

Von Schnecken und Menschen

Beeinflussen Umweltchemikalien die Entwicklung und Fortpflanzung?

1 Die Apfelschnecke *Marisa cornuarietis*, eine Vorderkiemerschnecke, wird in Frankfurt bei der Untersuchung hormonähnlich wirkender Umweltchemikalien eingesetzt.



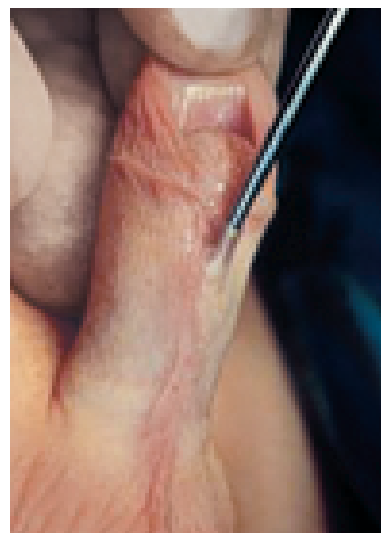
In allen Stämmen des Tierreichs werden Entwicklung und Fortpflanzung durch chemische Botenstoffe gesteuert. Obwohl die generelle Strategie der endokrinen Kontrolle im Laufe der Evolution weitgehend unverändert blieb, bildeten die verschiedenen systematischen Gruppen stark divergierende Hormonsysteme aus. Gleichwohl werden einige Hormonklassen, etwa die zu den Steroiden gehörenden Geschlechtshormone der Wirbeltiere, auch von wirbellosen Tieren, wie den Stachelhäutern (Echinodermaten) oder den Vorderkiemerschnecken (Prosobranchier) 1, als Signalstoffe verwendet. Als evolutive Anpassung an den Fraßdruck durch Tiere entwickelten Pflanzen und Pilze Phytoöstrogene, die nach exzessiver Aufnahme die Fortpflanzung der Pflanzenfresser und so deren Vermehrung einschränken.

Vor etwa zehn Jahren traten Umweltchemikalien in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen und öffentlichen Interesses, die eine den Geschlechtshormonen ähnliche Wirkung aufweisen. Die als endokrine Disruptoren bezeichneten Substanzen gehören unterschiedlichen Verbindungsklassen an. Ihr gemeinsames Kennzeichen ist, dass sie direkt oder indirekt das Hormonsystem von Mensch und Tier stören können. Auslöser der bis heute sehr

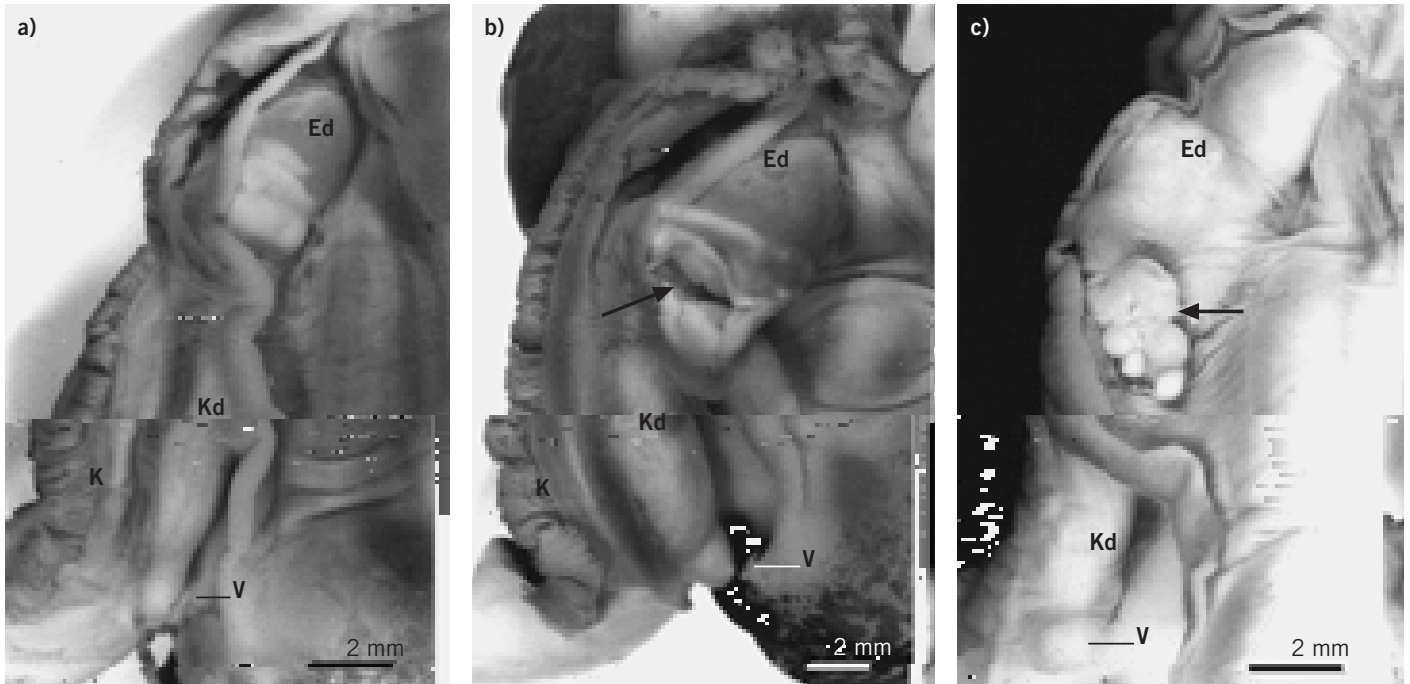
kontrovers geführten Debatte war eine retrospektive Studie aus Dänemark, bei der die Spermiedichte in Samenproben von Männern aus den Jahren 1938 bis 1988 untersucht wurde. Das niederschmetternde Ergebnis: Die Anzahl der Spermien pro Milliliter Ejakulat ist mit 60 Millionen bei den »Spätgeborenen« nahezu halbiert. Dieser Befund konnte später in französischen und britischen Untersuchungen weitgehend bestätigt werden, obwohl erhebliche regionale Unterschiede festgestellt wurden. Weiterhin lässt sich in den industrialisierten Regionen der Welt eine dramatische Zunahme kongenitaler (angeborener) Missbildungen der Genitalorgane männlicher Neugeborener, zum Beispiel Hodenhochstand oder Kryptorchismus, Harnröhrenspalten oder Hypospadie, sowie von Krebserkrankungen feststellen, die durch Geschlechtshormone begünstigt werden, darunter das Hoden- und Prostatakarzinom des Mannes und einige Brustkrebsformen der Frau 2.

Während die Vertreter der so genannten Lifestyle-Hypothese für die Häufung dieser Phänomene die Lebensumstände in den Industrienationen, etwa Bewegungsmangel, ungesunde Ernährungsweise, das Tragen enger Hosen und andere Modeerscheinungen verantwortlich machen, geht die Östrogenhypothese

von davon aus, dass endokrine Disruptoren die Effekte hervorrufen. Für die Beobachtungen am Menschen ist es bisher nicht gelungen, eine der beiden Hypothesen zu belegen. Auffallend ist aber, dass die im Zusammenhang mit endokrinen Disruptoren diskutierten Wirkungen auf den Menschen bereits durch einen Arzneimittelskandal bekannt wurden, der Affäre um Diethylstilbestrol (DES). Das synthetische Östrogen DES wurde bis Anfang der 1970er Jahre routinemäßig bei mehr als drei Millionen US-Amerikanerinnen als vermeintlich schwangerschaftserhaltendes Medikament verschrieben. Heute



2 Harnröhrenspalte (Hypospadie) bei einem wenige Monate alten Jungen.



3 Aufnahmen des Eileiters der Apfelschnecke *Marisa cornuarietis*. (a) unbelastetes Weibchen aus der Kontrollgruppe; (b) und (c) Veränderungen unter Bisphenol A-Einfluss mit einem Riss des Eileiters (Pfeil in b) und austretender Gelegetmasse (Pfeil in c). Abkürzungen: Ed: Eiweißdrüse; K: Kieme; Kd: Kapseldrüse; V: Vaginalöffnung).

wissen wir, dass das Östrogen nicht die erhoffte Wirkung zeigte, bei den männlichen Nachkommen der behandelten Mütter aber Infertilität, reduzierte Spermiedichte, Kryptorchismus, Hypospadie und Hodenkarzinome auslöste. Diese sehr gut dokumentierte Parallelität der Effekte von DES und der potenziellen Wirkungen von endokrinen Disruptoren ist eines der stärksten Argumente für die Östrogenhypothese.

Modellorganismus Schnecke

Im Gegensatz zum Menschen, für den Beweise der Östrogenhypothese noch ausstehen, konnte in zahlreichen Freiland- und Laboruntersuchungen gezeigt werden, dass Umweltchemikalien in der Lage sind, das Hormonsystem von Tieren zu beeinflussen. Die ökotoxikologischen Forschungen zu endokrinen Disruptoren konzentrieren sich vor allem auf Wasserorganismen, da die Oberflächengewässer über den Abwasserstrom und den Flächeneintrag aus landwirtschaftlich genutzten Flächen erhebliche Mengen der Verdachtssubstanzen aufnehmen. Aus der Vielzahl der analysierten Tiergruppen sollen hier die Vorderkiemerschnecken (Prosobranchier) herausgestellt werden, die – neben anderen – in unserer Arbeitsgruppe untersucht werden.

Die überwiegende Zahl der Prosobranchier ist getrenntgeschlechtlich,

während die als Gartenplage wenig geliebten Lungenschnecken (Pulmonaten) zwittrig sind. Ein weiterer Unterschied zwischen beiden Gruppen ist, dass Pulmonaten fast ausschließlich Neuropeptide als Hormone nutzen, Prosobranchier aber nicht nur die gleichen Geschlechtshormone wie die Wirbeltiere verwenden, sondern auch ähnliche Biosynthesewege und Rezeptoren aufweisen wie wir und unsere nächsten Verwandten. Dies macht sie zu sehr interessanten Modellorganismen, weit über rein ökotoxikologische Fragestellungen hinaus. In unseren Labors wird für die Untersuchung von endokrinen Disruptoren unter anderem die aus Mittelamerika stammende Apfelschnecke *Marisa cornuarietis* eingesetzt. *Marisa* entwickelt unter dem Einfluss von Umweltchemikalien, die bei Wirbeltieren eine östrogenartige Wirkung zeigen – zum Beispiel Bisphenol A, ein Bestandteil von Kunststoffen, Octylphenol, ein Abbauprodukt von Reinigungsmitteln oder Ethinylöstradiol, der Wirkstoff der Antibabypille – komplexe Veränderungen an den Geschlechtsorganen, die als Induktion von »Superweibchen« bezeichnet werden. Superweibchen weisen vergrößerte Geschlechtsdrüsen im Eileiter auf und zeichnen sich durch eine erhöhte Gelege- und Eiproduktion aus, was zum Stau der Ge-

schlechtsprodukte im Eileiter führen kann. In der Folge zerreißt der Eileiter, und das betroffene Weibchen verendet. Auch bei den Männchen lassen sich negative Wirkungen nachweisen, zum Beispiel eine Unterentwicklung von Penis und Prostata. Diese Effekte treten im Labor bereits bei Konzentrationen auf, die um den Faktor zehn niedriger liegen als die an einigen Stationen entlang der Elbe gemessenen Jahresmittelwerte für Bisphenol A. Aufgrund ihrer hohen Empfindlichkeit gegenüber östrogenartig wirkenden Umweltchemikalien dienen Vorderkiemerschnecken nicht nur als »ökosystemares« Frühwarnsystem, sondern sie ermöglichen es auch, Substanzen, die als endokrine Disruptoren bei Wirbeltieren wirken, im Test zu identifizieren **3**.

Organozinnverbindungen beeinflussen das Hormonsystem

Noch bevor die Prosobranchier für die Untersuchung von Xeno-Östrogenen (von griechisch xenos = fremd) eingesetzt wurden, spielten sie bereits bei der Risikobewertung einer speziellen Gruppe endokriner Disruptoren, der Organozinnverbindungen, eine wichtige Rolle. Tributylzinnverbindungen (TBT) wurden in den letzten 40 Jahren vor allem als biozide Bestandteile von Schiffsfarben (Antifoulingfarben) verwen-

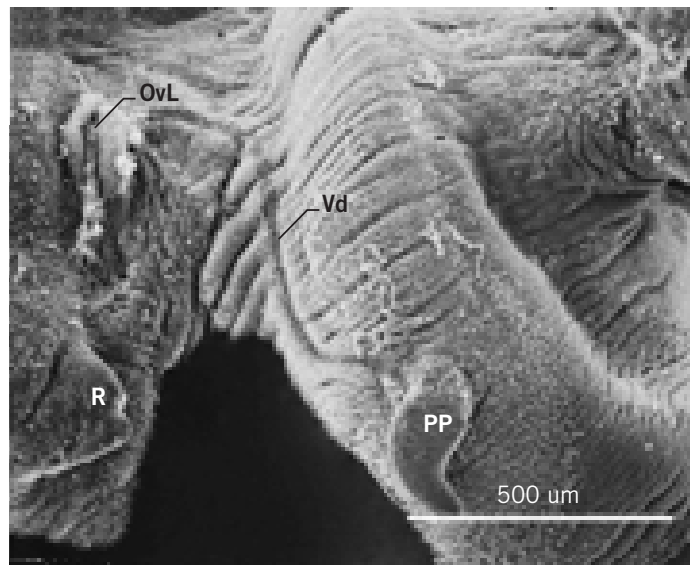
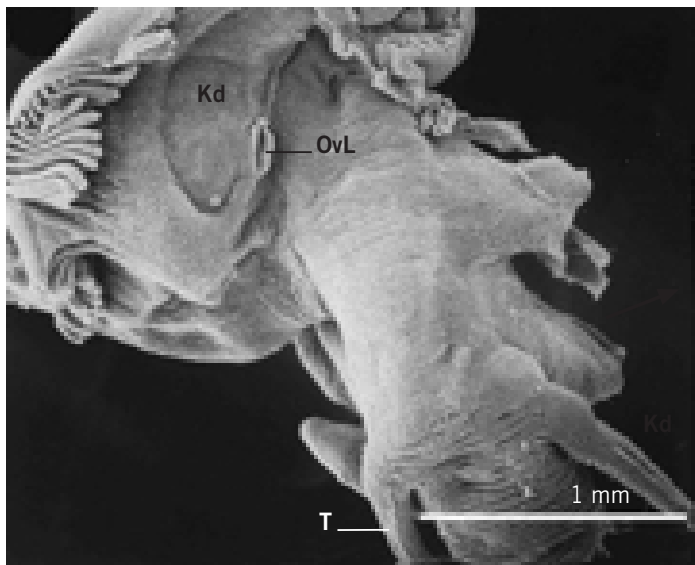
det, da sie dazu beitragen, den Bewuchs mit Algen, Muscheln und anderen Tieren zu verhindern. Diese Anwendung ist wegen der hormonähnlichen Wirkung des TBT seit Januar 2003 in der Europäischen Union verboten. Im Gegensatz zu den Xen-Östrogenen wirkt TBT als Xen-Androgen und damit vermännlichend. Bei Vorderkiemerschnecken wird bereits bei TBT-Konzentrationen von weniger als einem Nanogramm pro Liter – dies entspricht einem Stück Würfelzucker im Wasservolumen des Lechstauses – eine als Impossex bezeichnete Vermännlichung ausgelöst. Die Weibchen entwickeln zusätzlich zu ihren eigenen Geschlechtsorganen einen Penis und einen Samenleiter, der bei einigen Arten zu wuchern beginnt und den Eileiter blockiert. Die Folge ist eine Sterilisierung der Weibchen, da die Gelege nicht mehr abgegeben werden können. Weiterhin produzierte

chen in die weiblichen Geschlechtshormone verantwortlich ist. Daher steigen die Androgengehalte unter dem Einfluss von TBT bei den Weibchen an und lösen die Ausbildung männlicher Geschlechtsorgane aus. Dieses Schlüsselenzym für die Biosynthese der Geschlechtshormone, die Aromatase, tritt nicht nur bei den Prosobranchiern auf, sondern auch bei zahlreichen Klassen der Wirbellosen und allen Wirbeltieren, einschließlich dem Menschen. Insofern besteht ein Anfangsverdacht, dass Substanzen wie TBT das Hormonsystem auch anderer Tiergruppen beeinflussen können [4].

COMPRENDO nimmt endokrine Disruptoren unter die Lupe

Die Effekte von endokrinen Disruptoren quer durch das Tierreich werden seit dem 1. Oktober 2002 im EU-Forschungsprojekt COMPRENDO (Comparative Research on En-

schäften, für die das TBT ein Beispiel darstellt. COMPRENDO will zum einen die Exposition des Menschen gegenüber endokrinen Disruptoren aufklären, wozu neben Blut- und Gewebeproben auch Nahrungsmittel aus den europäischen Ländern analysiert werden. Weiterhin soll die Empfindlichkeit von Vertretern unterschiedlicher Tierstämme, von Krebsen und Schnecken bis hin zu den Säugetieren, gegenüber den Substanzen vergleichend charakterisiert werden. Ein weiteres Ziel ist es, neue Tiermodelle zu entwickeln, mit deren Hilfe die Gefährdung des Menschen durch hormonähnliche Chemikalien abgeschätzt werden kann. Auf Basis dieser Ergebnisse soll dann eine Risikobewertung durchgeführt werden, die über die im Rahmen von COMPRENDO untersuchten Substanzen hinaus Modellcharakter für weitere hormonähnlich wirkende Schadstoffe haben soll. ◆



[4] Rasterelektronische Aufnahmen weiblicher Wattschnecken (*Hydrobia ulvae*, Mantelhöhle eröffnet). Links: Weibchen ohne Impossex, rechts: Weibchen im Impossex-Endstadium mit Penis (PP), Samenleiter (Vd) und Verschluss der Vaginalöffnung (OvL). Weitere Abkürzungen: Kd: Kapseldrüse; R: Rektum (Enddarm); T: Tentakel.

Gelege reichern sich im Eileiter an, überdehnen ihn, bis er schließlich zerreißt und das Weibchen zu Grunde geht. Da viele der betroffenen Arten in europäischen Küstengewässern keine Larvenstadien ausbilden, die mit dem Plankton verdriftet werden, führt die Sterilisierung aller Weibchen einer Population zum lokalen Aussterben der Art. TBT zeigt diesen Effekt bei den Vorderkiemerschnecken, weil spezifisch ein Enzym blockiert wird, das für die Umwandlung der männli-

dochrinen Disruptors), an dem 18 Institute aus zehn Ländern teilnehmen, erfasst und miteinander verglichen. Die wissenschaftliche Koordination liegt bei Dr. Ulrike Schulte-Oehlmann in unserer Arbeitsgruppe. Während in der Vergangenheit vor allem hormonähnliche Substanzen mit einer östrogenartigen Wirkung im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses standen, beschäftigt sich COMPRENDO primär mit Verdachtstoffen mit androgenen und antiandrogenen Eigen-

Aktuelle Informationen zu den Forschungen im Bereich endokriner Disruptoren finden Sie im Internet unter <http://www.bio.uni-frankfurt.de/ee/ecotox> sowie auf der COMPRENDO-Homepage unter www.comprendo-project.org.

Der Autor

Prof. Dr. Jörg Oehlmann ist seit Mai 2001 am Zoologischen Institut tätig und beschäftigt sich seit 14 Jahren mit endokrinen Disruptoren.