

This is the accepted manuscript version of the contribution published as:

Kretschmer, T., Zenclussen, A.C. (2021):

Maternale Schadstoffexposition und kindliche (intrauterine) Entwicklung. Maternal exposure to pollutants and child (intrauterine) development

Der Gynäkologe **54** (4), 253 - 259

The publisher's version is available at:

<http://dx.doi.org/10.1007/s00129-021-04778-5>

Beitragstitel „Maternale Schadstoffexposition und kindliche (intrauterine) Entwicklung“

Autoren: Dr. nat. med. Tobias Kretschmer¹ und Prof. Dr. Ana C. Zenclussen^{1,2}

¹Department Umweltimmunologie, Helmholtz Zentrum für Umweltforschung -UFZ, Leipzig und

²Perinatale Immunologie, Sächsischer Inkubator für klinische Translation (SIKT), Medizinische Fakultät, Universität Leipzig.

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Exposition gegenüber Umweltgiften ist ubiquitär in industrialisierten Ländern.

Fragestellung. Expositionsrouten und gesundheitsrelevante Effekte besonders mit Blick auf die Reproduktion bei Frauen und der intrauterinen Entwicklung von Kindern, sowie perinatale Programmierung.

Material und Methoden. Auswertung und Reflektion aktueller Publikationen zum Thema mit Darstellung neuester Erkenntnisse und relevanter Zukunftsperspektiven.

Ergebnisse. Durch epidemiologische Studien gilt als gesichert, dass Menschen und Tiere heute einer Vielzahl von Umweltgiften ausgesetzt sind und trotz strenger Grenzwerte gesundheitsrelevante Effekte nicht ausgeschlossen werden können, sondern als sehr wahrscheinlich gelten. Mechanistische Untersuchungen tragen zum besseren Verständnis und der Deutlichkeit der Gefahren hin.

Schlussfolgerung. Mit weiterführenden epidemiologischen und experimentellen Studien können Bedeutung und Risiken für die Reproduktion und kindliche Entwicklung durch Umweltgifte besser ergründet und politische Entscheidungsfindung sowie medizinische Prävention von Gesundheitseffekten vorangetrieben werden.

Schlüsselwörter

Umweltgifte · Reproduktion · Schwangerschaft · Perinatal · Epigenetik

Article heading

Abstract

Background. Exposure to environmental chemicals is ubiquitous in industrialized countries.

Objectives. Defining paths of exposition and health-relevant effects concerning female reproductive parameters, perinatal programming and intrauterine development of the offspring.

Methods. Evaluation and reflection on the recent body of literature on this topic and the presentation of novel findings and relevant future perspectives.

Results. Epidemiologic studies have proven that in today's environment humans and animals alike are exposed to environmental toxicants and that despite strict regulations health effects cannot be excluded, but rather appear very likely. Mechanistic research can contribute to a better understanding and to highlight the urgency of these threats.

Conclusions. Following novel epidemiologic and experimental studies, the importance and risks for reproduction and infant development by environmental toxicants will be better comprehended and promote political decision-making as well as medical prevention of health effects.

Keywords

Environmental toxicants · Reproduction · Pregnancy · Perinatal · Epigenetics

Der Mensch ist im Alltag einer Fülle von umweltrelevanten Schadstoffen ausgesetzt, die sich häufig in der Luft, im Boden, Wasser oder Lebensmitteln wiederfinden. Durch strenge Grenzwerte wird versucht sicherzustellen, dass es dabei zu keiner schädlichen Exposition mit akuten Gesundheitsfolgen kommt. In den letzten Jahren mehren sich jedoch epidemiologische und mechanistische Studien, die nahelegen, dass eine Exposition unterhalb der festgelegten Grenzwerte zu gesundheitsrelevanten Risiken führt und dies besondere Bedeutung für Frauen im gebärfähigen Alter, sowie während der Schwangerschaft und auf die intrauterine Entwicklung des Kindes hat.

Umweltgifte

Die modernen, industrialisierten Gesellschaften nutzen heute eine Vielzahl von Chemikalien, die durch praktische Anwendung des Menschen zum Wohlstand beitragen können. Unter anderem sorgen Chemikalien in der Landwirtschaft und Lebensmittelindustrie für hohe Erträge und variantenreiche Nahrungsmittelangebote, die zur (Über-)Versorgung in den meisten Industrienationen beigetragen haben und beitragen. Auch Medikamente, persönliche Pflegeprodukte und Gegenstände des täglichen Gebrauchs enthalten oftmals künstliche Verbindungen mit definierten Eigenschaften, die nach Anwendung oder Gebrauch in der Umwelt verbleiben und sich über Boden, Wasser und Luft großflächig verteilen [1]. Einige dieser Verbindungen können als Umweltgifte angesehen werden, da sie in bestimmten Konzentrationen im Organismus zu negativen Gesundheitseffekten führen können. Gleichzeitig gelangen Umweltgifte teilweise unbemerkt über verschiedene Expositionsrouten in den menschlichen Körper und lassen sich folglich in diversen Geweben, Urin und sogar in der Amnionflüssigkeit nachweisen (**Tab. 1**). Zwar werden potentiell giftige, kanzerogene und gesundheitlich bedenkliche Stoffe in Deutschland durch das Bundesinstitut für Risikobewertung untersucht und entsprechend der Studienlage eine gesundheitsbezogene Bewertung erarbeitet [2], jedoch sind längst nicht alle in der Umwelt verbreiteten Chemikalien einer solchen Bewertung bereits unterzogen worden [3]. Darüber hinaus werden die Grenzwerte anhand von toxikologischen Studien festgelegt, Langzeitfolgen von niedrigen, nicht toxischen Dosierungen, bleiben vorerst unbekannt. Ferner bietet die Exposition von Schwangeren und dem Ungeborenen im Mutterleib auch Anlass für eine gesonderte Betrachtung, besonders unter Berücksichtigung wissenschaftlicher Erkenntnisse unter dem Aspekt der perinatalen Prägung. Denn Studien der letzten Jahre haben wiederholt nahegelegt, dass bereits im Mutterleib eine epigenetische Veränderung durch Umweltgifte herbeigeführt werden kann, die über den mütterlichen Blutkreislauf die Plazenta und den Fötus sowie dessen verschiedene Organsysteme erreichen [4]. So konnte in epidemiologischen Studien eine Assoziation zwischen pränataler Pestizid-Exposition und neuronaler Entwicklung gezeigt werden, während Blei und Bisphenol A das Immunsystem beeinflussen konnten und polychlorierte Biphenyle (PCB) das Risiko auf allergische Reaktionen der Nachkommen erhöhten. Besonders bedeutend ist diesbezüglich auch die Erkenntnis, dass für den Fötus bereits wesentlich geringere Konzentrationen dieser Umweltgifte zu einer Störung des Immunsystems und dessen Entwicklung führen können als es bei Erwachsenen mit voll entwickeltem Immunsystem der Fall ist [5].

Tab. 1: Relevante Umweltgifte, ihre Expositionsrouten sowie Körperflüssigkeiten und Gewebe in denen diese nachgewiesen wurden.

Umweltgift	Expositionsrouten	Nachgewiesen in	Quelle
p-Hydroxybenzoesäure (Paraben)	Dermal, oral	Urin, Brustkrebsgewebe	P.D. Darbre [6]; X. Ye [7]

Phthalate	Dermal, oral, Inhalation	Urin, Serum, Ovar	K. Becker [8]; J.M. Braun [9]; D. Paoli [10]
Bisphenol	Oral	Urin, Serum, Ovar	D. Paoli [10]; Völkel
Benzophenon-3	Dermal, oral	Urin, Amnionflüssigkeit, Plazenta	M. Ghazipura [11]; S. Kim [12]
PCB	Inhalation?	Amnionflüssigkeit	W. Foster [13]

Epidemiologische Studien, die sich mit der Verbreitung und Aufnahme von Umweltgiften im Menschen beschäftigt haben, haben auch einen Beitrag zur Durchführung einer Vielzahl von mechanistischen Untersuchungen in Modellorganismen und *in vitro*-Systemen zur genaueren Beschreibung der Effekte einzelner Schadstoffe geführt. Ebenso keimt aber auch immer öfter der Gedanke auf, komplexe Mixturen von Umweltgiften, wie sie in der menschlichen Umgebung heute vorkommen, genauer zu untersuchen, da wie bereits angedeutet zumeist mehrere Umweltgifte zugleich in der Atmosphäre zu finden sind [1, 14]. Ein solches Studiendesign muss jedoch gut durchdacht und ausgearbeitet sein, um zu verhindern, dass Einzeleffekte fälschlicherweise als Kombinationseffekte von verschiedenen Stoffen erkannt werden. Dennoch bietet diese Art der Untersuchung einen begründeten Ansatz, um Gesundheitsfolgen in einer komplexen Umwelt mit vielseitigen Stoffexpositionen, die für den Menschen besonders relevant sind, besser zu verstehen.

Endokrine Disruptoren und maternale Exposition

Eine Gruppe der umweltrelevanten Schadstoffe bilden die so genannten endokrinen Disruptoren (EDs), auch Xenohormone genannt, welche sich unter anderem in Konservierungs- und Kunststoffen, Kosmetika, Medikamenten, Pestiziden und Epoxid-Harzen sowie deren Abbauprodukten wiederfinden und denen der Mensch somit ubiquitär im Alltag durch Pflegeprodukte, Nahrungs- und Wasseraufnahme ausgesetzt ist. Chemisch lassen sich diese Stoffe den Alkylphenolen, Bisphenolen, chlorierten Verbindungen (PCB, Dioxine), Parabenen, Phthalaten (Weichmacher) und weiteren Untergruppen zuordnen. Für viele dieser Stoffe existieren EU-weite Grenzwerte und Empfehlungen zu Aufnahmemengen in den Körper (**Tab. 2**). Ihre Wirkung bezieht sich direkt auf unter anderem Hormonbiosynthese, Metabolismus, Rezeptorbindung und spezifische Zelltoxizität [15, 16]. Viele dieser Chemikalien lassen sich kurze Zeit nach topischer Applikation (dermal) oder oraler Aufnahme in diversen Körperflüssigkeiten, wie Blut, Urin oder Muttermilch, nachweisen [6, 7] (**Abb. 1**). Einige dieser EDs gelangen über das Blut und die Blut-Plazentaschranke in den fötalen Kreislauf und können folglich auch in der Amnionflüssigkeit nachgewiesen werden [13].

In ihrem „Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals“ führt die *Endocrine Society* eine Vielzahl von epidemiologischen und experimentellen Studien an [14]. Daraus wird unter anderem deutlich, dass es zum Einfluss von EDs auf das Einsetzen und den Verlauf der Pubertät gemischte Ergebnisse in den Forschungsarbeiten zu Mensch und Tier gibt und die komplexen Mechanismen und Veränderungen noch nicht eindeutig erörtert sind. Auch der Verlauf des weiblichen Zyklus unter ED-Exposition ist noch nicht ausreichend erforscht worden und die Datenlage ist teils nicht eindeutig. Demgegenüber lassen sich Störungen der Fertilität und verminderten Fruchtbarkeit in humanen und experimentellen Studien finden, jedoch sind weitere Studien von Nöten für ein noch genaueres Verständnis. Ähnliches gilt mit Blick auf Studien zum Auftreten einer frühen Menopause bei Frauen, die diversen Umweltgiften ausgesetzt waren [14].

Tab. 2: Relevante Umweltgifte und ihre Grenzwerte nach EU-Direktiven.

Umweltgift	Grenzwerte
Bisphenol A	Maximale Abgabe von LM: 50 µg pro kg LM TDI: 4 µg pro kg KG [17]
Phthalate (BBP, DBP, DEHP, DINP)	Aufnahmemenge eines DV: 7 – 12 µg pro kg KG TDI: 50 µg pro kg KG [18]
Parabene (para-Hydroxybenzoate)	Maximale Menge in LM: 0,3 – 2 g pro kg LM Geschätzte Aufnahme in den USA: 222 – 466 mg pro Tag pro Person ADI: 0 – 10 mg pro kg KG [17]
Abkürzungen: ADI: acceptable daily intake. BBP: Benzyl-n-butylphthalat. DBP: Di-n-butylphthalat. DEHP: Diethylhexylphthalat. DINP: Diisononylphthalat. DV: Durchschnittsverbraucher/-in. KG: Körpergewicht. LM: Lebensmittel. TDI: tolerable daily intake.	

Zu den prägnantesten EDs zählt zweifelsfrei Bisphenol A (BPA), das in einer Menge von ungefähr 15 Milliarden Pfund (entspricht ca. 6,8 Millionen metrischen Tonnen) im Jahr 2013 produziert wurde und sich in Lebensmittelverpackungen, Kinderspielzeug und anderen Gegenständen wiederfinden lässt [14]. Durch den direkten Kontakt zu Lebensmitteln und über Spielzeug gelangt Bisphenol A über orale Aufnahme in den Körper, so dass es in über 90% der amerikanischen Bevölkerung im Urin [19], sowie in Muttermilch europäischer Frauen [20] nachweisbar ist. Zusammen mit anderen EDs ist Bisphenol gemein, dass es in nicht-akut toxischen Konzentrationen in der Umwelt vorkommen kann und weder als unmittelbar mutagen noch als karzinogen bekannt ist, wodurch Gefahren für die langfristige Gesundheit häufig unterschätzt wurden [15]. Toxikologische Untersuchungen sind zwar im Stande Konzentrationsbereiche und Grenzwerte für gesundheitsrelevante Effekte solcher Umweltgifte zu ermitteln, doch es fehlen zu vielen Stoffen und Stoffgruppen an epidemiologischen und mechanistischen Langzeit- und Generationsstudien, die multi- und transgenerationale Effekte auch von niedrigen, in der Umwelt vorkommenden Konzentrationen, aufspüren und erklären können. Dies hat sich durch neue Studien mit relevanten Konzentrationen und zu genauen Wirkmechanismen geändert und folglich finden sich neuste Erkenntnisse zu Effekten in maternalen Reproduktionsorganen und fötalen Geweben von „durchschnittlich“ exponierten Frauen und Kindern. EDs, die über die Plazentaschranke den Fötus erreichen, könnten ferner auch zu epigenetischen Effekten in den bereits angelegten Keimzellen der ungeborenen Nachkommen von exponierten Mütter führen, was zu langfristigen gesundheitlichen Folgeerscheinungen für heranwachsende Kinder, sowie deren Nachkommen bedeuten könnte [14, 21].

Zu den Gewebestrukturen, die am häufigsten Effekten von EDs und Umweltgiften ausgesetzt sind, zählen innerhalb der weiblichen Reproduktionsorgane der Hypothalamus und die Hypophyse, als Ursprungsorte der hormonellen Signalierung, die Ovarien, innerhalb dieser besonders auch die Follikelreifung, sowie der Uterus [14].

Erst kürzlich publizierten David Lopez-Rodriguez und Kollegen [22], dass EDs zu einer epigenetischen Prägung von Gonadotropin-Releasing-Hormon-Neuronen im Hypothalamus führen können, besonders in umweltrelevanten Konzentrationen und Gemischen verschiedener ED-Stoffgruppen. In Nagetieren konnten die Autoren ferner auch zeigen wie sich EDs über Effekte im Hypothalamus auf Hormonzyklus und Reproduktionsorgane der exponierten Muttertiere, sowie deren Nachkommen (Kinder und Enkelgeneration) auswirken [22, 23]. Somit ist davon auszugehen, dass physiologische Prozesse vor und während der Schwangerschaft, sowie bei der Entwicklung des ungeborenen Kindes durch EDs eine deutliche Störung erfahren können. Durch den häufigen Einsatz solcher Substanzen in Lebensmittelverpackungen, Kosmetika und Alltagsprodukten kommen heranwachsende Frauen und

Frauen im gebärfähigen Alter wiederholt in Kontakt mit diesen Umweltgiften und durch ihre endokrine Wirkungen lassen sich auch Beeinträchtigungen der weiblichen Reproduktionsorgane nicht ausschließen (**Abb. 1**). Studien am Hypothalamus von Mäusen, die mit umwelt-relevanten Konzentrationen von BPA behandelt wurden, deuten auf epigenetische Veränderungen hin, die an die Nachkommen weitergegeben werden und die Reproduktion der weiblichen Tiere beeinflussen können [21, 22].

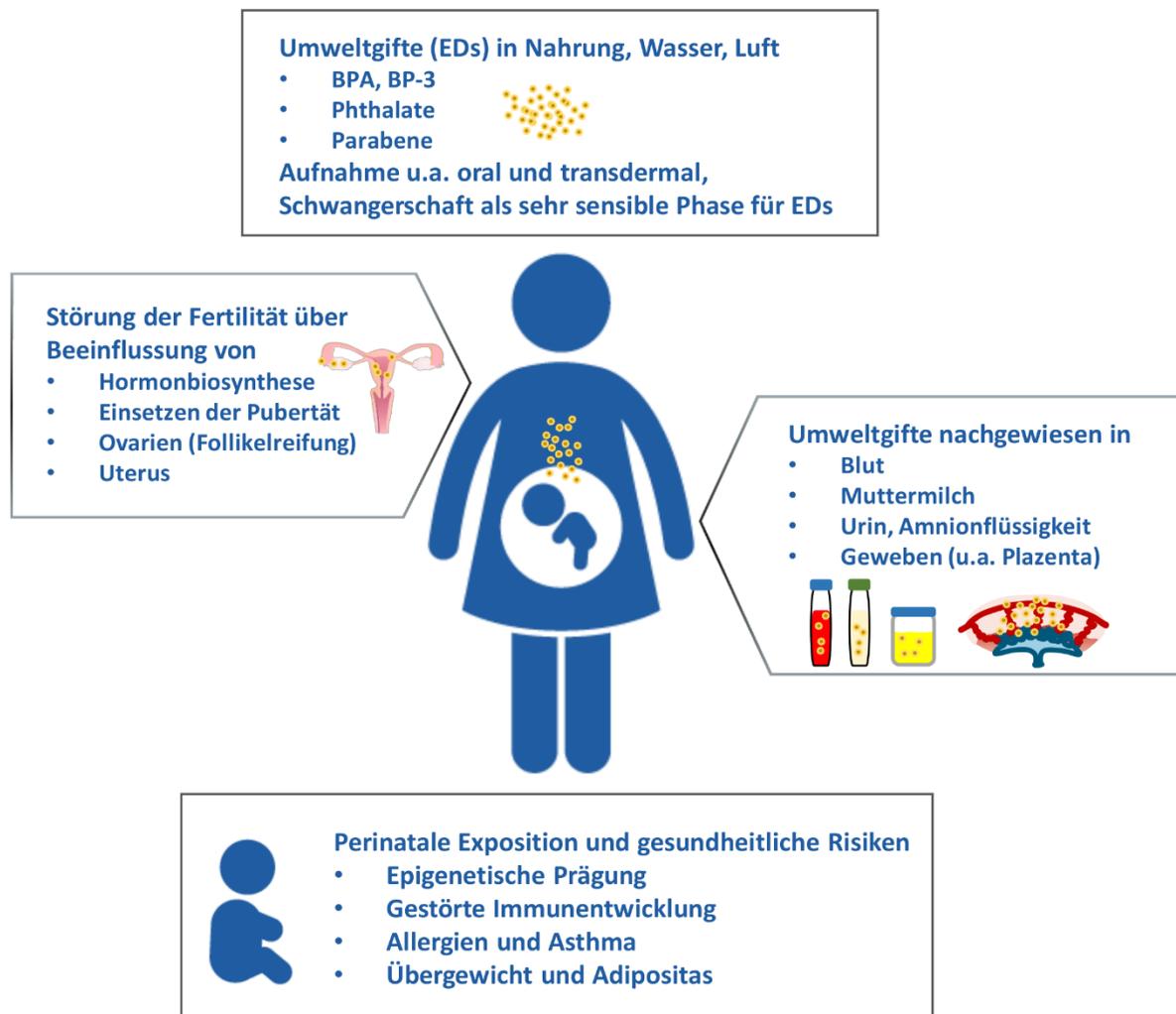


Abb. 1: Umweltgifte gelangen auf verschiedenen Wegen in den Organismus, können die weiblichen Reproduktionsorgane erreichen und besonders in der sensiblen Phase der Schwangerschaft zu unerwünschten Effekten führen. In der perinatalen Phase erhöhen sie Risiken für die Gesundheit des Kindes. Quelle Figure Pictogram: leremy/adobestock und DBCLS (<http://dbcls.rois.ac.jp/>).

In den Ovarien von Mäusen wurden nach Exposition von EDs sowohl temporäre als auch permanente Fertilitätsstörungen festgestellt und es wird vermutet, dass auch exponierte Menschen aufgrund einer täglichen, ubiquitären Exposition gegenüber bestimmten EDs an permanenten Fertilitätsstörungen leiden können [21]. Auch für Gemische aus verschiedenen Umweltgiften und EDs konnten bereits Effekte in den Ovarien nachgewiesen werden. So führte eine Phthalate-Mischungen in für den Menschen relevanten Mengen aus der Umwelt zu polyzystischem Ovar-Syndrom in den weiblichen Nachkommen von exponierten Mäusen [24]. Diethylstilbestrol, ebenfalls ein ED, wurde Mitte des letzten Jahrhunderts zur Vorbeugung von Schwangerschaftskomplikationen verschrieben und führte zu benignen Uterus-Veränderungen in den Töchtern von exponierten Müttern. Des Weiteren traten auch in der darauffolgen Generation weiblicher Nachkommen noch Folgeerscheinungen wie

Karzinome auf, was auch in Mausversuchen mit Diethylstilbestrol bestätigt und weiterführend untersucht werden konnte [21, 25]. Auch wenn Diethylstilbestrol ein teratogenes Medikament ist, das heute nicht mehr verschrieben wird, so zeigt dieses historische Beispiel mögliche und relevante Folgen einer Aufnahme von hormon-ähnlichen Umweltgiften während der Schwangerschaft. Umweltgifte sind laut verschiedener Studien auch mit einem erhöhten Risiko auf Endometriose verbunden und in der Lage die Steroidgenese in den Ovarien zu verändern. Effekte sind in einer Vielzahl von Tierstudien beschrieben worden, jedoch fehlt es auch hier noch an zusätzlichen epidemiologischen und experimentellen Studien zu epigenetischen Veränderungen und Mechanismen vieler EDs, die die beobachteten Effekte bestätigen. Die Übertragbarkeit vieler Erkenntnisse auf den Menschen ist noch immer schwierig, jedoch lassen sich durch die Exposition von Umweltgiften bereits seit längerem multi- und transgenerationale Effekte für die weibliche Reproduktion erkennen [14, 21].

Beeinträchtigung der kindlichen (Immun-)Entwicklung durch Umweltgifte

Die systematische Erforschung von genetischen Faktoren und Umweltfaktoren in den letzten Jahrzehnten haben gezeigt, wie bedeutsam die Vererbung und gleichzeitig die Exposition gegenüber Stoffen aus der Umwelt für die Entwicklung des Kindes und seines Immunsystems sind [5]. Mit Blick auf die Bedeutung von Umweltfaktoren konnte nachdrücklich dargestellt werden, dass Umweltgifte die Entwicklung des Immunsystems bei Kindern und Heranwachsenden besonders stark beeinflussen und deutlichere Effekte hervorbringen als eine Exposition im Erwachsenenalter. Dies geht einher mit einer epigenetischen Prägung der Nachkommen bei Exposition von Umweltschadstoffen in der perinatalen Phase, die ebenso das Immunsystem betreffen können. Somit haben Umweltfaktoren einen entscheidenden Anteil an der Entwicklung eines gesunden Immunsystems und dem Ursprung von Krankheit [5, 26]. Gesundheitseffekte dieser Art können von den oben genannten Stoffen aus der Gruppe der EDs, ebenso wie durch bestimmte Medikamente, Schwermetalle und weitere Gifte hervorgerufen werden [5]. Bereits vor 10 Jahren konnte gezeigt werden, dass die perinatale Exposition gegenüber chlorierte Verbindungen aus Nahrung und Umwelt, gemessen in Ersttrimester-Blutproben, einen Effekt auf die Entwicklung des Immun- und respiratorischen Systems der Nachkommen haben können [27, 28]. Mechanistische Untersuchungen legen nahe, dass chemische Verbindungen dieser Art und Schwermetalle wie Blei in der perinatalen Phase zur erhöhten Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies und einer gestörten Immunzellentwicklung von Makrophagen, dendritischen Zellen und T-Zellen führen können. In Kombination mit anderen Untersuchungen wird somit untermauert, wie eine frühkindliche Exposition gegenüber Umweltgiften das Immunsystem und seine zellulären Untereinheiten auf schädigende Fehlfunktionen prägen können [26, 29].

Auch BPA wird in diesem Zusammenhang bereits seit Jahren untersucht, da frühzeitig erkennbar wurde wie BPA über Makrophagen, dendritische Zellen, T- und B-Lymphozyten seine (endokrine) Wirkung auf das Immunsystem ausübt [30]. Studien an Nagetieren deuten an, dass die perinatale Exposition von BPA zu epigenetischen Veränderungen in Reproduktionsorganen, der Entstehung von allergischem Asthma und einem erhöhten Risiko auf allergische Nährstoffunverträglichkeit führen kann [26]. Auch bei diesen Auswirkungen spielt das Immunsystem der exponierten Nachkommen eine übergeordnete Rolle, da vermutlich die Zellen des angeborenen Immunsystems nicht nur für allergische Reaktionen in Atemwegen und Verdauungstrakt verantwortlich sind, sondern sich ebenso in den Reproduktionsorganen wiederfinden und an dieser Stelle zu relevanten Effekten beitragen. Epidemiologische Untersuchungen von Schwangeren und deren Nachkommen über mehrere Jahre nach der Geburt hinweg deuteten ebenfalls an, dass eine pränatale Exposition von BPA das Risiko auf eine asthmatische Erkrankung, Allergien und ekzematöse Veränderungen deutlich erhöht [31].

Translationale Studien, die auf den gewonnenen Daten der groß-angelegten Mutter-Kind-Kohorte der LINA-Studie („Lebensstil und Umweltfaktoren und deren Einfluss auf das Neugeborenen-Allergierisiko“) in Leipzig aufbauen, konnten zeigen, dass eine Phthalatexposition mit einer Reduktion

von regulatorischen T-Zellen und einem erhöhten Allergierisiko bei Kindern assoziiert sind. Da die mütterlichen regulatorischen T-Zellen durch die Phthalatbelastung nicht reduziert waren, scheint sich der Effekt dieser EDs besonders auf das noch in der Entwicklung befindliche Immunsystem auszuwirken [32]. Gleichzeitig konnten auch epigenetische Veränderungen in T-Zellen der Nachkommen von Mäusen gezeigt werden, welche perinatal einer Benzylbutylphthalat-Belastung ausgesetzt waren, so dass es zu entzündlichen Veränderungen in den Atemwegen kam. Dies korrelierte mit Ergebnissen aus den Daten der LINA-Studie, welche ein erhöhtes Asthmarisiko bei Kindern fand, deren Mütter erhöhte Mono-*n*-butylphthalatwerte im Urin aufwiesen [33]. Erst kürzlich führten weitere Untersuchungen in den Daten der LINA-Studie zu Hinweisen auf weitere Entwicklungsstörungen in den Kindern von Paraben-exponierten Müttern. Parabene können ebenfalls den EDs zugeschrieben werden und befinden sich unter anderem als Konservierungsstoffe in Kosmetikprodukten. Werden diese in der Schwangerschaft benutzt und gelangen ausreichend Mengen in den mütterlichen Organismus, so lässt sich eine Assoziation zwischen mütterlicher Parabenexposition und einem erhöhten Risiko auf Übergewicht in der Kindheit der Nachkommen finden. Auch experimentelle Untersuchungen an Mäusen legen nahe, dass Parabene zu Veränderungen im Fressverhalten und der Gewichtsentwicklung von Nachkommen exponierter Muttertiere führen [34]. Ergebnisse dieser prospektiven Kohort-Studien und einer Vielzahl von experimentellen Arbeiten der letzten Jahre lassen somit kaum Zweifel zu, dass eine alltägliche Belastung der Mutter mit endokrin-aktiven Umweltgiften zu Veränderungen in der intrauterinen, kindlichen Entwicklung führen. Die Höhe und Dauer der Exposition mag dabei deutlich von Person zu Person oder Region variieren, jedoch reichen bereits geringe Mengen unterhalb der gesetzlichen Grenzwerte aus, um nach Exposition während der perinatalen Phase zu unterschiedlichen Effekten, wie epigenetischer Prägung, und erhöhten Gesundheitsrisiken zu führen [5, 14, 32, 34].

Abschließend deuten auch Ergebnisse unserer Arbeitsgruppen aus den vergangenen Jahren stark darauf hin, dass der häufig in Sonnencremes eingesetzte UV-Filter Benzophenon-3 zu einer Veränderung des fötalen Wachstums und des Geschlechterverhältnisses der Nachkommen bei Mäusen führen kann [35]. Benzophenone-3 lässt sich ebenfalls den Umweltgiften zuordnen, da sich dieser Stoff unter anderem in Abwässern wiederfinden lässt [12] und seit kurzer Zeit zunehmend im Kontext der Reproduktionsbiologie auf seine reproduktiven Effekte im weiblichen Organismus hin untersucht wird [11, 35, 36]. Studien zu dessen Effekten nach isolierter Exposition sowie in Kombination mit anderen Umweltgiften, wie BPA, befinden sich derzeit auch in unserer Arbeitsgruppe in Durchführung und werden wichtige Ergebnisse zu gesundheitsrelevanten Konsequenzen einer perinatalen Exposition zutage fördern.

Fazit für die Praxis: Kernaussagen und konkrete Handlungsanweisungen als kurze Aufzählung (max. 1000 Zeichen, inkl. Leerzeichen)

- Ubiquitäre Umweltgifte sind ein relevanter Faktor für die Gesundheit und im Speziellen auch die Fruchtbarkeit der Gesamtbevölkerung
- Frauen im gebärfähigen Alter sind besonders vor Umweltgiften zu schützen, um sie und das Ungeborene vor Komplikationen bzw. gesundheitlichen, transgenerationellen Effekten zu schützen
- Neue Bewertungsstrategien für Konsumprodukte des täglichen Bedarfs mit Blick auf besonders gefährdete Bevölkerungsgruppen scheinen angebracht zur Reduzierung von Gesundheitsrisiken zu sein
- Aufgrund steigender Bedeutung von Umweltgiften sind neue Untersuchungen dringend erforderlich, da weiterführende Erkenntnisse für politische Entscheidungsträger und präventive Maßnahmen unerlässlich sind

Literatur

1. Pellizzari, E.D., et al., *Identifying and Prioritizing Chemicals with Uncertain Burden of Exposure: Opportunities for Biomonitoring and Health-Related Research*. Environmental health perspectives, 2019. **127**(12): p. 126001-126001.
2. (BfR), B.f.R. *BfR - Leitbild*. 2020 [cited 2020 18.12.2020]; Available from: https://www.bfr.bund.de/de/bfr_leitbild-200288.html.
3. Zimmermann, L., et al., *Benchmarking the in Vitro Toxicity and Chemical Composition of Plastic Consumer Products*. Environmental Science & Technology, 2019. **53**(19): p. 11467-11477.
4. Wang, T., et al., *The NIEHS TaRGET II Consortium and environmental epigenomics*. Nature Biotechnology, 2018. **36**(3): p. 225-227.
5. Dietert, R.R., *Developmental Immunotoxicity, Perinatal Programming, and Noncommunicable Diseases: Focus on Human Studies*. Advances in Medicine, 2014. **2014**: p. 867805.
6. Darbre, P.D. and P.W. Harvey, *Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks*. J Appl Toxicol, 2008. **28**(5): p. 561-78.
7. Ye, X., et al., *Parabens as urinary biomarkers of exposure in humans*. Environ Health Perspect, 2006. **114**(12): p. 1843-6.
8. Becker, K., et al., *GerES IV: phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German children*. Int J Hyg Environ Health, 2009. **212**(6): p. 685-92.
9. Braun, J.M., S. Sathyanarayana, and R. Hauser, *Phthalate exposure and children's health*. Current opinion in pediatrics, 2013. **25**(2): p. 247-254.
10. Paoli, D., et al., *Phthalates and Bisphenol A: Presence in Blood Serum and Follicular Fluid of Italian Women Undergoing Assisted Reproduction Techniques*. Toxics, 2020. **8**(4).
11. Ghazipura, M., et al., *Exposure to benzophenone-3 and reproductive toxicity: A systematic review of human and animal studies*. Reprod Toxicol, 2017. **73**: p. 175-183.
12. Kim, S. and K. Choi, *Occurrences, toxicities, and ecological risks of benzophenone-3, a common component of organic sunscreen products: A mini-review*. Environment International, 2014. **70**: p. 143-157.
13. Foster, W., et al., *Detection of endocrine disrupting chemicals in samples of second trimester human amniotic fluid*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(8): p. 2954-7.
14. Gore, A.C., et al., *EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals*. Endocrine reviews, 2015. **36**(6): p. E1-E150.
15. Colborn, T., F.S. vom Saal, and A.M. Soto, *Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans*. Environmental health perspectives, 1993. **101**(5): p. 378-384.
16. (BfR), A.H., *Einführung in die Thematik Endokrine Disruptoren*. 2010, BfR.
17. Juncker, P.o.t.E.C.J.-C., *Verordnung (EU) 2018/213 der Kommission über die Verwendung von Bisphenol A in Lacken und Beschichtungen, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen*. 2018, European Commission Publications Office. p. 1-7.
18. EFSA Panel on Food Contact Materials, E., et al., *Update of the risk assessment of di-butylphthalate (DBP), butyl-benzyl-phthalate (BBP), bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), di-isononylphthalate (DINP) and di-isodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials*. EFSA Journal, 2019. **17**(12): p. e05838.
19. Calafat, A.M., et al., *Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004*. Environ Health Perspect, 2008. **116**(1): p. 39-44.
20. Deceuninck, Y., et al., *Determination of bisphenol A and related substitutes/analogues in human breast milk using gas chromatography-tandem mass spectrometry*. Anal Bioanal Chem, 2015. **407**(9): p. 2485-97.
21. Rattan, S. and J.A. Flaws, *The epigenetic impacts of endocrine disruptors on female reproduction across generations†*. Biology of reproduction, 2019. **101**(3): p. 635-644.

22. Lopez-Rodriguez, D., et al., *Cellular and molecular features of EDC exposure: consequences for the GnRH network*. Nat Rev Endocrinol, 2020.
23. López-Rodríguez, D., et al., *Persistent vs Transient Alteration of Folliculogenesis and Estrous Cycle After Neonatal vs Adult Exposure to Bisphenol A*. Endocrinology, 2019. **160**(11): p. 2558-2572.
24. Zhou, C., L. Gao, and J.A. Flaws, *Exposure to an Environmentally Relevant Phthalate Mixture Causes Transgenerational Effects on Female Reproduction in Mice*. Endocrinology, 2017. **158**(6): p. 1739-1754.
25. Newbold, R.R., et al., *Increased tumors but uncompromised fertility in the female descendants of mice exposed developmentally to diethylstilbestrol*. Carcinogenesis, 1998. **19**(9): p. 1655-63.
26. Kreitinger, J.M., C.A. Beamer, and D.M. Shepherd, *Environmental Immunology: Lessons Learned from Exposure to a Select Panel of Immunotoxicants*. J Immunol, 2016. **196**(8): p. 3217-25.
27. Sunyer, J., et al., *DDE in mothers' blood during pregnancy and lower respiratory tract infections in their infants*. Epidemiology, 2010. **21**(5): p. 729-35.
28. Holladay, S.D., *Prenatal immunotoxicant exposure and postnatal autoimmune disease*. Environ Health Perspect, 1999. **107 Suppl 5**(Suppl 5): p. 687-91.
29. Leifer, C.A. and R.R. Dietert, *Early life environment and developmental immunotoxicity in inflammatory dysfunction and disease*. Toxicol Environ Chem, 2011. **93**(7): p. 1463-1485.
30. Rogers, J.A., L. Metz, and V.W. Yong, *Review: Endocrine disrupting chemicals and immune responses: a focus on bisphenol-A and its potential mechanisms*. Mol Immunol, 2013. **53**(4): p. 421-30.
31. Robinson, L. and R. Miller, *The Impact of Bisphenol A and Phthalates on Allergy, Asthma, and Immune Function: a Review of Latest Findings*. Current environmental health reports, 2015. **2**(4): p. 379-387.
32. Herberth, G., et al., *Prenatal phthalate exposure associates with low regulatory T-cell numbers and atopic dermatitis in early childhood: Results from the LINA mother-child study*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2017. **139**(4): p. 1376-1379.e8.
33. Jahreis, S., et al., *Maternal phthalate exposure promotes allergic airway inflammation over 2 generations through epigenetic modifications*. J Allergy Clin Immunol, 2018. **141**(2): p. 741-753.
34. Leppert, B., et al., *Maternal paraben exposure triggers childhood overweight development*. Nature Communications, 2020. **11**(1): p. 561.
35. Santamaria, C.G., et al., *Dermal exposure to the UV filter benzophenone-3 during early pregnancy affects fetal growth and sex ratio of the progeny in mice*. Arch Toxicol, 2020. **94**(8): p. 2847-2859.
36. Santamaría, C.G., et al., *The UV filter benzophenone 3, alters early follicular assembly in rat whole ovary cultures*. Toxicol Lett, 2019. **303**: p. 48-54.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Danksagung.