

2.2 Hormonsystem und hormonell aktive Schadstoffe

2.2.1 Das Hormonsystem

Hormone dienen, ebenso wie z. B. Wachstumsfaktoren, Neurotransmitter, Pheromone und Antigene, der Informationsübertragung zwischen Zellen, Geweben und Organen. Sie spielen eine entscheidende Rolle für die Gesundheit eines Organismus, darunter für die Koordination seiner Entwicklung bis zur Geschlechtsreife und seine Fortpflanzungsfähigkeit. ^[61]

Hormone werden in Nervenzellen (sog. Neurohormone) oder in Drüsenzellen von Drüsen und Geweben produziert. Nach dem Ort ihrer Wirkung werden sie in autokrine, parakrine und endokrine Hormone unterteilt. Autokrine Hormone wirken auf die produzierende Zelle selbst, parakrine Hormone auf benachbarte Zellen und endokrine Hormone auf örtlich getrennte Zellen (Gewebe, Organe), zu denen sie über die Blutbahn oder die Lymphe gelangen. ^[62,63] Chemisch gehören alle Hormone entweder zu den Lipiden, den Proteinen/Peptiden oder den aus zwei Aminosäuren bestehenden Schilddrüsenhormonen. ^[64,65]

Die Hormondrüsen der Placentatiere (Stamm Wirbeltiere, Klasse Säugetiere, Unterklasse Placentatiere) sind: Hypothalamus, Adeno- und Neurohypophyse (Vorder- und Hinterlappen der Hypophyse/Hirnanhangdrüse), Epiphyse (Zirbeldrüse, Pinealorgan), Mark und Rinde der Nebenniere, Schilddrüse, Keimdrüsen (Gonaden), Vorsteherdrüse (Prostata) und Bauchspeicheldrüse (Pankreas). Hormonproduzierende Gewebe sind innere Brustdrüse (Thymus, ein lymphatisches Organ ^[63]) und Immunzellen, Epithelkörperchen und C-Zellsystem der Schilddrüse, Mutterkuchen (Placenta), Gelbkörper, Fettgewebe, Gehirn, Niere, Herzvorhof, Lungenepithel und Verdauungsorgane. Aufgrund der Produktion von → Mediatoren hat auch die Leber bei der hormonellen Informationsübertragung eine große Bedeutung. ^[61-63,65,66]

Die wesentliche Schnittstelle zwischen dem Nervensystem, das Reize aus der Umwelt aufnimmt und weiterleitet, und dem Hormonsystem ist der aus Nervenzellen bestehende Hypothalamus, der – ebenso wie Hypophyse und Epiphyse – ein Teil des Gehirns ist. Über ihn können Umwelteinflüsse wie Stress und „Innenwelteinflüsse“ ^[62] wie psychische Faktoren und Gefühle in das Hormonsystem integriert werden. Der Hypothalamus steuert – u. a. – die Funktion der Epiphyse und der Adenohypophyse. Er produziert so-

wohl Hormone, welche die Hormonausschüttung der Adenohypophyse induzieren (Liberine), als auch Hormone, die diese hemmen (Statine).^[61,62,67]

Generell gilt, daß jedes Gewebe bzw. Organ Ziel für die Wirkung von Hormonen ist. Viele Hormone sind an mehreren Regelkreisen beteiligt, das wichtigste weibliche Sexualhormon 17β -Estradiol z. B. auch am Calcium-Stoffwechsel, am Muskelaufbau und an der Blutdruckregulation. „Das“ Hormonsystem besteht also aus zahlreichen eng miteinander verknüpften Systemen und Regelkreisen.^[61,62,67]

2.2.2 Nukleare Hormonrezeptoren

Hormone entfalten ihre Wirkung in ihren Zielzellen, -organen und -geweben nach Bindung an bestimmte Proteine, ihre Rezeptoren. Durch das Binden des Hormons (des sog. Liganden) an den Rezeptor und die so verursachte Änderung seiner räumlichen Struktur wird dieser aktiviert. Er kann dann das durch das Hormon gelieferte Signal weitergeben und eine Antwort des biologischen Systems hervorrufen. Die „Superfamilie“ der nuklearen Hormonrezeptoren (NHR) umfaßt Rezeptoren für Sexualsteroid-, Schilddrüsenhormon-, Vitamin D₃- und Retinoinsäurerezeptoren sowie sog. „orphan receptors“, deren natürliche Liganden und oft auch physiologische Funktionen unbekannt sind.^[61,68,69]

Die derzeitige Vorstellung von der NHR-vermittelten Signalübertragung beinhaltet den folgenden Ablauf: Die Liganden, frei oder von Transportproteinen mit dem Blut zum Ziel transportiert, diffundieren, ggf. nach Dissoziation vom Transportprotein, in die Zelle und durch das Zytoplasma in den Zellkern. Aktive Liganden binden an die Hormonrezeptoren (HR), die dadurch aktiviert werden. Die aktivierten HR bilden Zweiergruppen, entweder untereinander (sog. Homodimere) oder mit anderen nuklearen Proteinen (sog. Heterodimere), die dann an einen Abschnitt (hormonresponsives Element, HRE) eines entsprechend sensitiven Gens binden. Unter Interaktion mit Transkriptionsfaktoren, Koaktivatoren und weiteren nuklearen Faktoren wird die Transkription des Gens induziert und Boten-RNS synthetisiert. Ausmaß und Dauer der Bindung der Rezeptor-Liganden-Komplexe an die DNS sind quantitativ mit der biologischen Wirkung korreliert. Liganden, die zu Komplexen mit den HR führen, welche rasch wieder von der DNS dissoziieren, werden „schwache“ Liganden genannt.^[69-74]

Die Sexualhormone gehören zu den Steroiden, ihre Rezeptoren bilden mit anderen die Gruppe der Steroidhormonrezeptoren (SHR) ^[68]. SHR treten nicht in allen Geweben in derselben Konzentration auf ^[69,71].

2.2.3 Definition des Begriffes „Endokrin aktive Substanz“

Hormone, deren Wirkungsort örtlich getrennt von Ursprungsort liegt, werden endokrine Hormone genannt (Kapitel 2.2.1). Der Ursprungsort kann auch außerhalb des Körpers liegen, dann handelt es sich um sog. exogene Stoffe. Substanzen, die von außen in einen Organismus aufgenommen werden und auf dessen Hormonsystem wirken, werden meist als endokrine Disruptoren (ED, engl.: „endocrine disrupters“, am.: „endocrine disruptors“) oder endokrin wirksame Substanzen bezeichnet.

Eine international allgemein gültige Definition des Begriffes „endocrine disruptor“ gibt es bis jetzt nicht. Zwei sich in einem wesentlichen Punkt unterscheidende Sichtweisen stehen sich bis heute gegenüber:

Die sogenannte Weybridge-Definition ^[75] erfordert für die Einstufung als endokriner Disruptor zusätzlich zu der Einwirkung von außen auf das Hormonsystem zwingend eine negative Auswirkung auf die Gesundheit des exponierten Organismus:

„Ein endokriner Disruptor ist eine exogene Substanz, die in einem intakten Organismus oder dessen Nachkommenschaft als Folge einer Veränderung endokriner Funktionen gesundheitliche Beeinträchtigungen verursacht.“ ^[75]

(Übersetzung d. A.)

Sehr viel größer als die Zahl der eindeutig als endokrine Disruptoren nach Weybridge-Definition identifizierten Substanzen ist die Zahl derjenigen Stoffe, für deren Bewertung eine unzureichende Datenbasis vorliegt oder deren Eigenschaften die Fähigkeit zur hormonellen Aktivität vermuten lassen ^[15,73,76]. Auf der Konferenz in Weybridge wurde für diese Stoffe die Bezeichnung „potential endocrine disruptor“ (potentieller endokriner Disruptor) eingeführt:

„Ein *potentieller* endokriner Disruptor ist eine Substanz, die Eigenschaften aufweist, die in einem intakten Organismus möglicherweise zu einer endokrinen Disruption führen.“ ^[75]

(Übersetzung d. A.)

Beide Definitionen gelten analog für definierte und unbestimmte Stoffgemische ^[77].

Die U.S.-amerikanische Umweltschutzbehörde (U.S. Environmental Protection Agency, U.S. EPA) definiert den Begriff „endocrine disrupting compound“ bzw. „endocrine disruptor“ in einem wesentlichen Punkt anders ^[78]:

„[Ein endokriner Disruptor] ist eine exogene Substanz, die mit Synthese, Ausschüttung, Transport, Bindung, Wirkungsweise oder Elimination der für die Erhaltung der Homöostase, Reproduktion, Entwicklung oder/und das Verhalten verantwortlichen natürlichen Hormone im Körper in Wechselwirkung tritt.“ ^[78]

(Übersetzung d. A.)

Für die Einstufung als endokriner Disruptor nach U.S. EPA-Definition ist also nicht das Auslösen eines Gesundheitsschadens notwendig. Geht man jedoch davon aus, daß im Prinzip jede Beeinflussung des Hormonsystems einen schädlichen Effekt auf die Gesundheit haben könnte, dann sind in der EPA-Definition die tatsächlichen und potentiellen endokrinen Disruptoren nach Weybridge-Definitionen zusammengefaßt. Das Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committee (EDSTAC) der U.S. EPA schloß sich in seinem Abschlußbericht inhaltlich der Weybridge-Definition an, bezog jedoch zusätzlich die Ebene der Populationen ein ^[79].

In jüngerer Zeit werden im Englischen bestimmte Varianten verstärkt verwendet:

- für Stoffe entsprechend der U.S. EPA-Definition ^[78], also ohne Aussage bezüglich negativer Folgen für den exponierten Organismus, die Bezeichnung „endocrine active compound/substance“ (EAC/EAS),
- für Stoffe entsprechend der Weybridge-Definition ^[75], also schädliche Beeinträchtigungen des exponierten Organismus explizit einschließend, „endocrine disrupting compound“ (EDC), „endocrine disruptor“ (ED).

Seit Ende der 1990er Jahre hat sich der Terminus „endokrin wirksame Substanz“ als Übersetzung für „endocrine disrupting compound“ weitgehend durchgesetzt. Je nach Intention der Autor/inn/en müßte es aber entweder endokrin wirksame Substanz (nach U.S. EPA ^[78]) oder endokrin wirksamer Schadstoff (nach EU ^[75]) heißen.

Weil die Verwendung von „endocrine disruptor“ nach sämtlichen genannten Definitionen ^[75,78,79] einen biochemischen Wirkmechanismus impliziert, der möglicherweise gar nicht vorhanden oder unbekannt ist (Kapitel 2.2.4), lehnte der National Research Coun-

cil (NRC) als wissenschaftlich aktiver Arm der Akademie der Wissenschaften der USA den Gebrauch dieser Definitionen ab ^[73]. Er benutzt statt dessen den Term „hormonally active agent“ im weitesten Sinne, d. h. in der Bedeutung von „endocrine disruptor“ nach U.S. EPA ^[78] und unter Einschluß von Subpopulationen und Populationen ^[73]. Diese Definition ist die am weitesten gehende und wird für diese Arbeit übernommen, d. h. alle exogenen Substanzen und Gemische, die – unabhängig vom verwendeten Testsystem – eine wie auch immer geartete hormonelle Aktivität zeigen, werden als „Endokrin Aktive Substanzen“ (EAS) im Sinne der „hormonally active agents“ des NRC ^[73] bezeichnet.

2.2.4 Einteilung der endokrin aktiven Substanzen

Endokrin aktive Stoffe können z. B. nach ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften, ihrer Herkunft, ihrer Verwendung oder ihrer Wirkung auf Organismen eingeteilt werden. Bei der Kategorisierung von EAS nach ihrer öko-/toxischen „Wirkung“ muß zusätzlich zur Bewertung der „Schädlichkeit“ des Effektes (Kapitel 2.2.3) zwischen biochemischem Wirkmechanismus (Wirkung im engeren Sinne) und den biologischen Auswirkungen im Organismus (Wirkung im weiteren Sinne, systemische Wirkung) unterschieden werden ^[73,80,81].

Zur Unterteilung der EAS nach Art des Wirkmechanismus wurde zusätzlich zum Begriff des endokrinen Disruptors der Term endokriner Modulator (EM, engl.: „endocrine modulator“) eingeführt. „Disruptoren“ sind Stoffe, die direkt mit den Rezeptoren der körpereigenen Hormone interagieren, während „Modulatoren“ Synthese, Metabolisierung, Ausscheidung usw. der körpereigenen Hormone beeinflussen ^[82]. Sowohl die U.S. EPA- als auch die Weybridge-Definition fassen im Term endokriner Disruptor die ED im engeren Sinne und die EM zusammen.

Im Zuge dieser Arbeit wurden die in Abbildung 2-6 dargestellte Nomenklatur und die in Tabelle 2-3 angegebenen Begriffe und Definitionen entwickelt: Die EAS werden unterteilt in nachweislich nicht im Körper aktive („neutrale“), möglicherweise im Körper aktive – und damit möglicherweise schädliche – („potentiell gefährliche“) sowie nachweislich im Körper aktive („wirksame“) Substanzen, letztere wiederum in gesundheitsgefährdende („gefährliche“) und gutartige („benigne“).

Diese Einteilung und Definitionen richten sich also nach der Wirkung der Stoffe im weiteren Sinne. Die systematische Einführung von Präfixen in die Abkürzungen orien-

tiert sich dabei an der international üblichen Verwendung des Präfixes „S“ für „selective“ im Begriff „Selective Estrogen Receptor Modulator“ (SERM, hier: sERM) ^[83]. Die Verwendung von Präfixen erlaubt zudem, die Unterscheidung nach Wirkung im engeren und weiteren Sinne in der Nomenklatur miteinander zu verbinden: Will man sowohl nach der biologischen als auch nach der biochemischen Wirkung unterscheiden, so kann man statt „endokrin aktive Substanz“ auch „endokrin disruptierende Substanz“ (EDS) und „endokrin modulierende Substanz“ (EMS) mit den Präfixen versehen.

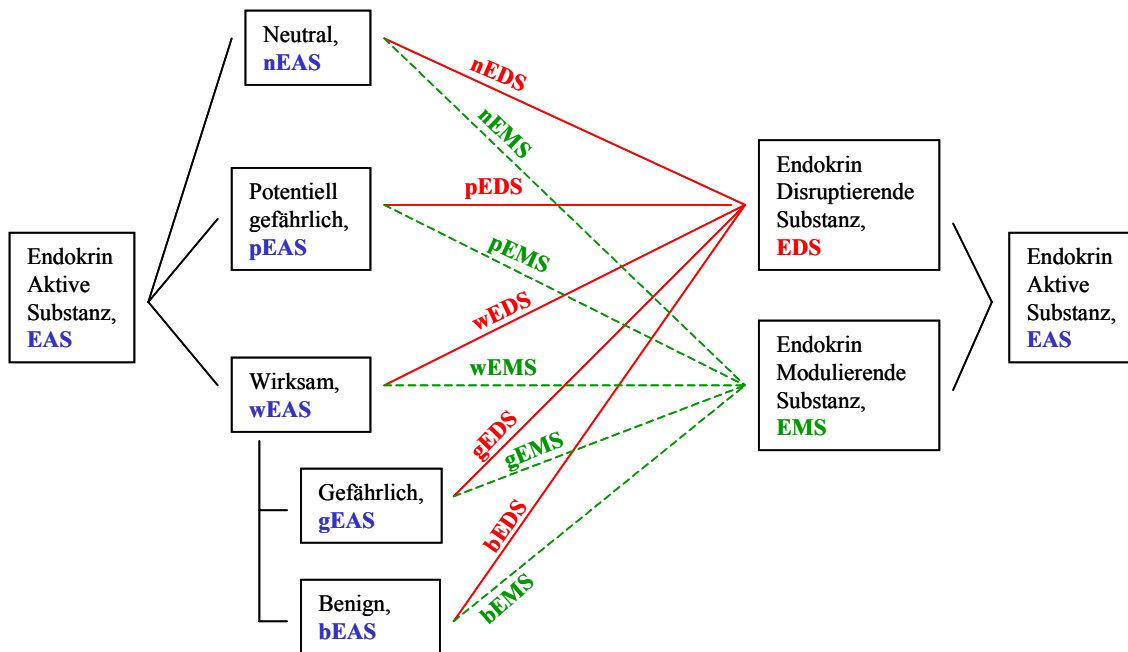


Abbildung 2-6: Unterteilung exogener Stoffe mit hormoneller Aktivität

Der Terminus „Disruptor“ bezeichnet hier also eine direkt mit Hormonrezeptoren interagierende Substanz ohne Aussage oder Wertung bezüglich ihrer biologischen Auswirkungen auf den exponierten Organismus, dessen Nachkommen oder Population. Die gesamte Terminologie gilt analog für definierte und undefinierte Stoffgemische und schließt die (möglichen) Wirkungen auf einzelne Organismen, deren Nachkommen, Subpopulationen und Populationen ein.

Der überwiegende Teil der hormonell aktiven und unter diesem Verdacht stehenden Stoffe fällt derzeit schon allein aufgrund des eklatanten Datenmangels in die Kategorie „potentiell gefährlich“. Zum Beispiel stufte die EU-Kommission von 553 Substanzen, die auf einer in ihrem Auftrag zusammengestellten Liste mit verdächtigen Stoffen aufgeführt wurden ^[84], anschließend ganze 11 als erwiesen nicht hormonell schädlich ein,

124 als erwiesen oder möglicherweise im lebenden Organismus („*in vivo*“) hormonell schädlich und 435 als nicht bewertbar [76].

Tabelle 2-3: Begriffe und Definitionen für exogene Stoffe mit hormoneller Aktivität

Begriff	Definition * (entsprechend zu)	Abk.	Engl. Entsprechung	Abk.
Endokrin <u>aktive</u> Substanz	Substanz mit hormoneller Aktivität (entspricht „hormonally active agent“ nach [73])	<u>E</u> AS	Endocrine active compound	<u>E</u> AC
<u>Neutrale</u> EAS	Nachweislich nicht im gesunden Organismus aktive EAS	<u>n</u> EAS	Neutral EAC	<u>n</u> EAC
<u>Wirksame</u> EAS	Nachweislich im gesunden Organismus aktive EAS (entspricht „endocrine disruptor“ nach [78])	<u>w</u> EAS	Effective EAC	<u>e</u> EAC
<u>Potentiell gefährliche</u> EAS	Möglicherweise im gesunden Organismus schädliche EAS (entspricht potentiell „endocrine disruptor“ analog zu [79])	<u>p</u> EAS	Potentially hazardous EAC	<u>p</u> EAC
<u>Gefährliche</u> EAS	Nachweislich im gesunden Organismus schädliche EAS (entspricht „endocrine disruptor“ nach [79])	<u>g</u> EAS	Hazardous EAC	<u>h</u> EAC
<u>Benigne</u> EAS	Nachweislich im gesunden Organismus aktive, aber nicht schädliche (= gutartige) EAS	<u>b</u> EAS	Benign EAC	<u>b</u> EAC
Endokrin <u>disruptierende</u> Substanz	Direkt mit den Rezeptoren der körpereigenen Hormone interagierende Substanz (entspricht „endocrine disruptor“ nach z. B. [82])	<u>E</u> DS	Endocrine disrupting compound	<u>E</u> DC
Endokrin <u>modulierende</u> Substanz	Synthese, Metabolisierung, Ausscheidung usw. der körpereigenen Hormone verändernde Substanz (entspricht „endocrine modulator“ nach z. B. [82])	<u>E</u> MS	Endocrine modulating compound	<u>E</u> MC

* Definitionen schließen die Wirkung auf einzelne Organismen, deren Nachkommen, Subpopulationen und Populationen ein.

Die Frage, was ein schädlicher Effekt sei, ist umstritten [15,73]. Die Meinungen reichen von „jeder durch EAS im Organismus verursachte Effekt“ über „jeder unkontrollierbare Effekt“ bis hin zu „nur ein populationsrelevanter Effekt“ sei schädlich, letztere v. a. in Bezug auf ökotoxische Wirkungen, aber z. B. auch mit Blick auf Qualität und Anzahl der menschlichen Spermien [85-87]. Die Entscheidung über diese Definition ist zutiefst von politischen Bedingungen und moralischen Wertmaßstäben abhängig und müsste letztendlich nach einer öffentlichen Debatte in der Gesellschaft gefällt werden. Im Sinne

des Vorsorgegrundsatzes (Kap. 2.5.2) wird im Rahmen dieser Arbeit die am weitesten gehende Fassung angewandt, in der die Kategorie „benigne“ EAS obsolet ist.

EAS werden i. d. R. nach ihrer Herkunft (natürlich, synthetisch) oder der Art ihrer Wirkung im Vergleich zu den natürlichen Hormonen unterteilt: Es gibt Substanzen, die natürliche Hormone imitieren („Agonisten“), und Stoffe, die zu ihnen gegensätzlich wirken („Antagonisten“). Bei Wirkung auf das Sexualhormonsystem, auch „sexualendokrine“ Wirkungen genannt ^[88], imitieren oder behindern die EAS die Wirkung der weiblichen (estrogenen) oder männlichen (androgenen) Sexualhormone. Die Bezeichnungen für die EAS lauten dann „Estrogene“ und „Antiöstrogene“ bzw. „Androgene“ und „Antiandrogene“ (Abbildung 2-7).

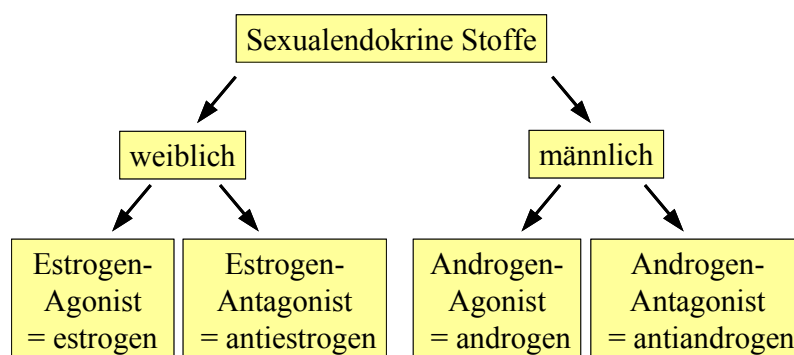


Abbildung 2-7: Einteilung sexualendokriner Substanzen

Es gibt auch Stoffe, die in mehrere dieser Wirkungskategorien fallen, z. B. zugleich estrogen und antiandrogen ^[89] oder estrogen und antiestrogen ^[90,91] sind.

Stoffe können gleichzeitig endokrine Disruptoren und Modulatoren sein: Sowohl das estrogen wirkende Octylphenol ^[92-95] als auch das natürliche Androgen Testosteron ^[96] unterbrechen sehr effektiv den Calciumtransport und können auf diesem Wege Muskel- und neuronale Funktionen, Hormonsystem, Fruchtbarkeit, Wachstum und Entwicklung beeinträchtigen ^[97].

Die Wirkungen natürlicher und naturfremder EAS und körpereigener („endogener“) Hormone mit einheitlichem biochemischem Wirkmechanismus addieren sich, z. B. durch den Estrogenrezeptor vermittelte estrogene Effekte ^[82,98-103]. Da die Dosis-Wirkungs-Beziehungen nicht linear, sondern sigmoide Sprungfunktionen sind ^[104], bedeutet dies, daß sich die Effekte eines Stoffgemisches bei bekannten Dosis-Wirkungs-Beziehungen der Einzelstoffe aus den Dosen der Einzelstoffe „additiv“ entlang einer

ebenfalls sigmoiden gemeinsamen Dosis-Wirkung-Beziehung ergeben. Mit diesem Modell der Konzentrationsadditivität lassen sich additive estrogene Effekte sehr genau vorhersagen^[99,100].

2.2.5 *Wirkungsweise estrogen aktiver Stoffe*

Der Estrogenrezeptor (ER) nimmt aus mehreren Gründen unter den SHR eine Sonderstellung ein. Zum einen gibt es zwei Subtypen des ER, den lange bekannten und heute ER- α genannten Subtyp^[105] und den Mitte der 1990er Jahre entdeckten^[106,107] sog. ER- β . Zum anderen erkennt er ein ungewöhnlich breites Substanzspektrum als Liganden. Jeder unterschiedliche Ligand führt dabei auch zu einer anderen räumlichen Struktur^[108]. Diese Struktur beeinflusst in entscheidendem Maße Typ und Ausmaß der zellulären und physiologischen Antwort, denn die Bindung an den Promoterabschnitt (estrogenresponsives Element, ERE) eines Gens erfolgt abhängig von der dreidimensionalen Struktur der Oberfläche des ER-Dimers. Auch die beiden ER-Subtypen sind, wie die anderen NHR, zwischen und in den verschiedenen Geweben bzw. Organen nicht gleichartig verteilt.^[69,73,109,110] Die Funktionsweise von NHR auf molekularer Ebene wird in Kapitel 2.2.2 beschrieben.

Als Voraussetzung für die Eignung eines Stoffes als Ligand des ER, d. h. für die Bindungsfähigkeit an den ligandenbindenden Abschnitt des ER, wird eine Struktur mit zwei elektrophilen Gruppen, die durch ein hydrophobes Gerüst verbunden sind, betrachtet^[91,111]. Bei den elektrophilen Gruppen kann es sich z. B. um Hydroxyl-, Keto- oder Carboxylgruppen oder hydroxylierbare Halogensubstituenten handeln^[111]. Da für eine estrogene Wirkung offenbar ein ausreichender Abstand zwischen hydrophobem Gerüst und polaren Gruppen notwendig ist, gilt z. B. die *para*-Stellung von phenolischen Hydroxylgruppen als Voraussetzung für die Aktivierung des ER^[112]. Viele estrogene Stoffe besitzen 2 Phenylgruppen, ggf. substituiert, die durch eine Kohlenwasserstoffbrücke verbunden sind. Bei den Bisphenolen hat die Brücke z. B. die Form $-RCR'-$ (Abbildung 2-1), bei den Stilbenen die Form $-RC=CR'-$, und bei den Biphenylen sind die beiden Phenylgruppen direkt verbunden.

Der ER ist in außerordentlich viele biochemische Prozesse involviert. Selbst wenn Estrogene ausschließlich Reproduktionsfunktionen, und das nur via ER, beeinflussen würden, bedeutete bereits dies Auswirkungen auf eine Vielzahl von Prozessen und Systemen: Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse, Peripheres und Zentrales Nerven-

system, Immunsystem, Leberenzyme, Röhren des Sexualsystems, akzessorische Drüsen, sekundäre Geschlechtsmerkmale, Skelett und Muskulatur^[113].

2.2.6 Folgen für Umwelt und Gesundheit

Aus der chemischen Struktur eines Stoffes läßt sich bis heute keine sichere Aussage ableiten darüber, ob er endokrin aktiv ist oder nicht. Neben der chemischen Vielfalt der Stoffe machen die Diversität der Hormonsysteme und der möglichen biochemischen Wirkungskaskaden, die Komplexität der einzelnen Mechanismen (z. B. Kapitel 2.2.2) und die Breite der möglichen biologischen Effekte *in vivo* die Identifizierung von EAS schwierig^[16].

Tatsächlich können zahlreiche, chemisch völlig verschiedene Stoffe unterschiedlichster Herkunft und Verwendung über hormonelle Mechanismen gesundheitliche Schädigungen verursachen, wenn sie von einem gesunden Organismus aufgenommen werden: natürliche tierische Hormone, z. B. die Sexualsteroid Testosteron (bzw. dessen wesentlich stärkerer Metabolit Dihydrotestosteron, DHT)^[114-116] und 17 β -Estradiol (E2)^[117-119], pflanzliche Stoffe (Phytoestrogene)^[120-123], Medikamentenwirkstoffe, z. B. die Kontrazeptiva Mestranol und 17 α -Ethinylestradiol (EE2)^[124-126], Biozide wie Tributylzinn (TBT)^[127-129], Abbauprodukte von Tensiden (Alkylphenole)^[130,131], Ausgangsstoffe für die Kunststoffproduktion (BPA; Kapitel 2.3.4.3), Weichmacher (Phthalate^[93,132,133]), bromierte Flammschutzmittel (FSM) wie Tetrabrombisphenol A (Kapitel 2.3.6.4) und Polybromierte Diphenylether (PBDE)^[134], Schwermetalle (Kapitel 5.6) sowie zahlreiche organische Chemikalien, die bereits seit langem für Schädigungen bekannt und deshalb z.T. bereits verboten sind: das Holzschutzmittel Pentachlorphenol (PCP)^[135,136], Pflanzenschutzmittel wie Lindan^[137,138], Atrazin^[139-141], DDT und seine Abbauprodukte^[142], Polychlorierte Biphenyle (PCB^[143-145]) und Polychlorierte Dibenz-*p*-dioxine und Dibenzofurane (PCDD/F^[146-148]). Etliche EAS gelten mittlerweile als ubiquitär in der Umwelt verbreitet, z. B. bestimmte PCB, Phthalate sowie PCDD/F^[73].

Zu den durch hormonelle Mechanismen vermittelten Gesundheitsschäden bei wildlebenden Tieren gehören Fehlfunktionen der Schilddrüse, verminderte Fruchtbarkeit, verringertes Bruterfolg, Mißbildungen von Organen und Körperteilen, Störungen des Stoffwechsels und des Verhaltens, Verweiblichung von Männchen und Vermännlichung von Weibchen, Verschiebung des Geschlechterverhältnisses, Schwächung des Immunsystems und Beeinträchtigung von Gehirnfunktionen^[14]. Das Gesamtmuster der Folgen

kann je nach Spezies und Schadstoff sehr unterschiedlich sein ^[14]. Nach Anzahl, Umweltkonzentrationen, Häufigkeit, Produktionsmenge und v. a. Wissensstand sind die Estrogene die wichtigste Gruppe, doch auch androgene EAS haben bereits zu gravierenden Umweltschäden geführt: Die Vermännlichung aquatischer Weichtiere durch Tributylzinn aus Schiffsanstrichen entlang der Schifffahrtsrouten führte zum weltweiten Aussterben ganzer Populationen ^[129,149]. In der Öffentlichkeit in Deutschland, besonders in den Medien abseits fachwissenschaftlicher Publikationen, sind überwiegend Wirkungen auf das Sexualhormonsystem und das Schilddrüsenhormonsystem von Mensch und Tier präsent ^[150-156].

1992/93 brachten Veröffentlichungen von SHARPE, SKAKKEBÆK und anderen ^[157,158] die abnehmende Zahl und Qualität der Spermien von Männern aus den Industriestaaten mit der estrogenen Wirkung von Umweltchemikalien in Verbindung (s. a. ^[85,86]). Sie stellten die Frage, ob die lang anhaltende Exposition oder/und die Exposition während bestimmter körperlicher Entwicklungsphasen, v. a. in Embryonalstadien, gegenüber den z. T. äußerst geringen in der Umwelt auftretenden Konzentrationen von verweiblichend wirkenden EAS zu derartigen Schädigungen führen können, und formulierten damit die „Estrogen-Hypothese“. Der mögliche ursächliche Zusammenhang mit der Einwirkung von EAS wird auch bei → Hypospadie ^[159], → Kryptorchismus ^[160], Brustkrebs ^[161,162], Prostatakrebs ^[163-165], Änderungen im Geschlechterverhältnis ^[166] und Hodenkrebs ^[166] diskutiert ^[72,167,168]. Wegen der Vielfalt der endokrin aktiven Stoffe und ihrer Schadwirkungen sollte heute von der „Endokrinen-Hypothese“ gesprochen werden ^[169].

Von besonderer Bedeutung ist die Frage, ob ein Fötus, Embryo oder Neugeborenes dem Einfluß von EAS ausgesetzt ist, denn in kritischen, wenige Tage oder Stunden dauernden Phasen hormonell gesteuerter Differenzierungen kann die geringste Störung des Hormonhaushaltes die Entwicklung des Organismus bleibend beeinträchtigen („The Wingspread Statement of Consensus“) ^[170]. Zudem können Veränderungen auftreten, deren Natur unbekannt ist, die schwer zu beobachten und nachzuweisen sind oder/und die unvorhersehbare Folgen haben können ^[113]. Die gravierenden Folgen für den Nachwuchs erster, zweiter oder sogar dritter Generation stellen sich oft erst mit dessen sexueller Reife ein, während die eigentlich exponierten Eltern nicht beeinträchtigt werden (siehe Kapitel 2.3.4.3 am Beispiel von BPA).