



ENDOKRINOLOGIE

Störenfriede im Hormonhaushalt

Eine große Anzahl Umweltchemikalien beeinträchtigt das Gleichgewicht der Hormone in Organismen – nicht zuletzt auch bei Menschen. Forscher versuchen, die molekularen Wirkmechanismen solcher Fremd- oder Xenohormone zu verstehen, um medizinische und ökologische Schäden einzudämmen.

Von Marie Tohmé, Jean Pierre Cravedi und Vincent Laudet

Seit rund fünf Jahrzehnten bemerken Forscher in der Natur gravierende Anomalien der Geschlechtsorgane bei verschiedensten Tierarten. Zu den spektakulärsten Fällen gehörten in den 1990er Jahren Untersuchungen von Louis Guillette und seinen Kollegen von der University of Florida in Gainesville an Krokodilen. Ihnen war aufgefallen, dass die Anzahl der Alligatoren im Apopka-See,

dem größten des Bundesstaats, drastisch abnahm. Auffallend viele Männchen besaßen einen verkümmerten Penis. Auch an deren Hoden entdeckten sie oft Fehlbildungen.

Daraufhin prüfte das Team den Untergrund des Sees – und fand die Ursache: chlorhaltige Insektizide, die nach einem Chemieunfall ins Wasser gelangt waren. Die Sedimente enthielten DDE (Dichlordiphenyldichlorethylen), ein Abbau-



produkt von DDT (Dichlordiphenyltrichlorethan). Laboranalysen zeigten, dass das Blut der Krokodile tatsächlich 10- bis 20-mal so viel DDE aufwies wie das von Alligatoren in Nachbarseen. Die Eier enthielten, verglichen mit anderen im Umkreis, sogar ein Hundertfaches an chlorhaltigen Pestiziden.

Biologen wussten damals schon, dass bei Alligatoren derart hohe Giftstoffkonzentrationen in frühen Entwicklungsphasen unter anderem die Penisausbildung beeinträchtigen. Als ursächlichen Mechanismus für die Fehlbildungen vermuteten sie Wechselwirkungen der Umweltchemikalien mit dem Hormonhaushalt der heranreifenden Tiere. Auch dass DDE ähnlich wie manche Hormone wirkt, war bereits bekannt. So kann es wegen seiner Ähnlichkeit mit Östrogenen die Geschlechtsorgane verweiblichen. Zugleich hemmt der Stoff die Androgene, die für die Ausprägung der männlichen Merkmale sorgen, indem es sich an deren Erkennungsmoleküle anlagert und sie blockiert. Tatsächlich bildeten die Alligatormännchen vom Apopca-See auffallend wenig Testosteron.

Unter Fachleuten gilt DDE als ein »endokriner Disruptor«, als Störenfried im Hormonsystem. So bezeichnen Wissenschaftler heute eine Vielzahl ganz unterschiedlicher Moleküle in der Umwelt, die vom Körper aufgenommen werden und sich dort ähnlich wie Hormone verhalten. Teils imitieren sie natürliche Hormone, teils konkurrieren sie mit ihnen, etwa indem sie deren Zielmoleküle (Rezeptoren) blockieren. Die

Viele Pestizide haben hormonähnliche Eigenschaften. Selbst in geringen Mengen können sie Hormonfunktionen beeinträchtigen.

AUF EINEN BLICK

EIN PROBLEM VON NOCH UNBEKANNTER DIMENSION

1 Als »**endokrine Disruptoren**«, hormonelle Störer, werden diverse hormonähnliche – hauptsächlich synthetische – Chemikalien bezeichnet, von denen heute immer mehr in die Umwelt gelangen und über Wasser, Luft und Nahrungsmittel den **Hormonhaushalt von Tier und Mensch** beeinträchtigen können. Es handelt sich etwa um **Pestizide** oder **Zusätze in Plastik**, wie Weichmacher.

2 Die Störstoffe oder Xenohormone konkurrieren im Körper mit solchen Molekülen, die mit Hormonen wechselwirken, etwa den Transportproteinen von **Geschlechtshormonen**, oder mit deren Rezeptoren im Zellkern.

3 Im Blickpunkt von Forschern standen bisher vor allem die **Fortpflanzungsfunktionen**. Manche Wissenschaftler sehen aber auch Zusammenhänge mit einigen neueren Zivilisationserscheinungen wie **Fettleibigkeit** und **Altersdiabetes**.

Forscher versuchen aufzuklären, wie sich diese Substanzen im Körper verhalten und wie sie ihm schaden. Weil solche »Xenohormone« heute quasi allgegenwärtig sind und selbst der Mensch ihnen nicht entkommt, interessieren sich für sie inzwischen nicht nur Biologen und Mediziner, Umweltexperten und Gesundheitswissenschaftler, sondern zunehmend auch die Gesundheitsbehörden der industrialisierten Länder.

Zu Miss- und Fehlbildungen bei Tieren, die Umwelthormonen ausgesetzt waren, lassen sich sehr viele gut dokumentierte Beispiele anführen. Da wären etwa die im Meer lebenden Wellhornschnecken. Normalerweise bilden bei ihnen Männchen und Weibchen getrennte Geschlechter, doch nun treten Zwitterwesen auf: Manche Weibchen entwickeln männliche Attribute. Solche Fehlsteuerungen verzeichnen Forscher auch bei anderen Weichtieren, die im Wasser leben. Schuld sind Schiffsanstriche mit dem Antifoulingmittel TBT (Tributylzinnhydrid). Die mittlerweile (international seit 2003) für solche Zwecke verbotene Zinnverbindung verhindert, dass sich Tiere oder Algen am Schiffsrumpf festsetzen.

Erschreckende Schlagzeilen machten seit den 1960er Jahren die Raubvögel und auch räuberische Säuger, etwa Eisbären oder Robben. Sie vermehrten sich plötzlich nur noch wenig, und es traten allzu oft Fehlbildungen auf. Auch besaßen die Eier der Vögel zu dünne Schalen. Diese Tiere stehen an der Spitze der Nahrungskette und hatten dadurch offenbar zu viele Chemikalien im Körper angereichert, die ihren Hormonhaushalt aus dem Gleichgewicht brachten.

Vergiftete Umwelt durch Medikamente

Ein anderes bekanntes Beispiel kam in den 1990er Jahren aus Indien und Pakistan. In einigen Gegenden waren die Geierbestände innerhalb eines Jahrzehnts um 97 Prozent geschrumpft – und zwar dort, wo man den Vögeln Rinderkadaver überließ. Die Geier starben an Nierenversagen. Sie vertrugen das auch hier zu Lande bei Mensch und Tier eingesetzte Entzündungs- und Schmerzmittel Diclofenac nicht, das die Rinder erhalten hatten. Für Haustiere ist die Substanz in Indien heute verboten.

Diese Fälle zeigen die Vielfalt der Substanzen auf, die selbst in geringen Mengen Stoffwechsel- und Entwicklungsprozesse empfindlich stören können. Als endokrine Disruptoren gelten nicht nur verschiedene Pestizide aus der Landwirtschaft und deren Abbauprodukte, die in nennenswerten Mengen im Boden oder Wasser verbleiben. Auch mit dem Urin ausgeschiedene Medikamente gelangen in die Umwelt und können dort Schaden anrichten. Aufmerksamkeit erregten in letzter Zeit zudem Weichmacher in Kunststoffen, wie Bisphenol A und die Phtalate; ebenso Konservierungsmittel wie die Parabene in vielen Kosmetika; oder die früher in zahlreichen Industrieprodukten enthaltenen polychlorierten Biphenyle (PCBs), die seit zehn Jahren weltweit verboten sind, aber noch in den Gewässern und im Boden vorkommen; weiterhin die als Flammschutzmittel etwa in diversen Kunststoffen verwendeten polybromierten Diphenylether (PBDE)

Regelwerk im Zellkern

Natürliche Steroidhormone binden sich an Rezeptormoleküle (orange) im Zellkern. Synthetische hormonähnliche Stoffe tun das ebenfalls. Diese Kernrezeptoren gehören zu den Transkriptionsfaktoren. Sie lagern sich jeweils paarweise an einer bestimmten Stelle der DNA an (der Östrogenrezeptor an die Regulatorsequenz ERE) und kontrollieren die Aktivität ihrer Zielgene. Dockt ein Hormon (hellblau) an die Hormonbindungsdomäne des Rezeptors an, so verändert die Bindungstasche ihre Form. Vorher (a) konnten sich Korepressoren an den Rezeptor binden, die dafür sorgten, dass das Zielgen stumm blieb. Doch jetzt (b) können sich Koaktivatoren anlagern und die Genaktivierung ermöglichen.

sowie die hochgiftigen Dioxine und die polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe aus Verbrennungsprozessen.

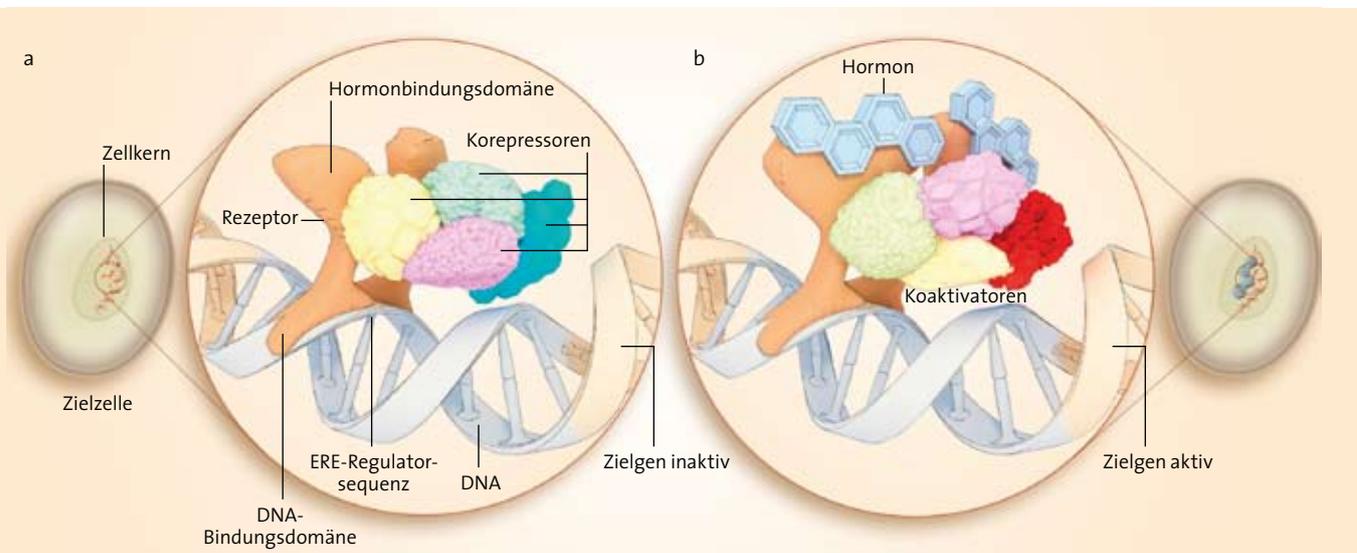
All diese Stoffe verbleiben nach ihrer Freisetzung in der Umwelt, oft jahrzehntelang. Werden sie von Tieren oder Menschen aufgenommen, verändern oder modulieren sie auf komplexe Weise die Bildung, Wirkung, den Transport und Abbau von Hormonen.

Der Begriff »endokrine Disruptoren« wurde 1991 bei einer Konferenz in Wingspread (Wisconsin, USA) eingeführt, auf der von Chemikalien verursachte Entwicklungsstörungen bei diversen Wildtieren zur Sprache kamen. Viele Forschergruppen suchen seither die genauen Zusammenhänge und Abläufe im Körper zu ergründen. Und auch die Gesetzgeber und internationalen Behörden beschäftigen sich zunehmend mit der Thematik.

Eine zentrale Erkenntnis war, dass bereits winzige Störungen im hormonellen Gleichgewicht auf den Organismus erhebliche Auswirkungen haben können, wobei sich solche Effekte manchmal erst lange nach dem Kontakt mit der Substanz zeigen. Diese Einsicht gewannen die Forscher zuerst durch zwei sehr unterschiedliche Beobachtungen.

Bei der ersten handelt es sich um eine enorme medizinische Tragödie. Seit etwa 1940 bis Mitte der 1970er Jahre erhielten einige Millionen Frauen zur Verhinderung von Fehl- und Frühgeburten den Wirkstoff Diethylstilbestrol. Dieses Molekül bindet sich an Rezeptoren des weiblichen Sexualhormons Östrogen. Erst nach Jahrzehnten wurden die verheerenden Nebenwirkungen des Kunsthormons für die Kinder bekannt.

So entwickeln sich oft die Geschlechtsorgane nicht normal. Als Erwachsene bekommen die Frauen auffallend häufig Vaginalkrebs, und viele der Männer sind steril. Dies trat allerdings nur dann auf, wenn die Mütter das Medikament zwischen der 6. und der 17. Schwangerschaftswoche bekommen



hatten – in der Zeit, in der sich die Geschlechtsorgane bilden. Wegen der schweren Schäden, die es verursacht, wurde das Präparat in den 1970er Jahren vom Markt genommen.

Auf leidvolle Weise hatte sich gezeigt: Substanzen, die natürliche Hormone imitieren, können irreversible Fehlbildungen der Fortpflanzungsorgane verursachen, wenn Kinder ihnen im Uterus ausgesetzt sind. Und es gibt bestimmte Entwicklungszeitfenster, in denen die Gefahr dafür sehr hoch ist. Das hormonelle System reagiert dann äußerst empfindlich auf jede noch so geringe hormonelle Anomalie, deren Auswirkungen sich klinisch oft erst Jahre später bemerkbar machen.

Hormonbad im Uterus

Die zweite aufschlussreiche Beobachtung hat auf den ersten Blick nichts mit Umwelthormonen zu tun. Forscher hatten bei Ratten und später auch bei Mäusen bemerkt, dass sich manche Weibchen eines Wurfs aggressiver und weniger mütterlich geben als andere. Sie ermittelten einen Zusammenhang mit der Lage der oft zehn oder zwölf Geschwister im Uterus: Weibchen, die zwischen zwei Brüdern heranwuchsen, verhielten sich am »männlichsten«, solche zwischen zwei Schwestern am »weiblichsten«. Durch die Nähe der Geschwister waren sie jeweils in unterschiedlichem Grad fremden männlichen Hormonen ausgesetzt gewesen. Das zeigte sich sogar schon bei den Neugeborenen an kleinen Unterschieden der äußeren Geschlechtsorgane (siehe SdW 5/2004, S. 38).

Im Verhältnis zu den vom Fötus selbst gebildeten Hormonkonzentrationen sind die von Geschwistern stammenden Mengen, mit denen er in Berührung kommt, geradezu winzig. Dennoch haben diese einen deutlichen und nachhaltigen Effekt auf Fortpflanzungsorgane und Psyche. Deswegen können Umweltchemikalien, die in einer kritischen Entwicklungsphase mit Hormonrezeptoren interagieren, sicher-

lich ebenfalls merklich in die Entwicklung eingreifen – und das sogar in geringer Dosis.

Um die Wirkweise von Stoffen aus der Umwelt, die Hormonfunktionen stören, zu verstehen, muss man zunächst das Verhalten der Hormone selbst betrachten – und hier besonders das der Geschlechtshormone. Die Östrogene (etwa Östradiol), Androgene (wie Testosteron) und Progesteron zählen zu den Steroidhormonen. Sie leiten sich vom Cholesterin ab, einem Bestandteil von Zellmembranen. Wir nehmen es zum Teil mit der Nahrung auf. Die Umwandlung von Cholesterin in aktive Hormone erfolgt durch eine Reihe komplexer enzymatischer Reaktionen.

Das geschieht bei den Sexualhormonen auch – aber nicht nur – in den Gonaden, also den Hoden und Eierstöcken. Besonders empfindlich gegenüber Störfaktoren sind dabei die letzten Schritte, die von einem inerten zu einem biologisch aktiven Hormon führen: einem Molekül, das sich an seinen spezifischen Rezeptor zu binden vermag. Auch kann ein aktives Hormon in ein anderes aktives umgewandelt werden – das dann einen anderen Rezeptor erkennt. Das Enzym Aromatase etwa baut Androgene in Östrogene um.

Die Enzyme der Steroidsynthese können für endokrine Disruptoren mögliche Angriffspunkte sein (siehe Kasten S. 71). Manche der Stoffe erkennen das so genannte aktive Zentrum des Enzymproteins: die Stelle, wo ein Hormon oder sein Vorläufer andockt und umgebaut wird. Wer diesen Platz fälschlicherweise einnimmt, stört die normale Hormonproduktion. Das hier zu Lande längst verbotene Unkrautvernichtungsmittel Atrazin beispielsweise wirkt verheerend, weil es die Produktion der Aromatase hochschraubt. Die Folge: zu viel Östrogen und verweiblichte Männchen.

Des Weiteren greifen manche Xenohormone in den Transport von Sexualhormonen vom Bildungsort in ihre teils entfernten Zielgewebe ein. Testosteron etwa entsteht im männ-

lichen Geschlecht hauptsächlich in den Hoden, wird aber unter anderem auch für das Muskelwachstum und im Gehirn benötigt. Weil die Steroidhormone nicht wasserlöslich sind, gelangen sie im Verbund mit Proteinen über das Blut an Ort und Stelle.

In den Zielgeweben müssen sie in die Zellkerne kommen, wo sie ihre Aufgaben erfüllen. Zunächst gilt es, die äußere Zellmembran zu passieren, dann den Weg durch das Zellplasma zurückzulegen. Bei all diesen Schritten helfen bestimmte Proteine. Die Transportmoleküle im Zellinnern bringen das Hormon allerdings nicht immer sofort zu seinem Rezeptor im Zellkern, sondern speichern es unter Umständen erst einmal, bis es gebraucht wird.

Die Hormonbindungsstellen all dieser Transportproteine sind oft wenig spezifisch und passen deshalb zu verschiedenen Steroidhormonen: Östrogenen, Androgenen oder auch anderen, etwa Steroiden der Nebennieren. Diese Ungenauigkeit ermöglicht es Umwelthormonen, ihre Wirkung zu entfalten.

Schaden durch Abbauprodukte manchmal noch größer

Vor einigen Jahren stellte sich heraus, dass PCBs (polychlorierte Biphenyle) der Schilddrüse schaden und damit der Hirnentwicklung. Sie sind ein gutes Beispiel für die vielfältigen Wirkweisen endokriner Disruptoren. Bei manchen Tieren konkurrieren PCBs mit den Schilddrüsenhormonen direkt um bestimmte Transportproteine im Blut. Der Mensch benutzt dafür allerdings andere Transporter, zu denen die PCBs weit weniger Affinität haben. Viel stärker machen ihm dafür Stoffwechselprodukte solcher Biphenyle zu schaffen. Überdies beeinträchtigen diese Metabolite nicht nur die Schilddrüsenfunktion, sondern stören auch die Östrogenfunktion, indem sie deren Rezeptoren aktivieren – was PCBs selbst nicht tun. Andere PCB-Metaboliten lagern sich an Bindungsstellen für Hormone der Nebennierenrinde.

Damit ist das Verhaltensrepertoire der Hormonstörenfriede allerdings längst nicht erschöpft. Der Organismus stellt auch verschiedene Enzyme bereit, um Hormone wieder abzubauen. Xenohormone können diese Systeme manipulieren. Ein verlangsamter Abbau führt aber zu einer höheren Hormonkonzentration oder zu verlängerter Hormonaktivität. Zum Beispiel hemmen manche PCB-Abkömmlinge Enzyme, die Östradiol entfernen. Der Östrogenspiegel steigt, und davon betroffene Tiere werden femininer.

Im Zellkern, ihrem Zielort, steuern die Steroidhormone die Aktivität bestimmter Gene – in der Regel indem sie die so genannte Transkription ankurbeln und so die Produktion der jeweiligen Proteine veranlassen (siehe Kasten S. 68/69). Und zwar docken sie an speziellen Transkriptionsfaktoren an, die an den Genen sitzen und deren Transkription überwachen und beeinflussen. Diese Proteinmoleküle zählen zu den so genannten Kernrezeptoren. Findet ein Hormon seinen Rezeptor, also das betreffende Protein an der DNA, so aktiviert dieses seine Zielgene. Ohne das Hormon bleiben diese

Transkriptionsfaktoren inaktiv oder hemmen ihre Zielgene manchmal sogar.

In dieser Weise kurbeln zum Beispiel Östrogene etwa bei Fischen, Amphibien und Vögeln während der Eiproduktion das Gen für Vitellogenin an, ein Dottervorläuferprotein. Bei Frauen regulieren Östrogene zahlreiche Gene in den Ovarien, im Gehirn und in der Brustdrüse.

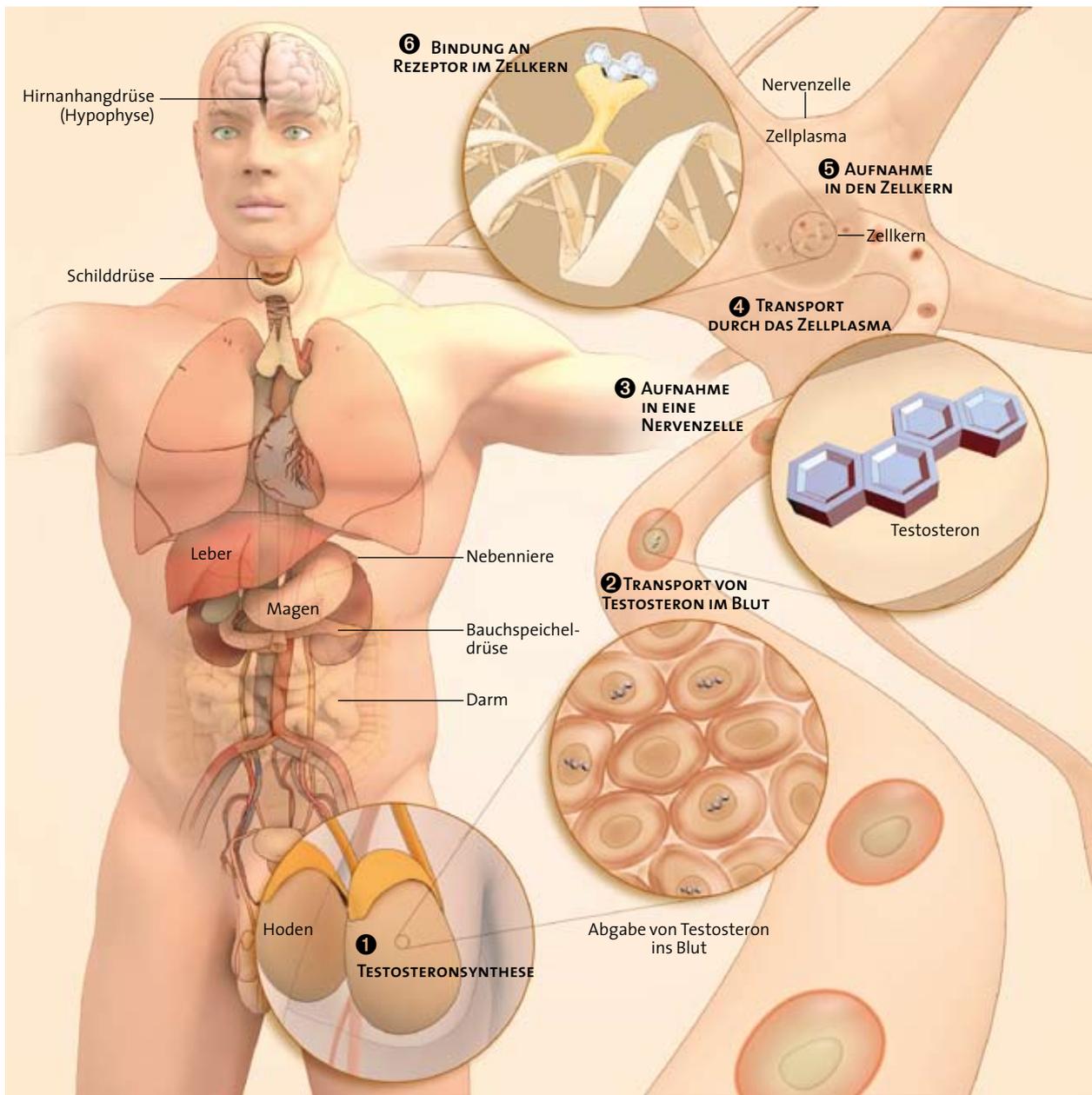
Die einzelnen Hormonrezeptoren im Zellkern besitzen jeweils einen besonderen Bereich, mit dem sie ihre spezifische DNA-Sequenz und somit ihre Zielgene erkennen (siehe Kasten S. 68/69). An einer anderen Stelle befindet sich die Bindungsstelle für das Hormon, also den Liganden. Auch diese Erkennung erfolgt zumindest für die körpereigenen Hormone streng spezifisch. Das Rezeptormolekül formt eine Tasche für das Hormon, deren wasserabweisendes Zentrum das Hormon festhalten kann. Durch die Bindung verändert der Rezeptor seine Gestalt (siehe Bilder S. 68/69 und S. 72). Die Taschen sehen bei jeder Rezeptorsorte etwas anders aus, passend zum jeweiligen Hormon.

Auch Xenohormone aus der Umwelt können mit den Hormonrezeptoren im Zellkern interagieren und wandeln die Rezeptorgestalt, wenn auch anders (siehe Bilder S. 72). Trotz der hohen Spezifität des Rezeptors gelangen diese Moleküle in die Bindungstasche und nehmen dort den Hormonplatz ein, denn Erstere sind nur darauf ausgelegt, die körpereigenen Botenstoffe zu unterscheiden. Die Fremdlinge binden sich zwar oft viel schwächer an den Rezeptor. So ist die Affinität von Bisphenol A zu einem Östrogenrezeptor 10 000-mal kleiner als die des natürlichen Hormons. Dennoch kann diese Substanz sich anlagern – nämlich dann, wenn das Hormon nicht oder nur in ganz geringer Menge vorkommt.

Für Östrogenrezeptoren sind solche Zusammenhänge genauer erforscht. Verglichen wurde die Struktur der Bindungstasche in Gegenwart des natürlichen Partners Östradiol sowie mehrerer Fremdstoffe: wie Diethylstilbestrol, dem Phytoöstrogen Genistein aus Soja oder dem bei Brustkrebs eingesetzten Östrogenhemmer Tamoxifen. Je nach Substanz nahm der Rezeptor nach der Bindung eine etwas andere Konfiguration ein. Teils erlaubte jene Form die Genaktivierung – Tamoxifen aber, ein recht großes Molekül, ließ keine normale Umgestaltung des Rezeptors zu und unterband damit erwartungsgemäß die Proteinproduktion.

Das Gesamtbild ist allerdings noch viel komplexer, denn zahlreiche weitere Proteine (Koaktivatoren) beeinflussen die Genaktivierung. Jedes Organ hat dabei sein eigenes Sortiment an Regulationsfaktoren, und entsprechend wirken die Hormone je nach Ort verschieden stark. Solche teils feinen Unterschiede versuchen Pharmakologen für die Entwicklung zielgenauer Medikamente zu nutzen. Mit derart komplizierten Steuerungen im Hintergrund erklärt sich auch das oft verblüffend differenzierte Verhalten der verschiedenen Umwelthormone, selbst wenn sie – wie im Fall von Bisphenol A und Genistein – an die gleichen Rezeptoren binden. Die einzelnen Xenohormone verteilen sich im Körper unterschiedlich, lagern sich an einen Rezeptor verschieden stark an und

Hier greifen Xenohormone an



ILLUSTRATION

Viele Hormone entstehen in endokrinen Drüsen: zum Beispiel in der Hypophyse, der Schilddrüse, den Eierstöcken und den Hoden. Doch auch verschiedene andere Gewebe produzieren Hormone: etwa Zellen von Bauchspeicheldrüse, Magen, Leber, Nebennieren, Darm. Über das Blut gelangen sie an ihre teils entfernten Zielorte, wo sie die Aktivität bestimmter Gene beeinflussen.

Das männliche Sexualhormon Testosteron beispielsweise wird hauptsächlich in den Hoden hergestellt (1) und unter anderem im Gehirn, in der Muskulatur und der Prostata

benötigt. Um etwa in Hirnneuronen wirken zu können, muss es zunächst von Proteinen im Blut dorthin mitgenommen werden (2). Ein anderes Transportprotein schleust es durch die Zellmembran der Nervenzelle (3), wieder andere Proteine schleppen es bis zum Zellkern (4) und bringen es hinein (5).

Dort, an der DNA, kann es sich an seine Rezeptoren binden (6) und so seine Wirkung auf Gene ausüben. All diese Stationen sind zugleich Schwachstellen, an denen Xenohormone angreifen können.

manipulieren ihn jedes auf seine Weise – kurz, sie erzeugen oft ganz spezielle Effekte.

Damit nicht genug: Solche Fremdhormone passen oft nicht nur zu einem, sondern zu mehreren verschiedenen Rezeptoren. Im europäischen Forschungsnetz Cascade ergründen wir und andere inzwischen auch dieses Phänomen.

Das menschliche Genom hält für die unterschiedlichen Rezeptoren im Zellkern 48 Gene bereit, darunter die für Steroid- und Schilddrüsenhormone, aber ebenfalls für Abkömmlinge von Fettsäuren. Einige Kernrezeptoren in Leberzellen erkennen körperfremde Gifte und veranlassen deren Abbau. Das können auch Xenobiotika sein, also Stoffe wie etwa Medikamente, die an sich nicht in der Natur vorkommen. Anscheinend interagieren diese Leberrezeptoren manchmal mit anderen Kernrezeptoren, wenn sie Umwelthormone erwischen – mit gefährlichen Folgen.

Feind im Plastik

Ein Stoff mit vielseitiger Affinität ist Bisphenol A (siehe Grafik rechts). Es bindet nicht nur schwach an die Östrogenrezeptoren ER-alpha und ER-beta, sondern erkennt auch – mit weniger als einem Tausendstel der Bindungsstärke der natürlichen Hormone – den Androgenrezeptor (AR), den es blockiert. Erst kürzlich stellte sich heraus, dass Bisphenol A sich außerdem an den Rezeptor ERR-gamma anlagert, und zwar mit einer Affinität, die fast so hoch ist wie üblicherweise für Hormone.

Die normale Funktion dieses Rezeptors, der den Östrogenrezeptoren ähnelt, kennen wir noch nicht, denn im Körper scheint es kein Hormon für ihn zu geben. ERR-gamma hat allerdings viele gemeinsame Zielgene mit den Östrogenrezeptoren.

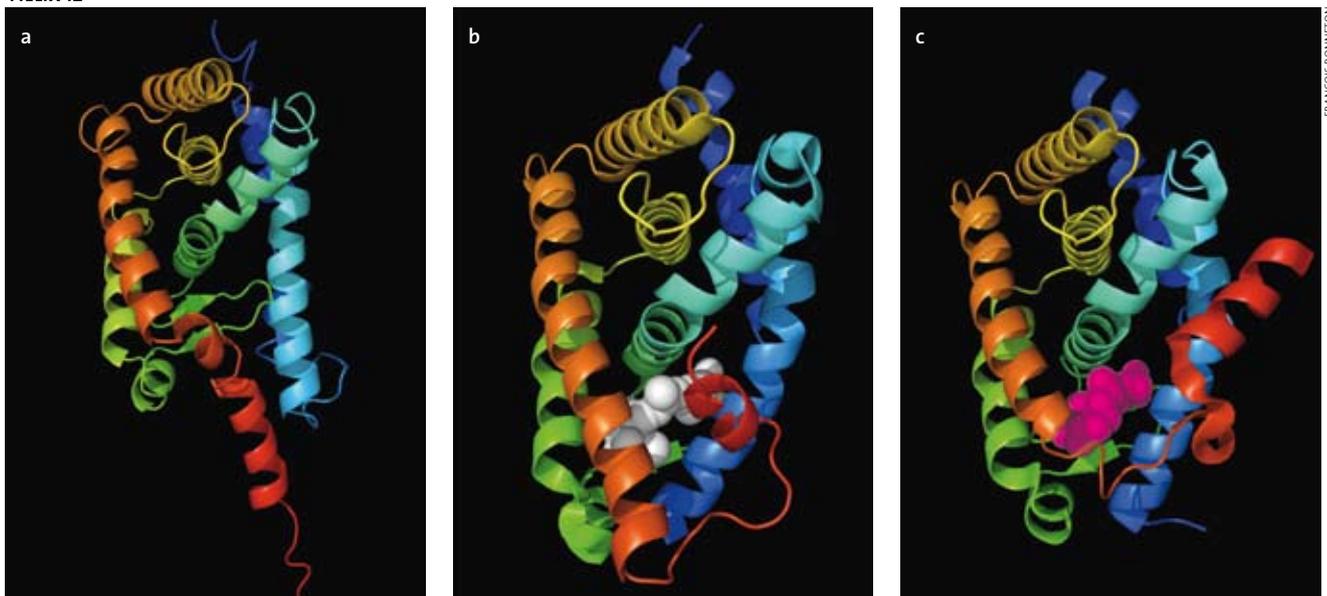
toren ER-alpha und ER-beta. Das könnte manche der starken Auswirkungen von Bisphenol A erklären helfen, die Forscher wegen dessen schwacher Affinität zu den Östrogenrezeptoren bisher nicht verstanden.

Ferner besteht der Verdacht, dass sich Bisphenol A oder seine Abkömmlinge (etwa Tetrabrombisphenol A) bei den Schilddrüsenhormonen einmischen – wie genau, ist noch unklar, denn diese Hormonrezeptoren erkennt Bisphenol A nicht. Einige weitere bisher entdeckte Wirkorte zeigt der Kasten auf S. 73. Solche Listen ließen sich für viele Hormonstoffe aufstellen. Nach heutiger Kenntnis beheligt so mancher endokrine Disruptor den Stoffwechsel gleich an mehreren Stellen.

Bestätigt werden muss noch der kürzlich von Medizinern und Entwicklungsbiologen anhand einer Reihe von Indizien und Studien dargelegte Verdacht, dass die zunehmenden Allergien und die sich ausbreitende Fettsucht in den Industrieländern teils mit solchen Umwelthormonen zusammenhängen könnten. Sicherlich trägt zu Übergewicht auch die moderne Lebensweise bei, und genetische Faktoren dürften mitspielen. Aber beispielsweise vermutet der Entwicklungsforscher Bruce Blumberg von der University of California in Irvine aus guten Gründen, dass Xenohormone den Fettstoffwechsel verändern und so das Risiko für eine Gewichtszunahme steigern, wenn sie Rezeptoren im Zellkern manipulieren.

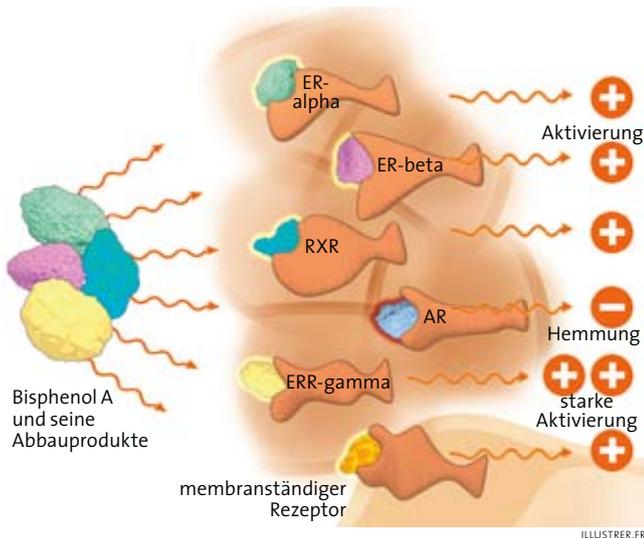
Die zahlreichen bisher entdeckten Wirkmechanismen von Umwelthormonen zeigen deutlich: Solche Substanzen vermögen im Hormonhaushalt und überhaupt im physiologischen Geschehen selbst in geringer Konzentration Schaden anzurichten. Ihnen wirklich auf die Schliche zu kom-

HELIX 12



Die Hormonbindungsdomäne des Östrogenrezeptors ist hier in verschiedenfarbigen spiralig gerollten Bändern wiedergegeben. Die Bänder stellen Aminosäureketten der Bindungstasche im Rezeptorprotein dar, darunter die Helix 12 (rotes Band). Die Domäne kann mehrere verschiedene Konformationen annehmen. In

Abwesenheit des Hormons ragt Helix 12 hervor (a). Wenn sich ein Hormonmolekül (weiß) einfindet und andockt, legt Helix 12 sich in die Vertiefung der Tasche (b). Auch manche Xenohormone (lilarot) können den Platz einnehmen (c), verhindern unter Umständen aber, wenn das Molekül zu groß ist, dass sich die Tasche schließt.



Bisphenol A oder seine Abbauprodukte binden sich im Körper an verschiedene Rezeptoren: mit leichter Affinität an die Östrogenrezeptoren ER-alpha und ER-beta; stark an ERR-gamma, dessen Funktion noch unbekannt ist; zudem an den Androgenrezeptor (AR); den Kernrezeptor für Vitamin A RXR; und an verschiedene membranständige Rezeptoren. Es dürfte darüber hinaus noch weitere Zielstrukturen geben.

bei beruflicher Exposition. So wurden in den Jahren von 1970 bis 1990 auf den Bananenplantagen von Costa Rica und Nicaragua über 11 000 Arbeiter durch das Antiwurmgift Dibromchlorphenol unfruchtbar, weil es die Qualität und Anzahl der Spermien verringerte. Mittelamerikanische Bananenproduzenten setzten auch das heute verbotene Insektizid Chlordacon ein, das östrogenartig wirkt. Damit vergiftete Arbeiter bildeten weniger und schlechter bewegliche Spermien.

Diese Fälle sollten uns zusammen mit unserem Wissen über die biochemischen Mechanismen der Xenohormone zu großer Vorsicht mahnen – so lange, bis wir die Effekte und möglichen Schädigungen der einzelnen Stoffe genauer kennen. ~

men, ist allerdings nicht leicht, zumal Tier und Mensch gewöhnlich vielen Schadstoffen gleichzeitig ausgesetzt sind.

Ein Beispiel sind Abwässer aus Kläranlagen. Sie können bei Fischen eine Geschlechtsumwandlung bewirken oder Männchen fälschlicherweise dazu anregen, das Eidottervorläuferprotein Vitellogenin zu bilden. Je näher an der Einleitungsstelle die Fische leben, desto stärker zeigt sich dies. Zur Feminisierung dürfte eine Palette von Stoffen beitragen: darunter natürliche menschliche Hormone; synthetisch hergestellte Hormone zur Empfängnisverhütung, für Hormonersatz- oder Krebstherapien; vielerlei Abfallprodukte der Industrie; diverse Haushaltschemikalien, etwa die Alkylphenole unter anderem aus Reinigungsmitteln oder Klebstoffen; auch landwirtschaftliche Pestizide; oder Phytoöstrogene wie das cholesterinähnliche Sitosterin aus Pflanzenölen. Was und wie viel bei den Fischen die einzelne Substanz verschuldet, lässt sich nur mit aufwändigen Analysen ergründen.

Am Menschen eine Kausalbeziehung zwischen einer einzelnen Umweltchemikalie und einer Schädigung zu erkennen, ist fast noch schwerer, denn man muss dazu die individuelle Lebensführung genauso mit einbeziehen wie etwa genetische Hintergründe oder allgemein Kontakte zu bestimmten Stoffen. Laborergebnisse an Tieren sind nicht einfach übertragbar. So leben die meisten für Tests verwendeten Tiere – ob Nager, Fische oder Amphibien – nur ein paar Jahre, und ihre Hormonsysteme funktionieren teils im Einzelnen etwas anders als das menschliche. Was besagen die Befunde an einer Maus, die zwei Jahre lang Bisphenol A verabreicht bekommt, wenn man das Ergebnis auf eine Frau überträgt, die dem mehr als 30 Jahre lang ausgesetzt war, vielleicht auch noch die Pille oder andere Medikamente nimmt, und Kinder geboren hat?

Heute gilt als gesichert, dass die endokrinen Disruptoren vielen Tierarten schaden. Die Gefahr für den Menschen wird bisher kontrovers diskutiert. Vielfach fehlt es hier noch an zwingenden wissenschaftlichen Belegen. Allerdings gibt es außer dem oben beschriebenen Fall Diethylstilbestrol noch weitere überzeugende Beispiele für gravierende Hormonfunktionsstörungen durch Umweltchemikalien – und zwar

DIE AUTOREN



Die Autoren arbeiten an den französischen nationalen Instituten für agronomische Forschung – INRA: **Marie**

Tohmé (links) und **Vincent Laudet** (Mitte) sind an der Université Claude Bernard Lyon 1 am Institut de Genomique Fonctionnelle (CNRS UMR 5242, INRA). **Jean-Pierre Cravedi** leitet in Toulouse die Forschungseinheit für Xenobiotika (UMR 1098 INRA, ENV).

QUELLEN

- Cravedi J.-P. et al.:** Le Concept de Perturbation Endocrinienne et la Santé Humaine. In: Médecine/Sciences 23, S. 198 – 204, 2007
- Swedenborg, E. et al.:** Endocrine Disruptive Chemicals: Mechanisms of Action and Involvement in Metabolic Disorders. Review in: Journal of Molecular Endocrinology 43, S. 1–10, 2009
- Tabb, M. M., Blumberg, B.:** New Modes of Action for Endocrine-Disrupting Chemicals. In: Molecular Endocrinology 20, S. 475–482, 2006

LITERATURTIPP

Colborn, T. et al.: Die bedrohte Zukunft. Gefährden wir unsere Fruchtbarkeit und Überlebensfähigkeit? Droemer Knauer, München 1996
Das Buch (englischer Originaltitel »Our stolen Future«) brachte das Thema in den 1990er Jahren besonders in Amerika in die Schlagzeilen.

WEBLINK

Diesen Artikel sowie weiterführende Informationen finden Sie im Internet: www.spektrum.de/artikel/1116471