandflüssen, in die

auch Kläranlagenwasser fließt, wurde die östrogene Belastung von männlichen Forellen untersucht. Sie weisen allgemein eine eher tiefe östrogene Belastung auf. Erhöhte Werte wurden einzig an bestimmten lokalen ‚Hot Spots‘ unterhalb von Kläranlagen gefunden, allgemein war die Belastung eher tief. Eine Beeinflussung der Forellenspopulationen durch hormonaktive Stoffe scheint unwahrscheinlich.

Felchen im Thunersee weisen ein ungewöhnlich hohes Vorkommen an Gonadenmissbildungen auf. Wie eingehende Untersuchungen gezeigt haben, sind dafür weder Chemikalien aus Altmunitionsdepots der Armee auf dem Seegrund noch aus der NEAT-Baustelle verantwortlich. Ein Plankton aus dem Thunersee, die Nahrungsgrundlage der Fische, scheint diese Missbildungen zu fördern. Im Gegensatz zur ursprünglichen Meinung haben diese jedoch keinen merklichen Einfluss auf die Fortpflanzung der Fische.

Die Untersuchung und die Vorhersage von Stoffflüssen aus Produktion und Anwendung in die Umwelt erlauben die Vorhersage der Belastungssituation verschiedener hormonaktiver Stoffe und Stoffgruppen. Dabei hat sich gezeigt, dass bei den bromierten Flammschutzmitteln die Emissionen in die Luft wohl bisher unterschätzt wurden. Deren grösste Mengen befinden sich derzeit gebunden in verschiedensten Materialien. Deshalb wird die Belastung der Umwelt auch noch Jahre nach einem allfälligen Verbot von Stoffen weiter bestehen bleiben.

Durch die Verwendung von spurenanalytischen Methoden wurden UV-Filter in schweizerischen Gewässern und in der aquatischen Nahrungskette in tiefen Konzentrationen nachgewiesen. So stellen hormonaktive Einzelsubstanzen meist ein geringes Risiko für die Gewässer dar. Da diese Stoffe aber in Mischungen additiv wirken, können Effekte auf Fische – wie etwa die Induktion des Eidotterproteins Vitellogenin in männlichen Fischen – vorkommen. Weitere Modellrechnungen bestätigen diesen Befund: UV-Filter und Bisphenol-A stellen in ihrer jetzigen Konzentration für die östrogene Belastung der aquatischen Umwelt verglichen mit natürlichen und synthetischen Steroidhormonen ein untergeordnetes Problem dar. Hingegen wurden gewisse ‚Hot Spots‘ identifiziert, so etwa die ARA-Ausflüsse in dicht besiedelten und stark industrialisierten Gebieten. Ebenso kommt es zu erhöhten Konzentrationen, wenn durch starke Regenfälle das Oberflächenwasser ungeklärt in die Flüsse gelangt.

Spermienqualität in der Schweiz

Wie Zwischenresultate der Untersuchung der Spermienqualität bei stellungspflichtigen Schweizer Männern zeigen, liegt die Hälfte der bisher untersuchten 800 Freiwilligen zumindest bei einem Messwert ausserhalb der Vergleichsnorm der Weltgesundheitsorganisation WHO. Bestimmt wurden die Anzahl Spermien, deren Beweglichkeit und die Geschwindigkeit. Dieses Ergebnis ist bedenklich. Die Gründe dafür liegen derzeit jedoch noch im Dunklen. Gewisse regionale Unterschiede lassen sich erst erhärten, wenn die notwendige Anzahl von 3000 Proben untersucht ist.

Empfehlungen aus den Konsensplattformen

Im Rahmen des Nationalen Forschungsprogramms 'Hormonaktive Stoffe' wurden drei Konsensplattformen unter Beteiligung von Forschenden aus dem Programm sowie Repräsentanten der Behörden sowie der produzierenden und der anwendenden Industrie durchgeführt. Zwei davon hatten Substanzgruppen zum Inhalt (UV-Filter in Sonnenschutzmitteln und Bromierte Flammschutzmittel), eine das Medium Wasser (Hormonaktive Stoffe in Abwasser und Gewässern). Mit der gemeinsamen Erarbeitung von wirkungs- und massnahmenbezogenen Aussagen auf der Basis des heutigen Wissensstandes haben alle an der Plattform beteiligten Partner ihren Willen zum konstruktiven Dialog bekundet und damit einen wertvollen Beitrag zur Vermeidung von negativen Auswirkungen von möglicherweise hormonaktiven Chemikalien geleistet.

Allgemeine Resultate der Konsensplattformen

Generell waren sich die Mitglieder aller Konsensplattformen einig, dass es Chemikalien gibt, die die Hormonsysteme von Organismen, einschliesslich des Menschen, beeinflussen. Dabei gibt es eine wissenschaftlich bestätigte Verbindung zwischen dem Auftreten von hormonaktiven Stoffen in Ökosystemen und gewissen nachteiligen Effekten auf wildlebende Tiere. Hormonaktive Wirkungen wurden bei Fischen festgestellt, die dem Ausflusswasser von biomechanischen Abwasserreinigungsanlagen ausgesetzt waren. Menschen sind hormonaktiven Stoffen in vielfältiger Form ausgesetzt. Derartige Chemikalien sind in menschlichem Gewebe und in der Muttermilch nachgewiesen worden, so dass sicher ist, dass Menschen bereits in ihren frühen Lebensphasen in Kontakt mit diesen Substanzen kommen. Beachtet man das Gefahrenpotenzial von hormonaktiven Stoffen, gehen die Mitglieder der Konsensplattformen einig, dass wissenschaftliche Unsicherheit nicht als Argument dienen darf, um risikoreduzierende Massnahmen zu verhindern. Die Probleme, die mit diesen Substanzen verbunden sind, machen eine Langzeitüberwachung und weitere Forschungsprojekte nötig.

(Schlussberichte aller Konsensplattformen siehe unter <http://www.nrp50.ch/consensus-platforms.html>)