

# Endokrine Disruptoren im Kindesalter

Thérèse Bouthors<sup>1</sup>, Michael Hauschild<sup>1</sup>, Lausanne

Übersetzung: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

## Einführung

Mehrere – natürliche oder chemische – exogene Wirkstoffe werden verdächtigt, mit unserem Hormonsystem zu interferieren, weshalb sie «endokrine Disruptoren» (ED) oder hormonaktive Substanzen genannt werden. Es wurden beim Tier Auswirkungen selbst bei Belastung mit schwachen Dosen beobachtet. Obwohl beim Menschen Folgen einer Exposition gegenüber hohen ED-Dosen nachgewiesen wurden, sind die Auswirkungen geringer in der Umwelt (Luft, Trinkwasser, Nahrung usw.) vorhandener Dosen unklar. Zweck dieses Artikels ist es, eine Übersicht über die wissenschaftliche Literatur zu diesem Thema zu geben.

## Endokrine Disruptoren

### Definition

ED werden definiert als exogenes Agens, das mit Synthese, Sekretion, Transport, Stoffwechsel, Bindung oder Ausscheidung der für die Homöostase, Fortpflanzung und Entwicklungsprozesse verantwortlichen natürlichen Hormone interferiert<sup>1),2)</sup>.

Gewisse Disruptoren sind natürliche Moleküle wie z. B. in gewissen Pflanzen vorkommende Phytohormone, andere sind Syntheseprodukte, englisch «Endocrine-Disrupting Chemicals» (EDC) genannt.

### Klassifizierung

Phytohormone können aufgrund ihrer hormonalen Aktion in Phyto-Östrogene und Phyto-Androgene eingeteilt werden (*Tabelle 1*).

Die EDC können in verschiedene Gruppen eingeteilt werden<sup>3)</sup> (*Tabelle 2*).

### Überwachungs-, Regulations- und Informationssysteme für EDC

Es gibt mehrere Regulationsorgane für chemische Substanzen.

Einerseits dokumentiert die European Chemical Agency (ECHA) (<https://echa.europa.eu>) die Wirkungen jeder Substanz; eine Zusammenfassung ist in Form von «Infocards» erhältlich ([https://echa.europa.eu/documents/10162/22177693/what\\_is\\_an\\_infocard\\_en.pdf/4960b3a4-a84f-461d-926c-b4a683b2f98f](https://echa.europa.eu/documents/10162/22177693/what_is_an_infocard_en.pdf/4960b3a4-a84f-461d-926c-b4a683b2f98f)). Dazu werden Codes und Piktogramme definiert, die Grad und Art des Risikos angeben, insbesondere die Fertilität betreffend.

Andererseits ist das Bundesamt für Gesundheit (BAG) ebenfalls eine Informationsstelle für EDCs. Informationen zu gewissen chemischen Produkten findet man auf der Webseite <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/themen/mensch-gesundheit/chemikalien.html>.

Und schliesslich evaluieren die Agentur für Umweltschutz der Vereinigten Staaten (EPA) (<https://www.epa.gov/endocrine-disruption/endocrine-disruptor-screening-program-tier-1-screening-determinations-and>) und Nichtregierungsorganisationen wie SIN-List ([www.sinlist.org](http://www.sinlist.org)) konkret das Risiko, dass ein

Produkt als ED betrachtet werden muss. Der Beweisgrad der Wirkung chemischer Substanzen auf das endokrine System ist jedoch noch ungenügend, um gute Anwendungsempfehlungen festzulegen. Ein neues System (*SYRINA, Systematic Review and Integrated Assessment*) wurde kürzlich vorgeschlagen, um eine solide und transparente Literatur zu den EDCs zu schaffen und als Orientierungshilfe bei gesundheitspolitischen Entscheidungen zu dienen.

### Endokrine Systeme, endokrine Disruptoren, Periode der ersten 1000 Tage

Das menschliche endokrine System ist für die Kontrolle einer grossen Anzahl Prozesse verantwortlich, von der Zelldifferenzierung im Verlaufe der Embryonalentwicklung bis hin zur lebenslangen Regulierung von Entwicklung, Wachstum und Funktionsweise der meisten Gewebe und Organe.

Die heutigen Kenntnisse legen nahe, dass der Zeitabschnitt der embryonalen, fötalen und frühen postnatalen Entwicklung (sogenannte Periode der 1000 Tage) am empfindlichsten gegenüber dem Einfluss von ED ist. Mehrere endokrine Wirkungssachsen beeinflussen zu bestimmten Zeitpunkten die Bildung und Organisation von Organsystemen und der Nervenzellen. Disruptoren, die während den ersten 1000 Lebenstagen wirken, könnten die epigenetische Programmierung beeinflussen und so langfristige Auswirkungen haben<sup>1)</sup>. Eine Hypothyreose wird somit verhängnisvolle Auswirkungen auf die Entwicklung des Organismus haben, mit dem Risiko geistiger Retardierung, wenn sie während den ersten Lebensmonaten auftritt. In Bezug auf die Fertilität ist der Zeitabschnitt der Exposition für die Auswirkung von Produkten, die mit den Östrogen- oder Androgenrezeptoren interfe-

	Phytoöstrogene	Phytoandrogene
Gruppe	Isoflavone, Lignane	Quassinoide, Squalenderivate
Wirkung	Östradiolähnlich, Interaktion mit Östrogenrezeptoren	Testosteronähnlich, Interaktion mit Androgenrezeptoren
Beispiele natürlichen Vorkommens	Nüsse, Soja, grüne Bohnen, Leinsamen etc.	Eurycoma longifolia (Tongkat Ali), in Malaysia und Indonesien vorkommende Pflanze <sup>2)</sup>
Empfehlungen	Sojapräparate für Kinder bis zum Alter von 3 Jahren vermeiden	Beweisgrad für praktische Empfehlungen ungenügend, <a href="https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-1132/eurycoma-longifolia">https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-1132/eurycoma-longifolia</a>

**Tabelle 1:** Vereinfachte Klassifizierung der Phytohormone

<sup>1</sup> Unité d'endocrinologie, diabétologie et obésité pédiatrique, Service de Pédiatrie, Département femme-mère-enfant, CHUV, Lausanne

Gruppe	Polychlorierte Biphenyle (PCB)	Organochlор-pestizide	Bromierte Flammschutzmittel (BFR)	Dioxine	Per- und Polyfluoroalkyle (PFAS)	Bisphenole	Phthalate
<b>Beispiel</b>	3,3',4,4',5-Pentachlorobiphenyl (PCB-126)	DDT	PBDE, HBCDD, TBBPA, Phenole und PBBS	TCDD	PFOS	BPA	DHEP
<b>Beschreibung/ Eigenschaften</b>	Säure-, Basen und Hitzeresistent >200 Komponenten	Insektizidwirkung Ausgesprochen lipophil	Bei hohen Temperaturen Hemmung chemischer Verbrennung. Einige sind lipophil	Über 400 chemische Dioxin- und verwandte Komponenten	Einige sind resistent gegenüber Abbau in der Umwelt	Gruppe chemischer Produkte bestehend aus 2 Phenolen und einer Kohlenstoffbrücke oder weitere chemische Strukturen	Phthaläureester
<b>Persistenz in der Umwelt</b>	Die meisten sind lipophil	Die meisten sind sehr langlebig.	Einige sind sehr langlebig.	Einige sind sehr langlebig;	Einige sind extrem langlebig	Nicht langlebig	Nicht langlebig
<b>Halbwertszeit im Menschen</b>	Sehr lang (Monate bis Jahre)	Sehr lang (Monate bis Jahre)	Sehr lang (Monate bis Jahre)	Sehr lang (Monate bis Jahre)	Sehr lang (Monate bis Jahre)	Kurz (Stunden bis Tage)	
<b>Verwendung</b>	Elektronik, Oberflächenverkleidung, Tinten, Haftmittel, feuerfeste Materialien und Farben	Pestizide in der Landwirtschaft (historisch, gegen Typhus- und Malariaübertragende Insekten verwendet)	Plastik, Verwendung für Textilien, Elektronik, Kleidung, Gebäudeisolation, Möbel	Werden nicht mehr verwendet, entstehen jedoch bei der Herstellung von Herbiziden.	Nahrungsmittelverpackungen, nichthaftende Küchenuntensilien, wasserdichte Bekleidung, Reinigungsmittel, Malifarben, Lacke, Kitt, Feuerlöschschäume, Kosmetika	Plastikproduktion (v.a. Polycarbonate und als Plastikhärtner), DVD, Zahnpflegeprodukte, Frühstücksdosen, Elektronik, Baumaterialien, Schutzhülle von Getränkedosen, Auskleidungen von Wasserkleidungen, Thermoplast	Weichmacher in der Plastikproduktion, Kosmetika, Pillen, medizinische Schläuche, Zusatzstoffe in Nahrungsmitteln, Haftstoffe, Malfarben, Verpackungen, Spielsachen, Reinigungsmittel
<b>Exposition</b>	Akkumulation in der Nahrungskette (fettreiche Nahrungsmittel wie Milchprodukte, Fleisch, Fisch)		Akkumulation in der Nahrungskette (Boden, fettreiche Nahrungsmittel wie Milchprodukte, Fleisch, Meeresfrüchte)	Meeresfrüchte, Konsum von Wasser und Nahrungsmitteln, die mit entsprechenden Materialien in Kontakt waren	Meeresfrüchte, Konsum von Wasser und Nahrungsmitteln, die mit entsprechenden Materialien in Kontakt waren	Ubiquitär	Ubiquitär
<b>Produktion/ Regulation</b>	In die USA seit 1979 und durch die Konvention von Stockholm über die langlebigen organischen Schadstoffe 2001 verboten	DDT ist in den USA und anderen Ländern seit 1973 verboten.	Durch das Stockholmer Übereinkommen über persistente organische Schadstoffe geregelte	Europäische Richtlinie zur Einschränkung von Vertrieb und Verwendung der PFOs und verwandter Substanzen	Umstrittene Richtlinie zur Einschränkung von Vertrieb und Verwendung der PFOs und verwandter Substanzen	Gewisse Länder untersagen die Verwendung von Phthalaten für die Herstellung von Kinderspielzeug; jährlich werden 5 Millionen Tonnen Phthalate hergestellt.	Umstrittene Regulation. BPA ist für die Herstellung von Säuglingssschalen in der Europäischen Union verboten. 2017 Produktion von 5,4 Millionen Tonnen BPA.
<b>Endokrine Wirkung/ Toxizität</b>	Beunruhigend wegen ihrer Dauerhaftigkeit in der Umwelt	Der Gebrauch gewisser BFR ist in der Europäischen Union verboten.	In von Malaria betroffenen Ländern weiterhin verwendet.	Hormonale Veränderungen (Steroide, Schilddrüsenystem, teratogen, karzinogen, neurotoxisch)	Beweis, dass gewisse PFAS als Disruptoren der Schilddrüsenachse wirken. Interaktion mit PPAR	Interaktion mit OR, AR und ThR	Interaktion des DEHP und MEHP-Metaboliten mit PPAR

Tabelle 2: Vereinfachte Klassifizierung der EDC nach Lind et al.<sup>3)</sup> (<https://doi.org/10.1007/s00125-018-4621-3>)

## Abkürzungen

AR: Androgenrezeptor, BFM: Bromierte Flammenschutzmittel, OR: Östrogenrezeptor, PCB: Polychlorierte Biphenyle, HBCDD: Hexabromozoklodekane, MEHP: Mono-Ethylhexylphthalate, PBB: Polybromiertes Bisphenol, PBDE: Polybromierte Diphenyläther, PPAR: Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren, ThR: Schilddrüsenhormonrezeptor

rieren, entscheidend. Dies ist dadurch bedingt, dass sich das Reproduktionssystem intrauterin und im Verlaufe von Minipubertät und Pubertät sequentiell entwickelt. So kann sich ein und dieselbe Substanz, je nach Zeitpunkt der Exposition, auf die sexuelle Differenzierung, den Beginn oder den Verlauf der Pubertät oder auf die Fertilität auswirken<sup>2)</sup>.

## Endokrine Disruptoren und Gesundheit

### Endokrine Störungen (Abbildung 1)

#### Störungen der Schilddrüsenfunktion

Die Schilddrüse gibt Schilddrüsenhormone als Antwort auf die Sekretion von Thyreostimulin (TSH) durch die Hypophyse frei, das seinerseits als Antwort auf die Stimulation durch thyreotropes Hormon (TRH) aus dem Hypothalamus sezerniert wird. Die Schilddrüsenhormone T4 und T3 üben anschliessend ein negatives Feedback auf die TSH- und TRH-Sekretion in Hypophyse bzw. Hypothalamus aus. Jede Regulationsstufe kann durch ED gestört werden, durch Einwirken auf die Schilddrüse, auf Bindungsproteine, auf den peripheren Stoffwechsel oder auf die Clearance der aktiven Hormone. So können z. B. polychlorierte Dibenz-p-Dioxine (zur Familie der Dioxine gehörende trizyklische polychlorierte aromatische Kohlenwasserstoffe) und Pestizide möglicherweise mit dem Transport von Schilddrüsenhormonen interferieren. BPA und andere Phenole, wie auch Phthalate, wirken möglicherweise auf die Schilddrüsenrezeptoren ein. Bisphenol A (BPA) stört die Schilddrüsenfunktion auch durch Erhöhung des T3-Spiegels und Senkung des T4- und TSH-Spiegels. Longitudinalstudien bei Schwestern haben ergeben, dass der Spiegel von Phthalatmetaboliten im Urin mit einer Abnahme von TSH und Zunahme von T4 korreliert<sup>5)</sup>. Wirkstoffe wie Perchlorat (ein Konkurrent des Jods im Transport von Jod zur Schilddrüse, in Düngemitteln verwendet) und Thiozyanate (Inhibitor des Jodtransportes, in der Chemieindustrie verwendet und natürlicherweise in gewissen Nahrungsmitteln vorhanden) wurden mit verminderten Spiegeln von freiem T4 bei Jugendlichen in Verbindung gebracht<sup>6)</sup>.

Es bestehen jedoch physiologischerweise bedeutende individuelle Unterschiede der

TSH- und peripheren Schilddrüsenhormonspiegel, insbesondere bei Neugeborenen und Schwangeren. Kleine ED-bedingte Unterschiede sind deshalb schwer nachzuweisen<sup>7)</sup>.

#### Störungen der Pubertät

Die Art und Weise wie ED auf die frühe sexuelle Differenzierung oder die Pubertätsentwicklung wirken, ist geschlechtsabhängig, insbesondere auf Grund der sehr unterschiedlichen Hormonprofile. Wir wissen zum Beispiel, dass die sogenannte idiopathische Pubertas praecox beim Mädchen häufig, beim Knaben hingegen selten ist, während für die Pubertas tarda das umgekehrte Verhältnis beobachtet wird<sup>2),8),9)</sup>.

#### Pubertätsstörungen beim Mädchen

Seit Ende des 19. Jahrhunderts hat das mittlere Menarchealter in der allgemeinen Bevölkerung um einige Monate abgenommen (mit einer Stabilisierung in den letzten Jahren); diese Entwicklung geht mit einem frühzeitigen Auftreten der sekundären Geschlechtsmerkmale einher (die Thelarche tritt ein Jahr früher auf). Die Entwicklung der Brustdrüse beginnt nunmehr bei jüngeren Mädchen und die Inzidenz der verfrühten Pubertät scheint zuzunehmen. Obwohl genetische Faktoren und die Zunahme der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas wahrscheinlich z. T. für diese Veränderungen verantwortlich sind, sollte der Einfluss von Umweltfaktoren, wie die Exposition an ED, untersucht werden<sup>9)-11)</sup>. Der unterschiedliche Verlauf von Thelarche (ein Jahr verfrüht) und Menarche (einige Monate verfrüht) verlängert die Dauer der Pubertät. Dies könnte auf eine periphere Wirkung vom Östrogentyp ohne gleichzeitige Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse hinweisen.

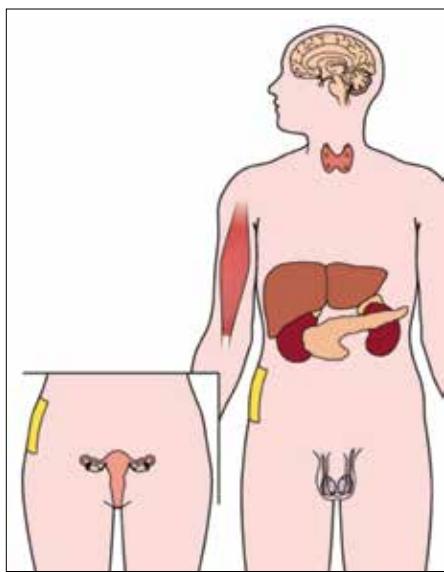
Zu den bestuntersuchten ED gehören die Phytoöstrogene, insbesondere die Isoflavone. Studien bei Nagetieren haben gezeigt, dass die orale oder subkutane Verabreichung von Isoflavonen während der Tragzeit eine verfrühte Vaginalöffnung (entspricht einer verfrühten Menarche), unregelmässige Ovarialzyklen und gestörte GnRH-Sekretion verursachen kann<sup>12),13)</sup>. Eine kürzlich an einer Kohorte von 367 Mutter-Tochter-Paaren

durchgeföhrte Studie (*Avon Longitudinal Study of Parents and Children, ASLPC*) weist darauf hin, dass beim Menschen die intrauterine Exposition an Phytoöstrogene mit einem verfrühten Auftreten der Menarche assoziiert werden kann, allerdings in Abhängigkeit vom Phytoöstrogentyp<sup>14)</sup>.

Bezüglich isolierter frühzeitiger Thelarche wurde in einer Studie bei Mädchen, die perinatal EDCs ausgesetzt waren, eine erhöhte Östrogen-Bioaktivität beobachtet<sup>15)</sup>. Resultate anderer klinischer Studien konnten dies jedoch nicht bestätigen, da das «Timing» der Pubertät durch zahlreiche Umweltfaktoren beeinflusst war. Eine weitere aktuelle Studie hat den Einfluss der perinatalen Exposition gegenüber Bisphenol S (BPS) bei Mäusen untersucht. Die Schlussfolgerung war einerseits, dass die sich in Entwicklung befindende Brustdrüse gegenüber schwachen Dosen mehrerer Xeno-Östrogene empfindlich ist, mit Auswirkungen, die sich nach der Pubertät, lange nach der Exposition, bemerkbar machen. Andererseits sind diese Auswirkungen abhängig von der Entwicklungsphase, während welcher das Versuchstier exponiert war. Schliesslich ergab diese Studie, dass BPS beim Versuchstier dauerhafte Auswirkungen auf die Brustdrüse hat und das Brustkrebsrisiko erhöht ist<sup>16)</sup>. Es wäre jedoch verfrüht, direkte Rückschlüsse auf den Menschen zu ziehen. Im übrigen haben Buck und Cooney schon 2007 das Postulat geäussert, dass Umweltfaktoren die Ovarien und die Entwicklung der weiblichen Fortpflanzungsorgane schädigen und zu strukturellen und funktionellen Veränderungen führen können, mit postpubertären Auswirkungen, die Frauen zu komplexen Krankheiten wie Krebs veranlassen.

#### Pubertätsstörungen beim Knaben

Es wurden mehrere Studien bei Knaben durchgeführt. Insbesondere polychlorierte Biphenyle (PCB) wurden mit vermindernden Spiegeln an Plasmatestosteron und anderen Hormonen, verminderter Fertilität und hormonabhängigen Krebserkrankungen assoziiert. Eine Studie wurde bei 438 Jugendlichen der Färöer-Inseln, wo die PCB-Exposition gross ist, durchgeföhr. Diese Studie ergab



**Abbildung 1:** Wichtigste endokrine Drüsen und Gewebe. Endokrine Disruptoren können auf Grund ihrer Hormonregulation verschiedene Systeme beeinflussen: Fortpflanzungsapparat und gonadotrope Achse, thyreotrope Achse, insulinabhängige Glucosestoffwechsel und -Homöostasie.

geringere Plasmakonzentrationen an luteinisierendem Hormon (LH) und Testosteron bei PCB-exponierten Jugendlichen, was auf einen Zusammenhang zwischen vorgeburtlicher Belastung und zentral bedingter Pubertätsverzögerung hinweist<sup>17)</sup>. Eine weitere, bei einer Kohorte in Kalifornien durchgeföhrte Studie (CHAMACOS), assoziiert dieselbe Wirkung (LH-Verminderung) mit einer intrauterinen DDT-Exposition<sup>18)</sup>.

Der Zusammenhang zwischen männlichen Pubertäts- oder Fertilitätsstörungen und chemischer Umwelt ist jedoch weiterhin schwer zu beweisen. Kürzlich hat eine Expertengruppe eine lediglich schwache epidemiologische Assoziation zwischen männlicher Infertilität und Phthalatexposition feststellen können, trotz bekannter Toxizität<sup>19)</sup>.

Andere Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen Hypospadie und elterlicher EDC-Exposition hin. Die Exposition der Eltern war stärker (mütterliche Exposition 19.7% vs. 10.3%, väterliche 40.1% vs. 27.5%) in der betroffenen Gruppe ( $n = 408$ ) als in der Kontrollgruppe ( $n = 302$ )<sup>20),21)</sup>. Nur geringe epidemiologische Beweise wurden auch bezüglich dem Zusammenhang zwischen Kryptorchismus und vorgeburtlicher Exposition gegenüber Polybromidphenyläther (zur Familie der brom-

haltigen Flammenschutzmittel gehörend) erbracht, dies obwohl die Substanz eindeutig toxisch ist.

### Adipositas und Stoffwechsel

EDC-Exposition scheint signifikant zum Auftreten von Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 beizutragen, obwohl der Einfluss viel bescheidener ist, als derjenige von Nahrung und körperlicher Tätigkeit<sup>22)</sup>.

Es sei daran erinnert, dass die Kontrolle des Sättigungsgefühls im Hypothalamus stattfindet. Eine Studie weist darauf hin, dass BPA, eine adipositasbegünstigende Substanz, seine Wirkung über eine Änderung der Programmierung des hypothalamischen Melanocortinzyklus im Verlaufe der Entwicklung ausüben kann, durch dauerhaftes Umorganisieren der Neurobiologie der metabolischen Homöostase<sup>23)</sup>. Eine 7 Kohorten umfassende Metaanalyse hat eine Assoziation zwischen pränataler Exposition gegenüber DDT und exzessiver Gewichtszunahme mit Insulinresistenz nachgewiesen<sup>24)</sup>. Ein kürzlich durchgeföhrter Review stellt hingegen fest, dass die vorgeburtliche Belastung mit Phthalaten und BPA und die Exposition diesen Substanzen gegenüber während der Kindheit, nicht immer mit einer übermäßigen Gewichtszunahme verbunden war. Zudem wurde bei Ratten ebenfalls eine Assoziation zwischen Sojkonsum (Isoflavone) und übermäßiger Gewichtszunahme festgestellt<sup>25)</sup>. Die meisten in diesem Zusammenhang durchgeföhrten Studien über per- und polyfluorierte Alkylsubstanzen (PFAS) haben eine Beziehung zwischen vorgeburtlicher Exposition gegenüber PFAS und ungenügender Gewichtszunahme gezeigt<sup>26)</sup>. Die Rolle der ED-Belastung im Rahmen der Adipositasepidemie verbleibt demnach schwer zu bestimmen.

### Diabetes mellitus

Insulinsekretion und -Empfindlichkeit sind die beiden hauptsächlichsten Charakteristika, welche die Glukosetoleranz bestimmen. Die Insulinsekretion durch die  $\beta$ -Zelle besteht in einer dynamischen und einer statischen Phase. Es scheint, dass beide Phasen durch schwache Dosen toxischer organischer Substanzen betroffen sein können<sup>27)</sup>. Lind et al. haben kürzlich einen Review zum potentiellen Einfluss von ED beim Entstehen von Störungen der Insulinsekretion und einer Insulinresistenz publiziert<sup>3)</sup>. Die vorgeburtliche Exposition gegenüber Perfluoroctansulfonsäure (PFOS, zur Kategorie der per- oder polyflu-

rierte Alkyle PFAS gehörend), Phthalaten und BPA wurde ebenfalls mit einer verminderten Insulinempfindlichkeit assoziiert, der Beweisgrad ist jedoch niedrig. So wurde der Diabetes mellitus, sei er durch eine ungenügende Insulinsekretion oder eine periphere Resistenz bedingt, mit einer Exposition gegenüber EDC in Zusammenhang gebracht. Wiederum stellt sich die Frage einer möglichen Programmierung dieser Stoffwechselvorgänge während den ersten 1000 Lebenstagen.

### Weitere durch EDC beeinflusste Systeme

Verschiedene Studien haben die perinatale EDC-Exposition mit Störungen des Immun-, des kardiorespiratorischen und des zentralen Nervensystems oder mit teratogenen oder krebsfördernden Auswirkungen in Zusammenhang gebracht – auf diese wird in unserer Übersicht nicht eingegangen.

### Belastung durch endokrine Disruptoren senken

Auf Grund der in den letzten Jahren erworbenen Kenntnisse scheint es notwendig, die Belastung durch ED soweit als möglich zu senken, insbesondere für Föten und Säuglinge. Es sind auf wissenschaftlichen Erkenntnissen basierende Empfehlungen notwendig. Nach den Befürchtungen, die in Bezug auf die Sicherheit von BPA in Konsumgütern geäusserzt wurden, begannen zahlreiche Hersteller, sie aus ihren Produkten zu entfernen und diese mit Etiketten «ohne BPA» zu versehen. Erst kürzlich stellte man fest, dass zahlreiche dieser Produkte mit anderen Bisphenolen hergestellt werden, inbegriffen Bisphenol S (BPS), das eine ähnliche Struktur und Wirkungsweise wie BPA hat<sup>28)</sup>. BPS wird weiterhin für Säuglingsschoppen, Thermo-Drucke und andere Papierprodukte verwendet; BPS wurde ebenfalls in Nahrungsmitteln aus Konserven festgestellt.

### Schlussfolgerung

Im Verlaufe der letzten Jahre haben es Studien ermöglicht zu verstehen, über welche Mechanismen endokrine Disruptoren im Kindesalter schädliche Einflüsse ausüben können, insbesondere wenn die Exposition, selbst in kleinen Dosen, während des fötalen Lebens oder während der ersten 1000 Lebenstage stattfindet. Die besondere Verletzlichkeit während diesen frühen Entwicklungsstadien und die Möglichkeit, dass über epigenetische Einwirkungen die Programmierung verändert wird, könnte den Zusammenhang zwischen der

Exposition gegenüber ED und gewissen systemischen Störungen im Erwachsenenalter erklären. Angesichts der komplexen Umweltbedingungen ist es jedoch sehr schwierig, den Einfluss eines spezifischen EDC auf den Menschen nachzuweisen. Will man das Vorsichtsprinzip berücksichtigen, so scheint uns eine Regulierung des Gebrauches von EDC in industriellen Produkten notwendig. Um gesundheitspolitische Entscheidungen beeinflussen zu können, müssen mehr Studien durchgeführt und die wissenschaftlichen Daten in diesem Bereich erhärtet werden.

## Referenzen

- 1) Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J-P, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. 2009. pp. 293–342.
- 2) Bourguignon J-P, Rasier G, Lebrethon M-C, Gérard A, Naveau E, Parent A-S. Neuroendocrine disruption of pubertal timing and interactions between homeostasis of reproduction and energy balance. *Mol Cell Endocrinol* 2010 Aug;324(1-2):110–20.
- 3) Lind PM, Lind L. Endocrine-disrupting chemicals and risk of diabetes: an evidence-based review. *Diabetologia* 2018 May 25; 1–8.
- 4) Vandenberg LN, Ågerstrand M, Beronius A, Beausoleil C, Bergman Å, Bero LA, et al. A proposed framework for the systematic review and integrated assessment (SYRINA) of endocrine disrupting chemicals. *Environmental Health* 2016 Jul 7;1–19.
- 5) Ghassabian A, Trasande L. Disruption in Thyroid Signaling Pathway: A Mechanism for the Effect of Endocrine-Disrupting Chemicals on Child Neurodevelopment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. Frontiers 2018;9:204.
- 6) McMullen J, Ghassabian A, Kohn B, Trasande L. Identifying Subpopulations Vulnerable to the Thyroid-Blocking Effects of Perchlorate and Thiocyanate. *J Clin Endocrinol Metab* 2017 Jul 1;102(7):2637–45.
- 7) Boas M, Feldt-Rasmussen U, Main KM. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Mol Cell Endocrinol*. Elsevier Ireland Ltd; 2012 May 22;355(2):240–8.
- 8) Buck Louis GM, Gray LE, Marcus M, Ojeda SR, Pescovitz OH, Witchel SF, et al. Environmental Factors and Puberty Timing: Expert Panel Research Needs. *Pediatrics* 2008 Feb 1;121(Supplement):S192–S207.
- 9) Mouritsen A, Akslaa L, Sørensen K, Mogensen SS, Leffers H, Main KM, et al. Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. *Int J Androl* 2010 Apr;33(2):346–59.
- 10) Biro FM, Wolff MS, Kushi LH. Impact of Yesterday's Genes and Today's Diet and Chemicals on Tomorrow's Women. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 2009 Feb;22(1):3–6.
- 11) Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP, Pinney SM, Teitelbaum S, Windham GC, et al. Onset of breast development in a longitudinal cohort. *Pediatrics* 2013 Dec;132(6):1019–27.
- 12) Bateman HL, Patisaul HB. Disrupted female reproductive physiology following neonatal exposure to phytoestrogens or estrogen specific ligands is associated with decreased GnRH activation and kisspeptin fiber density in the hypothalamus. *Neurotoxicology* 2008 Nov;29(6):988–97.
- 13) Kim SH, Park MJ. Effects of phytoestrogen on sexual development. *Korean J Pediatr. The Korean Pediatric Society*; 2012 Aug;55(8):265–71.
- 14) Marks KJ, Hartman TJ, Taylor EV, Rybalt ME, Northstone K, Marcus M. Exposure to phytoestrogens in utero and age at menarche in a contemporary British cohort. *Environ Res* 2017 May;155:287–93.
- 15) Paris F, Gaspari L, Servant N, Philibert P, Sultan C. Increased serum estrogenic bioactivity in girls with premature thelarche: a marker of environmental pollutant exposure? *Gynecol Endocrinol* 2013 Aug;29(8):788–92.
- 16) Kolla S, Morcos M, Martin B, Vandenberg LN. Low dose bisphenol S or ethinyl estradiol exposures during the perinatal period alter female mouse mammary gland development. *Reproductive Toxicology*. Elsevier Inc; 2018 Jun 1;78:50–9.
- 17) Grandjean P, Grønlund C, Kjær IM, Jensen TK, Sørensen N, Andersson A-M, et al. Reproductive hormone profile and pubertal development in 14-year-old boys prenatally exposed to polychlorinated biphenyls. *Reproductive Toxicology* 2012 Dec;34(4):498–503.
- 18) Eskenazi B, Rauch SA, Tenerelli R, Huen K, Holland NT, Lustig RH, et al. In utero and childhood DDT, DDE, PBDE and PCBs exposure and sex hormones in adolescent boys: The CHAMACOS study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2017 Apr;220(2):364–72.
- 19) Hauser R, Skakkebaek NE, Hass U, Toppari J, Juul A, Andersson A-M, et al. Male Reproductive Disorders, Diseases, and Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 Apr;100(4):1267–77.
- 20) Kalfa N, Paris F, Philibert P, Orsini M, Broussous S, Fauconnet-Servant N, et al. Is Hypospadias Associated with Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors? A French Collaborative Controlled Study of a Cohort of 300 Consecutive Children Without Genetic Defect. *Eur Urol* 2015 Dec;68(6):1023–30.
- 21) Kalfa N, Philibert P, Werner R, Audran F, Bashamboo A, Lehors H, et al. Minor hypospadias: the «tip of the iceberg» of the partial androgen insensitivity syndrome. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e61824.
- 22) Legler J, Fletcher T, Govarts E, Porta M, Blumberg B, Heindel JJ, et al. Obesity, Diabetes, and Associated Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 Apr;100(4):1278–88.
- 23) MacKay H, Patterson ZR, Abizaid A. Perinatal Exposure to Low-Dose Bisphenol-A Disrupts the Structural and Functional Development of the Hypothalamic Feeding Circuitry. *Endocrinology* 2017 Apr 1;158(4):768–77.
- 24) Cano-Sancho G, Salmon AG, La Merrill MA. Association between Exposure to p,p'-DDT and Its Metabolite p,p'-DDE with Obesity: Integrated Systematic Review and Meta-Analysis. *Environ Health Perspect* 2017 Sep 18;125(9):096002.
- 25) Cao J, Echelberger R, Liu M, Sluzas E, McCaffrey K, Buckley B, et al. Soy but not bisphenol A (BPA) or the phytoestrogen genistein alters developmental weight gain and food intake in pregnant rats and their offspring. *Reproductive Toxicology* 2015 Dec;58:282–94.
- 26) Braun JM. Early-life exposure to EDCs: role in childhood obesity and neurodevelopment. *Nat Rev Endocrinol*, Nature Publishing Group 2017 Mar;13(3):161–73.
- 27) Lee Y-M, Ha C-M, Kim S-A, Thoudam T, Yoon Y-R, Kim DJ, et al. Low-Dose Persistent Organic Pollutants Impair Insulin Secretory Function of Pancreatic β-Cells: Human and In Vitro Evidence. *Diabetes* 2017 Oct;66(10):2669–80.

## Korrespondenzadresse

[michael.hauschild@chuv.ch](mailto:michael.hauschild@chuv.ch)

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.