

Endokrine Disruptoren in der pädiatrischen Endokrinologie

Prof. Dr. K. E. von Mühlendahl
Dr. M. Otto

Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin
e.V./gemeinnützige Kinderumwelt GmbH Osnabrück



Betrachtungsebenen

Toxikologie:

- stoff(klassen)bezogene Studien (Zelle, Gewebe, Tier)
- Studien zu Wirkmechanismen („mode of action“)
- ungewöhnliche Humanexposition (z.B. spezifische Ernährungssituation oder Störfall)

Pädiatrie:

- (genetisch bedingte) Störungen der sexuellen Differenzierung
- Fehlbildungen (Hypospadien, Kryptorchismus)
- Trends in der Pubertätsentwicklung (allgemein u. stoffbezogen)
- Stilldauer, Schilddrüse, Geschlechterverhältnis, anogenitaler Abstand

Reproduktions-

- Spermienzahl und Spermienqualität

Medizin:

- Endometriose
- Infertilität bei Paaren mit Kinderwunsch

Epidemiologie:

- Trends im Krebsgeschehen (Hodenkrebs, Brustkrebs)

Geschlechtsdifferenzierung, Entwicklung der Gonaden

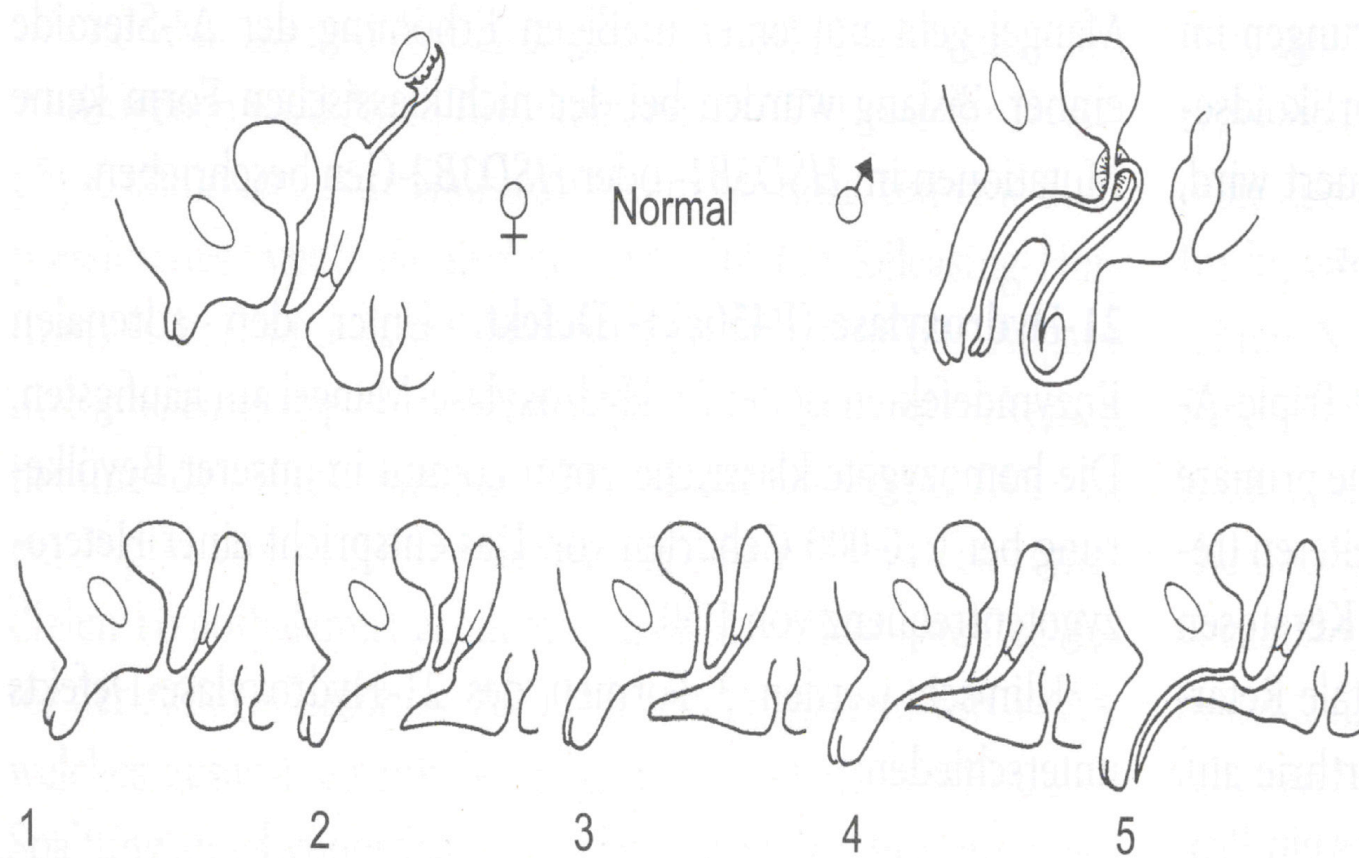
Gonadenanlage

46,XY

bei **46,XX** oder **46,XO** (also wenn kein Y-Chromosom vorhanden ist oder wirkt), bildet sich ein **Ovar**



Männliche und weibliche Genitalien und graduelle Zwischenformen (Intersexualität), nach Prader



Zunehmende Grösse von Clitoris/Penis,
zunehmende Distanz Anus – Sinus Urogenitalis

(Genet. bed.) Störungen der sexuellen Differenzierung

1. Komplette Androgeninsensitivität (CAIS)

*Das an dieser Stelle
gezeigte Bild ist aus
verschiedenen Gründen
entfernt worden.*

*Angehörige medizinischer
(und verwandter) Berufe
können die Vollversion bei
den Autoren anfordern
(Kontaktinfo siehe letzte
Folie).*

früher:

Testikuläre Femininisierung

Dieses Mädchen hatte bei Geburt
in den großen Schamlippen
tastbare Gonaden (Hoden).

Die Chromosomenanalyse ergab
46,XY, bei den Gonaden handelte
es sich um Hoden.

CAIS, Katamnese

Das an dieser Stelle gezeigte Bild ist aus verschiedenen Gründen entfernt worden.

Angehörige medizinischer (und verwandter) Berufe können die Vollversion bei den Autoren anfordern (Kontaktinfo siehe letzte Folie).

Das an dieser Stelle gezeigte Bild ist aus verschiedenen Gründen entfernt worden.

Angehörige medizinischer (und verwandter) Berufe können die Vollversion bei den Autoren anfordern (Kontaktinfo siehe letzte Folie).

Nach Gonadektomie und Oestrogensubstitution, beginnend im Alter von 12 Jahren: aufgewachsen als Frau.

Aufklärung der Eltern nach der Diagnosestellung, des Mädchens zu Beginn der Pubertät.

CAIS, komplette Androgeninsensitivität (früher: Testikuläre Femininisierung)

*Das an dieser Stelle
gezeigte Bild ist aus
verschiedenen Gründen
entfernt worden.*

*Angehörige medizinischer
(und verwandter) Berufe
können die Vollversion bei
den Autoren anfordern
(Kontaktinfo siehe letzte
Folie).*

Abbildung aus dem Lehrbuch von Labhart, 1971.

Ohne frühzeitige Behandlung kommt es in der Pubertät – bedingt durch die Umwandlung von Testosteron in Oestrogene zu einer Brustentwicklung.

Schambehaarung, Achselbehaarung und Stimmbruch bleiben aus; daher:

„Hairless Women“

(Genet. bed.) Störungen der sexuellen Differenzierung

2. Androgenitales Syndrom (AGS)

Das an dieser Stelle gezeigte Bild ist aus verschiedenen Gründen entfernt worden.

Angehörige medizinischer (und verwandter) Berufe können die Vollversion bei den Autoren anfordern (Kontaktinfo siehe letzte Folie).

Das an dieser Stelle gezeigte Bild ist aus verschiedenen Gründen entfernt worden.

Angehörige medizinischer (und verwandter) Berufe können die Vollversion bei den Autoren anfordern (Kontaktinfo siehe letzte Folie).

Zwei neugeborene Mädchen, die infolge ihres adrenogenitalen Syndroms (21-Hydroxylase-Mangel) praenatal erheblich virilisiert sind, mit stark vergrößerter Clitoris und skrotum-ähnlicher Umwandlung der fusionierten großen Labien.

(Genet. bed.) Störungen der sexuellen Differenzierung

Adrenogenitales Syndrom:

Virilisierung bei einem Jungen im Alter von 7 Jahren

Das an dieser Stelle gezeigte Bild ist aus verschiedenen Gründen entfernt worden.

Angehörige medizinischer (und verwandter) Berufe können die Vollversion bei den Autoren anfordern (Kontaktinfo siehe letzte Folie).

Das an dieser Stelle gezeigte Bild ist aus verschiedenen Gründen entfernt worden.

Angehörige medizinischer (und verwandter) Berufe können die Vollversion bei den Autoren anfordern (Kontaktinfo siehe letzte Folie).

Non-Compliance:

Die Diagnose wurde im Alter von 1 Jahr gestellt. Der Vater war während mehrerer Jahre nicht dazu zu bewegen, die Behandlung durchzuführen („Kortison-Angst“)

Fehlbildungen (hier: Hypospadien)

Das an dieser Stelle gezeigte Bild ist aus verschiedenen Gründen entfernt worden.

Angehörige medizinischer (und verwandter) Berufe können die Vollversion bei den Autoren anfordern (Kontaktinfo siehe letzte Folie).

Das an dieser Stelle gezeigte Bild ist aus verschiedenen Gründen entfernt worden.

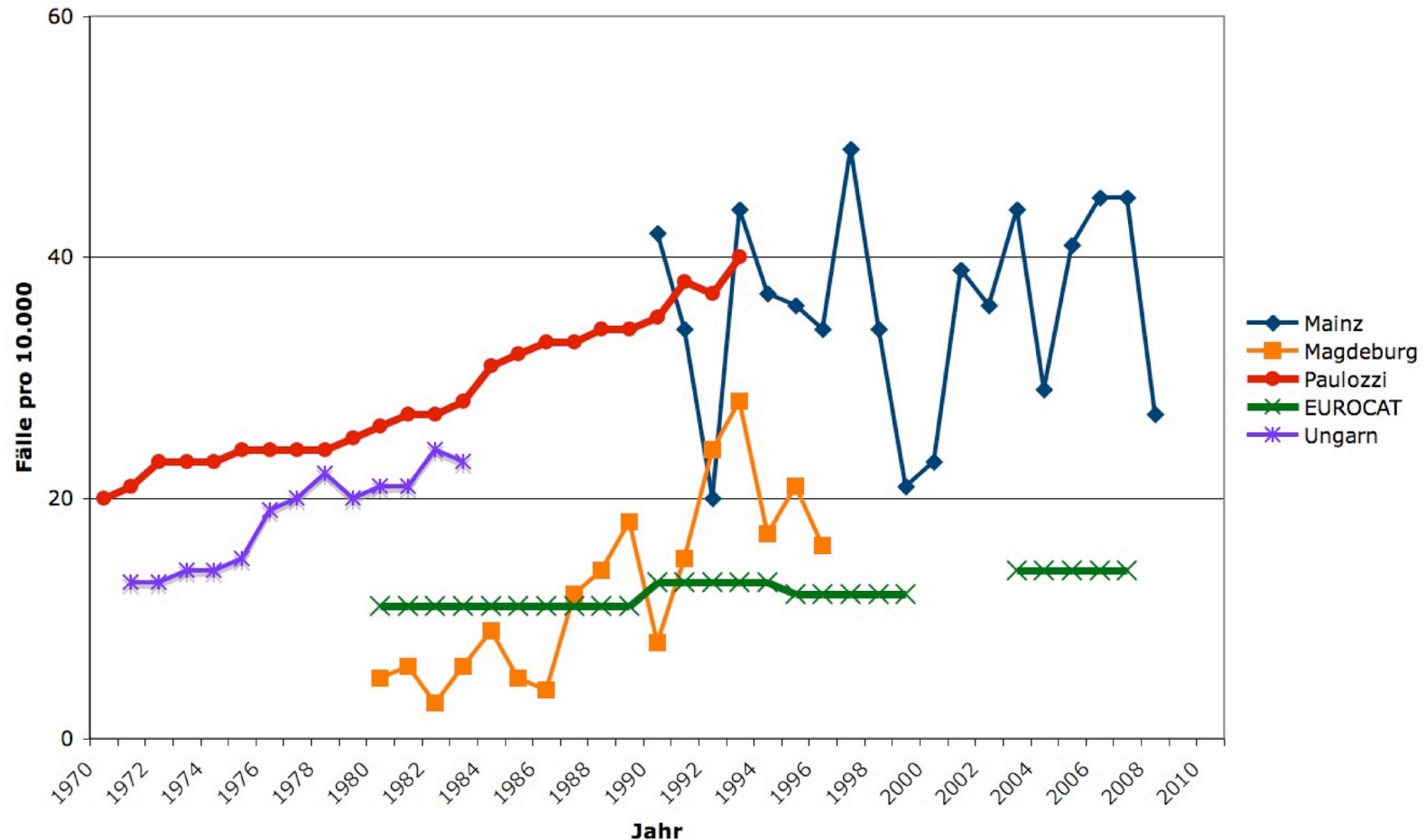
Angehörige medizinischer (und verwandter) Berufe können die Vollversion bei den Autoren anfordern (Kontaktinfo siehe letzte Folie).

Hypospadiie bei Jungen, die zumeist ungeklärter Ursache ist („idiopathisch“)

links oben in geringer Ausprägung

rechts oben bei einem Jungen mit Chromosomen-Mosaik (XO/XisoY) mit gravierender Hypospadiie und Harnröhrenöffnung zwischen den großen Labien (oben im Alter von 2 Jahren, unten im Alter von 5 Jahren, nach mehreren Operationen).

Hypospadiie-Prävalenz: Zunahme ?



Häufig werden die Zahlen von Paulozzi et al. zitiert. Die ungarischen und Magdeburger Zahlen zeigen, dass zu Beginn, bei Einrichtung von derartigen Datensammlungen, oft niedrigere Inzidenzen (unvollständige Meldung) vorkommen. Die kleineren deutschen Fehlbildungsregister (Magdeburg, Mainz) zeigen erwartungsgemäß größere Schwankungen.

Das große europäische Fehlbildungsregister EUROCAT (2003 – 2008: über 5 Millionen Geburten) zeigt größere Konstanz und *keine* Zunahme.

Pubertätsentwicklung

Das an dieser Stelle gezeigte Bild ist aus verschiedenen Gründen entfernt worden.

Angehörige medizinischer (und verwandter) Berufe können die Vollversion bei den Autoren anfordern (Kontaktinfo siehe letzte Folie).

Ausgeprägte Brustdrüsenanschwellung bei einem neugeborenen Mädchen, die im Alter von drei Wochen ganz verschwunden war

Das an dieser Stelle gezeigte Bild ist aus verschiedenen Gründen entfernt worden.

Angehörige medizinischer (und verwandter) Berufe können die Vollversion bei den Autoren anfordern (Kontaktinfo siehe letzte Folie).

Pubertätsgynäkomastie bei einem 13-jährigen Jungen

Pubertätsentwicklung

Praemature Adrenarche, links bei einem 6-jährigen Mädchen, rechts bei einem 7-jährigen Mädchen. Sofern die Adrenarche, die mit erhöhter Sekretion von adrenalen Androgenen einhergeht, isoliert bleibt, handelt es sich um eine harmlose Störung. „Idiopathisch“, genetisch bedingt?

Das an dieser Stelle gezeigte Bild ist aus verschiedenen Gründen entfernt worden.

Angehörige medizinischer (und verwandter) Berufe können die Vollversion bei den Autoren anfordern (Kontaktinfo siehe letzte Folie).

Das an dieser Stelle gezeigte Bild ist aus verschiedenen Gründen entfernt worden.

Angehörige medizinischer (und verwandter) Berufe können die Vollversion bei den Autoren anfordern (Kontaktinfo siehe letzte Folie).

Pubertätsentwicklung

*Das an dieser Stelle
gezeigte Bild ist aus
verschiedenen Gründen
entfernt worden.*

*Angehörige medizinischer
(und verwandter) Berufe
können die Vollversion bei
den Autoren anfordern
(Kontaktinfo siehe letzte
Folie).*

*Das an dieser Stelle
gezeigte Bild ist aus
verschiedenen Gründen
entfernt worden.*

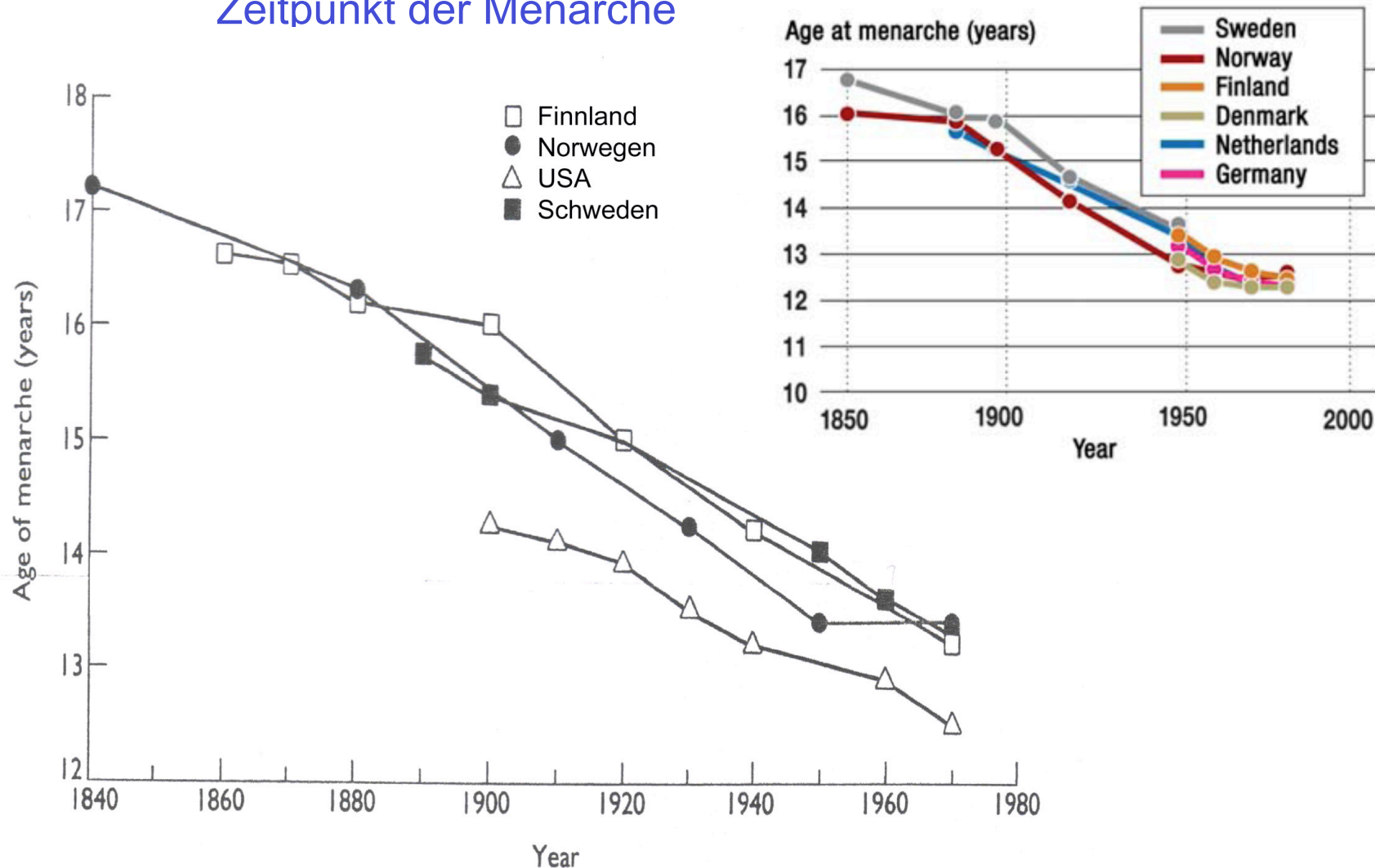
*Angehörige medizinischer
(und verwandter) Berufe
können die Vollversion bei
den Autoren anfordern
(Kontaktinfo siehe letzte
Folie).*

Pubertas praecox bei einem 7-jährigen Mädchen; hier Z.n. Hirnblutung, sonst bei Mädchen in 90% der Fälle „idiopathisch“

Pubertas praecox bei einem Jungen, im Alter von 2 Jahren und von 4 Jahren. Ursache: Hirntumor im Hypothalamus-Bereich

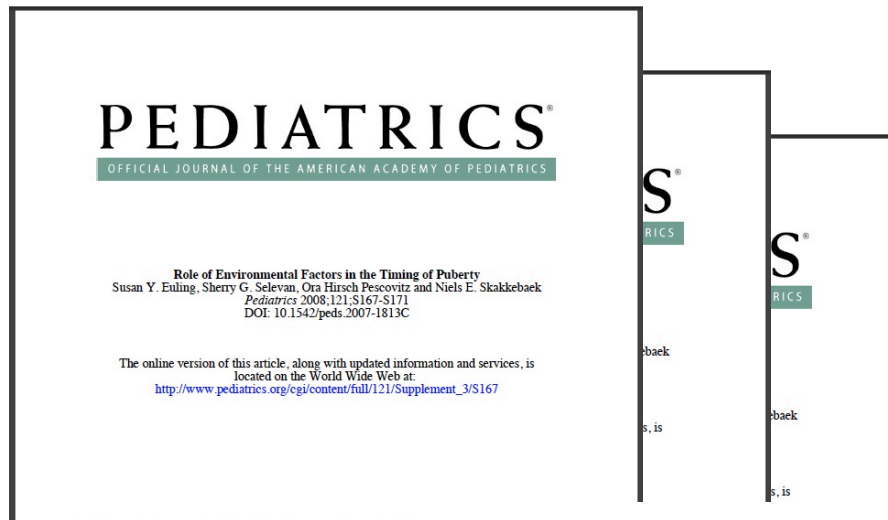
Trends in der Pubertätsentwicklung

Säkularer Trend für die Pubertätsentwicklung:
Zeitpunkt der Menarche



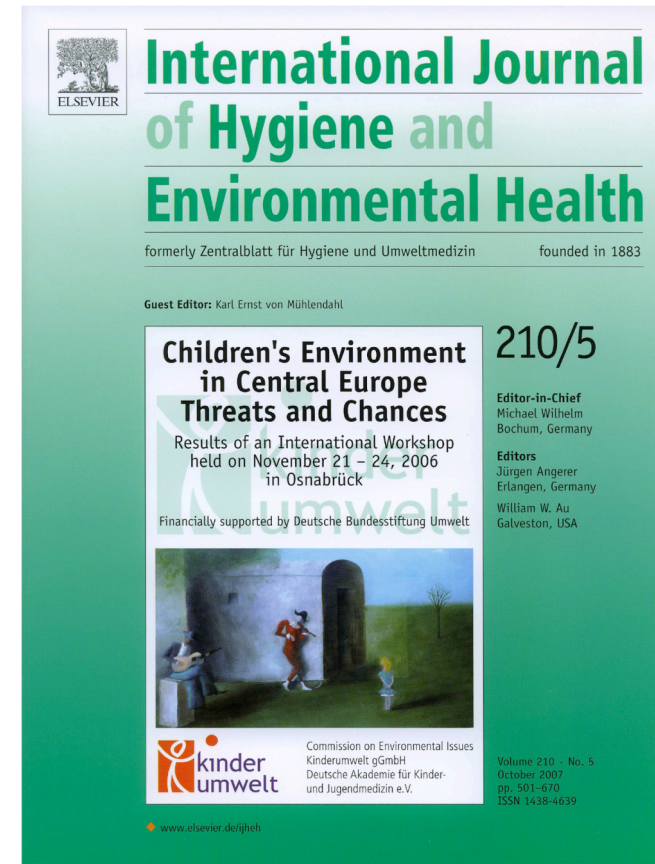
Trends in der Pubertätsentwicklung

PubMed: „trend“ AND „puberty“ > 500 Fundstellen



Pediatrics. 2008 Vol. 121 Suppl 3:

- 1. Role of environmental factors in the timing of puberty.**
Euling SY et al. S167-71
- 2. Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings.**
Euling SY et al. S172-91
- 3. Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs.**
Buck Louis GM et al. S192-207
- 4. Link between body fat and the timing of puberty.**
Kaplowitz PB. S208-17
- 5. Public health implications of altered puberty timing.**
Golub MS et al. S218-30

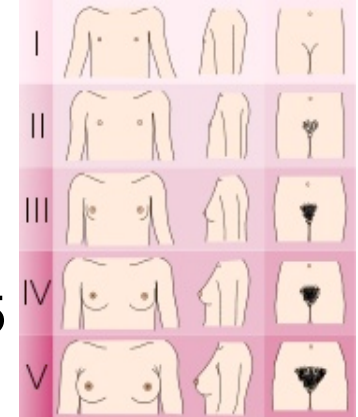


Some evidence of effects of environmental chemicals on the endocrine system in children.

Rogan WJ, Ragan NB. *Int J Hyg Environ Health.* 2007 Oct; Vol. 210 S. 659-67.

Studien zur Pubertätsentwicklung

Stadien, Studiendesign und Störfaktoren



Tanner-Stadien: Schamhaar/pubic hair PH1 - PH5
 weibl. Brust/breast B1 - B5
 Gonaden/genitals GD1 - GD5

cave: self-reported vs. ärztl./standardisierte Untersuchung

ferner: Menarche, Akne, Stimmbruch, Spermaturie,
cave: recall bias, unscharfer Zeitpunkt/Verlaufscharakter

Studiendesign: Längsschnitt-, Querschnittsstudie, Mischformen

Störfaktoren: Genetik, Ethnie, SES, Ernährung, BMI/Körperfett,
(Geburtsgewicht, Medikamente, body building...)

Störfaktoren bzgl.
Umweltfaktoren: präkonzeptionelle Belastung, Stillen (ja/nein,
Dauer)

Trends in der Pubertätsentwicklung

Expertenpaneel¹ zur Evidenz für säkulare Trends

Workshop „Role of environmental factors on the Onset and progression of puberty“ - Rosemont, Illinois, Nov. 2003

Fragestellungen: 1. „sufficient data available to establish a secular trend?“
2. „what are priority research needs ...?“
3. (implications for clinical guidelines & public health)

Datenbasis: US-amerikanische Daten (1940 - 1994), u.a.

- NHES I - III der CDC
- HHANES
- PROS (Pediatric Research in Office Settings)
- NHANES III
- Teilauswertungen dieser Studien

Fachpublikationen (mit peer review)

¹ Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, Selevan SG, Juul A, Soerensen TI, Dunkel L, Himes JH, Teilmann G, Swan SH. Pediatrics (2008) S172-91.

Trends in der Pubertätsentwicklung

Expertenpaneel¹ zur Evidenz für säkulare Trends

Workshop „Role of environmental factors on the Onset and progression of puberty“ - Rosemont, Illinois, Nov. 2003

Anmerkung des Expertenpaneels:

„Vergleichbarkeit der Studien ist schwierig“ !

- Studiendesign
- Population/Ethnie
- Pubertätsparameter
- Altersbereich und Zeitinkrement
- Methodik (z.B. Brustentwicklung: Palpation vs. Foto vs. Self-report)
- statistische Auswerteverfahren

¹ Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, Selevan SG, Juul A, Soerensen TI, Dunkel L, Himes JH, Teilmann G, Swan SH. Pediatrics (2008) S172-91.

Trends in der Pubertätsentwicklung

Expertenpaneel¹ zur Evidenz für säkulare Trends

Schlußfolgerungen des Expertenpaneels:

- Auffassung nicht vertreten
- + Minderheitsmeinung
- ++ Mehrheitsmeinung
- +++ einhellige Meinung

Parameter	Trend ist vorhanden		Trend ist nicht existent
	Daten ausreichend	Nicht ausreichend !	Daten ausreichend
Mädchen Brust (B2)	++	+	-
Mädchen Brust (B3-B5)	+	++	-
Mädchen Schamhaar (PH2)	+	++	-
Mädchen Schamhaar (PH3-5)	-	+++	-
Mädchen Menarche	++	+	-
Jungen Genitalien (GD2)	-	+++	-
Jungen Genitalien (GD3-5)	-	+++	-
Jungen Schamhaar (PH2)	+	++	-
Jungen Schamhaar (PH3-5)	+	++	-

¹ Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, Selevan SG, Juul A, Soerensen TI, Dunkel L, Himes JH, Teilmann G, Swan SH. Pediatrics (2008) S172-91.

Endokrine Disruptoren und Pubertätsentwicklung

Studie	Autoren	Stoff	Pubertät (früher, konstant, später)
Michigan PBB	Blanck et al.	PBB	♀ Menarche, Pubarche, Thelarche
North Carolina	Gladen et al. (2000)	DDT/DDE	♂ Pubertätsparameter ♀ Menarche, (Pubarche n.s.), (Thelarche n.s.)
Michigan anglers cohort	Vasiliu et al. (2004)	DDT/DDE PCB	♀ Menarche (cave: BMI-Korrektur: Menarche) ♀ Menarche, Pubarche, Thelarche
Faeroe	Mol et al.	PCB	♂ Pubertätsparameter
Seveso	Warner et al. (2004)	TCDD	♀ Menarche
Puerto Rico	Colon et al. (2000)	Phthalate	♀ Thelarche (Artefakt?! Kontamination im Labor ? Unplausible Toxikokinetik)
NHANES III	Selevan et al. (2003)	Blei	★ ♀ Menarche, Pubarche, Thelarche (Afro/Mex) ★ ♀ Menarche, Pubarche, Thelarche (weiß)

★ inverse Kausalität möglich: verringerte Bleibindung in Knochen vor dem Wachstumsschub

Endokrine Disruptoren: Einfluß auf die Stilldauer

Hypothese: Verkürzung der Stilldauer via endokrinen Mechanismus

Studie	Autoren	Stoff	Konzentration	Matrix	Ergebnis
North Carolina Infant Feeding	Rogan et al. (1987)	DDE	< 2 vs. > 5 ppm	MM	Stilldauer verkürzt
		PCB	< 2 vs. > 5 ppm	MM	„ „
Mexiko	Gladen & Rogan (1995)	DDE	< 2 vs. > 5 ppm	MM	Stilldauer verkürzt
Michigan PBB	Thomas et al.	PBB	< 1 vs. > 7 ppb	Serum	kein Effekt
Michigan anglers cohort	Karmaus et al. (2005)	DDE	< 5, 5-10, > 10 ug/L	Serum	Stilldauer verkürzt (starker Störfakt.: Rauchen)
		PCB	< 5, 5-10, > 10 ug/L	Serum	kein Effekt

Anmerkung: derzeitige Konzentrationen (Größenordnung !) in der Muttermilch (MM):
DDE 0.1 ppm
PCB 0.1 ppm

PCB: Einfluß auf die Schilddrüse

Studie	Autoren	Alter (Jahre)	Konzentr. (ug/l Serum)	TT3	FT3	TT4	FT4	TSH
<i>Kinder</i>								
Rotterdam	Koopmann (1994)	0	3.4	ns	nd	ns	nd	(+)
Niederlande	Fiolet et al. (1997)	0	2.1	nd	nd	ns	nd	nd
North Carolina	Longnecker et al. (2005) Rogan 1986	0	3.6	nd	nd	(+)	(+)	(+)
Faeroe Islands	Steuerwald et al. (2000)	0	14.2	nd	ns	ns	ns	(+)
Duisburg	Wilhelm et al (2008)	31	(WHO TEQ)	ns	ns	ns	ns	ns
<i>Mütter</i>								
Rotterdam	Koopmann (1994)	29	3.4	(+)	nd	ns	nd	ns
Faeroe Islands	Steuerwald et al. (2000)	28	14.2	nd	ns	ns	ns	(+)
Duisburg	Wilhelm et al (2008)	31	(WHO TEQ)	ns	ns	ns	ns	ns

Abkürzungen: ns = nicht signifikant, nd = nicht gemessen, (+) fraglicher Effekt (Trend oder Signifikanz nur in Untergruppen),
 TT3 = Gesamt-T3, FT3 = freies T3 usw., Quelle: Rogan, W., Ragan, N.B. (2007) Int. J.Hyg. Envir. Health 210 S. 659 - 667)

PCB: Einfluß auf die Schilddrüse

W. Rogan:

„In general, associations between PCBs and a variety of measures of thyroid hormone status have been weak, inconsistent or absent.

Even if the association was causal, the effect from background exposure is unlikely to be clinically significant“.

loc. cit. S. 661

Stoffe mit Einfluß auf die Schilddrüsenfunktion oder –größe

Anionen	Jod, Perchlorat, Thiozyanat
Kationen	Kobalt, Arsen, Lithium
Medikamente	Propylthiouracil, Methimazol, Carbimazol, ASS, Aminogluthetimid, Phenylbutazon, Amiodaron
„natürliche“ Stoffe	Zytokine, Goitrin (in Kohl enthalten), Soja, Linamarin
„Chemikalien“	polychlorierte und polybromierte Biphenyle (PCB, PBB), Resorzin, 2,4 Dinitrophenol,

Gewichtung von Umweltfaktoren mit Einfluss auf die Schilddrüsenfunktion

Fast zweijähriger Junge,
Hypothyreose, erheblich
retardiert

*Das an dieser Stelle
gezeigte Bild ist aus
verschiedenen Gründen
entfernt worden.*

*Angehörige medizinischer
(und verwandter) Berufe
können die Vollversion bei
den Autoren anfordern
(Kontaktinfo siehe letzte
Folie).*

Anionen: **Jod**, Perchlorat, Thiozyanat

Weltweit ist der **Jodmangel** die häufigste Ursache einer Hypothyreose.

Geschätzt wird, dass **2 Mrd. Menschen einen Jodmangel haben, 740 Mio. eine Struma und 43 Mio. eine mentale Retardierung entwickeln.**

(Grüters in Hiort et al. Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, 2009)

„Chemikalien“: polychlorierte und polybromierte Biphenyle (**PCB**, **PBB**),
Resorzin, 2,4 Dinitrophenol,

Geschlechterverhältnis (SR)

SR = Sex Ratio

Definition: „Anzahl der männlichen Lebendgeburten pro 100 weibliche Geburten“

„Normalwert“ : SR = 105 - 106


Situation in (D): SR = 105,5 (Statistisches Jahrbuch 2009)

Bekannte Einflußfaktoren auf das SR und auf säkulare Trends

- Zyklusphase, mütterlicher Östrogenspiegel
- Ethnie, demografische Veränderungen
- geografischer Breitengrad (?, Temperatur ?, Photoperiode ?)
- (nationale Traditionen, kulturelle Einflüsse)
- (säkulare Zyklen über 30 ... 55 Jahre)

Endokrine Disruptoren: Geschlechterverhältnis (SR)

SR nach hoher Exposition (Störfall o.ä.)

Studie	Autoren	Stoff	Ergebnis
Seveso	Mocarelli et al. (1996)	2,3,7,8-TCDD	SR erniedrigt
Taiwan	Rogan et al. (1999)	PCB/PCDF	SR konstant (aber: s. Mocarelli 2000 und Kritik: Selektionsbias)
Seveso	Mocarelli et al. (2000)	2,3,7,8-TCDD	SR besonders niedrig, wenn expon. Vater < 19 Jahre alt war
Taiwan	Gomez et al. (2002)	PCB/PCDF	SR bei Vätern < 20 J erniedrigt sonst normal (expon. Vater/Mutter)
San Francisco Bay 	Hertz-P. et al. (2008)	PCB	Trend: SR erniedrigt
Michigan	Terrell et al. (2009)	PBB (Tierfutter) PCB (Fisch)	SR erhöht

 Realitätsnahe Exposition, etwa im oberen Bereich der derzeitigen Belastung der US-Bevölkerung

Endokrine Disruptoren: Geschlechterverhältnis (SR)

SR nach hoher Exposition (Störfall o.ä.)

Studie	Autoren	Stoff	Ergebnis
Se			
	Jöckel/Bromen (2000):		„no simple way of explaining the variation in sex ratio over time“
	Grech (2003):		„still no reasonable explanation for the observed trends ... {trends probably} attributable to <i>several</i> factors“
	Smith (2005):		„decline in {SR} in California seems attributable to changing ethnic composition... less likely attributable to hormonally active environmental exposure“

Fazit

„The **weight** of animal and human data, although suggestive, **remains inconclusive** for establishing a causal relation between EDCs and human pubertal disturbances.

... Much of the available literature **focuses on a single chemical** or class, **ignoring the mixture of compounds** to which humans are exposed.

Much of the data are derived from **cross-sectional studies**, which **are unable to establish the causal ordering** of environment in relation to puberty.

To this end, **timing and dose at critical windows** of human development have not been purposefully assessed.

Other relevant **covariates such as lifestyle, genetic determinants, and other xenobiotics** in the chemical mixture have **not been well studied**, if at all, in the context of EDCs.“

Kinderumwelt gemeinnützige GmbH der
Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

49084 Osnabrück

Kontakt: info@uminfo.de

Internet: www.allum.de

