

# Neue Dimensionen der Toxikologie<sup>1</sup>

Margret Schlumpf, Ruth Gonseth

Die Belastung der Umwelt durch «hormonaktive Substanzen» wird als Ursache für das häufigere Auftreten gewisser Krankheiten und Entwicklungsstörungen der Sexualorgane bei Mensch und Tier vermutet. Ihr Einfluss scheint in der Fetalphase besonders gross. Diese Substanzen wirken teilweise unterhalb der bekannten Toxizitätsgrenzen, über neuartige Wirkungsmechanismen und nach langer Latenzzeit. Noch fehlen standardisierte Prüfmethode, und sehr schwierig dürfte es werden, die Wirkungen der in der Umwelt vorhandenen Chemikaliengemische zu beurteilen. Die bisherigen Forschungsergebnisse sind wohl erst die Spitze eines Eisberges, und es besteht dringender Handlungsbedarf, diese Forschung zu intensivieren.

*La pollution de l'environnement par des substances agissant sur les hormones pourrait être la cause de la recrudescence de certaines maladies et de perturbations du développement des organes sexuels, chez les humains et les animaux. L'influence de ces substances sur le fœtus semble particulièrement grande. Ces substances agissent, en partie en dessous de la limite de toxicité reconnue, selon de nouveaux mécanismes, et après une longue latence. Des méthodes de contrôle standardisées font encore défaut et il sera sans doute très difficile de juger de l'influence des composants chimiques actuels sur l'environnement. Les résultats des études ne montrent encore que la pointe de l'iceberg et il devient urgent d'intensifier la recherche.*

## Amphibien in Gefahr

Nicht nur der Mensch, auch Tiere und Pflanzen sind zunehmend verschiedensten Chemikalien ausgesetzt. Im Vordergrund stehen Pestizide, Herbizide und Industrie-Chemikalien, in zunehmendem Mass auch Arzneimittel und Kosmetika. Atrazin, ein in den USA und in Europa grossflächig verwendetes Herbizid, zeigt dabei bereits in niedrigen Konzentrationen von weniger als 0,1 ppb<sup>2</sup> eine verheerende Wirkung auf die Reproduktion verschiedener Froscharten. Die Tiere leiden unter einer verzögerten und unvollständigen Entwicklung der Gonaden und/oder unter testikulärer Oogenese [1]. Neben Habitatsverlusten, Klimaveränderung und Einwirkungen von UV-Licht vermögen Herbizide, Schwermetalle und andere Chemikalien die feine Haut dieser Tiere zu durchdringen und, vor allem während ihrer empfindlichen Entwicklungsstadien, zu schädigen. So ist laut neuesten Berichten des Global Amphibian Assessment (GAA) rund ein Drittel der Amphibienarten weltweit entweder ausgestorben oder vom Aussterben bedroht [2].

## Expositionsdaten für Mensch, Tiere und Pflanzen

Expositionsdaten sind wegen der hohen Komplexität der heute überall vorkommenden Gemische von Chemikalien rar. Diese gelangen mit dem gereinigten Abwasser aus den Kläranlagen in Fliessgewässer, können aber auch aus Böden ausgewaschen werden, wohin sie entweder über direkte Anwendung oder über weiträumige atmosphärische Substanzverfrachtungen gelangen.

Ob sich die Wirkungen einzelner dieser Chemikalien (rund 30 000–50 000, einige Quellen sprechen gar von 80 000 Substanzen) im Gemisch verändern, verringern oder addieren, weiss niemand. Die Forschung über Wirkungen von Substanzen im Gemisch ist zu einem sehr beachteten und intensiv bearbeiteten Gebiet der Toxikologie geworden, leider mit noch wenigen Daten. Substanzen werden weltweit einzeln reguliert, toxikologische Prüfmethode für Auswirkungen von chemischen Mischungen sind noch nicht greifbar.

Des Weiteren werden die heute geltenden Gesetze, Vorschriften und Verordnungen der Tatsache nicht gerecht, dass Fische, Schnecken, Amphibien und viele andere Tiere und Pflanzen neben verschiedensten Substanzen auch noch Arzneimitteln und Kosmetika ausgesetzt sind. Letztere sind aber einzig für

<sup>1</sup> Bericht vom Workshop B 11 am SGAM-Kongress vom 10.–12.11.05 in Luzern.

<sup>2</sup> Parts per billion = 1 Mikrogramm/kg.

den menschlichen Gebrauch konzipiert und nicht bezüglich ihrer Auswirkungen auf Wildtiere geprüft.

### **Synthetische Chemikalien: Tendenz zunehmend**

Die chemische Industrie produziert Zehntausende von Chemikalien, einige davon in Volumen von einigen Millionen Tonnen. Gemäss dem «White Paper», dem neuen Strategiepapier der EU für den Umgang mit Chemikalien, hat die globale Chemikalien-Produktion von einer Million Tonnen (1930) auf das heutige Produktionsvolumen von rund 400 Millionen Tonnen (2004) zugenommen. Seit 1970 haben die globalen Verkaufsmengen um das 9fache zugenommen, und das Wachstum der jährlichen Verkaufsraten beträgt rund 3%. Der Trend verheisst eine beträchtliche Zunahme von rund 85% über die nächsten 20 Jahre, wobei ein verstärkter Anstieg von Produktion und Konsum auch in Nicht-OECD-Ländern erwartet wird [3].

### **Hormonaktive Chemikalien**

Der Begriff steht für eine Gruppe von Chemikalien, die mit Hormonsystemen interagieren können. Hormone binden sich in den Zielzellen an spezifische Rezeptor-Eiweisse auf der Zelloberfläche oder im Innern der Zelle. So liegt der Sexualhormon-Steroidrezeptor im Zellkern, und die Bindung des Hormons an den Rezeptor löst eine Kaskade von biochemischen Prozessen aus. Bindet sich anstelle des Hormons ein (hormonaktiver) Fremdstoff an den Steroidrezeptor, so kontrolliert dieser Rezeptor-Fremdstoff-Komplex (anstelle des im Normalfall gebildeten Hormon-Rezeptor-Komplexes) über den Prozess der Transaktivierung die Neusynthese von Eiweissen. Zusätzlich zur Bindung an den Rezeptor können hormonaktive Chemikalien auch Synthese, Sekretion, Abbau und Transport von Hormonen verändern [4].

Hormonsysteme kontrollieren als übergeordnete Schaltkreise praktisch sämtliche Funktionen und Systeme im Organismus. Hormonaktive Chemikalien können sich daher auf die Gesundheit von Mensch und Tier negativ auswirken, indem sie die Funktionen von Hormonen verstärken, verhindern oder verändern. Während der Entwicklung spielen die Hormone noch zusätzlich eine determinierende Rolle in der Entstehung von Organen und Organfunktionen. Daher ist die Empfindlichkeit von Organismen während der Entwicklungs- und Wachstumsprozesse besonders hoch. Chemisch und funktionell

ganz unterschiedliche Chemikalien können hormonaktiv sein, wie z.B. *Pestizide* (Insektizide, Fungizide und Herbizide [vgl. Atrazin!]) oder *Industriechemikalien* (Bisphenol A, PCB's, Alkylphenole oder Flammenschutzmittel u.a.), aber auch *Kosmetika* wie *synthetische Parfümsubstanzen* oder *UV-Filter* und *Konservierungsmittel* (z.B. Parabene), *Arzneimittel* wie *Antikonzeptiva* und weitere Hormonpräparate sowie schliesslich *Verbrennungsprodukte* (Dioxine) und natürlich *Phytoestrogene* (Flavonoide usw.).

### **UV-Filter**

Publikationen über eine hormonelle Aktivität einiger UV-Filter erschienen erstmals 2001 [5]. Im Ganzen liegen für in Kosmetika verwendete Chemikalien (rund 10 000, die meisten EINECS-Substanzen, d.h. schlecht oder gar nicht getestete Altstoffe) praktisch keine publizierten Informationen über die Langzeit-Toxizität vor, insbesondere keine Reproduktionstoxizitäts-Studien, aufgrund deren das Risiko abgeschätzt werden könnte. Unsere Studien über die prä- und postnatale Entwicklungstoxizität der UV-Filter 4-Methylbenzyliden-camphor und des technisch genutzten UV-Filters 3-Benzyliden-camphor ermittelten im Rattenmodell ausgesprochen niedrige LOAEL-Werte<sup>3</sup> im Bereich von 0,24–0,7 mg/kg Körpergewicht.

Leider hat sich die Abklärung der Toxizität von Kosmetika und von chemischen Inhaltsstoffen in Kosmetika erheblich erschwert seit der Einführung der im Februar 2003 in Kraft getretenen Richtlinie 2003/15/EC des Europäischen Parlaments, die mit Ausnahme von tierfreien Alternativmethoden jegliche Toxizitätsprüfung von Kosmetika untersagt. Der Einsatz von Alternativmethoden, speziell von In-vitro-Methoden, ist zumindest nach heutigem Wissensstand für die Abklärung der Reproduktionstoxizität nicht geeignet.

Die Kosmetikproduktion ist aber im Aufwind. So betrug der Umsatz 2002 in den EU-Staaten sowie in Norwegen und der Schweiz mehr als 56 Milliarden Euro, Tendenz steigend.

War in den 1950er Jahren noch ein Sonnenschutzfaktor von 1 bis 2 in Gebrauch, stieg dieser in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts ständig an bis auf einen Wert von >60. Gemäss Vkos (Verordnung über kosmetische Mittel, 2002) sind rund 28 UV-Filter für den Sonnenschutz zugelassen. Dazu kommen aber noch über 100 sogenannte UV-Absorber, die meistens als technische UV-Filter in Plastik, Stoffen,

<sup>3</sup> LOAEL: lowest observed adverse effect level.

Teppichen, Kleidern usw. zugelassen, jedoch nicht deklariert sind. Auch diese Substanzen sind als EINECS-Substanzen toxikologisch nur minimal oder gar nicht abgeklärt. Viele Kosmetika enthalten UV-Filter nicht immer als Sonnen-, sondern als Produkteschutz.

### Doppelte Exposition

Bei weiteren Überlegungen zur Toxikologie von Kosmetika oder Sonnenschutzmitteln fällt auf, dass es für diese Substanzen *zwei Expositionswege* gibt. Eine gewisse Menge wird direkt über die Haut aufgenommen, der abgewaschene Teil der Sonnencreme gelangt jedoch in Abwasser und Kläranlage, wo persistente und schlecht abbaubare Kosmetika hängenbleiben. Wie bereits erwähnt, gelangen dann solche Chemikalien über den Ausfluss von Kläranlagen in Gewässer, wo sie von Fischen und anderen im Wasser lebenden Tieren aufgenommen und gespeichert (bioakkumuliert) werden, um schliesslich ins Nahrungsmittelnetz von Mensch und Tier zu gelangen. Moschusparfüme und UV-Filter sind heute bereits in vielen hoch gereinigten Lösungsmitteln, wie sie in der Analytik verwendet werden, als Verunreinigung vorhanden und erschweren den analytischen Prozess, indem vor der Messung ein Hintergrundwert für solche Substanzen ermittelt werden muss.

### Endstation Humanmilch

Synthetische Moschusduftstoffe werden regelmässig in der Milch stillender Frauen gefunden [6], auch einige UV-Filter wurden bereits in der Humanmilch nachgewiesen. Nach neuesten Studien in den USA, Dänemark und Finnland konnten auch ansehnliche Mengen von hormonaktiven Phthalaten in Frauenmilchen gemessen werden. Metaboliten dieser Verbindungen sind ebenfalls im Urin von Säuglingen nachgewiesen worden. Im Alter von 3 Monaten zeigte sich bei Buben eine deutliche Korrelation zwischen dem anogenitalen Abstand (AGD, anogenital distance, ein Mass für die perinatale Hormonexposition) und der Belastung der Kinder mit bestimmten Phthalaten [7]. Das Vorkommen dieser hormonaktiven Substanzen in der Milch ist auch ein Indiz für deren Vorhandensein im Fettgewebe der Mutter während der Schwangerschaft. Das heisst, dass unsere Kinder während der besonders sensitiven Entwicklungsphasen Substanzen mit hormoneller Wirksamkeit ausgesetzt sind, deren Wirkungspotential kaum im Detail abgeklärt ist. Belastung mit dieser Mischung von Phthalaten hingegen geht laut die-

ser Studie einher mit eindeutigen Veränderungen hormoneller Parameter beim exponierten Säugling.

### Informationen im Internet

Nationales Forschungsprogramm NFP 50: Nationales Forschungsprogramm zu hormonaktiven Substanzen («endocrine disruptors») – Exposition, Risiko und mögliche Massnahmen: [www.nrp50.ch](http://www.nrp50.ch)

Prager Deklaration Mai 2005 (The Prague Declaration on Endocrine Disruption) – Deklaration einer grossen Gruppe von europäischen Wissenschaftlern als Ausdruck der Besorgnis u.a. über zunehmende Reproduktionsstörungen bei Wildtieren und beim Menschen. Aktionsplan und Forschungsprioritäten:

[www.edenresearch.info/declaration.html](http://www.edenresearch.info/declaration.html)

Green Tox (Group for Reproductive, Endocrine and Environmental Toxicology, Member of the Center for Xenobiotic and Environmental Risk Research Zurich (XERR) – University of Zurich, ETH Zurich, EAWAG:

[www.greentox.org](http://www.greentox.org)

### Literatur

- Hayes T, Haston K, Tsui M, Hoang A, Haeffele C, Vonk A. Atrazine-induced hermaphroditism at 0.1 ppb in American leopard frogs (*Rana pipiens*): laboratory and field evidence. *Environm Health Perspect* 2003;111:568–75.
- Stuart SN, Chanson JS, Cox NA, Young BE, Rodrigues ASL, et al. Status and trends of amphibian declines and extinctions worldwide. *Science* 2004;306:1783–6.
- OECD. Environmental Outlook for the Chemicals Industry. 2001.
- Lichtensteiger W, Schlumpf M. Molekulare Wirkung und entwicklungsbiologische Bedeutung hormonaktiver Chemikalien. In: Schlumpf M, Lichtensteiger W, Hrsg. *Hormonaktive Chemikalien*. Bern: Hans Huber; 2000. S. 261–325.
- Schlumpf M, Cotton B, Conscience M, Haller V, Steinmann B, Lichtensteiger W. In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens. *Environm Health Perspect* 2001;109:239–44.
- Zehringer M. Künstliche Moschus-Duftstoffe in Kosmetika und in der Umwelt. In: Schlumpf M, Lichtensteiger W, Frei H, Hrsg. *Kosmetika, Wirkungen und Umweltverhalten von synthetischen Parfümstoffen und UV Filtern*. Zürich: Verlag Kind und Umwelt; 2003. S. 19–26.
- Swann SH, Main KMM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, et al., the Study for future family research team. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environm Health Perspect* 2005;113:1056–62.

PD Dr. med. Margret Schlumpf  
GREENTox  
Universität Zürich  
Winterthurerstrasse 190  
8057 Zürich  
[Margret.Schlumpf@access.unizh.ch](mailto:Margret.Schlumpf@access.unizh.ch)