

NEUROLOGISCHE ENTWICKLUNGSSTÖRUNGEN: WELCHE ROLLE SPIELEN ENDOKRINE DISRUPTOREN?

Myriam Bickle-Graz, Céline J. Fischer Fumeaux

Der Originalartikel wurde auf Französisch verfasst.
Übersetzung: weiss traductions genossenschaft



Myriam Bickle-Graz
Céline J. Fischer Fumeaux

<https://doi.org/10.35190/Paediatria.d.2025.4.5>

Zusammenfassung

Seit mehreren Jahren finden sich sowohl in der grauen als auch in der Fachliteratur zunehmend Artikel zur Exposition gegenüber endokrinen Disruptoren einerseits und zur Inzidenz neurologischer Entwicklungsstörungen (engl. neurodevelopmental disorders, NDD) andererseits, mit der Frage nach dem Zusammenhang zwischen beiden Phänomenen. Als eine mögliche Erklärung für die erhöhte Prävalenz bestimmter NDD ist die Exposition gegenüber endokrinen Disruptoren (ED) pränatal Gegenstand präklinischer und klinischer Forschung. Daraus gehen einige Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang zwischen der pränatalen Exposition gegenüber ED und bestimmten NDD hervor. Gemäss dem Vorsorgeprinzip sollten wir unsere Patient:innen darüber aufklären und ihnen Empfehlungen dazu geben, wie sich die Exposition gegenüber bestimmten ED einschränken lässt.

Nehmen neurologische Entwicklungsstörungen in der pädiatrischen Population zu?

Pädiatrische Praxen und Fachberatungen berichten seit einigen Jahren von einer explosionsartigen Zunahme der Anfragen nach einer Beurteilung von Kindern mit Verhaltens- oder Entwicklungsstörungen. Diese Beobachtung steht im Einklang mit ähnlichen Erfahrungsberichten aus dem schulischen Umfeld, mit der Zunahme von Gesuchen um sozialdienstliche Unterstützung oder auch mit der Zunahme der Verschreibungen von psychotropen Substanzen und insbesondere von Psychostimulanzien in der Schweiz⁽¹⁾. Mehrere Studien in verschiedenen Ländern berichten von einer signifikanten Zunahme der Prävalenz bestimmter neurologischer Entwicklungsstörungen (NDD), insbesondere von Autismus-Spektrum-Störungen (ASS), deren Prävalenz von 1/10 000 auf etwa 1/100 gestiegen ist^(2,3-7). Beim Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) sind die Daten weni-

ger eindeutig^(6,8,9), während die Prävalenz von intellektuellen Entwicklungsstörungen oder Lernstörungen («DYS-»Störungen) stabil zu bleiben scheint.

Zur Erklärung dieser Feststellungen werden mehrere Hypothesen angeführt:

Zum einen könnten bei vergleichbarer Prävalenz die Diagnosen zugenommen haben, vor allem im Zusammenhang mit:

- Der Entwicklung von Klassifikationen, Definitionen und Kriterien: Die Diagnose einer NDD basiert seit 2013 zumeist auf den klinischen Kriterien, die in der fünften Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) beschrieben sind und einige Änderungen gegenüber der Vorgängerversion (DSM-IV) aufweisen^(10,14). So werden Patient:innen, bei denen zuvor Autismus, Asperger-Syndrom, eine tiefgreifende Entwicklungsstörung oder eine desintegrative Störung des Kindesalters diagnostiziert wurden, heute unter ein und derselben Diagnose «Autismus-Spektrum-Störung» (ASS) zusammengefasst, mit oder ohne Sprachentwicklungsverzögerung sowie mit oder ohne Entwicklungsverzögerung.
- Einer besseren Erkennung dieser Störungen im Zuge einer verbesserten Ausbildung der Fachpersonen, dank des Einsatzes von standardisierten und leistungsstarken Screening-Tools wie dem Fragebogen M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers)⁽¹¹⁾ sowie aufgrund einer stärkeren Sensibilisierung von Medien, Öffentlichkeit und Familien.

Da die Erweiterung der diagnostischen Kriterien und die verbesserte Erkennung allein jedoch das Ausmass des NDD-Anstiegs nicht erklären können, wurden

Korrespondenz:

Myriam.Bickle-Graz@chuv.ch

Fortbildung

verschiedene alltägliche Expositionen gegenüber Schadeinflüssen ins Gespräch gebracht. Erwähnenswert sind beispielsweise die Rolle der Bildschirm-Exposition, die zwar noch nicht belegt ist, sich aber vor allem auf die Sprachentwicklung auszuwirken scheint⁽¹²⁾, oder die häufigen stressbelasteten Situationen in Verbindung mit einer Migrationserfahrung⁽¹³⁾.

In diesem Artikel befassen wir uns insbesondere mit den Fragestellungen im Zusammenhang mit der Exposition gegenüber endokrinen Disruptoren (ED), deren potenziell schädliche Wirkung auf die neurologische Entwicklung zunehmend durch einschlägige Daten belegt wird⁽¹⁴⁾.

Endokrine Disruptoren, gestörte Entwicklung?

Begrifflichkeiten und Beispiele

Endokrine Disruptoren werden von der Weltgesundheitsorganisation definiert als «keine von aussen zugeführte Substanz oder Mischung, welche die Funktion des Hormonsystems verändert und dadurch zu nachteiligen Wirkungen auf die Gesundheit eines intakten Organismus, seiner Nachkommenschaft oder auf ganze (Sub-)Populationen führt» (WHO 2002). Diese Definition gilt in der Schweiz auf Bundesebene⁽¹⁵⁾.

Bei den als «bekannte oder vermutete endokrine Disruptoren» bezeichneten Verbindungen handelt es sich um eine Gruppe von mehr als 900 chemischen Substanzen verschiedener Klassen, zu denen insbesondere die folgenden gehören:

- Bestimmte **Pestizide** (Chlorkohlenwasserstoffe, Fungizide, Herbizide).
- **Per- und polyfluorierte Substanzen** (PFAS), die in Skiwachs, textilen Bezugstoffen, Imprägniermitteln, Küchenutensilien usw. verwendet werden. Diese Moleküle, auch als «Ewigkeitschemikalien» bekannt, sind in der Umwelt allgegenwärtig.
- **Weichmacher wie Bisphenol A oder die ebenfalls allgegenwärtigen Phthalate**, die in Spielzeug, Medizinprodukten, Lebensmittelverpackungen, Einweggeschirr und vor allem in Reifen verwendet werden. Wenn dagegen nichts unternommen wird, ist weltweit mit einem Anstieg der Produktion von derzeit mehr als 430 Millionen Tonnen pro Jahr auf 700 Millionen Tonnen bis 2040 zu rechnen. Auf unserem Planeten werden jede Minute eine Million Plastikflaschen gekauft. Bei uns gelangen jährlich 100 Tonnen Plastik in den Genfersee.
- **Flammschutzmittel** (PBDE)
- Zusatzstoffe, Stabilisatoren oder Konservierungsstoffe, beispielsweise **Parabene oder Triclosan**, die in bestimmten Kosmetika und/oder Reinigungsmitteln eingesetzt werden
- **Bei der Verbrennung entstehende Schadstoffe: Dioxine, Furane** (aus Verbrennungsanlagen, aus

metallverarbeitender/Stahlindustrie und Brandrodung/Stoppelbrennen)

Auswirkungen auf die menschliche und die allgemeine Gesundheit

Einige dieser Moleküle stehen bereits seit den 60er-Jahren im Verdacht, die Gesundheit von Mensch, Tier und anderen Lebewesen zu beeinflussen. Rachel Carson hatte damals die Auswirkungen des Pestizids DDT (Dichlordiphenyltrichlorethan) auf das Überleben von Insekten sowie auf die Zusammensetzung der Schalen von Adler-Eiern nachgewiesen; in beiden Fällen war es zu einer Dezimierung der Populationen gekommen⁽¹⁶⁾. Seitdem hat die Forschung zu den Auswirkungen von ED auf die menschliche, aber auch auf die globale Gesundheit explosionsartig zugenommen, mit mehr als 2000 Publikationen in den letzten fünf Jahren.

Die Exposition gegenüber ED steht nun im Verdacht, die endokrinen, immunologischen und entwicklungsbezogenen Funktionen von Lebewesen generell, von Vögeln, Fischen⁽¹⁷⁾ oder Säugetieren zu beeinflussen – was sie wahrscheinlich zu einem globalen Gesundheitsproblem macht (One Health⁽¹⁸⁾). Letzteres hat sowohl in wissenschaftlichen Fachkreisen als auch in der breiten Bevölkerung grosse Besorgnis ausgelöst, insbesondere angesichts der Erkenntnisse über den «Ewigkeits»-Charakter einiger dieser Schadstoffe, die überall auf dem Planeten, vom Meeresboden bis zu den Berggipfeln, nachweisbar sind.

Die «ersten 1000 Tage» – ein kritisches Zeitfenster

Während der sogenannten «ersten 1000 Tage», die sich von der Empfängnis bis zum Alter von 2 Jahren erstrecken, sind die Auswirkungen dieser ED besonders kritisch und fallen in den Forschungsbereich «Developmental Origins of Health and Disease» (DOHaD), ein Konzept, das Ende des 20. Jahrhunderts von David Barker formuliert wurde. Diese frühe Phase ist gekennzeichnet durch die schnelle Entwicklung und Reifung von Immunsystem, endokrinem und reproduktivem System, die daher besonders anfällig sind für die Auswirkungen von Umweltfaktoren wie ED. Diese unterschiedlichen Systeme steuern die Hirnreifung beim Fötus und beim Kleinkind, was den potenziellen neurodeletären Effekt der ED erklärt.

Assoziation versus Kausalität – die Bradford-Hill-Kriterien

Die Möglichkeiten, einen kausalen Zusammenhang zwischen früher Exposition gegenüber einer oder mehreren Substanzen und späterem Auftreten von Störungen oder Krankheiten festzustellen, sind jedoch begrenzt. Dr. Bradford Hill, der den Zusammenhang zwischen Tabakexposition und Lungenkrebs nachgewiesen hat, stellte 1965 neun Kausalitätskriterien auf; diese wurden 2014 überarbeitet⁽¹⁹⁾, um der Weiterentwicklung des Kenntnisstands, der molekularen Analysetechniken und der statistischen Methoden Rechnung zu tragen. Anhand dieses Analyseschemas lässt sich die Plausibilität eines kausalen Zusammenhangs zwischen frühzeitiger ED-Exposition und NDD wie in *Tabelle 1* beurteilen.

1. Assoziationsstärke: Die Stärke der Assoziation zwischen ED-Exposition und neurologischen Entwicklungsstörungen variiert je nach Schadstoff, Zeitpunkt des Kontakts, Substanzgemisch und Zeitspanne zwischen Exposition und Wirkung.
2. Konsistenz: Reproduzierbarkeit unter verschiedenen Rahmenbedingungen, in unterschiedlichen Populationen oder mit verschiedenen Substanzen in Studien, die in verschiedenen Ländern und mit unterschiedlichen Methoden durchgeführt wurden.
3. Spezifität: in dem Sinne, dass eine Ursache mit einer Wirkung verbunden ist, auch auf molekularer Ebene. Bei ED kann ein entsprechendes Molekül je nach zeitlichem Zusammenhang, Expositionsart und Zielorgan unterschiedliche Wirkungen haben.
4. Zeitlichkeit: Die Ursache geht der Wirkung voran; das schliesst die Exposition der vorausgegangenen Generationen ein, mit Vermittlung der Auswirkungen über epigenetische Veränderungen.
5. Gradient (Dosis-Wirkungsbeziehung): kann wegen möglicher Mischexpositionen mit nichtlinearen Dosis-Wirkungseffekten schwer einzuschätzen sein.
6. Biologische Plausibilität: mehrere mögliche Wirkmechanismen und Wirkorte.
7. Kohärenz: Der beobachtete Zusammenhang zwischen ED-Exposition und Effekten ist nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft nachvollziehbar; dieses Kriterium ist insbesondere bei multiplen Expositionen hilfreich.
8. Experimentelle Überprüfung, Laborvergleich und Epidemiologie
9. Analogie zwischen dem untersuchten Effekt und den bei ähnlichen Molekülen ermittelten Effekten

Tabelle 1. ED-Exposition, NDD und Bradford-Hill-Kriterien.

Endokrine Disruptoren und neurologische Entwicklung: Wie ist der Stand der Wissenschaft?

In jüngerer Zeit hat sich eine wachsende Zahl von Publikationen mit der potenziell neurodeletären Wirkung von mehr als 900 ED-verdächtigen Molekülen im Rahmen präklinischer, klinischer und epidemiologischer Studien in verschiedenen Zusammenhängen befasst.

Mehrere systematische Übersichtsarbeiten^(14, 20, 21) untersuchten den Zusammenhang zwischen perinataler Exposition gegenüber ED, insbesondere Phthalaten, und der mittels standardisierter Tests bewerteten kindlichen Entwicklung. Die meisten prospektiven Studien beobachten auf der Grundlage von standardisierten Tests oder Fragebögen, die insbesondere die Bereiche Sprache, Kognition, Sozialverhalten und motorische Fähigkeiten abdecken, einen Zusammenhang zwischen pränataler ED-Exposition und neurologischer Entwicklung, und dies immerhin bis zum Alter von sieben Jahren. Die Daten aus diesen prospektiven Studien liefern Teilantworten, stellen jedoch keinen Kausalitätsnachweis dar.

Zur Erforschung der Kausalität können insbesondere die Daten der SELMA-Kohorte (Swedish Environmental Longitudinal Mother and Child, Asthma and Allergy)⁽²²⁾ herangezogen werden. Hierbei handelt es sich um eine schwedische Kohorte, die mehr als 1800 Frauen umfasst, die in der zehnten Schwangerschaftswoche rekrutiert wurden und bei denen die Urinkonzentrationen mehrerer verdächtiger Moleküle gemessen wurden (verschiedene Phthalate, PFAS und Parabene, Triclosan). Die Autor:innen haben die Wirkung

dieses Molekül-«Cocktails» auf die Organellen von Nervenzellen und an einem Tiermodell untersucht. Schliesslich wurden die Kinder dieser Frauen bis zum Alter von sieben Jahren beobachtet, wobei Daten für verschiedene Systeme (Entwicklung, Lungenfunktionen, Wachstum) erhoben wurden. Aus dieser bemerkenswerten Arbeit, die mithin mehrere der Bradford-Hill-Kriterien adressiert, ging hervor, dass die ED-Exposition in der Schwangerschaft Auswirkungen in mehreren Bereichen zeigte. Im Alter von zweieinhalb Jahren erhöhte die Phthalatexposition das Risiko für Sprachentwicklungsverzögerungen um 25 bis 40 Prozent (Wortzahl < 50)⁽²³⁾. Im Alter von sieben Jahren wurden anhand des Fragebogens zu Stärken und Schwächen (Strengths and Difficulties Questionnaire, SDQ) Verhaltensauffälligkeiten beurteilt, wobei die Phthalatexposition mit mehr Verhaltensauffälligkeiten bei Mädchen assoziiert war⁽²⁴⁾. Zudem waren im Alter von sieben Jahren die Bisphenolspiegel negativ assoziiert mit den Ergebnissen der verschiedenen Skalen von kognitiven Tests nach Wechsler. Hinsichtlich des Wachstums konnten die Autor:innen einen geringfügigen Effekt bei den Mädchen in Form einer Abnahme des BMI und der Übergewichtsrates, jedoch keinen Effekt bei den Jungen aufzeigen.

Eine weitere Kohorte (MARBLEs)⁽²⁵⁾ schloss speziell Kinder mit erhöhtem ASS-Risiko und bereits betroffenen Geschwistern ein. In dieser Hochrisikopopulation wurden aus genetischen, möglicherweise aber auch aus umwelttoxikologischen Gründen die ED-Spiegel während der Schwangerschaft gemessen und die Kinder im Alter von drei Jahren anhand standardisierter Tests zur ASS-Diagnose (ADOS) beurteilt.

Fortbildung

Die Autor:innen wiesen einen Zusammenhang zwischen bestimmten ED-Gemischen und einem pathologischen ADOS-Testergebnis nach.

Die ED-Exposition im perinatalen oder sogar perikonzeptionellen Zeitraum sowie in den ersten Lebensmonaten dürfte zu den Faktoren mit ungünstigem Einfluss auf die kindliche neurologische Entwicklung gehören, in Verbindung mit anderen Vulnerabilitätsfaktoren wie bestimmten genetischen und epigenetischen Varianten, der perinatalen Stressbelastung oder Faktoren, die mit der Ernährung und der Mikrobiota zusammenhängen, weshalb manche Autor:innen den Begriff «Neuroexposom» verwenden.

Rechtlicher Rahmen

Sowohl in der Schweiz als auch in Europa zielen seit einigen Jahren diverse regulatorische Entwicklungen auf eine Einschränkung der ED-Exposition. Erwähnenswert in diesem Zusammenhang sind:

- In der Schweiz die **ChemRRV** (2005), die den Einsatz von ED wie Phthalaten, Bisphenol A oder bromierten Flammschutzmitteln schrittweise einschränkte.
- In der EU die **REACH**-Verordnung (2007), welche die Registrierung und Bewertung chemischer Stoffe sowie die Identifizierung von ED als «besonders besorgniserregende Stoffe» regelt.

Trotz der allmählichen Verschärfung stossen diese Massnahmen mitunter an Grenzen, zum Beispiel unter folgenden Aspekten:

- Branchenspezifisch heterogene und unvollständige Anerkennung von ED
- Einzelsubstanz-Ansatz ohne Berücksichtigung potenzieller «Cocktail»-Effekte bei multipler Exposition
- Verzögerte wissenschaftliche Bewertung angesichts unablässig und massenhaft auf den Markt gelangender neuer chemischer Substanzen
- Verzögerter Eingang neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse in die entsprechende Reglementierung
- Verzögerte Umsetzung bestimmter Massnahmen, da sichere Alternativen ermittelt werden müssen

Welche Empfehlungen lassen sich daraus für die Praxis ableiten? Was sollte zur Verringerung der ED-Exposition unternommen werden?

Kinderärzt:innen hätten die einzigartige Chance, Familien zu begleiten, sagte Brazelton⁽²⁶⁾. Teilweise sind Eltern bereits für Umweltfragen im Allgemeinen und ED im Besonderen sensibilisiert – bisweilen sogar so stark, dass sie eine Form von Öko-Angst entwickeln. Andere wiederum sind noch nicht hinreichend informiert. Sie alle können profitieren von einem Austausch mit Gesundheitsfachpersonen, die sie bei der Vermin-

derung potenziell schädlicher Expositionen begleiten. Ein zentrales Anliegen ist es daher, konkrete Präventionsmassnahmen zu empfehlen, die einfach, niederschwellig und wirksam sind, um sowohl die ED-Exposition einzudämmen als auch die oft damit verbundenen Gefühle von Ohnmacht, Schuld oder Angst zu dämpfen. Solche Ratschläge können sich auf eine immer solidere Datenlage stützen und somit auf die jeweiligen Situationen abgestimmt werden.

In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2023 untersuchten Yang et al.⁽²⁷⁾ beispielsweise die Wirksamkeit von Interventionen zur Verminderung der Exposition der Bevölkerung gegenüber ED in Pflegeprodukten (*Personal Care Products*, Körperpflege, Kosmetik) und Lebensmitteln. Von 26 Studien erbrachten 21 günstige Ergebnisse im Sinne eines Rückgangs der ED-Spiegel im Blut oder Urin. Im Falle von ED-belasteten Kosmetika bzw. Lebensmittelbehältnissen und -verpackungen erwies sich ein Produktwechsel als am wirksamsten. Andererseits geht aus der einschlägigen Literatur hervor, dass die Anwesenheit von Kindern in der Familie, vorhandenes Vorwissen über ED sowie das Vertrauen in die Institutionen einen Einfluss auf die Einstellung gegenüber ED-assoziierten Risiken haben⁽²⁸⁾.

Fazit:

Die dargelegten Sachverhalte und die Tatsache, dass Patient:innen in der Regel ihren behandelnden Ärzt:innen vertrauen^(29,30), legen die Empfehlung nahe, umweltvorsorgliche Aspekte in unsere Konsultationen aufzunehmen und unsere Patient:innen auf vertrauenswürdige Informationsquellen hinzuweisen (z. B. «Moins de perturbateurs endocriniens pour mieux grandir – Ville de Lausanne», dt.: Besser aufwachsen mit weniger endokrinen Disruptoren – Stadt Lausanne). Der Dialog mit den Familien über diese Fragen ist Teil des notwendigen Übergangs unseres Gesundheitswesens hin zu einem nachhaltigeren System, das sich auf die Prävention von Krankheiten konzentriert, wie es die Kampagne «12 mois – 12 actions | pour la santé & l'environnement» (dt.: 12 Monate – 12 Massnahmen | für Gesundheit und Umwelt) im Jahr 2024 anschaulich vermittelt hat.

Unsere Patient:innen vertrauen uns. Es liegt an uns, sie aufzuklären, zu schulen und auch uns selbst kontinuierlich auf dem Laufenden zu halten.

Für das Literaturverzeichnis verweisen wir auf unsere Online Version des Artikels.

	Vermeiden	Empfehlung
Luft in Innenräumen	Weihrauch, Duftkerzen und Luft-erfrischer-Sprays können Schadstoffe enthalten (Bereich Auto, Haus usw.)	Räume täglich lüften und Flächen regelmässig absaugen, um die ED-Konzentration zu begrenzen
Reinigungsmittel	Können ED und/oder Allergene enthalten Produkte vermeiden, bei denen nicht nachgespült werden muss	Schwarze Seife, weisser Essig, feuchtes Tuch, bei Bedarf 70%-iger Alkohol
Küche	Keine abgenutzten oder zerkratzten Kunststoffbehälter verwenden Verpackungsmaterial von Lebensmitteln entsorgen Milch/Speisen niemals in Kunststoffbehältnissen erhitzen	Geschirr aus Glas oder Keramik verwenden Töpfe aus Stahl oder Keramik verwenden
Badezimmer	Parfümierte Produkte / ätherische Öle vermeiden (oder aber auf Kleidung verwenden)	Rückfettende Seife und ein Haarwaschmittel «für die ganze Familie» verwenden Trockene Tücher/Lappen mit einem Tropfen Öl verwenden
Kinderzimmer	Anzahl von Gegenständen und Spielzeug aus Kunststoff einschränken Nach Möglichkeit Möbel aus unbehandeltem Holz Bettwäsche aus Naturtextilien, ohne Pailletten oder plastifizierte Muster Keine Kinderschminke verwenden	Produkte aus unbehandeltem Holz, aus Metall und textilem Material (auch aus zweiter Hand) verwenden Bei besonderen Gelegenheiten (z. B. Karneval), Schminke für Erwachsene oder professionelles Make-up verwenden Möbel aus unbehandeltem Holz

Tabelle 2. Vorschläge für Empfehlungen.

Autorinnen

Dr med. Myriam Bickle-Graz, Médecin associée, PD-MERc Département femme-mère-enfant Service de Néonatalogie Unité de Développement, Lausanne
MD, PhD, Prof. associée Céline J. Fischer Fumeaux, Médecin cheffe, Lactarium, Allaitement et Nutrition périnatale Service de Néonatalogie, Département femme-mère-enfant, Lausanne

Die Autorinnen haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.