

Gestörte Weiblichkeit

Gestörte Weiblichkeit

Weltweit leiden Mädchen und Frauen immer häufiger an frühzeitiger Pubertät, Unfruchtbarkeit und Brustkrebs. 15 Prozent aller Paare in Deutschland sind beispielsweise zumindest zeitweise von ungewollter Kinderlosigkeit betroffen, etwa jede zehnte Frau in Europa erkrankt an Brustkrebs. Doch woher kommt die Zunahme dieser Fortpflanzungsstörungen und Erkrankungen bei Frauen? Eine Erklärung könnte die vermehrte Belastung durch hormonell wirksame oder hormonartig wirkende Substanzen sein, so genannte endokrine Disruptoren (EDCs).

Dieser Frage sind 18 führende Wissenschaftler(innen) – spezialisiert auf endokrine Disruptoren und das weibliche Fortpflanzungssystem – in Commonweal, einem gemeinnützigen Forschungsinstitut für Umwelt und Gesundheit in Kalifornien nachgegangen. Das Ergebnis dieses Workshops „Women’s Reproductive Health and the Environment“ ist Gegenstand der amerikanischen Publikation „girl, disrupted“.

Diese haben wir von WECF, Women in Europe for a Common Future, ins Deutsche übersetzt und relevante Stellen durch Informationen über die Situation in Deutschland und Europa ergänzt.

Mit der aktualisierten 2. Auflage der Übersetzung der interessanten, aber auch besorgniserregenden Ergebnisse des Workshops können wir einmal mehr dieses hoch brisante Thema in die deutschsprachige Öffentlichkeit bringen.

Endokrine Disruptoren und das weibliche Fortpflanzungssystem

Ein Bericht über den Workshop „The Women’s Reproductive Health and the Environment“



ISBN 978-3-9813170-7-7

Schutzgebühr: 5 Euro

Herausgegeben von

Women in Europe for a Common Future | WECF



Impressum

Gestörte Weiblichkeit

Endokrine Disruptoren und das weibliche Fortpflanzungssystem

Ein Bericht über den Workshop „The Women’s Reproductive Health and the Environment“

2. Auflage

Die deutsche Übersetzung von „Girl, Disrupted“ – *Gestörte Weiblichkeit* wird herausgegeben

von WECF - Women in Europe for a Common Future e.V.

München, © August 2012

Redaktion: Alexandra Caterbow (V.i.S.d.P.), Johanna Hausmann, Annemarie Mohr

Wissenschaftliche Unterstützung: Dr. Silvia Pleschka

Lektorat: Karin Adolph

Gestaltung: vg-design in Kooperation mit half-full Design

Druck: dieUmweltDruckerei GmbH

Fotos: (Titelbild) © Pitopia, Adam G, 2010; © Pitopia, Martina Ebel, 2010; © Pitopia,

Bernd Leitner, 2010; Foto: Joana Virck-Alevra / aboutpixel.de



www.wecf.eu

WECF Germany

St. Jakobsplatz 10
80331 München
Deutschland
Tel +49 / 89 / 23 23 938 0
Fax +49 / 89 / 23 23 938 11
wecf@wecf.eu

WECF The Netherlands

Biltstraat 445
3572 AW Utrecht
P. O. Box 13047
3507 LA Utrecht
The Netherlands
Tel +31 / 30 / 231 03 00
Fax +31 / 30 / 234 08 78
wecf@wecf.eu

WECF France

BP 100
74103 Annemasse Cedex
France
Tel +33 / 450 / 49 97 38
Fax +33 / 450 / 49 97 38
wecf@wecf.eu

Spendenkonto

WECF e. V.
Konto-Nr. 13139050
BLZ 701 500 00
Stadtsparkasse München

Die Realisierung der deutschen Version der Broschüre wurde gefördert vom Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) und vom Umweltbundesamt (UBA). Die Verantwortung für den Inhalt der deutschen Veröffentlichung liegt ausschließlich bei den Autor(inn)en und bei WECF.



Die 2. Auflage wurde gefördert von der European Environment and Health Initiative (EEHI).

Diese Broschüre wurde auf 100% Recyclingpapier mit Druckfarben auf Basis nachwachsender Rohstoffe gedruckt. Dieses Produkt ist klimazertifiziert durch natureOffice.

Gestörte Weiblichkeit

Endokrine Disruptoren und das weibliche Fortpflanzungssystem

Ein Bericht über den Workshop „The Women´s Reproductive Health and the Environment“

(Das weibliche Fortpflanzungssystem und die Umwelt)

2. aktualisierte Auflage

Danksagung

Autoren

Julia Barrett, Freie Wissenschaftsautorin und Redakteurin bei „Life Sciences“

Shelby Gonzalez, Koordinatorin, *Collaborative on Health and the Environment*

Heather Sarantis, MS, Managerin *Women's Health Program*, Commonweal

Julia Varshavsky, Programm-Mitarbeiterin und Koordinatorin Arbeitsgruppe *Fertility/Reproductive Health Working Group*, Collaborative on Health and the Environment

Spezieller Dank

Thea Edwards, PhD, Post-Doctorale Mitarbeiterin in der Abteilung Zoologie an der University of Florida, für Beiträge zu diesem Report

Rezensenten

Charlotte Brody, RN, Programmdirektorin, Green For All

Alison Carlson, Gründerin und Beraterin, Arbeitsgruppe Fertility/Reproductive Health, Collaborative on Health and the Environment; Senior Advisor zu umweltbedingter Gesundheit, Passport Foundation

D. Andrew Crain, PhD, Dozent für Biologie, Maryville College

Linda C. Giudice, MD, PhD, MSc, Professorin und Ordinarin, Geburtshilfe, Gynäkologie und Reproduktionswissenschaft, University of California, San Francisco

Robert B. Jaffe, MD, Stiftungsprofessor für Reproduktionswissenschaft, University of California, San Francisco

Louis J. Guillette Jr., PhD Meyer, Distinguished Professor, Abteilung für Zoologie, University of Florida, Gainesville and Professor Howard Hughes, Medical Institute, University of Florida

Patricia Hunt, PhD, Meyer Distinguished Professor, School of Molecular Biosciences, Washington State University

Sarah Janssen, MD, PhD, MPH, Staff Scientist, Natural Resources Defense Council

Mary Tyler Johnson, MPA, MPH, Projektberaterin und Beraterin für umweltbedingte Gesundheit

Eleni Sotos, MA, Environmental Health Consultant

Teresa K. Woodruff, PhD, Thomas J. Watkins Professorin für Geburtshilfe und Gynäkologie, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, und geschäftsführende Direktorin am Institute for Women's Health Research

Tracey J. Woodruff, PhD, MPH, Dozentin und Direktorin, Programm Reproductive Health and the Environment, Abteilung für Geburtshilfe, Gynäkologie und Reproduktionswissenschaft, University of California, San Francisco; und Philip R. Lee, Institute for Health Policy Studies, University of California, San Francisco

Vorwort

Liebe Leserinnen und Leser,

weltweit leiden Mädchen und Frauen immer häufiger an frühzeitiger Pubertät, Unfruchtbarkeit und Brustkrebs. 15 Prozent aller Paare in Deutschland sind beispielsweise zumindest zeitweise von ungewollter Kinderlosigkeit betroffen, etwa jede zehnte Frau in Europa erkrankt an Brustkrebs. Doch woher kommt die Zunahme dieser Fortpflanzungsstörungen und Erkrankungen bei Frauen? Eine Erklärung könnte die vermehrte Belastung durch hormonell wirksame oder hormonartig wirkende Substanzen sein, so genannte endokrine Disruptoren (EDCs).

Aufgerüttelt durch Berichte über die Verringerung der Spermienzahl hatte sich die Forschung zu endokrinen Disruptoren zunächst auf Männer fokussiert. Wo aber steht die Wissenschaft im Hinblick auf die Wirkung endokriner Disruptoren und das weibliche Fortpflanzungssystem?

Dieser Frage sind 18 führende Wissenschaftler(innen) – spezialisiert auf endokrine Disruptoren und das weibliche Fortpflanzungssystem – in Commonweal, einem gemeinnützigen Forschungsinstitut für Umwelt und Gesundheit in Kalifornien nachgegangen. Das Ergebnis dieses Workshops „Women's Reproductive Health and the Environment“ ist Gegenstand der amerikanischen Publikation „girl, disrupted“. Diese haben wir von WECF, Women in Europe for a Common Future - für Sie, liebe Leserinnen und Leser, ins Deutsche übersetzt und relevante Stellen durch Informationen über die Situation in Deutschland und Europa ergänzt. Jetzt können wir Ihnen die zweite aktualisierte Auflage präsentieren. Die Publikation fokussiert die Wirkung endokriner Disruptoren auf das weibliche Fortpflanzungssystem. Dass das männliche Fortpflanzungssystem ebenfalls negative Entwicklungen unter dem Einfluss endokriner Disruptoren aufzeigt, ist gedanklich immer mit einbezogen.

Veränderungen des weiblichen Körpers - von der fötalen Entwicklung über die Pubertät und Schwangerschaft bis zu den Jahren nach der Menopause – werden durch Hormone angestoßen. Ein Hormonsystem im Gleichgewicht ist die Basis für eine gesunde Entwicklung, auch für die Entwicklung der Fortpflanzungsfähigkeit. Wissenschaftliche Untersuchungen zeigen vermehrt, dass einige industrielle Chemikalien, bekannt als endokrin wirksame Stoffe oder endokrine Disruptoren, wie Hormone wirken. Sie können Entwicklungen zum falschen Zeitpunkt in Gang setzen und so unter anderem zu verschiedenen Krankheiten oder Fehlbildungen führen. Ein schmerzhaftes Beispiel dieses Mechanismus ist die Contergan-Tragödie der 1960er Jahre.

In den letzten 70 Jahren wurden mehr als 80.000 Chemikalien für den Handel neu registriert. Nicht alle sind gesundheitsschädigend, aber viel zu wenige sind wirklich auf ihre Gesundheitsrisiken überprüft. Nicht wenige stehen in Verdacht erbgutverändernd krebserregend, bio-akkumulativ und eben hormonell wirksam zu sein.

Auch wenn sich der Rat der EU Umweltminister im Rahmen des European Environment Programme EAP 7 im Juni 2012 für eine Verringerung der Exposition gegenüber EDCs ausgesprochen hat, fehlt es nach wie vor an durchgreifenden gesetzlichen Regulierungen zum Schutz vor hormonell wirksamen Substanzen.

Unser herzlicher Dank geht an die Kolleginnen und Kollegen von Collaborative on Health and Environment (CHE), der University of Florida (UF) und der University of California San Francisco (UCSF), die sich der Frage des Zusammenhangs der Exposition gegenüber bestimmter untersuchter Chemikalien und Erkrankungen im weiblichen Fortpflanzungssystem angenommen und uns diesen Bericht zur Verfügung gestellt haben. Mit der 2. Auflage der Übersetzung der Ergebnisse des Workshops können wir einmal mehr dieses hoch brisante Thema in die deutschsprachige Öffentlichkeit bringen. WECF möchte alle Verantwortlichen in Politik und Industrie dazu bewegen, den Einsatz von Chemikalien, die Nutzung gesundheitsschädigender, das Hormonsystem beeinflussender Chemikalien zu überdenken – im Sinne der Gesundheit unserer Gesellschaft und zukünftiger Generationen.



von Sascha Gabizon
Internationale Direktorin von WECF

„Girl, Disrupted – Gestörte Weiblichkeit“

Der Bericht „Girl, Disrupted“ (Originaltitel, Januar 2009) fasst die wesentlichen Ergebnisse des Workshops „Women’s Reproductive Health and the Environment“ zusammen, der im Januar 2008 im Gesundheits- und Umweltforschungsinstitut Commonweal, in Bolinas, Kalifornien, stattgefunden hat. Die wissenschaftlichen Ergebnisse des Workshops sind von Crain et al. im Journal „Female reproductive disorders: The role of endocrine disrupting compounds and developmental timing“ publiziert. Der Artikel kann online im Journal „Fertility and Sterility“ unter www.fertstert.org in der Oktoberausgabe 2008 nachgelesen werden.

Der Workshop wurde von der Nichtregierungsorganisation „Collaborative on Health and the Environment (CHE)“ in Partnerschaft mit der Universität von Florida (University of Florida, UF) und der Universität von Kalifornien (San Francisco’s Program on Reproductive Health and the Environment, PRHE) durchgeführt.

Den Vorsitz hatten Dr. Louis J. Guillette Jr. von der UF (www.zoology.ufl.edu/ljg) und Dr. Linda Giudice von PRHE (www.prhe.ucsf.edu). Für weitere Informationen zu dieser Untersuchung wenden Sie sich bitte an die genannten Personen.

Dank für die finanzielle Unterstützung dieses Projekts an

- John Burbank und Alison Carlson
- Barbara Smith Fund
- Johnson Family Foundation
- The New York Community Trust
- Turner Foundation, Inc.

Für weitere Informationen und für Printexemplare der amerikanischen Originalausgabe wenden Sie sich bitte an

CHE/Commonweal
PO Box 316, Bolinas, CA 94924
Telefon +415 868 0970, FAX +415 868 2230
Email info@healthandenvironment.org
Web www.healthandenvironment.org

Mehr Information über den Workshop finden Sie unter www.healthandenvironment.org/reprohealthworkshop.



Inhalt

Das Problem	7
Konsensbildung: Workshop <i>Das weibliche Fortpflanzungssystem und die Umwelt</i>	8
Die Grundlagen	8
Steigt die Anzahl weiblicher Fortpflanzungsstörungen?	8
Welche Rolle spielen Hormone?	10
Gestörte Hormone	11
Belastung durch endokrine Disruptoren	11
Beispiele von endokrinen Disruptoren	11
Atrazin	11
Bisphenol A (BPA)	11
Zigaretten – Aktiv – und Passivrauch	11
Dichlordiphenoltrichlorethan (DDT)	12
Diethylstilbestrol (DES)	12
Dioxine	12
Polybromierte Biphenyle (PBB)	12
Polychlorierte Biphenyle (PCB)	13
Phthalate	13
Phytoöstrogene	13
Wegbereitende Erfahrungen	14
Der Mythos der undurchdringbaren Plazenta	14
Was können wir von Alligatoren lernen?	14
Tragische Lektion: Fötaler Ursprung von Krankheiten im Erwachsenenalter	16
Wissenschaftliche Evolution	16
BPA, eine moderne Bedrohung der menschlichen Gesundheit: Lehren aus DES?	16
„Sichere“ Dosen chemischer Stoffe gibt es nicht	17
Ein toxisches Erbe: Multigenerationseffekte	18
Das Timing zählt: Belastung während kritischer Entwicklungsphasen	19
Gestörte Entwicklung	20
Ein kurzer Blick auf die weibliche Fortpflanzungsentwicklung	20
Bedenken hinsichtlich des Fortpflanzungssystems von Frauen und Mädchen	21
Frühzeitige Pubertät	21
Fruchtbarkeitsstörung/Unfruchtbarkeit	21
Abweichende Anzahl von Chromosomen (Aneuploidie)	22
Fehlgeburt, Präeklampsie, intrauterine Wachstumsbeschränkung (IUGR) und vorzeitige Geburt	23
Menstruale Unregelmäßigkeiten	23
Polyzystisches Ovarialsyndrom (PCO-Syndrom)	23
Polyovulare Follikel	24
Uterine Fibroide (Gebärmuttermyome)	25
Endometriose	25
Verkürzte Laktation	26
Brustkrebs	26
Frühzeitige Menopause (Premature Ovarian Failure, POF)	27
Verwirrende Zusammenhänge	27
Antworten, Fragen und die Zukunft	29
Was wir gelernt haben	29
Und was jetzt?	29
Wichtige Quellen für weitere Informationen zum Thema „Weibliches Fortpflanzungssystem und Umwelt“	31
Referenzen	32

Einleitung

Stellen Sie sich vor, Sie bauen ein Haus: Was würde passieren, wenn Sie einen Ziegelstein in den Grundmauern weglassen oder ein paar mehr als notwendig hinzufügen? Das Haus würde vielleicht zunächst den Anschein machen, dass alles in Ordnung ist, aber der versteckte Fehler würde das Haus beeinträchtigen und die Struktur bei weiteren Belastungen wesentlich empfindlicher machen. Vielleicht bleibt das Haus jahrelang ohne Probleme stehen und verfällt nur mit der Zeit oder aber es bricht plötzlich in einem Erdbeben oder Wirbelsturm zusammen. Wie die Ziegelsteine in den Grundmauern eines Hauses, bildet die hormone-

gesteuerte pränatale Entwicklung das Fundament für die lebenslange Gesundheit des Fortpflanzungssystems eines Menschen. Kleine Hormonstörungen während dieser kritischen Phase oder in einer anderen hormonegesteuerten Entwicklungsphase - wie zum Beispiel dem ersten Lebensabschnitt oder der Pubertät - können zu Fortpflanzungsproblemen oder verstärkter Störanfälligkeit des Reproduktionssystems im späteren Leben führen. Dieser Bericht widmet sich den Störungen des weiblichen Fortpflanzungssystems, eingedenk, dass Männer genauso von diesen Entwicklungen betroffen sind.

Das Problem

Chemikalien können das weibliche Fortpflanzungssystem beeinträchtigen, indem sie Hormone beeinflussen, die die Entwicklung des Fortpflanzungssystems regulieren.

Im Lebenszyklus einer Frau macht der Körper eine Reihe von Veränderungen durch. In jeder Phase ihres Lebens - von der fötalen Entwicklung bis zu den Jahren nach der Menopause - gibt es einen direkten Zusammenhang zwischen ihrem Hormonhaushalt und der Entwicklung sowie des Funktionierens ihres Körpers. Ist diese Beziehung im Gleichgewicht, kann dies zu einer guten Gesundheit beitragen. Wenn die Beziehung im Ungleichgewicht ist, kann eine Reihe von schmerzhaften und weitreichenden Problemen auftreten, körperlicher und psychischer Natur.

Wissenschaftliche Untersuchungen zeigen vermehrt, dass einige industrielle Chemikalien, bekannt als hormonell wirksame Stoffe oder **endokrine Disruptoren** dieses Gleichgewicht stören können, insbesondere dann, wenn die Einwirkung der Chemikalie während der fötalen Entwicklung erfolgt. Aber auch in anderen Phasen rascher körperlicher Entwicklung ist der Körper empfänglich für Hormonstörungen.

Die Wirkung dieser Chemikalien auf Frauen und Mädchen verstärkt die Entwicklung von Problemen im Fortpflanzungssystem wie zum Beispiel frühzeitige Pubertät, Unfruchtbarkeit und Brustkrebs².

Endokrine Disruptoren werden einer intensiven Überprüfung unterzogen, da die industrielle Chemikalienproduktion und damit der Bestand an endokrinen Disruptoren extrem zugenommen hat. In den letzten 70 Jahren wurden mehr als 80.000 Chemikalien für den Handel neu registriert. Mehr als 3.000 dieser Substanzen

werden in Mengen von mehr als 500 Tonnen jährlich produziert oder importiert.

Eine Studie der amerikanischen Umweltschutzbehörde EPA (Environmental Protection Agency) hat belegt, dass in den USA 43% dieser massenhaft produzierten Chemikalien keine Basistoxizitätsdaten (Testdaten zu grundlegenden Giftstoffen) vorweisen können und nur 7% entsprechend der bestehenden Anforderungen ausreichend getestet sind.³ *In Europa liegen für 96% der rund 100.000 verwendeten Alt-Chemikalien keine bzw. sehr lückenhafte Informationen über ihre Umwelt- und Gesundheitsrisiken vor. Gemäß der europäischen Chemikalienverordnung REACH, die seit 2007 gilt, müssen für alle Chemikalien, die in Mengen ab einer Tonne pro Jahr hergestellt oder eingeführt werden, Sicherheitsdaten vorgelegt werden. Davon betroffen sind etwa 30.000 Chemikalien. Die Registrierung erfolgt derzeit nach einem Stufenplan. Ende Oktober 2011 waren bei der Europäischen Chemikalien Agentur ECHA insgesamt 5181 Stoffe registriert.*⁴

Viele dieser Chemikalien mögen der menschlichen Gesundheit nicht schaden, aber ohne durchgeführte Basistests können wir uns dessen nicht sicher sein. Bei einer signifikanten Anzahl an bereits getesteten chemischen Verbindungen geht man heute vielmehr davon aus, dass sie das Risiko für ernsthafte Gesundheitsprobleme erhöhen und Schäden daraus von Generation zu Generation weitergegeben werden. Auch wenn viele verschiedene Chemikalien die Gesundheitsrisiken bei Frauen und Männern erhöhen, sind endokrine Disrup-

toren für Frauen von besonderer Bedeutung. Sie können das hormonelle Gleichgewicht, das für eine gute Gesundheit und Entwicklung in allen Stadien des weiblichen Lebens notwendig ist, stören.

Konsensbildung: Workshop „The Women’s Reproductive Health and the Environment“

(Das weibliche Fortpflanzungssystem und die Umwelt)

Ursprünglich hatte sich die Forschung zu endokrinen Disruptoren auf die männliche Bevölkerung fokussiert. Aufgerüttelt durch Berichte über die Verringerung der Spermienzahl, die Zunahme männlicher Geburtsdefekte und der Hodenkrebsrate im Erwachsenenalter, kamen führende Wissenschaftler(innen) 1996 in Kopenhagen zusammen, um den Stand der Wissenschaft hinsichtlich der Bedeutung von Umwelteinflüssen auf das männliche Fortpflanzungssystem zu diskutieren. Die Wissenschaftler(innen) kamen zu dem Ergebnis, dass endokrine Disruptoren zur Häufung männlicher Fortpflanzungsprobleme beitragen könnten.

Dieses Treffen hat unter anderem zur Entwicklung der Hypothese des „Testikulären Dysgenesie-Syndroms“ (TDS) oder Hodenabartungssyndrom geführt. Diese besagt, dass Hormonstörungen in einer Schlüsselperiode der fötalen Hodenentwicklung der gemeinsame Ursprung für verschiedene männliche Fortpflanzungsstörungen sein können.

Diese Ergebnisse haben seither eine neue Generation von Forschung angeregt und den Dialog über endokrine Disruptoren und das männliche Fortpflanzungssystem zwischen Regierungen, dem Gesundheitssektor und der Öffentlichkeit verstärkt.⁵

Aber wo steht die Wissenschaft im Hinblick auf endokrine Disruptoren und das weibliche Fortpflanzungssystem? Um dieser Frage nachzugehen, sind 18 führende Wissenschaftler(innen) – spezialisiert auf endokrine Disruptoren und das weibliche Fortpflanzungssystem – im Januar 2008 bei Commonweal zusammengekommen. Commonweal ist ein gemeinnütziges Forschungsinstitut für Umwelt und Gesundheit in Bolinas, Kalifornien. Die Wissenschaftler(innen) vereinbarten fünf Hauptaktivitäten:

1. **Datenerhebung** zu weiblichen Fortpflanzungsproblemen.
2. **Einschätzung der möglichen Rolle endokriner Disruptoren** bei weiblichen Fortpflanzungsstörungen.
3. **Zusammenfassung kritischer Lücken in der Wissenschaft**, die davon abhalten, den Beitrag von endokrinen Disruptoren zu weiblichen Fortpflanzungsproblemen umfassend zu verstehen.
4. **Identifizierung des gemeinsamen Ursprungs weiblicher Fortpflanzungsprobleme** in der pränatalen Entwicklung, ähnlich der Hypothese über das „Testikuläre Dysgenesie-Syndrom“ bei Männern.
5. **Verfassen eines wissenschaftlichen Papiers**, das die Ergebnisse zusammenfasst und der Verbreitung der gewonnenen Informationen dient.

Wie auch die einflussreiche Veröffentlichung der wissenschaftlichen Ergebnisse der Konferenz über das männliche Fortpflanzungssystem und die Umwelt, wurde die wissenschaftliche Arbeit des Workshops „Das weibliche Fortpflanzungssystem und die Umwelt“ in einem anerkannten Journal publiziert. Die wissenschaftliche Abhandlung unter dem Titel: „Female reproductive disorders: The roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing“ (Weibliche Fortpflanzungsstörungen: Die Rolle der endokrin wirksamen Stoffe im Entwicklungsverlauf) wurde von Cain u. a. verfasst und ist online unter www.fertstert.org in der Oktoberausgabe 2008 von „Fertility and Sterility“ zu finden.⁶

Die Autor(inn)en des Artikels hoffen, dass die Ergebnisse und Analysen eine neue Welle von Forschungen über endokrine Disruptoren anregen und in einem weiteren Schritt zu mehr Schutz vor Chemikalien führen, die das Fortpflanzungssystem von Frauen und Mädchen beeinflussen.

Ziel dieser Broschüre ist es nun, die komplexen Forschungsergebnisse des wissenschaftlichen Artikels für entscheidende Schlüsselakteure und für alle, die an dieser Thematik arbeiten, verständlich darzustellen.

hier eine sichere Antwort zu geben. Historische Daten und lückenlose Aufzeichnungen, die einen Trend bestätigen könnten, gibt es nicht. Aber schon die wenigen Informationen, die wir haben, sind erschreckend. In den USA

fiel die Empfängnisrate zwischen 1960 und 2002 um 44%⁷ und die Zahl der Paare, die über Fruchtbarkeitsprobleme berichten, ist in den letzten 20 Jahren angestiegen. Sicherlich ist der Anstieg der Probleme zum einen auf eine generell spätere Familienplanung zurückzuführen – man weiß, dass die Fruchtbarkeit mit dem Alter abnimmt. Aber das kann nicht erklären, warum der stärkste Anstieg der Unfruchtbarkeit von jüngeren Frauen unter 25 gefunden wurde.^{8,9,10} In Deutschland blieb der Wunsch nach einem (weiteren) Kind laut Angaben des Instituts für Demoskopie Allensbach aus dem Jahr 2007 für 36% (12,8 Mio) der 25-59-jährigen Frauen und Männer bisher unerfüllt. Für knapp 11% (1,4 Millionen) der Betroffenen sind medizinische Gründe dafür verantwortlich.¹¹

Ungewollte Kinderlosigkeit ist in Deutschland ein relativ häufiges Phänomen. Schätzungen gehen davon aus, dass zirka 15% aller Paare hierzulande zumindest zeitweise unter ungewollter Kinderlosigkeit leiden. Knapp ein Drittel der Frauen ist, wie auch in den anderen Industriestaaten, mit dem verzögerten bzw. Nicht-Eintritt einer Schwangerschaft konfrontiert. Der Prozentsatz der Paare, die ungewollt kinderlos sind, liegt in Deutschland aktuellen wissenschaftlichen Schätzungen zufolge in den alten Bundesländern unter 10%, in den neuen Bundesländern unter 5%. Davon bleiben ca. 3% dauerhaft kinderlos. Bei etwa 40% der Paare, die von Kinderlosigkeit betroffen sind, liegt eine Fertilitätsstörung sowohl bei der Frau als auch beim Mann vor.¹²

Östrogene werden typischerweise als weibliche Hormone bezeichnet, Androgene wie zum Beispiel Testosteron als typisch männlich. Beide Arten von Hormonen sind bei beiden Geschlechtern in unterschiedlichem Maße vorhanden und für beide notwendig.

Nur mit einer besseren Datenerhebung in diesem Feld können wir Veränderungen des weiblichen Fortpflanzungssystems besser verstehen. Wir wissen, dass Millionen von Frauen von Fortpflanzungsstörungen wie frühzeitiger Pubertät, uterinen Myomen, Endometriose, polyzystischem Ovarialsyndrom (PCO-Syndrom oder PCOS) und Brustkrebs betroffen sind.¹³ Diese schädigen die Fruchtbarkeit der Frauen, ihre Gesundheit im Allgemeinen und damit ihre gesamte Lebensqualität. Allein in den USA belasten weibliche Fortpflanzungsstörungen das Gesundheitssystem und die Volkswirtschaft mit Kosten in Milliardenhöhe. Das weibliche Fortpflanzungssystem ist ein multifunktionales Geschehen und wird von Faktoren wie dem Erbgut, der Ernährungsweise, dem Alter, sportlichen Aktivitäten, ethnischen und wirtschaftlichen Benachteiligungen, sexuell übertragenen Krankheiten und dem Zugang zu einem guten Gesundheitssystem beeinflusst. Neue wissenschaftliche Untersuchungen zeigen, dass auch endokrine Disruptoren eine Rolle spielen.

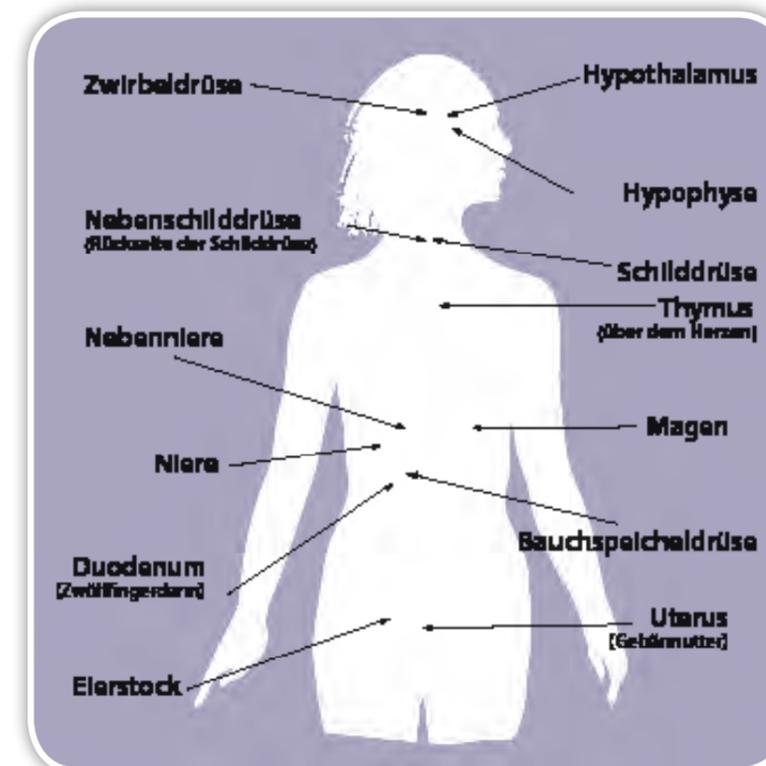


ABBILDUNG 1: Einige der wichtigen weiblichen endokrinen Gewebe, Organe und Drüsen

Die Grundlagen

Bevor wir die Beziehung zwischen endokrinen Disruptoren und weiblichem Fortpflanzungssystem und weiblicher Entwicklung untersuchen, sollten wir einige grundlegende und wichtige Fragen und Bedenken betrachten.

Steigt die Anzahl weiblicher Fortpflanzungsstörungen?

Leiden die Frauen heutzutage häufiger an Fortpflanzungsproblemen als ihre Großmütter? Es ist schwierig,

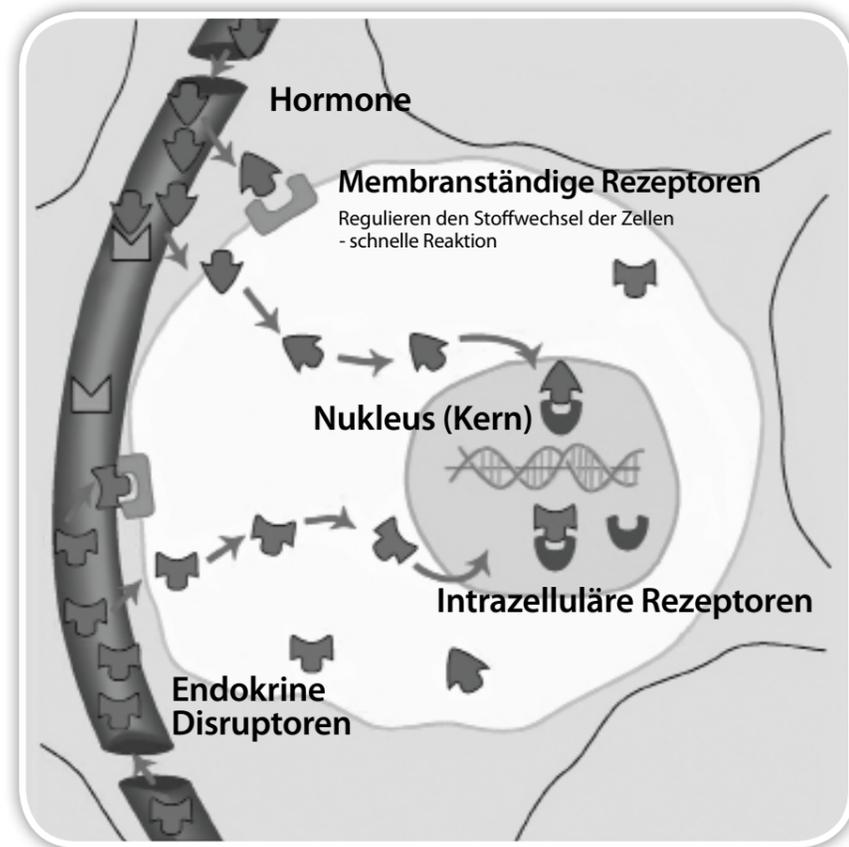


ABBILDUNG 2: Hormone verbinden sich mit spezifischen Rezeptoren auf einer Zelloberfläche (membranständige Rezeptoren) oder in einer Zelle (intrazelluläre Rezeptoren). Im Ergebnis werden häufig Gene an- oder abgeschaltet. Endokrine Disruptoren können in diesen Prozess eingreifen.

Welche Rolle spielen Hormone?

Um zu verstehen, wie endokrine Disruptoren das weibliche Fortpflanzungssystem beeinflussen, muss man verstehen, was Hormone machen. Hormone sind wichtige Signalmoleküle, die den verschiedenen Teilen des Körpers helfen, zu kommunizieren. Beispiele von Hormonen sind Adrenalin, Östrogen, Insulin, Schilddrüsenhormone und Testosteron.

Das endokrine System besteht aus einer Gruppe zusammenwirkender Organe, die kleinste Mengen von Hormonen nutzt, um Wachstum, Entwicklung und das tägliche Funktionieren verschiedener Körpersysteme wie z. B. dem Fortpflanzungssystem zu koordinieren. Endokrine Gewebe – Eierstock (Ovarium), Hoden, Hypophyse, Schilddrüse, Nebennieren und Bauchspeicheldrüse sondern Hormone als chemische Nachrichtenübermittler in die Blutbahn ab. Diese lenken dann die Kommunikation und Koordination zwischen den Organsystemen bzw. Körpergeweben. Hormone arbeiten zum Beispiel mit dem Nervensystem, dem Fortpflanzungssystem, den Nieren, dem Darm, der Leber und dem Fettgewebe.

Sie helfen, einige Funktionen zu unterstützen und zu kontrollieren wie zum Beispiel:

- Körper-Energie-Haushalt
- Fortpflanzung

- Wachstum und Entwicklung
- Internes Gleichgewicht der Körperfunktionen (Homöostase)
- Resonanz auf Umwelt, Stress und Verletzungen¹⁴

Hierbei handelt es sich um einen komplexen Gleichgewichtsakt. Eine Art, wie Hormone Nachrichten übermitteln, ist die Verbindung mit spezifischen Rezeptoren, die auf der Zelloberfläche oder in einer Zelle angesiedelt sind. Wenn sie sich mit den Rezeptoren verbinden, folgt eine zelluläre Antwort. Dies heißt häufig, dass ein besonderes Gen an- oder ausgeschaltet wird. Damit das Gen „gelesen“ werden kann, entspiralisiert sich die DNA, wodurch der „Text“ des Gens in ein Protein umgewandelt werden kann. Proteine, die in vielen unserer Körperstrukturen enthalten sind, lenken chemische Reaktionen in unseren Zellen, halten unseren Stoffwechselprozess am Laufen und regulieren unsere Immunreaktion. Die Einzigartigkeit der genetischen Zusammensetzung in jedem Menschen bedeutet, dass Menschen sich auch in ihrem Proteinaufbau unterscheiden. Daraus resultiert, dass zwei Personen auf den gleichen endokrinen Disruptor unterschiedlich reagieren können.

Gestörte Hormone

Endokrine Disruptoren sind Substanzen, die in die Produktion, die Freigabe, den Transport, den Stoffwechsel, die Bindungen, die Aktionen oder in die Eliminierung körpereigener Hormone störend eingreifen. Grundsätzlich verhalten sich Hormone zu ihren Rezeptoren wie Schlüssel zum Schloss. Wenn der hormonelle Schlüssel in das Rezeptor-Schloss passt, beginnt ein Prozess der Nachrichtenübermittlung, um Körperfunktionen zu regulieren. Endokrine Disruptoren können diesen Prozess beeinflussen und die Nachrichten auf unterschiedliche Weise durcheinanderbringen. So können zum Beispiel manche endokrine Disruptoren natürliche Hormone mimen und sich mit den Rezeptoren verbinden. Damit treiben sie den Prozess voran, senden aber Nachrichten zur falschen Zeit. Andere können natürliche Hormone blockieren, sodass diese sich nicht zur rechten Zeit mit

Einige hormonell wirksame Chemikalien wie DDT³⁴, PBBs^{35, 36} oder PCBs³⁷ sind schon seit rund 30 Jahren verboten, doch immer noch werden diese Schadstoffe in der Umwelt sowie in Menschen und Tieren nachgewiesen.

Im Rahmen des Kinder-Umwelt-Surveys, der von 2003 bis 2006 in Deutschland durchgeführt wurde²⁰, sind 600 Haushalte mit Kindern untersucht worden. In den neuen Bundesländern wurde DDT, in den alten Bundesländern PCB häufiger in Hausstaubproben nachgewiesen.

Belastung durch endokrine Disruptoren

Menschen können im Innenraum und im Freiluftbereich, zuhause, in der Kindertagesstätte in der Schule oder am Arbeitsplatz durch endokrine Disruptoren belastet werden. Endokrine Disruptoren gelangen durch Atmen, Essen, Trinken und über Hautkontakt in unseren Körper. Sie können in Haushaltsprodukten wie zum Beispiel in Kosmetika, in Lebensmittelbehältern und in Spielzeug gefunden werden. Sie können auch von industrieller Verschmutzung und von Zigarettenrauch kommen. Viele Pestizide sind endokrine Disruptoren und gelangen darüber in unser Essen oder in unser Trinkwasser. Die untenstehende Tabelle listet einige endokrine Disruptoren und ihre Herkunft auf. Allerdings ist mehr Forschung nötig, um alle endokrinen Disruptoren und ihre potentiellen Auswirkungen auf die Gesundheit zu identifizieren.

Beispiele von endokrinen Disruptoren

Atrazin	Atrazin ist eines der verbreitetsten Herbizide in den Vereinigten Staaten und wird großflächig auf Äckern, beim Mais- und Sojaanbau angewendet. In der Europäischen Union wurde Atrazin aufgrund einer möglichen Grundwasserbelastung verboten. ¹⁵ <i>Auch in Deutschland wurde Atrazin vor allem beim Mais- und Spargelanbau gegen Unkraut eingesetzt. Nach einem Chemieunfall 1986, als 400l Atrazin über das Abwasser in den Rhein gelangten, kam es zu einem erhöhten Fischsterben. Seit 1992 gibt es in Deutschland, seit 2004 ein europaweites Anwendungsverbot für Atrazin.¹⁶</i>
Bisphenol A (BPA)	BPA wurde 1936 als synthetisches Östrogen erfunden. Ursprünglich war es für den Gebrauch in Pharmazeutika ¹⁷ geplant, bis 1938 das potentere Östrogen DES synthetisiert wurde. ¹⁸ Tatsächlich wurde es nie als Medikament genutzt. Stattdessen wird BPA seit 1957 für die Herstellung von Alltagsprodukten verwendet. Dazu gehören Plastikprodukte wie zum Beispiel Trink- und Babyflaschen. Auch in der Innenbeschichtung von Konservendosen für Lebensmittel und Säuglingsnahrung ist es enthalten.
Zigarettenrauch – aktiv und passiv	Zigarettenrauch enthält Hunderte von Chemikalien, dazu gehören auch endokrine Disruptoren. Es besteht weiterer Forschungsbedarf, um vollständig zu verstehen, wie Zigarettenrauch die Funktion von Hormonen beeinflusst. Forschung in diesem Bereich ist besonders wichtig, da Zigarettenrauch sehr verbreitet ist und sehr viele Gesundheitsprobleme damit in Verbindung gebracht werden.

Beispiele von endokrinen Disruptoren

Dichlordiphenoltrichlorethan (DDT)

Das Insektizid DDT war in den Vereinigten Staaten weit verbreitet, bis es 1972 aufgrund seiner Toxizität verboten wurde.¹⁹ DDE, ein Beiprodukt bei der Aufschlüsselung (Herstellung und Abbau) von DDT, ist ebenfalls schädigend. DDT wurde bis 2010 sogar mit Empfehlung der WHO in einigen Ländern zur Malariaabekämpfung eingesetzt.

Der Einsatz von DDT als Pestizid wurde in der EU seit 1981 sehr restriktiv gehandhabt und ist seit 1986 ganz verboten. Wegen seiner Langlebigkeit kann DDT aber immer noch z. B. im Hausstaub nachgewiesen werden. So waren 39% der Hausstaubproben des Kinder-Umwelt-Surveys 2003 – 2006 mit DDT belastet.²⁰

Diethylstilbestrol (DES)

DES ist ein synthetisches Östrogen, welches 1938 erstmals hergestellt wurde²¹ und fälschlicherweise zur Vorbeugung von Fehlgeburten gedacht war. Das Medikament wurde verschrieben, bis in den frühen 70er-Jahren die mit ihm verbundenen Gesundheitsrisiken bekannt wurden. Bei der Untersuchung von Töchtern, deren Mütter während der Schwangerschaft DES eingenommen hatten, wurden viele Erkenntnisse über endokrine Disruptoren gewonnen.

In Europa wurde DES bis in die 80er-Jahre verordnet, um Fehl- und Frühgeburten zu verhindern. Bei den Töchtern der DES-behandelten Frauen traten vermehrt Fehlbildungen der Gebärmutter, des Gebärmutterhalses oder der Vagina auf. Beobachtet wurde bei ihnen auch ein erhöhtes Risiko für bestimmte Krebsarten des Gebärmutterhalses und der Vagina. Bei männlichen Nachkommen der DES-behandelten Frauen wurden Genitalabnormalitäten häufiger diagnostiziert als bei Söhnen nicht exponierter Frauen. Bei den DES-behandelten Frauen selbst wurde ein erhöhtes Brustkrebsrisiko festgestellt. Diethylstilbestrol wird außerdem als illegales Dopingmittel im Fitness- und Bodybuilding-Bereich missbraucht, so die Ergebnisse des EU-Projektes „Dopingbekämpfung in kommerziell geführten Sportstudios“ vom Jahr 2001.²²

Dioxine

Dioxine sind Schadstoffgruppen, die als Beiprodukt bei manchen Herstellungs- und Verbrennungsprozessen entstehen. Man geht davon aus, dass die unkontrollierte Verbrennung von Hausmüll eine der größten Ursachen der Dioxinstehung in den Vereinigten Staaten ist.²³ Der Bleichprozess, der bei der Papier- und Baumwollproduktherstellung angewendet wird, gibt ebenfalls Dioxine an die Umwelt frei. Da Dioxine sich dauerhaft im Fettgewebe akkumulieren, sind kontaminierte Lebensmittel wie fettes Rinderfleisch und Milchprodukte eine Hauptquelle für die menschliche Belastung.

Bereits in der Schwangerschaft ist ein Kind je nach mütterlicher Belastung vergleichbar hohen Dioxindosen ausgesetzt. Studien zeigen, dass über die Plazenta die Belastung eines Kindes mit Dioxin etwa der Hälfte der mütterlichen Fettkonzentration entspricht. Auch die Muttermilch ist mit Dioxinen belastet, so dass diese Schadstoffe an den Säugling weitergegeben werden. 1998 lag die Dioxinaufnahme bei einem in den ersten vier Monaten gestillten Säugling durchschnittlich bei 57 pg (Picogramm) I-TEQ (Internationales Toxisches Äquivalent) täglich pro kg Körpergewicht. Noch im Alter von elf Jahren war diese Belastung nachweisbar: Im Vergleich zu nicht gestillten hatten gestillte Kinder durchschnittlich 20% mehr Dioxin im Blut.

Nichtsdestotrotz überwiegen die positiven Effekte des Stillens, sodass die WHO und die Nationale Stillkommission das Stillen empfehlen. Der Dioxingehalt von Muttermilch ist in Deutschland seit Ende der 80er-Jahre um rund 60% zurückgegangen.²⁴

Polybromierte Biphenyle (PBB)

PBBs werden in elektrischen Geräten, Textilien, Plastikschaumstoffen und anderen Produkten als Flammschutzmittel eingesetzt.²⁵ 1976 wurde die Herstellung von PBBs in den USA eingestellt, nachdem Milch kontaminiert worden war.^{26, 27} Seit 2006 ist die PBB-Verwendung gemäß der EU-Verordnung 2002/95/EG (RoHS) verboten. Diese Verordnung bezieht sich allerdings nur auf neue Elektro- und Elektronikgeräte und untersagt, Geräte, die mehr als 0,1 Gewichtsprozent PBB enthalten, in den Verkehr zu bringen.²⁸

Beispiele von endokrinen Disruptoren

Polychlorierte Biphenyle (PCB)

PCBs sind eine Kategorie von Schadstoffen, die unter anderem als Kühl- und Isoliermittel in elektrischen Geräten²⁹, als Ummantelung für elektrische Drähte oder für viele andere Zwecke genutzt wurden. In den 70er-Jahren wurden sie wegen Ihrer Toxizität verboten. 1976 wurde PCB in offenen Systemen EU-weit verboten. Im Jahr 1983 wurde in der Bundesrepublik Deutschland die Produktion von PCB eingestellt und 1989 auch deren Anwendung verboten. PCB ist chemisch stabil, langlebig und reichert sich in der Umwelt an. Da es in den 50er-Jahren vielfach als Fugendichtungsmasse im Baubereich eingesetzt wurde, gehört PCB zu häufigen Innenraumschadstoffen, die u. a. im Hausstaub nachgewiesen werden. PCB gehört zu den Stoffen, die durch das Stockholmer Übereinkommen über Persistente Organische Schadstoffe international verboten wurden (EG-Verordnung 850/2004, in Kraft seit Mai 2004). Bei der Verbrennung PCB-haltiger Abfälle besteht das Risiko, dass sich extrem giftige polychlorierte Dioxine und Furane bilden. Dieses Risiko lässt sich durch eine umweltgerechte Entsorgung PCB-haltiger Abfälle minimieren.³⁰

Phthalate

Phthalate gehören zu einer Gruppe von Schadstoffen, die als Weichmacher unter anderem in PVC (Vinyl), Kosmetika, Duftstoffen und medizinischen Produkten (dazu gehören Pharmazeutika, die nur langsam freigesetzt werden) sowie Kunststoffrohre und Blutkonserven eingesetzt werden. Einige Phthalate wurden 2008 für Kinderspielzeug verboten.³¹

DEHP ist gemäß der EU-Richtlinie 67/548/EWG seit 2002 als fortpflanzungsschädlich eingestuft und muss ab einem Gehalt von mehr als 0,5% in der chemischen Zubereitung mit dem Warnhinweis „giftig“ gekennzeichnet werden. Seit 2005 sind in Europa für die Herstellung von Spielzeug und Babyartikeln drei Phthalate vollständig verboten (DEHP, DBP und BBP), drei weitere (DINP, DIDP und DNOP) dürfen nicht in Spielzeug für Kinder unter 3 Jahren oder Babyartikeln verarbeitet werden, die in den Mund genommen werden können.³²

Phytoöstrogene

Phytoöstrogene sind östrogen-ähnliche Chemikalien, die in pflanzlichen Lebensmitteln wie etwa in Bohnen, Samen und Körnern vorkommen. Soja zum Beispiel enthält das Phytoöstrogen Genistein.³³ Auch wenn manche Pflanzen kleine Mengen an natürlich vorkommenden endokrinen Disruptoren enthalten, hat eine pflanzlich basierte Ernährungsweise dennoch viele Vorteile.

den Rezeptoren verbinden. Es wird somit verhindert, dass die Nachrichten zur richtigen Zeit gesendet werden.

Manche endokrine Disruptoren können beeinflussen, welche Gene vom Körper gelesen und verstanden werden oder wann Gene in kritischen Stadien der Entwicklung an- oder abgeschaltet werden. Sie können auch bestimmen, wann ein natürliches Hormon gebildet wird oder wieviel von einem vorhandenen Hormon zerstört und aus dem Körper entfernt wird. Interessanterweise haben Wissenschaftler(innen) herausgefunden, dass manche endokrine Disruptoren die Fähigkeit haben, die Signalgebung von normalen Hormonen durch einige dieser Mechanismen zu beeinflussen.

Wenn die Belastung zu einer kritischen Zeit der körperlichen Entwicklung stattfindet, kann sogar eine sehr geringe Menge von hormonverändernden Substanzen das endokrine System aus dem Gleichgewicht bringen. Hierbei wird ein Fehler in ein Gewebe oder System einge- leitet, der vielleicht zunächst genau wie ein fehlender Zielstein im Fundament eines Hauses unsichtbar bleibt.

Wegbereitende Erfahrungen

Beobachtungen in der Natur und menschliche Tragödien haben die wissenschaftliche Gemeinschaft dazu gebracht, ihr Wissen um Umwelteinflüsse auf das Fortpflanzungssystem zu re-evaluieren. Auf der Basis der folgenden Erfahrungen wird heutzutage geforscht.

Der Mythos der undurchdringlichen Plazenta

Ist eine werdende Mutter einer Schadstoffbelastung ausgesetzt, kann dies die Gesundheit ihres Kindes und möglicherweise sogar ihrer Enkelkinder beeinflussen. Dies weiß man erst seit Kurzem. Man dachte, dass die Plazenta, die Blut, Sauerstoff und Nährstoffe für einen sich entwickelnden Fötus liefert, ein sozusagen undurchlässiges Schild darstellt, welches den Fötus vor für ihn gefährlichen Stoffen schützt. Es gab mehrere Unglücksfälle in der Mitte des 20sten Jahrhunderts, welche diese Theorie widerlegten. Am wohl bekanntesten ist die Tragödie um das Medikament Thalidomid, das *in Deutschland unter der Bezeichnung Contergan vertrieben wurde*. Hier wurde deutlich, dass während der Schwangerschaft eingenommene Pharmazeutika sehr wohl dem Fötus schaden können. Thalidomid bzw. Contergan wurde schwangeren Frauen in den späten 50er und den frühen 60er-Jahren als Mittel verabreicht, um morgendliche Übelkeit und Schlaflosigkeit zu behandeln. Frauen, die dieses Medikament einnahmen, haben zwar keine Nebenwirkungen gespürt, aber Tausende Babies wurden mit fehlenden oder missgebildeten Gliedmaßen und anderen Geburtsfehlern geboren. *Weltweit kamen 10.000 bis 15.000 behinderte Säuglinge zur Welt. Die meisten (ca. 5.000) Kinder wurden in Deutschland in den Jahren 1958 bis 1963 geboren. Heute leben rund 2.600 Contergangeschädigte in Deutschland.*³⁸

Diese Tragödie zeigt, dass der Fötus einer schwangeren Frau, die einer Chemikalie ausgesetzt ist, geschädigt werden kann, auch wenn sie selbst nicht geschädigt wird, und sie zeigt auch, wie wichtig der Zeitpunkt einer Belastung mit diesen Stoffen ist. Bei der Einnahme von Thalidomid bzw. Contergan zum Beispiel waren die Kinder nur dann geschädigt, wenn die Einnahme des Medikaments in einem bestimmten Zeitfenster des ersten Schwangerschaftstrimesters lag und zwar während der Periode der fötalen Gliedmaßenentwicklung. Die Contergan-Tragödie und andere ähnliche Fälle zeigen eindeutig, dass die Plazenta nicht undurchlässig ist, wie es früher einmal angenommen wurde.

Was können wir von Alligatoren lernen?

Seit dem Zweiten Weltkrieg haben viele chemische Produkte wie Pestizide, Kosmetika, Konservierungsmittel, Reinigungsprodukte, Arzneimittel und Plastik der modernen Gesellschaft ihre Dienste geleistet. So haben PCB's (heutzutage verboten) vor Bränden in elektrischen Transformatoren geschützt, DDT vernichtet krankheitserregende und ernterstörende Insekten und BPA schützt Konservendosen vor Korrosion und ist ein Baustein des Plastiks „Polycarbonat“, aus dem z.B. Babyfläschchen sind. Auch wenn künstlich hergestellte Chemikalien das Leben der Menschen vereinfachen, kann nicht darüber hinweggesehen werden, dass einige die Umwelt schwer belasten bzw. vergiften.



FOTOS: LOUIS J. GUILLETTE, PH.D., UNIVERSITY OF FLORIDA

ABBILDUNG 3: (links) Ein frisch geschlüpfter Alligator; (rechts) Ein ausgewachsener Mississippi-Alligator, der seine Beute frisst, Lake Apopka, Florida

Obwohl die Hormonaktivität bei unterschiedlichen Spezies variiert, sind die zugrundeliegenden Gene und Zellmechanismen, die die Fortpflanzungsentwicklung kontrollieren, bei allen Wirbeltieren fast identisch, egal ob bei Alligatoren, Mäusen oder Menschen.⁴⁵

Seit den 50er-Jahren dokumentieren Wissenschaftler(innen) mithilfe von Tierbeobachtungen die Ergebnisse dieser Kontaminierung. Über Jahre haben sie die Dezimierung und sogar das Aussterben von Vogelarten, Fischen, Kröten und anderen Wildtieren aufgezeichnet. Sie fanden heraus, dass viele dieser Tiere Fortpflanzungsprobleme hatten, die mit der Verschmutzung ihres Lebensraums durch hormonell aktive Industriechemikalien in Verbindung gebracht werden können.³⁹

Ein Beispiel dafür ist die Studie über den Mississippi-Alligator in Lake Apopka in Florida. 1985 begann Dr. Louis Guillette Jr., Zoologe der Universität von Florida, mit seinem Team die Alligatoren des Lake Apopka zu beobachten, um deren Fortpflanzungsbiologie besser zu verstehen. Schnell konnte das Team erkennen, dass es Fortpflanzungsschwierigkeiten gab, denn die männlichen Alligatoren hatten anormal kleine Penisse und aus den meisten der gelegten Eier schlüpfte kein Nachwuchs. Von den geschlüpften Baby-Alligatoren starb die Hälfte nach wenigen Tagen. Die Wissenschaftler(innen) führen das Fortpflanzungsproblem der Alligatoren auf die Freisetzung einer großen Menge an Chemikalien im Jahr 1980 zurück, bei der Pestizide in den See eingeleitet wurden. Direkt nach der Freisetzung der Pestizide starben 90% der Alligatoren. Spätere Untersuchungen des Seewassers zeigten jedoch, dass die ursprüngliche Pestizidverschmutzung bereinigt war und somit die Alligatoren eigentlich nicht mehr beeinflusst sein sollten.⁴⁰ Erst als das wissenschaftliche Team in Erwägung zog, dass endokrine Disruptoren eine mögliche Ursache der anhaltenden Fortpflanzungsstörung sein könnten, wurde vieles ver-

ständig. Die Pestizide, die sich in den Körpern der Alligatoren angesammelt hatten, waren hormonell aktiv. Sie störten das Fortpflanzungssystem der Alligatoren, auch in sehr niedrigen Mengen.⁴¹ Zusätzlich gaben die Mutter-Alligatoren die bio-akkumulierten Pestizide durch den Dotter an ihre Jungen weiter.⁴² Laborstudien haben diese Ergebnisse bestätigt und zusätzlich gezeigt, dass weibliche Alligatoren, die den gleichen Pestiziden in kritischen Entwicklungsfenstern ausgesetzt waren, Ovarialfollikel hatten, die mehrere Eier pro Follikel produzierten, obwohl sie nur eines produzieren sollten.^{43, 44}

Die Erkenntnisse dieser und vieler anderer Studien in freier Wildbahn kann man als erste Warnungen bezüglich des Zusammenhangs endokriner Disruptoren und unserem eigenen Fortpflanzungssystems verstehen. Laborstudien haben bestätigt, was Wissenschaftler(innen) in der Natur beobachtet haben. Aufgrund dieser Natur- und Laborstudien können Wissenschaftlern(innen) jetzt besser verstehen und vorhersagen, wie endokrine Disruptoren unser Risiko, verschiedene Krankheiten zu entwickeln, erhöhen können. Bei allen Wirbeltieren, egal ob Alligator, Maus oder Mensch, sind die grundsätzlichen Gen- und Zellmechanismen, welche die Fortpflanzungsentwicklung kontrollieren, identisch. Auch wenn die hormonelle Aktivität unter den Arten variiert.⁴⁶

Tierstudien sind entscheidend, um die Einflüsse endokriner Disruptoren auf das menschliche Fortpflanzungssystem zu untersuchen. Ganz besonders dann, wenn Untersuchungsdaten von Menschen fehlen. Allerdings zeigte ein unbeabsichtigtes Experiment in der Mitte des 20sten Jahrhunderts, wie verheerend der Kontakt mit endokrinen Disruptoren für die Entwicklung des weiblichen Fortpflanzungssystems sein kann.

Die Forschung zu endokrinen Disruptoren war zuerst auf Östrogene fokussiert. Eine endokrine Störung beeinflusst aber mehr als nur Östrogene, Androgene und das Fortpflanzungssystem. Endokrine Disruptoren können zum Beispiel auch Schilddrüsenhormone beeinflussen. Eine Schilddrüsenstörung während der Entwicklung kann lebenslange Konsequenzen nach sich ziehen, da die Schilddrüsenbalance wichtig ist für die Entwicklung des zentralen Nervensystems.⁴⁷

Tragische Lektion: Fötaler Ursprung von Krankheiten im Erwachsenenalter

In den späten 40er-Jahren wurde Frauen, die schon einmal eine Fehl- oder Frühgeburt hatten, ein neues präventives Medikament angeboten: das östrogenhaltige Medikament namens Diethylstilbestrol (DES), das bis in die 80er-Jahre auch in Deutschland und Europa angewandt wurde (siehe Tabelle 1).

Nach Schätzungen kamen ungefähr fünf bis zehn Millionen schwangere Frauen und ihre Kinder mit DES in Berührung.⁴⁸ Obwohl die Wirkung des Medikaments nicht ausreichend belegt war, verschrieben es die Ärzt(inn)e(n) bis 1971 ein Bericht über mehrere junge Frauen publiziert wurde, die an einem seltenen Vaginalkrebs erkrankten. Ihre Mütter hatten alle DES während der Schwangerschaft eingenommen.

Bis zu dieser Zeit war speziell diese Krebsart, das Klarzellkarzinom, bei Frauen unter 50 Jahren nicht bekannt.⁴⁹ Als Wissenschaftler(innen) dann die „DES-Töchter“ näher untersuchten, fanden sie Folgendes heraus: Die vorgeburtliche Exposition gegenüber DES hat auch andere Anomalitäten im Fortpflanzungstrakt und weitere Gesundheitsprobleme wie verringerte Fruchtbarkeit, erhöhtes Risiko zu ektopischer Schwangerschaft (ein fruchtbares Ei setzt sich außerhalb des Uterus fest), erhöhtes Brustkrebsrisiko und frühzeitige Menopause hervorgerufen.⁵⁰

DES hat uns drei wichtige Lektionen gelehrt, die uns bei der Erforschung anderer Chemikalien helfen:

- Die Belastung durch endokrine Disruptoren während der fötalen Entwicklung kann Defekte des Fortpflanzungstraktes oder andere Gesundheitsprobleme hervorrufen, auch wenn sie die Gesundheit der Mutter nicht beeinflusst.
- Vor allem während der pränatalen Entwicklung ist das Risiko einer Schädigung durch endokrine Disruptoren besonders hoch. Beide Punkte werden durch die Contergantragödie bestätigt.
- Eine in dieser Zeit verursachte Krankheit kann auch Jahrzehnte später auftreten, und die Belastung durch eine spezielle Chemikalie kann zu verschiedenen Krankheiten und Störungen führen. Mädchen, die pränatal DES ausgesetzt waren, schienen sich zunächst normal zu entwickeln. Erst im Erwachsenenstadium traten Krankheiten wie Gebärmuttermissbildungen, Unfruchtbarkeit, Vaginalkrebs und Brustkrebs zutage.

Diese Erkenntnisse helfen Wissenschaftler(inne)n, mehr über die Risiken moderner endokriner Disruptoren herauszufinden und damit weitere Tragödien durch Chemikalien zu vermeiden.

Wissenschaftliche Evolution

Wissenschaftler(innen) forschen auch weiterhin über endokrine Disruptoren und deren Effekte auf das weibliche Fortpflanzungssystem sowie die weibliche Entwicklung und schließen dabei an bereits bestehende Forschungsergebnisse und Untersuchungen an. Dadurch verändern und erweitern sich die Erkenntnisse über die komplexe Wirkung von Chemikalien auf den Körper und die Gesundheit.

Wir wissen heute, dass die meisten Krankheiten durch ein Zusammenspiel der genetischen Anlagen eines Menschen und den chemischen Substanzen seiner Umgebung entstehen anstatt allein durch seine Gene. Wir wissen auch, dass Studien mit hohen toxischen Dosen die Wirkung von kleinen Dosen nicht genau voraussagen können. Wir wissen, dass eine Schädigung durch endokrine Disruptoren abhängig ist vom Zeitpunkt der Exposition und dass eine Krankheit erst Jahre oder Jahrzehnte später auftreten kann. Wir wissen auch, dass die Belastung einer Generation die nächste Generation beeinflussen kann. Und schließlich, dass die Entwicklung einer Fortpflanzungsstörung ein erhöhtes Risiko für weitere Störungen nach sich ziehen kann, weil das gesamte Fort-

pflanzungssystem von denselben hormonellen Signalen und der Art und Weise ihrer Entwicklung abhängt.

BPA, eine moderne Bedrohung unserer Gesundheit: Was lehrt uns DES?

Die Kenntnisse, die wir durch die Auseinandersetzung mit DES gewonnen haben, werden heute auf Chemikalien mit ähnlichen Eigenschaften wie zum Beispiel Bisphenol A (BPA) angewendet. BPA ist ebenfalls ein synthetisches Östrogen und scheint ähnlich zu funktionieren wie DES. Tatsächlich sollte BPA in den 30er-Jahren als östrogenhaltiges Medikament eingesetzt werden. Dies wurde aber verworfen, als DES als

FOTO: RETHA NEWBOLD, PH.D., NIEHS



ABBILDUNG 4: Mäuse (rechts), die im Mutterleib niedrigen Dosen von DES ausgesetzt waren, wurden im Erwachsenenalter im Vergleich zu Mäusen ohne DES-Belastung (links) extrem fettleibig. Dagegen haben Mäuse, die hohen DES-Dosen ausgesetzt waren, im Erwachsenenalter ein unterdurchschnittliches Gewicht.

potenteres Mittel bekannt wurde.⁵¹ Heute wird BPA bzw. sein Polymerplastik in verschiedenen Produkten wie Babyflaschen, Lebensmittelverpackungen, Plastikflaschen, Zahnversiegelungen und Innenseiten von Konservendosen verwendet. Von dort kann die Chemikalie in Lebensmittel und Getränke migrieren. Die weltweite BPA-Produktion wird auf über 2,8 Millionen Tonnen geschätzt.⁵² Das amerikanische Center for Disease Control and Prevention (CDC) konnte bei 93% der von ihm getesteten Personen BPA nachweisen⁵³, was weitere Fragen über die weit verbreitete Nutzung von BPA hervorrief.

BPA ist mit einer Vielzahl von Krankheitsbildern in Verbindung gebracht worden, hierunter Verhaltensauffälligkeiten⁵⁴, Prostatakrebs⁵⁵, Diabetes, Dickleibigkeit und Herz-Kreislaufkrankheiten.^{56, 57} Viele Studien bestätigen ebenfalls eine Verbindung zwischen BPA und weiblichen Fortpflanzungsproblemen. Forschungen an Mäusen, die während ihrer fötalen Entwicklung oder kurz nach ihrer Geburt BPA ausgesetzt wurden, zeigten signifikante Effekte im weiblichen Fortpflanzungssystem wie z.B. eine abweichende Entwicklung der Brustdrüsen, was wiederum zu einer signifikanten Veränderung der Zusammensetzung der Brustdrüsen im Erwachsenenalter führte. Die dem BPA ausgesetzten Mäuse zeigten auch unregelmäßige oder verlängerte Fruchtbarkeitszyklen und eine verfrühte Pubertät. Diese Veränderungen könnten Vorboten für spätere Gesundheitsprobleme wie Brustkrebs, Laktationsveränderungen oder reduzierte Fruchtbarkeit sein.

Die wenigen Studien an Menschen geben ebenfalls Grund zur Besorgnis. BPA kann im Labor das Wachstum menschlicher Brustkrebszellen, ihre Reproduktion⁵⁸ und ihre Resistenz für chemotherapeutische Wirkstoffe⁵⁹ verursachen. Eine Studie an gesundem, menschlichen Brustgewebe fand heraus, dass BPA Veränderungen auslöst, die mit hoch aggressiven Brustkrebstumoren und einer geringen Überlebenschance in Verbindung gebracht werden.⁶⁰ In Japan haben Forscher einen Zusammenhang zwischen dem BPA-Gehalt im Körper und sich wiederholenden Fehlgeburten beschrieben.⁶¹ Die Auswirkungen auf Tiere, die wenigen, aber wichtigen Erkenntnisse über die Wirkung von BPA auf die menschliche Gesundheit sowie die weite Verbreitung von BPA und die damit verbundene Einwirkung auf Menschen hat dazu geführt, dass die Sicherheit von BPA international in Frage gestellt wird. Das Gefahrenpotential durch BPA war und ist weiterhin Gegenstand intensiver Debatten nationaler Regierungen.

Gegenwärtig läßt die amerikanische Lebensmittelgesundheitsbehörde BPA als Nahrungsmittelzusatzstoff zu.^{62, 63} Kanada dagegen hat den Gebrauch von BPA in Babyflaschen verboten und wertet dessen Gebrauch in Konservendosen aus.⁶⁴ Bis zur Veröffentlichung dieser Broschüre im amerikanischen Original im Januar 2009 hatte die US-Regierung trotz vieler Bedenken seitens der Wissenschaft nichts unternommen, den Gebrauch von BPA zu limitieren. Bis heute hat sich an dieser Haltung nichts Entscheidendes verändert.

„Sichere“ Dosen chemischer Stoffe gibt es nicht

Über Jahre wurde angenommen, dass niedrige Dosen von Chemikalien unserer Gesundheit nicht schaden. Diese Annahme beruhte auf der klassischen Theorie der Toxikologie, die oft in der Redensart „Die Dosis macht das Gift“ zusammengefasst wird. Diese Theorie geht davon aus, dass die Schädigung durch eine giftige Substanz umso größer ist, je höher die Dosis der Exposition. Frei nach dem Motto: Je mehr Alkohol jemand konsumiert, desto höher ist das Risiko, einen Leberschaden zu entwickeln.

Übereinstimmend mit dieser Theorie blieb die Annahme bestehen, dass ein Mensch, solange er nur einer geringen Dosis einer Substanz ausgesetzt ist, kein gesundheitliches Risiko hat. Unter dieser Prämisse haben Toxikologen traditionell das Risiko durch chemische Substanzen so eingeschätzt, dass es eine „sichere“ Dosis an Exposition geben muss, deren Level zu gering ist, um ernsthafte gesundheitliche Schäden hervorzurufen.

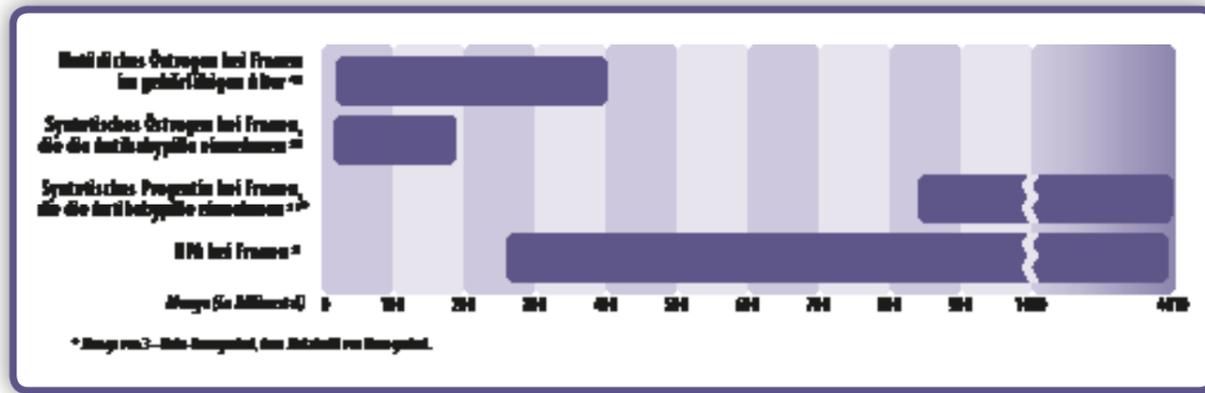


ABBILDUNG 5: Hormonaktivierungslevel: Natürliche und synthetische Hormone können in geringen Mengen Veränderungen bewirken. Die Grafik zeigt normale Mengen an natürlichen Östrogenen bei Frauen und Mengen von synthetischen Östrogenen bei Frauen, die die Pille einnehmen. Diese Mengen reichen aus, um signifikante Funktionen auszulösen, wie zum Beispiel den Zyklus zu regulieren und damit eine Schwangerschaft zu vermeiden. BPA, das in der Lage ist, natürliche Östrogene zu imitieren, kann unter normalen Bedingungen im Körper in gleicher oder höherer Menge wie natürliche und synthetische Östrogene gefunden werden. BPA ist grundsätzlich weniger potent als natürliche Östrogene, aber die geeigneten hohen Mengen sind trotzdem problematisch.

Wir aber finden immer häufiger heraus, dass dem nicht so ist, besonders wenn wir uns große Populationen mit unterschiedlicher Altersstruktur, Genetik und unterschiedlichem Krankheitsstand anschauen.

Endokrine Disruptoren sind eine Gruppe von Chemikalien, die uns zeigen, weshalb auch eine Belastung mit niedrigen Dosen von Bedeutung ist. Eine sehr kleine Menge von körpereigenen Hormonen spielt eine wichtige Signalrolle in der Entwicklung, wie zum Beispiel die Pubertät auszulösen und deren Entwicklung zu kontrollieren. Das endokrine System reagiert selbst auf die kleinste Dosis endokriner Disruptoren. Es ist also nicht so, dass endokrine Disruptoren in dieser geringen Menge keinen Effekt haben – sie haben einfach nur andere Effekte. Eine kleine Dosis endokriner Disruptoren kann einen gravierenderen Einfluss als eine große Dosis haben. Forscher(innen) haben kürzlich beschrieben, dass Mäuse, die im Mutterleib einer kleinen Dosis DES ausgesetzt waren, eine extreme Fettleibigkeit im Erwachsenenalter zeigten, während Mäuse mit einer höheren Dosis DES im Erwachsenenalter tatsächlich Gewicht verloren hatten.⁶⁹ Gleichzeitig haben Studien gezeigt, dass sehr geringe Mengen an BPA dem Fortpflanzungssystem weiblicher Mäuse⁷⁰ und ihrer Nachkommen⁷¹ schaden können. Hier ist weitere Forschung notwendig, um den Einfluss von BPA auf Menschen vollständig zu verstehen. Die allgegenwärtige Chemikalie BPA wurde bei Frauen in derselben Menge nachgewiesen wie bei vielen Versuchstieren⁷², und zwar entweder auf gleichem oder sogar höherem Niveau wie natürliches Östrogen oder synthetisches Östrogen bei Frauen, die die Pille einnehmen (d.h. Mengen, die aus-

reichen, eine Hormonveränderung im Körper zu aktivieren).^{73, 74, 75} Auch wenn BPA weniger potent ist als das natürliche Östrogen (das heißt, dass es sich nicht so einfach an die körpereigenen Östrogenrezeptoren bindet), sind diese Mengen Besorgnis erregend. Hinzu kommt, dass Menschen im täglichen Leben nicht nur einem endokrinen Disruptor ausgesetzt sind, sondern mehreren. Dies kann additive und kumulative Effekte haben.

Ein toxisches Erbe: Multigenerationseffekte

Tierstudien und der Fall der „DES-Töchter“ zeigen uns die Folgen hormonell bedingter Entwicklungsstörungen. Wissenschaftler(innen) haben nun herausgefunden, dass das DES-Erbe auch an die Enkelinnen der Frauen, die das Medikament genommen haben, weitergegeben wurde. Erste Forschungsergebnisse zeigen, dass menstruelle Unregelmäßigkeiten und die Neigung zur Unfruchtbarkeit bei DES-Enkelinnen häufiger vorkommen als normalerweise.⁷⁶ Dies bedeutet, dass Frauen, die selbst nie DES eingenommen haben, davon betroffen sind, obwohl „nur“ ihre Mütter oder Großmütter dem Medikament ausgesetzt waren. Studien mit Mäusen belegen bei der Einnahme von DES eine erhöhte Empfänglichkeit für Gebärmutterkrebs und die Weitergabe des Merkmals an nachfolgende Generationen mütterlicherseits.⁷⁷

Frauen, die selber nie DES eingenommen haben, können durch eine Belastung ihrer Mütter oder Großmütter betroffen sein.

Das Timing zählt: Belastung während kritischer Entwicklungsphasen

Die Wissenschaftler(innen) der Tagung vom Januar 2008 haben festgestellt, dass ein Thema in der wissenschaftlichen Literatur immer wiederkehrt: Frauen und Mädchen sind besonders empfindlich gegenüber Hormonstörungen während bestimmter kritischer Phasen oder in Phasen schneller hormonell gesteuerter Entwicklungen. Wenn der Körper während der fötalen Entwicklung und im Verlauf der Kindheit endokrinen Disruptoren ausgesetzt ist, kann es zu einer starken Beeinflussung des Hormon-, Immun- und Nervensystems kommen.

Endokrine Disruptoren können pränatal und bei Neugeborenen besonderen Schaden anrichten, da sich zu dieser Zeit Gewebe und Organe gerade erst formen und dabei die Grundlage für das spätere Fortpflanzungssystem bilden. Fehler, die in dieser kritischen Zeit der Entwicklung geschehen, können erst Jahre später zum Vorschein kommen. Zum Beispiel haben Laborstudien gezeigt, dass Ratten und Mäuse, die im Mutterleib oder kurz nach der Geburt DES ausgesetzt waren, ein höheres Risiko zur Entwicklung von uterinen Fibromen (gutartigen Tumoren des Uterus) haben können, wenn sie das Erwachsenenalter erreichen.^{78, 79, 80}

Wissenschaftler(innen) haben beobachtet, dass weibliche Ratten, die in bestimmten Phasen der Gebärmutterentwicklung der Chemikalie DES ausgesetzt wurden, ständig Gene im Uterus „programmiert“ haben und diese Ratten dann im Erwachsenenalter empfindlicher auf Östrogene reagieren. Diese Hypersensitivität machte die Ratten empfänglicher für uterine Fibrome. Wenn Ratten mit einem vererbten Gendefekt, der sie anfälliger für die Entwicklung von Tumoren macht, wiederum dem DES im Mutterleib oder kurz nach der Geburt ausgesetzt wurden, hatten diese Ratten mehr Tumore als die DES-Ratten ohne Gendefekt. Außerdem wurden die Tumore größer und wuchsen schneller.^{81, 82} Es gibt Hinweise, dass das gleiche für Frauen gilt, die im Mutterleib DES ausgesetzt waren. Allerdings ist weitere Forschung nötig, um dies zu bestätigen.⁸³

Abbildung 6 entstammt dem wissenschaftlichen Manuskript des Workshops „Women’s Reproductive Health and the Environment“. Sie zeigt die bekannten kritischen Entwicklungsphasen für verschiedene weibliche Fortpflanzungsstörungen. Die Exposition gegenüber endokrinen Disruptoren während dieser Zeitfenster vergrößert das Risiko für Frauen, die entsprechenden Gesundheitsprobleme zu entwickeln.⁸⁵ Die aktuelle Forschung zeigt, dass die vorgeburtliche Entwicklung (besonders während der Entstehung der Organe oder im Prozess der Organbildung) und die frühkindliche Entwicklung (neonatale Entwicklung) kritische Phasen der Entwicklung des Fortpflanzungssystems sind. Es ist wichtig, klarzustellen, dass

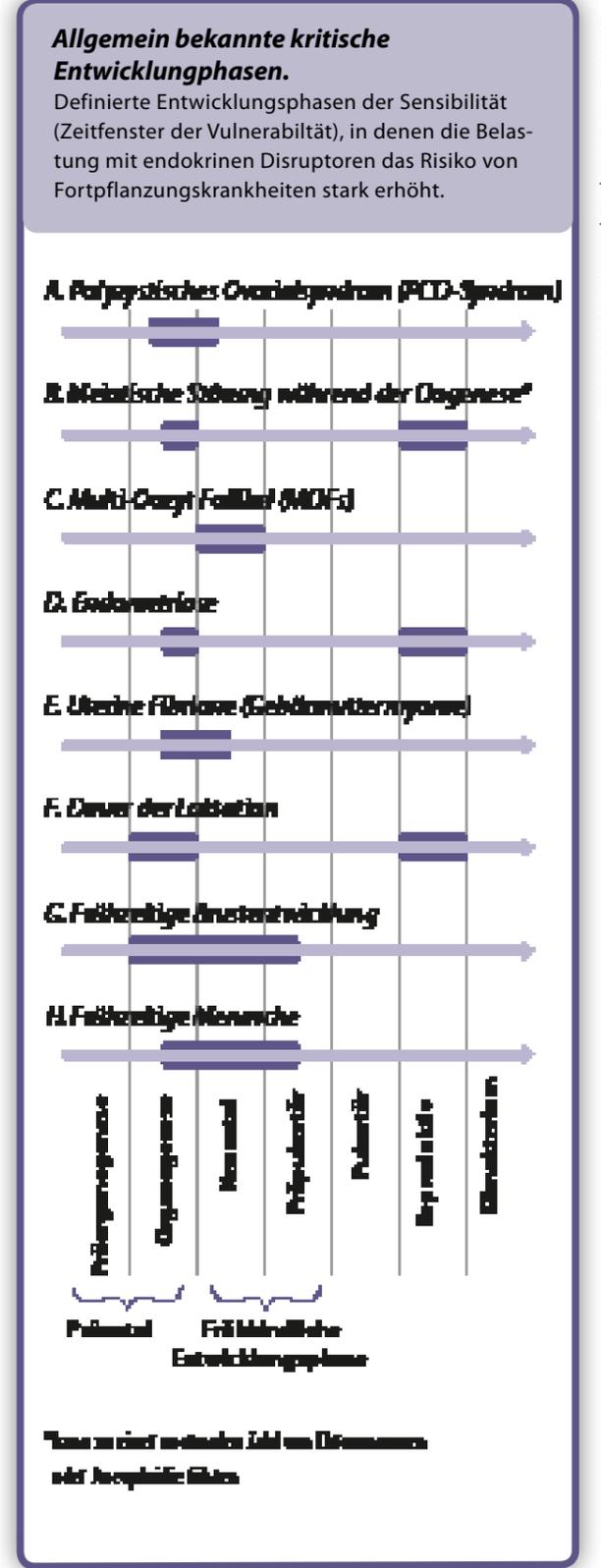


ABBILDUNG 6: Allgemein bekannte kritische Entwicklungsphasen für einige weibliche Fortpflanzungsstörungen. Belastungen durch endokrine Disruptoren während dieser Zeitfenster steigert das Risiko für Frauen, die damit assoziierten Gesundheitsprobleme zu entwickeln. Übernommen von Crain et al. (2008)⁸⁴

Wissenschaftler(innen) auch um andere Phasen der Entwicklung besorgt sind, wie zum Beispiel die Pubertät. Man benötigt aber noch mehr Forschung, um die Verbindung

zwischen Fortpflanzungsstörungen und Exposition in der Pubertät und anderen Entwicklungsphasen zu verstehen.

Gestörte Entwicklung

Die Forschung zeigt, dass Menschen und Tiere während der pränatalen Entwicklung, wenn der Fötus eine schnelle, hormongesteuerte Veränderung durchläuft, am empfänglichsten für Hormonstörungen sind. Besonders empfindlich für Störungen ist das endokrine System während der frühkindlichen Entwicklung, der Pubertät sowie der Schwangerschaft und Stillzeit.

Ein kurzer Blick auf die weibliche Fortpflanzungsentwicklung

Die Entwicklung des weiblichen Fortpflanzungssystems beginnt beim Fötus in den frühen Wochen der Schwangerschaft. Gene und Hormone koordinieren genauestens das Auftreten und das Timing der Schlüsselereignisse. Diese Phase der fötalen Entwicklung ist durch einen großen Wachstums- und Differenzierungsschub geprägt. Die Milchdrüsen, die Eierstöcke und der gesamte weibliche Fortpflanzungstrakt (Eileiter, Gebärmutter, Gebärmutterhals und die Vagina) beginnen sich während des ersten Trimesters zu bilden. Normale hormonelle Signale sind in dieser Phase entscheidend für die zukünftige Fortpflanzungsgesundheit. Nach der Geburt sinken das Wachstum und die Differenzierung des Fortpflanzungssystems dramatisch, bis die nächsten wichtigen hormonellen Veränderungen mit der Pubertät einsetzen. Demzufolge kann es sein, dass der Einfluss von endokrinen Disruptoren während der pränatalen Entwicklung erst viele Jahre später zu Tage tritt.

Beispielsweise sind bei der Geburt Eizellen im Eierstock individuell von Unterstützungszellen umgeben, sogenannten Granulosa-Zellen. Diese Bündel formen einzelne Follikel, die auf hormonelle Signale warten, um die weitere Entwicklung zu stimulieren, wenn ein Mädchen die Pubertät erreicht. Die vorgeburtliche Entwicklung der Follikel hängt vom Gleichgewicht zwischen Östrogen und anderen Hormonen in den sich entwickelnden Eierstöcken ab. Wenn das Gleichgewicht in dieser entscheidenden Phase gestört ist, kann die Bildung des Eierstockfollikels beeinträchtigt sein. Die Auswirkungen bleiben bis nach der Pubertät, wenn der Follikel reift, unentdeckt. Diese Beeinflussung in der Entwicklung kann möglicherweise zu einer Reihe von Störungen der Eierstockfunktionen führen wie dem polyzystischen Ovarialsyndrom (PCO-Syndrom) und der vorzeitigen Ovarialinsuffizienz (POF – Prematur Ovarian Failure), welche beide die Fruchtbarkeit beeinträchtigen können. Eine gesunde Entwicklung der Follikel ist besonders wichtig, da Mäd-

chen mit allen Eizellen, die sie in ihrem Leben haben werden, geboren werden. Eizellen können bis zu 50 Jahre ruhen, unterliegen aber während dieser Zeit lebenslangen Umwelteinflüssen.

Mit der Pubertät setzt die Entwicklung der erwachsenen Fortpflanzungskapazität ein, initiiert durch die hormongesteuerte Reifung spezieller Teile des Gehirns, der Eierstöcke, der Gebärmutter und der Brüste. Eine hormonelle Kaskade von Ereignissen, ausgelöst durch ein Signal des Gehirns, stimuliert die Eierstöcke. Diese beginnen, Estradiol (das natürliche Hauptöstrogen bei Frauen und den meisten weiblichen Wirbeltieren) zu produzieren, welches im Gegenzug die Brustentwicklung und die Reifung der Gebärmutter anstößt. In dieser Zeit beginnt auch das Schamhaar zu wachsen und die Drüsen in den Brüsten verzweigen und differenzieren sich. Das Brustgewebe verändert sich nochmals hormonkontrolliert während Schwangerschaft und Stillzeit. Circa zwei Jahre nach Einsetzen der Pubertät beginnt die Menstruation als Folge des ersten Eisprungs. Der Eisprung ist abhängig von der Hypophyse (eine Drüse in der Basis des Gehirns), welche ein follikelstimulierendes Hormon freisetzt. Dieses löst die Reifung von mehreren Follikeln in einem Eierstock aus,

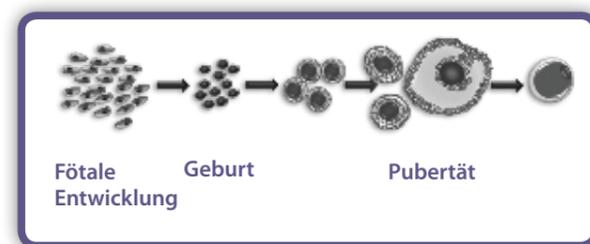


ABBILDUNG 7: Die Follikelentwicklung: Die Entwicklung ist ein Prozess in drei Schritten, der mit der pränatalen Entwicklung beginnt und weiter über die Geburt bis zur Pubertät andauert. Bei der Geburt sind die Eizellen im Eierstock einzeln von Stützzellen umgeben, den sogenannten Granulosa-Zellen. Diese bilden einzelne Follikel. Sie warten auf hormonelle Signale zur Stimulierung der weiteren Entwicklung in der Pubertät. Monatlicher Eisprungzyklus und Menstruation folgen.

der dann beginnt, Östrogen zu produzieren. Schließlich dominiert ein Follikel und die anderen sterben ab. Wenn das dominante Ei gereift ist, fördert die von den konkurrierenden Follikeln produzierte erhöhte Östrogenkonzentration gemeinsam mit anderen hormonellen Signalen einen Schub von luteinisierenden Hormonen aus der Hypophyse. Im Gegenzug löst dieser Schub den Eisprung aus, sprich die Freisetzung der einzelnen Eizelle in den Eileiter. Auf diesem Weg kommunizieren die Hypophyse und die Eierstöcke durch hormonelle Signalgebung, um den monatlichen Eisprungzyklus zu regeln. Wenn das Ei nicht befruchtet wird, folgt die Menstruation und ein weiterer Zyklus beginnt. Schließlich werden Eizellen nicht weiter freigesetzt und der monatliche Zyklus kommt zu einem Ende (Menopause). Hormone und Fortpflanzungsorgane spielen auch nach der Menopause eine wichtige Rolle in der Gesundheit einer älter werdenden Frau.

Bedenken hinsichtlich des Fortpflanzungssystems von Frauen und Mädchen

Die Forscher(innen), die bei Commonweal im Januar 2008 zusammengekommen sind, haben bekannte Informationen über Effekte endokriner Disruptoren auf die weibliche Fortpflanzungsentwicklung bewertet. Sie haben sich auch die Frage gestellt, ob eine vereinende Hypothese, analog zum Testikulären Dysgenese-Syndrom (TDS) oder Hodenabartungssyndrom formuliert werden kann, um die Entstehung allgemeiner weiblicher Fortpflanzungsprobleme zu erklären. Nachfolgend finden Sie eine Liste einiger weiblicher Fortpflanzungsprobleme und Beispiele ihrer Verbindung zu endokrinen Disruptoren.

Frühzeitige Pubertät

Die frühzeitige Pubertät gibt mehr und mehr Anlass zur Sorge. Während der letzten 50 Jahre ist das Alter des Pubertätsbeginns in vielen industrialisierten Staaten gesunken.^{86, 87, 88} In den Vereinigten Staaten bekommen Mädchen ihre erste Periode einige Monate früher als Mädchen vor 40 Jahren, ihre Brüste entwickeln sich ein bis zwei Jahre früher.⁸⁹ Viele Wissenschaftler(innen) sind durch diese Statistik beunruhigt. *In Deutschland ist das mittlere Alter der ersten Regelblutung in den vergangenen 100 Jahren um zirka zwei Jahre gesunken und pendelte sich in den 70er- und 80er-Jahren des 20. Jahrhunderts auf durchschnittlich 12,5 bis 13 Jahre ein. Eine Studie der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) von 2010 zeigt, dass der Prozentsatz an Mädchen, die ihre erste Regelblutung mit elf bis zwölf Jahren angeben, weiter angestiegen ist.*⁹⁰

Mädchen, die früh durch die Pubertät gehen, haben ein erhöhtes Risiko, Opfer sexueller Belästigung zu wer-

den oder an Depressionen, Fettleibigkeit, dem polyzystischen Ovarialsyndrom (PCO-Syndrom) und Brustkrebs zu erkranken. Sie sehen sich sozialen Herausforderungen wie dem Experimentieren mit ihrer Sexualität, Alkohol oder Drogen in einem früheren Alter gegenüber.⁹¹

Der hormonelle Signalstoff, der den Beginn der Pubertät initiiert, reagiert auf eine Vielzahl von Umwelteinflüssen. Als Umweltfaktoren, die auch eine Rolle für eine frühzeitige Pubertät spielen, kommen Fettleibigkeit, vermehrte Nahrungsaufnahme, psychosozialer Stress, Umweltverschmutzung und erhöhte Tageslichtaufnahme durch künstliches Licht bei Nacht in Betracht.⁹²

Man geht davon aus, dass vorpubertäre Entwicklungsstadien wie die pränatale oder frühkindliche Phase ebenfalls empfindliche Zeitfenster für den Einfluss endokriner Disruptoren sind, die zum frühen Beginn der Pubertät führen können.⁹³ In Tier- und Menschenversuchen wurde die frühzeitige Pubertät in den Zusammenhang gebracht mit einer größeren kumulativen östrogenen Belastung durch verschiedene Schadstoffe wie Phthalate^{94, 95}, BPA⁹⁶, DES⁹⁷ und einige Phytoöstrogene, wie sie in Soja-Säuglingsnahrung gefunden wurden.^{98, 99, 100}

Frühzeitige Pubertät steht ebenfalls im Zusammenhang mit der Exposition gegenüber PCBs¹⁰¹, PBBs¹⁰², Zigarettenrauch¹⁰³ und chlororganischen Pestiziden wie DDT und DDE.^{104, 105, 106, 107}

Es gibt ebenfalls Anhaltspunkte, dass andere Schadstoffe wie zum Beispiel Blei die Pubertät verzögern können.¹⁰⁸ Die Reduzierung der Bleiwerte in der Umwelt in den letzten 40 Jahren könnte somit zum früheren Beginn der Pubertät beitragen. Hier zeigt sich die Komplexität der Interaktionen des Schadstoff-Cocktails, denen jede einzelne Frau während ihrer gesamten Lebenszeit ausgesetzt ist.

Fruchtbarkeitsstörung/Unfruchtbarkeit

Fruchtbarkeitsstörung oder Unfruchtbarkeit meint die Schwierigkeit oder das Unvermögen, schwanger zu werden und/oder ein Kind bis zum Ende auszutragen. Es ist schwer zu sagen, wie viele Menschen tatsächlich unfruchtbar sind. Es wird aber geschätzt, dass 12% der Einwohner der Vereinigten Staaten im fruchtbaren Alter betroffen sind.

Wie schon erwähnt scheint diese Zahl in den USA in den letzten zwei Jahrzehnten angestiegen zu sein, vor allem bei Frauen unter 25 Jahren.^{109, 110, 111}

Die Schätzungen der Zahlen unfruchtbarer Paare in Europa variieren zwischen 10% und 15%.¹¹²

Es gibt viele Gründe für Unfruchtbarkeit. Die Fruchtbarkeit einer Frau hängt vom reibungslosen

Zusammenspiel verschiedener Körperfunktionen ab, um das Ei zu produzieren, weiterzuleiten und den sich entwickelnden Fötus wachsen zu lassen. Die Empfängnis und die Gesundheit des Fötus hängen ebenfalls von der Qualität der väterlichen Spermien ab. Endokrine Disruptoren können beide Eltern beeinträchtigen und Wissenschaftler(innen) haben Fruchtbarkeitsprobleme mit der Exposition gegenüber DDT^{113, 114, 115, 116}, DES^{117, 118}, BPA¹¹⁹, Zigarettenrauch^{120, 121} und PCBs^{122, 123, 124} in Verbindung gebracht. Eine Reihe weiblicher Fortpflanzungsstörungen kann die Fruchtbarkeit beeinträchtigen. Hierzu zählen die abweichende Anzahl von Chromosomen in den Eiern, Menstruationsunregelmäßigkeiten, polyzystisches Ovarialsyndrom (PCO-Syndrom), Endometriose, ein frühzeitiger Funktionsverlust der Eierstöcke und Probleme während der Schwangerschaft. Die drei häufigsten Störungen sind jedoch Fehlgeburt, Präeklampsie und intrauterine Wachstumsbeschränkung. Alle diese Störungen werden in den folgenden Abschnitten detailliert dargelegt.

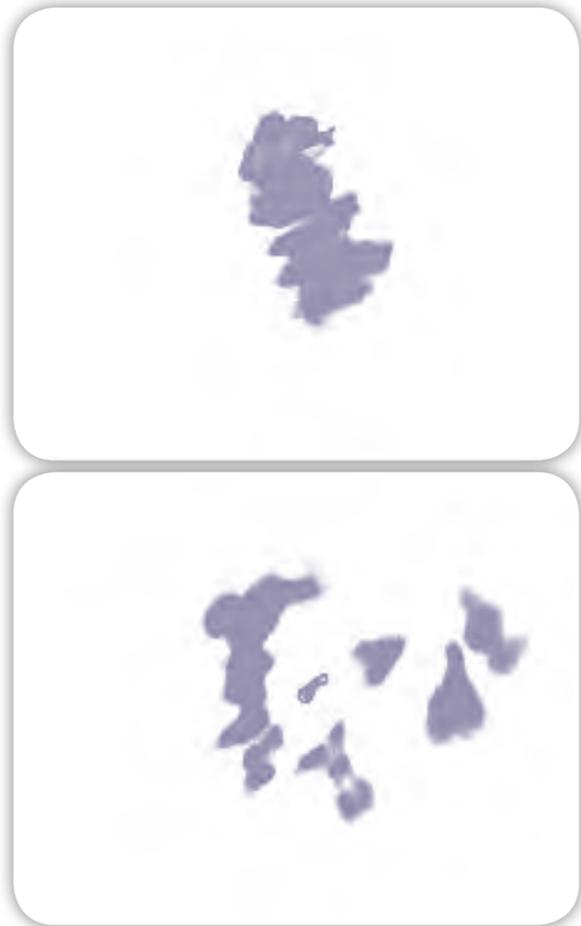
Abweichende Anzahl von Chromosomen (Aneuploidie)

Von einer abweichenden Anzahl von Chromosomen bzw. Aneuploidie spricht man, wenn das befruchtete Ei zusätzliche oder fehlende Chromosomen aufweist. Beim Menschen ist die Aneuploidie der häufigste Grund für Fehlgeburten und Geburtsfehler. Ein Beispiel ist das Down-Syndrom. Man geht davon aus, dass es auf einen Fehler in der Chromosomen-segregation während der Zellteilung, die die Reifung des Eis ermöglicht, zurückzuführen ist.

Aus bis heute unbekanntem Gründen steigt die Aneuploidierate signifikant, wenn Frauen altern. Während der Erforschung dieses Phänomens an erwachsenen Mäusen haben Wissenschaftler(innen) zufällig entdeckt, dass die Exposition gegenüber BPA einen dramatischen Anstieg von Aneuploidie mit sich bringt. Weitere Recherchen haben ergeben, dass selbst sehr niedrige Dosen von BPA, also Dosen, denen Menschen im Alltag üblicherweise ausgesetzt sind, zur Schädigung von Chromosomen führen können. Mäuse, die diesen Dosen vorgeburtlich und in der Erwachsenenzeit ausgesetzt waren, haben aneuploide Eier und Embryos produziert.^{125, 126} Abbildung 8 zeigt zwei Beispiele von Chromosomenanordnungen während der Zellteilung. Die obere entspricht der Norm. Die Chromosomen (violett markiert) sind korrekt angeordnet. Das untere Foto zeigt die Anordnung in einer Zelle, die BPA ausgesetzt war. Die Chromosomen sind in der Zelle verstreut. In diesem Fall

ist es unwahrscheinlich, dass die Chromosomen nach der Zellteilung korrekt verteilt sind. Dies führt zur Aneuploidie.

Menschliche Studien zur Aneuploidierate bei Frauen, die BPA oder anderen endokrinen Disruptoren im Uterus ausgesetzt waren, sind bisher noch nicht durchgeführt worden. Man kann aber sagen, dass die Tierversuche auch für den Menschen aussagekräftig sind, da die Zellteilung der Mäuse der menschlichen sehr ähnlich ist.



FOTOS: PATRICIA HUNT, PH.D., WASHINGTON STATE UNIVERSITY

ABBILDUNG 8: Bei der Zellteilung organisieren sich die DNS-Fäden zu kompakten Chromosomen, die sich paarig anordnen. In diesem Prozess teilen sich die elterlichen Chromosomen in zwei Hälften auf die entstehenden Zellen auf. Die Fotografien zeigen zwei Beispiele von Chromosomenanordnungen während der Zellteilung. Im ersten Bild ist eine normale Anordnung der Chromosomen (in rot) zu sehen, im zweiten sieht man die Anordnung in einer dem endokrinen Disruptor BPA ausgesetzten Zelle. Die Chromosomen sind über die ganze Zelle verteilt. Bei der belasteten Zelle ist bei vollendeter Zellteilung eine korrekte Anordnung der Chromosomen höchst unwahrscheinlich, eine Aneuploidie wahrscheinlich.

Fehlgeburt, Präeklampsie, intrauterine Wachstumsverzögerung (IUGR) und Frühgeburt

Fehlgeburten, Präeklampsie (zeichnet sich u.a. aus durch Bluthochdruck in der Schwangeschaft), intrauterine Wachstumsbeschränkung (IUGR), geringe Gewichtszunahme während der fötalen Entwicklung und Frühgeburten sind verbreitete Störungen in Schwangerschaften. Sie können u. a. durch eine mangelnde Einnistung des Embryos in der Gebärmutter und durch eine nicht komplett entwickelte Plazenta begründet sein.^{127, 128} Bei 21% der bekannten Schwangerschaften treten Fehlgeburten auf.^{129, 130, 131} Sie können unterschiedliche Ursachen haben wie Aneuploidie, umwelt- und ernährungsbedingte Belastungen, mangelhafte Spermienqualität sowie Hormon- und Immunsystemstörungen.¹³² Frauen mit Diabetes haben ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten.¹³³

Sowohl Präeklampsie als auch IUGR bergen ein erhöhtes Risiko von geringem Geburtsgewicht¹³⁴, Frühgeburt¹³⁵, Totgeburt oder frühem Kindstod^{136, 137, 138} in sich. Diese Zusammenhänge sind wichtig, da ein geringes Geburtsgewicht sowie eine Frühgeburt wichtige Faktoren sind, die die spätere Gesundheit beeinflussen können.^{139, 140} Der häufigste Grund für den frühen Kindstod im ersten Lebensmonat ist eine Frühgeburt. Diese kann auch zu einem erhöhten Krankheitsrisiko sowohl in der Kindheit als auch im Erwachsenenalter führen.¹⁴¹

Endokrine Disruptoren werden in Verbindung gebracht mit einer Vielzahl von Problemen in der Schwangerschaft.¹⁴² Der Workshop in Bolinas fokussierte sich allerdings nur auf Fehlgeburt, Präeklampsie und IUGR.

Obwohl wenige Studien endokrine Disruptoren speziell mit Präeklampsie in Verbindung bringen, haben einige Studien einen Zusammenhang zwischen der schlechten Entwicklung der Plazenta und IUGR und/oder Fehlgeburt gezeigt. Beim Menschen hat man nachgewiesen, dass eine Exposition des Fötus mit kontrazeptiven Hormonen wie Depo-Provera im ersten Trimester der Schwangerschaft das Risiko für IUGR erhöht.¹⁴³ Pestizide wie DDT/DDE^{144, 145} stehen in Verbindung mit beiden - sowohl mit IUGR als auch einem erhöhten Risiko von Fehlgeburten. Ein Review von 2003 bestätigt, dass DES tatsächlich das Risiko einer Fehlgeburt für viele Frauen erhöht hat (und nicht verhindert, wie ursprünglich beabsichtigt).¹⁴⁶ Weiterhin wurde gezeigt, dass menschliche Plazentazellen weniger wachsen und einen erhöhten Zelltod aufweisen, wenn sie *in vitro* (im Labor) neben DES auch Östrogen, dem Pestizid Glyphosat, Roundup (ein auf Glyphosat basierendes Herbizid) und Metoxychlor ausgesetzt sind.^{147, 148} Bei Mäusen hat man nachgewiesen, dass eine Exposition gegenüber BPA im ersten

Trimester das Wachstum der Plazenta verlangsamt und die Fehlgeburtenrate sowie die Säuglingssterblichkeit erhöht.¹⁴⁹ IUGR in Verbindung mit langsamem Plazentawachstum wurde bei schwangeren Ratten beobachtet, die Östrogen ausgesetzt waren.¹⁵⁰ Diese *in-vivo*- (in einem lebenden Organismus) und *in-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass die Exposition gegenüber endokrinen Disruptoren in der frühen Schwangerschaft das Wachstum der Plazenta reduzieren kann. Dies kann wiederum die Nahrungsaufnahme des Embryos einschränken und zu IUGR oder in extremen Fällen zu embryonaler oder fötaler Sterblichkeit führen.

Menstruale Unregelmäßigkeiten

Der weibliche menstruale Zyklus wird von einer Vielzahl von Hormonen stark reguliert. Endokrine Disruptoren können die Menstruation auf vielen verschiedenen Wegen beeinflussen und zu unregelmäßigen Perioden, kürzeren oder längeren Zyklen und von Fruchtbarkeitsproblemen führen.¹⁵¹ Studien am Menschen weisen darauf hin, dass die Exposition gegenüber endokrinen Disruptoren wie PCBs¹⁵², DDT¹⁵³ oder anderen Pestiziden^{154, 155} bei Erwachsenen die menstrualen Zyklen beeinflussen kann. Wissenschaftler(innen) sind besorgt, dass die Exposition gegenüber endokrinen Disruptoren in der fötalen Phase ebenfalls die zukünftigen Menstruationszyklen beeinflussen könnte. Tierstudien haben dies stark untermauert. Auch wenn Nagetiere keine Menstruation vorweisen, haben sie Fruchtbarkeitszyklen, die als Modell für die menschliche Menstruation dienen können. Die Exposition vor und unmittelbar nach der Geburt gegenüber endokrinen Disruptoren (wie BPA und anderen Phytoöstrogenen) zeigte eine Änderung des Fruchtbarkeitszyklus^{156, 157, 158} von Mäusen und ein frühzeitiges Ende der Zyklen¹⁵⁹ insgesamt. Es existieren wenige Studien an Menschen, aber einige Studien mit Dioxinen¹⁶⁰ und PCBs¹⁶¹ haben gezeigt, dass fötale Exposition zu menstrualen Unregelmäßigkeiten im späteren Leben führen kann. Frauen, deren Mütter während der Schwangerschaft DES ausgesetzt waren, haben ebenfalls von Zyklusunregelmäßigkeiten berichtet.¹⁶² Auch wenn mehr Forschung notwendig wäre, gibt es schon jetzt ausreichende wissenschaftliche Hinweise, dass die Exposition gegenüber endokrinen Disruptoren die Menstruation von Frauen und Mädchen beeinflussen kann.

Polyzystisches Ovarialsyndrom (PCO-Syndrom oder PCOS)

Das polyzystische Ovarialsyndrom (PCO-Syndrom) ist eine facettenreiche Störung, die den Metabolismus und die Reproduktion beeinflusst und ihren Ursprung in der

pränatalen Entwicklung hat.¹⁶³ Das Syndrom schließt Insulinresistenz, Diabetes, hohe Cholesterinbelastung, Bluthochdruck, eine hohe Androgenproduktion (z. B. Testosteron) und das frühzeitige Wachstum der Schamhaare ein¹⁶⁴. Unregelmäßige Perioden, anormale Blutungen, Beckenschmerzen, Gebärmutterzysten¹⁶⁵ und vermehrtes Haarwachstum im Gesicht und auf dem Körper sind allgemeine Symptome. Ein typisches Merkmal des PCO-Syndroms ist die Fülle an reifenden Follikeln in den Eierstöcken. Nicht ein einziger Follikel ist dominant, was normal wäre. Schätzungsweise sind 4 – 8% der Frauen im gebärfähigen Alter vom PCO-Syndrom betroffen und so einem höheren Risiko ausgesetzt, Insulinresistenz, Diabetes, Endometrium- bzw. Ovarialkarzinome, Unfruchtbarkeit, Abortneigung und Hypertonie zu entwickeln^{166, 167, 168}. Die jährlichen Kosten für die Evaluation und medizinische Versorgung, die in Zusammenhang mit dem PCO-Syndrom stehen, wurden in den USA auf 4,36 Milliarden Dollar geschätzt.¹⁶⁹

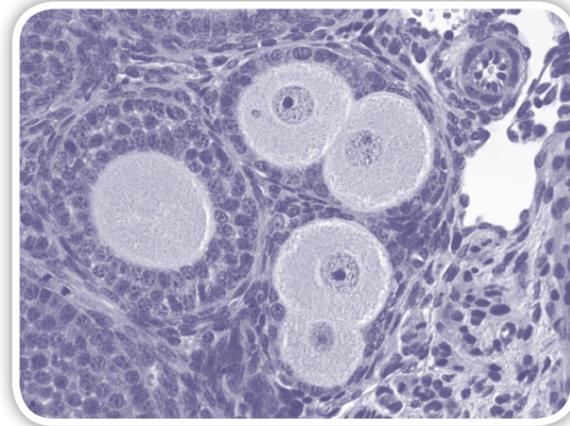
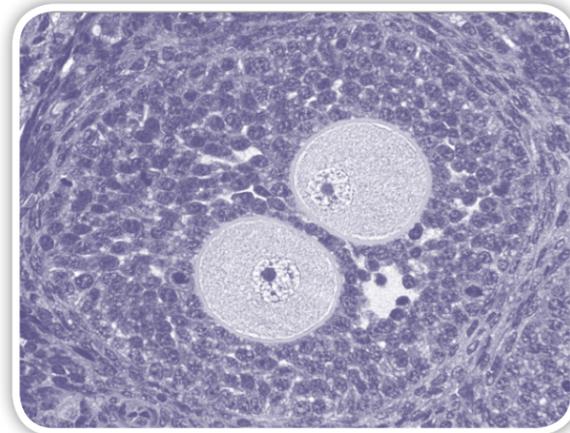
*In Deutschland ist das polyzystische Ovarialsyndrom die häufigste endokrine Erkrankung von Frauen im reproduktionsfähigen Alter. Rund eine Million Frauen in Deutschland (die Prävalenz liegt bei 5 – 10%) leiden darunter. Der Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren (BRZ) bezifferte 2005 die Kosten für die Durchführung künstlicher Befruchtungen in Deutschland mit jährlich 256 Millionen Euro bei 80.000 Behandlungszyklen pro Jahr.*¹⁷⁰

Das PCO-Syndrom wird in Zusammenhang gebracht mit der Exposition gegenüber hohen Leveln an Androgenen während der pränatalen Entwicklung von Gebärmutter und Follikeln.¹⁷¹ Es wurde überzeugend dokumentiert, dass hohe Testosteronlevel während der fötalen Entwicklung zum PCO-Syndrom bei erwachsenen Affen¹⁷² und Schafen^{173, 174} führen. Hohe Androgen- und Testosteronlevel sind ebenfalls mit dem PCO-Syndrom beim Menschen assoziiert worden.^{175, 176} Wissenschaftler(innen) sind besorgt, dass die Belastung durch endokrine Disruptoren wie BPA während der Follikularentwicklung im Mutterleib ebenfalls Änderungen der Hormonlevel hervorrufen kann, die zum PCO-Syndrom bei Mädchen und Frauen führen.¹⁷⁷ BPA ist in der follikularen Flüssigkeit bei Frauen mit PCO-Syndrom und im Blut ihrer Föten gefunden worden.¹⁷⁸ Außerdem hatten Frauen mit PCO-Syndrom fünf Mal mehr BPA in ihrem Fruchtwasser als andere Frauen.¹⁷⁹ Es ist bis heute nicht klar, ob die Belastung mit BPA das polyzystische Ovarialsyndrom begünstigt oder ob dieses die Geschwindigkeit reduziert, in der der Körper einer Frau BPA ausleiten kann. Es gibt noch Forschungsbedarf, um herauszufinden, welchen Effekt BPA und andere endokrine Disruptoren auf den Verlauf des PCO-Syndroms

haben. Aber die Tatsache, dass Hormone während der pränatalen Gebärmutterentwicklung solch eine zentrale Rolle spielen, indiziert, dass das PCO-Syndrom durch Umweltbelastungen angestoßen sein könnte.

Polyovulare Follikel

Polyovulare Follikel sind Eierstockfollikel, die mehrere Eizellen enthalten und nicht nur eine, wie es die Norm ist. Diese können sich negativ auf den Erfolg von in-vitro-Befruchtungen auswirken und das Risiko von frühen Fehlgeburten erhöhen.¹⁸⁰ Außerdem wurden Polyovulare Follikel in Verbindung gebracht mit Eier-



FOTOS: SARAH BRISTOL-GOULD, PH.D., NORTHWESTERN UNIVERSITY

ABBILDUNG 9: Fotografien von Polyovularen Follikeln oder Eierstockfollikeln, die mehrere Eizellen beinhalten (oben zwei, unten mehrere). Normalerweise sollte nur eine Eizelle vorhanden sein.

stock-Teratomen, eine Tumorart, die von Geburt an vorhanden ist, auch wenn sie erst im Erwachsenenalter entdeckt wird.¹⁸¹

Wie schon beschrieben können bei Alligatoren, bedingt durch die embryonale Exposition mit hormonell aktiven Pestiziden, viele Eier pro Follikel induziert werden.¹⁸² Andere östrogenartige Chemikalien wie DES können ebenfalls die Bildung polyovularer Follikel

bei Mäusen auslösen.^{183, 184} Bei beiden, Alligatoren und Mäusen, scheint die Fortpflanzung im Erwachsenenalter durch diese Bedingungen beeinträchtigt zu sein.

Diese Tierstudien lassen Wissenschaftler(innen) aufhorchen, denn der Schadensmechanismus scheint Signale auszulösen, die auch bei der menschlichen Eierstockentwicklung entscheidend sind. Dass polyovulare Follikel bei Frauen auftreten, ist längst nachgewiesen.^{185, 186, 187} Dennoch muss weiter geforscht werden, um zu verstehen, welche Rolle endokrine Disruptoren bei der Entstehung von polyovularen Follikeln beim Menschen spielen.

Uterine Fibroide (Gebärmuttermyome)

Uterine Fibroide sind gutartige Tumore der Gebärmutter, die bei 25 - 50% aller Frauen auftauchen. Schätzungen zufolge sind sie wesentlich häufiger.¹⁸⁸

*In Deutschland geht man davon aus, dass etwa 20 – 30% der Frauen im reproduktionsfähigen Alter klinisch manifeste Myome haben.*¹⁸⁹ Fibroide sind der häufigste Grund für die Hysterektomie (Entfernung der Gebärmutter) bei Frauen im gebärfähigen Alter.¹⁹⁰ Sie können Beckenschmerzen, heftige Perioden und anormale Blutungen, Unfruchtbarkeit sowie Komplikationen in der Schwangerschaft hervorrufen.^{191, 192, 193, 194, 195, 196} Die jährlichen volkswirtschaftlichen Kosten in den USA für die Behandlung anormaler Blutungen, die oft ein Symptom von Fibroiden sind, übersteigen eine Milliarde Dollar an direkten Kosten und 12 Milliarden Dollar an indirekten Kosten.¹⁹⁷ Zu den hormonassoziierten Risikofaktoren zählen Fettleibigkeit und das Periodeneintrittsalter, wobei der Gebrauch von oralen Kontrazeptiva, mehrfache Schwangerschaften und die Menopause das Risiko der Fibroidbildung reduzieren.^{198, 199, 200, 201, 202, 203}

Uterine Fibroide wurden bei Mäusen, einigen Hunden und Kegelrobben (*Halichoerus grypus*) gefunden, die eine hohe Belastung mit Organochlor-Pestiziden aufweisen.^{204, 205} Wie oben ausgeführt haben Studien mit Nagetieren gezeigt, dass die Belastung mit DES während der pränatalen und der frühkindlichen Phase das Risiko, im Erwachsenenalter Fibroide zu entwickeln, erhöhen kann.^{206, 207, 208} DES und einige andere Pestizide bewirkten, dass sich Zellen uteriner Fibroide von Ratten im Labor unnatürlich schnell teilten.²⁰⁹ Dies lässt vermuten, dass die Belastung mit solchen chemischen Verbindungen im Erwachsenenalter das Wachstum uteriner Fibroide begünstigt.

Eine andere, kürzlich erschienene Studie zeigt, dass die Menge an BPA, wie sie heute in der Umwelt vorkommt, das Risiko uteriner Fibroide bei erwachsenen Mäusen erhöhen kann, wenn die Belastung

während der fötalen Entwicklung und kurz nach der Geburt erfolgt.²¹⁰ Auf den Menschen bezogene Daten sind zwar sehr stark limitiert^{211, 212}, aber es gibt große Bedenken, dass endokrine Disruptoren wie BPA besonders in kritischen Phasen der Gebärmutterentwicklung gesundheitsgefährdend für Frauen sein können. Weitere Forschungen sind notwendig, um diese Informationlücken zu schließen.

Endometriose

Endometriose entsteht, wenn die Gebärmutter-schleimhaut (Endometrium), die normalerweise die Innenseite des Uterus auskleidet, außerhalb der Gebärmutterhöhle wächst. Die Schleimhaut wächst dabei auch an anderen inneren Teilen des Körpers, wie zum Beispiel die Eierstöcke, das Bauchfell und das Becken. Diese chronische Krankheit ist der Hauptgrund weiblicher Unfruchtbarkeit und ruft Entzündungen, Schmerzen und Narbenbildung hervor. Die Schätzungen variieren, aber die meisten Studien ergaben, dass 10 bis 15% der gebärfähigen Frauen an Endometriose leiden.^{213, 214} *In Deutschland sind etwa 7 bis 5% der Frauen, also über eine Million, betroffen, mit 30.000 Neuerkrankungen pro Jahr.*²¹⁵

Manche Frauen sind aufgrund immunologischer und hormoneller Faktoren anfälliger für die Entwicklung einer Endometriose. Endometriose bildet sich generell nach der Menopause oder einer operativen Entfernung der Eierstöcke zurück.²¹⁶ Zwischen 35 und 50% der Frauen, die an Unterleibsschmerzen, Unfruchtbarkeit oder an beidem leiden, haben Endometriose. Dies wird jedoch häufig fehldiagnostiziert und nicht ausreichend behandelt.^{217, 218} Die Belastung des US-Gesundheitssystems und die Kosten des Produktivitätsausfalls in Verbindung mit Endometriose werden in den USA allein für das Jahr 2002 auf 22 Milliarden Dollar geschätzt.²¹⁹

Erdrückende Beweise aus Tierstudien mit Affen und Mäusen zeigen eine Verbindung zwischen Endometriose und der Belastung durch Organochlorverbindungen wie DDT, das Pestizid Metoxichlor, Dioxin und verschiedene dioxinartige PCBs, welche wie Dioxin agieren.^{220, 221, 222, 223, 224, 225, 226} Einige Studien beim Menschen haben Endometriose ebenfalls mit Dioxin^{227, 228} Phthalaten^{229, 230} und PCBs^{231, 232, 233, 234, 235, 236, 237} in Verbindung gebracht. Zum großen Teil hat sich die Forschung zur umweltbedingten Endometriose auf das Level der Hormone und Hormondisruptoren Erwachsener fokussiert. Manche Untersuchungen deuten allerdings darauf hin, dass fötale Belastungen eine spätere Entwicklung der Endometriose hervorrufen.²³⁸ Eine laufende Studie mit gesunden Frauen berich-

tet, dass Töchter von Frauen mit DES-Einnahme in der Schwangerschaft ein 80% höheres Risiko haben, Endometriose zu entwickeln.²³⁹ Außerdem wurde gezeigt, dass eine pränatale Belastung mit Dioxin Endometriose bei Mäusen begünstigt.²⁴⁰ Es wurde ebenfalls darauf hingewiesen, dass eine pränatale Belastung mit Organochlorverbindungen das Gebärmuttergewebe so programmieren kann, dass die Wahrscheinlichkeit steigt, bei einer erneuten Belastung im Erwachsenenalter Endometriose zu entwickeln.²⁴¹ Es ist aber noch weitere Forschung notwendig, um genau zu verstehen, wie sowohl die pränatale als auch die Exposition gegenüber endokrinen Disruptoren im Erwachsenenalter die Endometriose beim Menschen beeinflussen kann.

Verkürzte Laktation

Verkürzte Laktation oder die Reduktion der Stillzeit kann die Entwicklung des Kindes langfristig beeinflussen, etwa durch ein erhöhtes Infektionsrisiko, Herzkrankheiten, eine geschwächte Immunität, Diabetes und Fettleibigkeit.²⁴² Stillen hilft, das Immunsystem und die spätere Intelligenz des Kindes aufzubauen und ist wichtig für den Bindungs- und Ernährungsprozess.^{243, 244} Außerdem ist Stillen gut für die Mutter. Nicht-Stillen wird in Verbindung gebracht mit einem höheren Risiko für Frauen, etwa an Osteoporose und Eierstock-, Gebärmutter-, Endometrium- und Brustkrebs zu erkranken.²⁴⁵

Brustwachstum und Drüsenveränderungen während der Schwangerschaft bis zu den ersten Tagen nach der Geburt bilden die Voraussetzung für die Fähigkeit zu stillen. Hormone wie Östrogen und Progesteron sind wesentliche Faktoren dieser Vorbereitung.²⁴⁶ Die Dauer der Laktation ist bei Frauen mit einem erhöhten PCB- oder DDT-/DDE-Level²⁴⁷ reduziert. Dies konnte man bei Frauen, die viel Fisch aus den Great Lakes (den Großen Seen in Nordamerika) essen oder in der Nähe intensiver Landwirtschaft leben, feststellen.^{248, 249}

Seit den 50er Jahren wurden in der Region der Great Lakes verschiedene Krankheitsbilder bei den dort lebenden Tierarten beobachtet, die sogar zum Verschwinden einiger Tierarten geführt haben. In den 80er Jahren wurden vermehrt Geburts- und Gesundheitsschäden bei Kindern von Frauen beobachtet, die vor und während der Schwangerschaft Fisch aus den Great Lakes gegessen hatten. In fast allen diebezüglichen Untersuchungen lag die Ursache hierfür in der hohen Belastung der Fische mit DDT und seinen Abbauprodukten, PCB, Dioxinen und verschiedenen Pestiziden. Diese Schadstoffe stammen aus den Industrieabwässern, die

*in den See eingeleitet wurden und aus der intensiven Landwirtschaft der Region um die Great Lakes.*²⁵⁰

Ergänzend dazu haben kürzlich durchgeführte Tierstudien gezeigt, dass die Exposition gegenüber umweltrelevanten Mengen des Herbizids Atrazin die Brustentwicklung verlangsamen und die spätere Milchproduktion sowie die Laktationsdauer reduzieren kann.^{251, 252} Atrazin ist eines der weit verbreiteten Herbizide, das in den USA bis heute angewendet wird. Es wird bei Feldfrüchten eingesetzt und ist das Hauptherbizid in Unkrautvernichtern und Düngemittelmischungen für Haus- und Gartenbesitzer.

*In Deutschland besteht seit 1992 ein vollständiges Anwendungsverbot für Atrazin, seit 2004 auch ein EU-weites Verbot. Nach wie vor wird Atrazin in oberflächennahem Grundwasser gefunden. Von 1996 bis 2000 wurde Atrazin in 16,8% der Grundwasserproben nachgewiesen, wobei 8,6% der Proben eine Überschreitung des Grenzwertes von 0,1 µg/l im Grundwasser zeigten.*²⁵³

Brustkrebs

Brustkrebserkrankungen sind in den Vereinigten Staaten zwischen 1973 und 1998 um 40% angestiegen. 2008 lag das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, während der Lebensspanne einer Frau bei eins zu acht.²⁵⁴

*In Deutschland erkrankten 2009 knapp 72.000 Frauen an Brustkrebs. Brustkrebs ist nach wie vor die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Aktuelle Daten zeigen, dass – bei leicht rückläufigen altersstandardisierten Sterberaten – die absolute Zahl an durch Brustkrebs bedingten Sterbefällen mit etwa 17.000 Frauen jährlich seit 1990 nahezu konstant war.*²⁵⁵

*Im europäischen Durchschnitt belegt Deutschland Platz 7 der Häufigkeit von altersstandardisierten Neuerkrankungen an Brustkrebs mit 123,1 pro 100.000 Frauen. Die höchsten Erkrankungsraten treten in Belgien (92,0) und Frankreich (91,1) auf, die niedrigsten in Österreich und Polen.*²⁵⁶

Die Ursachen von Brustkrebs können genetisch, umwelt- oder lebensstilbedingt sein. Einige der Umweltfaktoren stehen in Verbindung mit einer lebenslangen Belastung durch Hormone (hauptsächlich Östrogene). Es ist bekannt, dass eine Belastung mit einer hohen kumulativen Menge an Östrogenen während der Lebensspanne einer Frau das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, erhöht. Diese Belastung ist abhängig vom Alter bei der ersten Periode, der ersten Schwangerschaft, der Menopause und vom Stillverhalten und der Zahl der Schwangerschaften. Die Östrogenbelastung innerhalb der Lebenszeit kann auch erhöht werden durch östrogenwirksame endokrine

Disruptoren, durch die Einnahme der Anti-Baby-Pille und Hormonersatztherapien.

Mehr als 200 Chemikalien, hierbei viele endokrine Disruptoren wie DES^{256, 257, 258, 259}, BPA^{260, 261, 262, 263, 264, 265, 266} sowie Chemikalien, die bei Aktiv- oder Passivrauch entstehen^{267, 268, 269, 270, 271, 272, 273}, und einige Pestizide wie DDT und Atrazin^{274, 275, 276} wurden mit einem erhöhten Vorkommen von Brusttumoren beim Menschen und/oder in Labortieren in Zusammenhang gebracht.²⁷⁷ Belastungen mit diesen Stoffen während der pränatalen und pubertären Entwicklung erscheinen als besonders kritisch, auch wenn genaue Details darüber, wie Chemikalien Krebs begünstigen, noch nicht bekannt sind. Außerdem ist Brustkrebs wie auch andere Krankheiten der Fortpflanzungsorgane höchstwahrscheinlich das Resultat von Störungen in mehr als einer Phase der Brustentwicklung. Es müssen frühe und spätere Belastungen aufeinander folgen, die die Voraussetzungen für die Erkrankung schaffen und später deren Verlauf beeinflussen.

Studien mit DES-Töchtern, die durch ihre pränatale Belastung mit DES ein erhöhtes Risiko haben, an Brustkrebs zu erkranken²⁷⁸, bieten ein Modell zur Brustkrebsentwicklung, das jetzt im Zusammenhang mit anderen häufig auftretenden endokrinen Disruptoren wie BPA beobachtet wird.²⁷⁹ Laufende BPA-Studien helfen dabei zu erklären, wie endokrine Disruptoren möglicherweise die Brustentwicklung und deren Ausdifferenzierung beeinflussen. Entsprechende Tierstudien haben mehrere Möglichkeiten aufgezeigt: Zum Beispiel stellte man fest, dass Babymäuse, die mit BPA belastet wurden, Milchdrüsenewebe hatten, welches mit dem dichten Gewebe von schwangeren Mäusen vergleichbar war.²⁸⁰ Diese Forschungsergebnisse sind besorgniserregend, da eine erhöhte Brustdichte einen Risikofaktor für Brustkrebs beim Menschen darstellt.

Die meisten Studien haben sich auf die Belastung Erwachsener fokussiert. Einige retrospektive Studien liefern aber Hinweise, dass eine frühe Belastung mit endokrinen Disruptoren eine Rolle für die Krankheiten Erwachsener spielt. Obwohl eine frühere Studie keine Verbindung zwischen DDT und Brustkrebs belegte, zeigt sich bei einer Einschränkung der angenommenen Belastung auf Mädchen unter 14 Jahren eine fünffache Erhöhung des Brustkrebsrisikos dieser im Erwachsenenalter ab 50.²⁸¹

Man geht davon aus, dass die Pubertät eine kritische Phase für die Belastung mit endokrinen Disruptoren ist, die zu Brustkrebs führen kann. Es bleibt aber notwendig, die Pubertät und die darauf folgende Entwicklung von Brustkrebs im Erwachsenenalter intensiver zu erforschen.²⁸²

Frühzeitige Menopause (Premature Ovarian Failure, POF)

Die frühzeitige Menopause (POF) bedeutet, dass Frauen unter 40 Jahren aufhören zu menstruieren.²⁸³ Das Durchschnittsalter der Menopause liegt in den USA bei Anfang 50.²⁸⁴ *In Deutschland leiden etwa 1% der Frauen unter 40 Jahren unter der frühzeitigen Menopause.*²⁸⁵

POF scheint genetische oder immunologische Gründe zu haben, die daraus resultieren, dass zu wenige Follikel entwickelt werden oder zu viele früh absterben.²⁸⁶ Zusätzlich zu einem verfrühten Verlust der Fruchtbarkeit, zieht POF das Risiko von Gesundheitsrisiken nach der Menopause wie etwa Herz-Kreislaufkrankungen und Osteoporose nach sich.²⁸⁷ Nur wenige Studien betrachten den Einfluss der Umwelt auf die Menopause, obwohl die theoretische Möglichkeit solch eines Einflusses anerkannt ist.²⁸⁸

Wie beim polyzystischen Ovarialsyndrom geht man davon aus, dass POF seinen Ursprung in Veränderungen der Hormonsignalgebung während kritischer Phasen der pränatalen Follikelformation hat.²⁸⁹ Künftige Studien über die Auswirkungen von endokrinen Disruptoren während dieser kritischen Phase sind notwendig, um zu verstehen, inwieweit die Umwelt das Auftreten von POF beeinflusst.²⁹⁰

Verwirrende Zusammenhänge

Wie zuvor dargestellt, können neben endokrinen Disruptoren viele andere Faktoren das Fortpflanzungssystem von Frauen und Mädchen beeinflussen – etwa das Alter, die Gesamtkonstitution, die Ernährung, Fettleibigkeit, das Maß an körperlicher Bewegung und den sozioökonomischen Status. Neue Forschungsansätze geben Aufschluss darüber, worin die Schlüsselverbindung zwischen weiblichen Fortpflanzungskrankheiten und Fettleibigkeit bestehen könnte. Neue Studien haben einen Zusammenhang zwischen Fettleibigkeit und dem Auftreten von Hysterektomie und Totgeburten hergestellt. Ein höherer Körpermassenindex ist ebenfalls mit früher Pubertät bei Mädchen assoziiert worden, wenig körperliche Bewegung bei manchen Frauen mit einem höheren Risiko für Endometriose.

Ferner tauchen in diesen laufenden Studien interessante Zusammenhänge innerhalb der verschiedenen Gesundheitsfaktoren, eingeschlossen weibliche Fortpflanzungsstörungen, auf. So sind zum Beispiel Kinder von Frauen, bei denen das polyzystische Ovarialsyndrom diagnostiziert wurde, zusätzlich zu einem niedrigen Geburtsgewicht häufiger mit einer erhöhten pränatalen Androgenkonzentration belastet.^{291, 292} Ein geringes Geburtsgewicht ist eine Komplikation, die mit Fettleibigkeit, Insulinresistenz und Diabetes

Tabelle 2: Zusammenfassung möglicher weiblicher Fortpflanzungsstörungen und deren Zusammenhang mit endokrinen Disruptoren

Mögliche weibliche Fortpflanzungsstörungen	Beispiele assoziierter endokriner Disruptoren
Frühzeitige Pubertät	BPA ²⁹⁷ , Zigarettenrauch ²⁹⁸ , Organochlorpestizide wie DDT/DDE ^{299, 300, 301, 302} , DES ³⁰³ , PBBs ³⁰⁴ , PCBs ³⁰⁵ , Phthalate ^{306, 307} und einige Phytoöstrogene ^{308, 309, 310}
Fruchtbarkeitsstörung/Unfruchtbarkeit	BPA ³¹¹ , Zigarettenrauch ^{312, 313} , DDT ^{314, 315, 316} , DES ^{317, 318} , PCBs ^{319, 320, 321}
Abweichende Anzahl von Chromosomen (Aneuploidie)	BPA ^{322, 323}
Fehlgeburt, Präeklampsie*, intrauterine Wachstumsbeschränkung (IUGR) und vorzeitige Geburt	BPA ³²⁴ , DES ^{325, 326} und Pestizide wie DDT/DDE ^{327, 328} , Glyphosate, Roundup und Methoxychlor ^{329, 330}
Menstruale Unregelmäßigkeiten	BPA und einige Phytoöstrogene ^{331, 332, 333, 334} , DDT ³³⁵ und andere Pestizide ^{336, 337, DES³³⁸, Dioxine³³⁹ und PCBs^{340, 341}}
Polyzystisches Ovarialsyndrom (PCO-Syndrom)	BPA ^{342, 343}
Polyovulare Follikel	DES ^{344, 345} und einige Pestizide ³⁴⁶
Uterine Fibroide (Gebärmuttermyome)	DES ^{347, 348, 349, 350, 351, 352} , BPA ³⁵³ und einige Organochlorpestizide ^{354, 355}
Endometriose	Organochlor-Schadstoffe wie DDT, das Pestizid Methoxychlor, Dioxin und einige PCBs ^{356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372} , Phthalate ^{373, 374} und DES ³⁷⁵
Verkürzte Laktation	Atrazin (Pestizid) ^{376, 377} , DDT/DDE und PCBs ^{378, 379, 380}
Brustkrebs	Über 200 Chemikalien, dazu gehören einige Hormondisruptoren wie BPA ^{381, 382, 383, 384, 385, 386, 387} , Chemikalien in Zigarettenrauch ^{388, 389, 390, 391, 392, 393, 394} , DES ^{395, 396, 397, 398} und einige Pestizide wie DDT und Atrazin ^{399, 400, 401}

* Obwohl nur wenige Studien endokrine Disruptoren mit Präeklampsie in Verbindung gebracht haben, zeigen doch einige Studien einen Zusammenhang zwischen mangelnder Entwicklung der Plazenta, IUGR und/oder Fehlgeburten und endokrinen Disruptoren auf.
Anmerkung: Die oben genannten Bedenken und die damit in Verbindung gebrachten endokrinen Disruptoren werden in vorliegendem Bericht besprochen, sind aber keine vollständige Auflistung. In Tabelle 1 sind endokrine Disruptoren und deren mögliche Belastung dargestellt.

im späteren Leben assoziiert wird.²⁹³ Dies kann man besonders bei Kindern, die nicht gestillt wurden oder früh abgestillt wurden, beobachten.^{294, 295, 296} Niedriges Geburtsgewicht wird ebenfalls mit frühzeitiger Pubertät, Fruchtbarkeitsproblemen und dem PCO-Syndrom im späteren Leben in Zusammenhang gebracht.

Wir wissen, dass Hormone bei der Entwicklung von Fettleibigkeit und weiblichen Fortpflanzungskrankheiten

wie dem polyzystischen Ovarialsyndrom eine Schlüsselrolle spielen. Aber um besser zu verstehen, welche Rolle endokrine Disruptoren in diesem Gefüge haben, brauchen wir mehr Forschung zu diesen Themen, insbesondere im Zusammenhang mit Fettleibigkeit.

Antworten, Fragen und die Zukunft

Was wissen wir über endokrine Disruptoren und die Entwicklung und Gesundheit des weiblichen Fortpflanzungssystems? Was müssen wir noch erforschen und was sollten wir in der Zwischenzeit tun, um das Fortpflanzungssystem der heutigen und zukünftigen Generationen zu schützen?

Was wir gelernt haben

Auch wenn wir noch insbesondere auf dem Gebiet der Genetik gesicherte Informationen darüber benötigen, wie sich das weibliche Fortpflanzungssystem entwickelt, warum Probleme entstehen und wie endokrine Disruptoren die Fortpflanzungsfunktion verändern, so haben wir doch in den vergangenen Jahren schon einen langen Weg zurückgelegt. Hier finden Sie in Kürze das, was wir bereits wissen:

- **Die Plazenta ist kein undurchlässiges Schutzschild wie früher angenommen.** Chemikalien können die Plazenta während der Schwangerschaft einer Frau durchdringen und dem Fötus schaden, selbst wenn die Gesundheit der Mutter nicht beeinflusst wird.
- **Tiere als Indikator.** Fortpflanzungsanomalien, die in der freien Wildbahn beobachtet werden konnten, haben die Diskussion umweltbedingter Hormonstörungen als Erklärung dafür angestoßen. Menschen und Tiere haben zum Teil sehr ähnliche Gene und Zellmechanismen. Tierstudien in der Natur und im Labor dienen als Warnung für Bedrohungen unseres eigenen Fortpflanzungssystems.
- **Umweltfaktoren wie endokrine Disruptoren tragen zu Problemen im Fortpflanzungssystem von Frauen bei.** Das heißt, wenn die Schadstoffverschmutzung reduziert werden würde, könnten viele weibliche Fortpflanzungsprobleme abgewendet werden oder wären weniger stark ausgebildet.
- **Die Dosis macht nicht das Gift.** Im Gegensatz zu dem, was wir in der traditionellen Toxikologie, die auf hohe Dosen fokussiert war, über die toxikologische Auswertung gelernt haben, können auch geringe Dosen von endokrinen Disruptoren einen negativen Effekt auf das weibliche Fortpflanzungssystem haben. Deshalb können wir nicht davon ausgehen, dass es „sichere“ Belastungsmengen gibt.
- Neue Forschungen zeigen, dass endokrine Disruptoren **Multigenerationseffekte** haben können. Die Exposition einer Frau während der Schwangerschaft kann zu Fortpflanzungsproblemen ihrer Kinder, Enkelkinder und wahrscheinlich weiterer Generationen führen.

- Es gibt klare **Zeitfenster der Vulnerabilität.** Das weibliche Fortpflanzungssystem ist besonders während der Phasen schneller Körperentwicklung oder körperlicher Veränderungen, die hormongesteuert sind, empfänglich für Hormonstörungen. Dies ist besonders in der pränatalen sowie in der frühen Kindheitsentwicklung der Fall, aber auch während der Pubertät und Fortpflanzungsreife.
- Es gibt noch viele **Lücken in unserem wissenschaftlichen Verständnis** bezüglich endokriner Disruptoren und dem weiblichen Fortpflanzungssystem. Zahlreiche Studien an weiblichen Tieren bringen Hormonstörungen in Zusammenhang mit Fortpflanzungskrankheiten, besonders wenn die Belastung in kritischen Phasen der Entwicklung (zum Beispiel im Mutterleib, in der frühen Kindheit und während der Pubertät) auftritt. Aber viele der Mechanismen sind schwer verständlich und Studien an Menschen sind nur begrenzt vorhanden. Weitere Überlegungen sind notwendig, um eine einzelne gemeinsame Ursache für viele Fortpflanzungsprobleme (ähnlich wie das Testikuläre Dysgenesie-Syndrom bei Männern) zu benennen. Sicher ist, dass eine pränatale Belastung mit endokrinen Disruptoren ausschlaggebend ist. Auch ist es wichtig, Sekundärbelastungen im Erwachsenenalter zu berücksichtigen, da diese Vorbedingungen verschärfen könnten, die pränatal etabliert wurden. Eine fokussierte Forschung ist notwendig, um das Puzzle zu lösen und diese Schlüsselfragen zu beantworten. Wie bei jedem neuartigen Ansatz sind zusätzliche Informationen notwendig, um ein Problem zu verstehen.

Und was jetzt?

Die Erforschung von endokrinen Disruptoren im Zusammenhang mit dem weiblichen Fortpflanzungssystem ist von entscheidender Bedeutung. Fortpflanzungsprobleme bei Frauen sind alltäglich und können sehr negative Auswirkungen auf das Leben der Frauen haben, die darunter leiden – ihre Familien mit eingeschlossen. Endokrine Disruptoren sind allgegenwärtig in der Umwelt. Die folgenden Empfehlungen sollen verstehen helfen, wie endokrine Disruptoren die Gesundheit der Frauen beeinflussen können und wie wir uns selber vor der Belastung schützen.

1. Bessere Forschung zu endokrinen Disruptoren und dem weiblichen Fortpflanzungssystem unterstützen.

- **Der Finanzierung der Erforschung von Effekten endokriner Disruptoren auf die Gesundheit von Frauen Vorrang geben.** Bis heute war die Hauptforschungsarbeit auf die männlichen Gesundheitsfolgen limitiert und fokussiert. Bei den Fragestellungen zu weiblicher Fortpflanzungsgesundheit klaffen noch große Lücken.
- **Gesundheitsüberwachungssysteme verbessern.** Die Systeme, die zur Zeit das Auftreten verschiedener Gesundheitsprobleme verfolgen, sind unzureichend. Um zu verstehen, wie endokrine Disruptoren die menschliche Gesundheit insgesamt und besonders die Gesundheit von Frauen beeinflussen, müssen wir Tendenzen in der Entwicklung der weiblichen Fortpflanzungsgesundheit evaluieren.
- **Chemikalien nach ihren Auswirkungen auf Hormone und Fortpflanzung bewerten.** Das Wissen über das hormonwirksame Potential der meisten der über 80.000 industriell produzierten Chemikalien ist sehr limitiert, da diese Chemikalien nicht systematisch bezüglich ihrer Auswirkungen auf das Fortpflanzungssystem beurteilt worden sind. Da industrielle Chemikalien in fast allen Alltagsprodukten vorkommen, auch in Lebensmitteln, Luft und Wasser, wäre dies ein entscheidender Schritt. Die zunehmende Nutzung von in-vitro- und in-vivo-Tests kann helfen, potentiell schädigende Chemikalien zu identifizieren.
- **Einflüsse der Exposition gegenüber endokrinen Disruptoren während entscheidender Phasen der Vulnerabilität erforschen.** Informationen hinsichtlich des Zusammenhangs von fötaler Belastung und Fortpflanzungskrankheiten im Erwachsenenalter beim Menschen fehlen. Dies ist das Haupthindernis, um zu verstehen, ob endokrine Disruptoren weibliche Fortpflanzungskrankheiten beeinflussen. Wir haben in der letzten Dekade erkannt, dass der embryonale bzw. fötale Ursprung von Krankheiten im Erwachsenenalter eine sehr realistische Bedrohung ist. Diese Erkenntnis verlangt eine gesicherte Forschung sowie einen neuen Ansatz hinsichtlich der Verknüpfung von Exposition und Krankheiten. Wir müssen die Schadstoffbelastung bei Menschen sorgfältig untersuchen – besonders in der pränatalen, der Neugeborenen- und der Pubertätsentwicklung – und sorgfältig prüfen, ob diese Belastungen in Verbindung stehen mit speziellen Fortpflanzungskrankheiten im späteren Leben. Überdies muss die Hypothese näher untersucht werden, dass eine zusätzliche Exposition im Erwachsenenalter Bedingungen auslösen oder verschlimmern, die bereits pränatal begründet wurden.
- **Langzeitstudien unterstützen.** Da endokrine Disruptoren einen lebenslangen Einfluss haben können,

ist es besonders wichtig, Studien zu initiieren, die die Gesundheit der Frauen über lange Zeiträume ihres Lebens beobachten und längere Zeitperioden bei Tierstudien auswerten. Dies wird helfen, Langzeit- und Multigenerationseffekte zu verstehen.

- **Zusammenarbeit fördern.** Zurzeit werden die meisten Fortpflanzungskrankheiten isoliert untersucht. Dieser Ansatz zielt auf detaillierte Informationen zu einzelnen Krankheiten, vernachlässigt aber Gemeinsamkeiten, die bei den verschiedenen Krankheiten existieren könnten. Bringt man die Daten zusammen, könnte ein umfassenderes Bild entstehen.

2. Eine Politik unterstützen, die Informationen darüber einfordert, ob eine Belastung mit endokrinen Disruptoren und anderen Chemikalien schädlich sein kann und die die Belastung durch Stoffe, die schädlich sind, unterbindet.

Die derzeitigen Regelungen zum Gebrauch von Chemikalien schützen uns nicht ausreichend. Neue *nationale und internationale* Gesetze sind notwendig, nach denen schädliche Chemikalien identifiziert und vom Markt genommen werden müssen und die fordern, dass sicherere Substitute genutzt werden. Außerdem gehen derzeitige Regelungen davon aus, dass Chemikalien so lange als sicher gelten, bis nachgewiesen ist, dass sie gefährlich sind. Ein klügerer Ansatz würde eine Überprüfung verlangen, bevor eine Chemikalie auf den Markt kommt und in die Umwelt entlassen wird. Chemikalien, die derzeit auf dem Markt sind, sollten einer Überprüfung unterzogen werden, um auf dem Markt bleiben zu können.

Wie schon an anderer Stelle erwähnt, gilt in Europa seit 2007 die europäische Chemikalienverordnung REACH, wonach für alle Chemikalien, die in Mengen ab einer Tonne pro Jahr hergestellt oder eingeführt werden – etwa 30.000 –, Sicherheitsdaten vorgelegt werden müssen. Rund 27.000 dieser Stoffe waren bereits vor 1981 auf dem Markt und unterliegen so der „Altstoffverordnung“, die eine gestaffelte Registrierung der Stoffe in Abhängigkeit ihrer Produktions- bzw. Einfuhrmenge vorsieht. Bis 1. Dezember 2010 sollen alle Stoffe mit Mengen von mehr als 1.000 Tonnen pro Jahr registriert werden sowie alle Stoffe mit mehr als 100 Tonnen pro Jahr, wenn sie für bereits gesundheitsschädliche Effekte bekannt sind. Die Registrierung aller Stoffe mit Produktions- bzw. Einfuhrmengen von mehr als 1 Tonne pro Jahr soll bis 2018 abgeschlossen sein.⁴⁰²

- **Gesündere Produkte benutzen, wenn immer es möglich ist.** Auch wenn wir noch viel über den Einfluss von Chemikalien auf die menschliche Gesundheit lernen müssen, wissen wir bereits genug, um angesichts der Informationslücken vorsichtig zu sein. Wir können jetzt handeln, um uns vor unnötigen Belastungen zu schützen. Wir müssen Frauen und Mädchen Wege aufzeigen, wie sie Belastungen durch Chemikalien, die als Fortpflanzungs- und Entwicklungsgifte identifiziert wurden, vermeiden können. Es gibt viele einfache, finanziell erschwingliche und leicht umzusetzende Verhaltensänderungen, um die persönliche Belastung durch Schadstoffe zu reduzieren. Hilfreiche Informationen dazu finden Sie unter www.womenhealthandenvironment.org.

- **Interdisziplinäre Kooperation.** Die Forscher(innen) der Fortpflanzungsmedizin, der Toxikologie, der Zoologie und anderer Disziplinen, die im Januar 2008 in Bolinas zusammen trafen, repräsentierten ebenso wie die beteiligten Vertreter(innen) von NGOs und staatlichen sowie akademischen Organisationen eine Vielfalt an wissenschaftlichem und medizinischem Fachwissen. Als Resultat des Workshops „Women’s Reproductive Health and the Environment“ entstand ein interdisziplinäres Konsortium, welches Forschung, Politik und Weiterbildung zur Frage des Einflusses endokriner Disruptoren auf das Fortpflanzungssystem koordiniert. Das oberste Ziel eines solchen integrierten Konsortiums sollte es sein, die Belastung durch Fortpflanzungskrankheiten für die nächste Generation von Frauen und Mädchen zu reduzieren oder gänzlich zu verhindern.

Wichtige Quellen für weitere Informationen zum Thema „Weibliches Fortpflanzungssystem und Umwelt“

- **"Challenged Conceptions: Environmental Chemicals and Fertility":** ein Bericht, der die wissenschaftliche Information eines multidisziplinären Workshops über Fruchtbarkeit und die Umwelt, der 2005 im Vallombrosa Retreat Center im Menlo Park, Kalifornien, stattfand, übersetzt. Der Workshop hatte den Titel "Understanding Environmental Contaminants and Human Fertility Compromise: Science and Strategy" und war einberufen vom „Women’s Health@Stanford Program“ der Stanford University School of Medicine und der „Collaborative on Health and the Environment (CHE)“ (Arbeitsgruppe zu Gesundheit und Umwelt). www.healthandenvironment.org/infertility/vallombrosa_documents
- **"Hormone Disruptors and Women’s Health: Reasons for Concern":** eine Broschüre, die auf sechs Seiten die Einflüsse endokriner Disruptoren auf das weibliche Fortpflanzungssystem zusammenfasst. Die Broschüre stellt die wissenschaftlichen Schlüsselemente des Workshops „The Women’s Reproductive Health and the Environment“ heraus, die auch im vorliegenden Bericht thematisiert sind. www.healthandenvironment.org/reprohealthworkshop
- **"Our Stolen Future"** (www.ourstolenfuture.org): Das Buch "Our Stolen Future" von Theo Colborn, Dianne Dumanoski und John Peteson Myers (deutsch „Unsere bedrohte Zukunft“, erschienen bei Droemer Knaur⁴⁰³) stellt die Geschichte und Entwicklung der Hypothese von Hormonstörungen dar und erklärt, wie die endokrinen Disruptoren die Gesundheit von Tier und Mensch beeinflussen. Die Internetseite dient als Fortsetzung des Buches und informiert über Neuigkeiten und weiterführende Forschung im Zusammenhang mit endokrinen Disruptoren.
- **"Shaping Our Legacy: Reproductive Health and the Environment":** eine allgemeinsprachliche und verständliche Zusammenfassung der neuesten Forschung, wie die Belastung durch Chemikalien das Fortpflanzungssystem beeinträchtigen kann. Der Bericht übersetzt die wissenschaftlichen Erkenntnisse des Summit on *Environmental Challenges to Reproductive Health and Fertility* (Gipfel über ökologische Herausforderungen auf das Fortpflanzungssystem und die Fruchtbarkeit) vom Januar 2007 und wurde von „The Program on Reproductive Health and the Environment (PRHE)“ an der Universität von Kalifornien in San Francisco (UCSF)

zusammengestellt. Der Gipfel wurde veranstaltet von der UCSF und CHE (Collaborative on Health and the Environment). www.prhe.ucsf.edu/prhe/pubs/cha-pingourlegacy.html

■ **Silent Spring Institute** (www.silent.spring.org) Rachel Carson's Arbeit wird weitergeführt durch die gemeinnützige wissenschaftliche Forschungsorganisation *Silent Spring Institute*. Institutswissenschaftler(innen) fokussieren darauf, die Verbindung zwischen Umwelt und Gesundheit von Frauen, mit einem besonderen Augenmerk auf Brustkrebs, aufzuzeigen.

■ **"State of Evidence 2008: The connection between Breast Cancer and the Environment"**: ein umfassender Bericht über die Umweltbelastungen verbunden mit erhöhtem Brustkrebsrisiko. Dazu gehören natürliche und synthetische Östrogene, Xenoöstrogene und andere hormonwirksame Stoffe sowie krebserregende Chemikalien und Strahlung. Publiziert vom Brustkrebs-Fonds. www.breastcancerfund.org/evidence

■ **"The Falling Age of Puberty in U.S. Girls: What We Know, What We Need to Know"**: die erste umfassende Literaturübersicht zum Thema „Einsetzen der Pubertät“. Der Brustkrebs-Fonds beauftragte die Ökologin und Autorin Sandra Steingraber, diesen Bericht zu schreiben. Er dient dazu, das Phänomen besser zu verstehen und so die Gesundheit unserer Töchter besser schützen zu können. www.breastcancerfund.org/puberty

■ **"Brustkrebs und Umwelteinflüsse – Heilen ist gut, Vermeiden ist besser"** (www.wecf.eu/english/publications/2012/brustkrebs.php) Ein Bericht von *Women in Europe for a Common Future (WECF)* und dem *Arbeitskreis Frauengesundheit e. V. (AKF)*, 2. aktualisierte Auflage, 2012

■ **SIN list von ChemSec** (www.chemsec.org/list/about-sin) Die *Substitute It Now (SIN) list* von 2011 identifiziert 378 besonders besorgniserregende Chemikalien, welche die Kriterien von REACH erfüllen und daher durch sichere Alternativen ersetzt werden sollten.

■ **Der Bericht der Europäischen Kommission „State of the Art Assessment of Endocrine Disruptors“** von *Andreas Kortenkamp et al.* (http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/4_SOTA%20EDC%20Final%20Report%20V3%2006%20Feb%2012.pdf), 2011, zeigt, dass die Europäische Politik die negativen Auswirkungen von EDCs auf die Gesundheit noch nicht adäquat berücksichtigt.

■ **Die Britische NGO CHEM Trust hat 2012 einen Bericht zu EDCs und Übergewicht publiziert: „Review of the science linking chemical exposures to the human risk of obesity and diabetes“** (www.chemtrust.org.uk/Obesity_and_Diabetes.php). Eine deutsche Übersetzung findet sich bei *BUND* (www.bund.net/themen_und_projekte/chemie/chemie_und_gesundheit/krank_durch_chemikalien/hormonelle_schadstoffe/).

Referenzen

- 1 Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho S, Hunt P et al. Female reproductive disorders: The roles of endocrine disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril* 2008; 90: 911 – 940. [www.fertstert.org/article/S0015-0282\(08\)03555-3/abstract](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(08)03555-3/abstract).
- 2 Environmental Protection Agency, HPV Chemical Hazard Data Availability Study, www.epa.gov/HPV/pubs/general/hazchem.html. Gesichtet November 7, 2008.
- 3 Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, Guillette LJ Jr et al. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect* 1996;104 (Suppl 4):741 – 803.
- 4 Informationsportal unter www.reach-info.de des Umweltbundesamtes, Broschüre des BfR: „REACH: Die neue Chemikalienpolitik in Europa“, 2007. European Commission, Environment Directorate General, „REACH in brief“, 2007.
- 4a Umweltbundesamt: Daten zur Umwelt, Umweltzustand in Deutschland, Stand Juni 2012, www.umweltbundesamt-daten-zur-umwelt.de/umweltdaten/public/theme.do?nodeId=2289
- 5 Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho S, Hunt P et al. Female reproductive disorders: The roles of endocrine disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril* 2008; 90: 911 – 940. [www.fertstert.org/article/S0015-0282\(08\)03555-3/abstract](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(08)03555-3/abstract).
- 6 Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho S, Hunt P et al. Female reproductive disorders: The roles of endocrine disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril* 2008;90:911 – 940. [www.fertstert.org/article/S0015-0282\(08\)03555-3/abstract](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(08)03555-3/abstract).
- 7 Hamilton BE, Ventura SJ. Fertility and abortion rates in the United States, 1960 – 2002. *Int J Androl* 2006;29:34 – 45.
- 8 Giudice LC, Swan SH, Myers JP, Carlson A. Vallombrosa Consensus Statement on environmental contaminants and human fertility compromise. *Semin Reprod Med* 2006;24:178 – 190.
- 9 Chandra A, Martinez GM, Mosher WD, Abma JC, Jones J. Fertility, family planning, and reproductive health of U.S. women; data from the 2002 National Survey of Family Growth. *Vital Health Stat* 2005;Series 23 #25:1 – 160.
- 10 Brett K. Fecundity in 2002 NSFG women 15 – 24 years of age. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. Personal communication, April 22, 2008.
- 11 Institut für Demoskopie Allensbach, 2007.
- 12 Gesundheitsberichterstattung des Bundes“, Heft 20 – ungewollte Kinderlosigkeit.
- 13 Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho S, Hunt P et al. Female reproductive disorders: the roles of endocrine disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril* 2008;90:911 – 940. [www.fertstert.org/article/S0015-0282\(08\)03555-3/abstract](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(08)03555-3/abstract)
- 14 National Institute of Environmental Health Science Endocrine Disruptor factsheet. www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/endocrine/docs/endocrine.pdf. Gesichtet August 12, 2008.
- 15 Atrazine US website. www.thecre.com/atrazine/intactions.htm. Gesichtet August 25, 2008.
- 16 Umweltdaten: Datenblatt Nr. 3: Atrazin; <http://www.umweltbundesamt.de/wasser/themen/stoffhaushalt/atrazin.pdf>

Katalyse, Institut für angewandte Umweltforschung; <http://www.umweltlexikon-online.de/fp/archiv/RUBwerkstoffmaterialsabsubstanz/Atrazin.php>

- 17 Dodds EC, Lawson W. Synthetic oestrogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature* 1936;137:996.
- 18 Dodds EC, Lawson W, Noble RL. Biological effects of the synthetic oestrogenic substance 4: 4'-dihydroxy- a: B-dimethylstilbene. *Lancet* 1938;234:1389 – 91.
- 19 Environmental Protection Agency Press Release. www.epa.gov/history/topics/ddt/01.htm. Gesichtet August 25, 2008.
- 20 Gutachten des Wissenschaftlichen Gremiums CONTAM bezüglich DDT als unerwünschte Substanz in Futtermitteln http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753824_1178620762040.htm, http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Scientific_Opinion/CONTAM_ej433_DDT_en.pdf?ssbinary=true; UBA: Kindergesundheit: Hausstaub zum Teil mit Umweltschadstoffen belastet, Presseinformation Nr. 12/2008 www.umweltbundesamt.de/publikationen/pdf-l/3356.pdf; Ergebnisse des Kinder-Umwelt-Surveys 2003 - 2006.
- 21 Dodds EC, Lawson W. Synthetic oestrogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature* 1936;137:996.
- 22 Deutsches Krebsforschungszentrum, 2007, Informationsdienst, „Prostatakrebs, Therapieverfahren: hormonelle Therapie“, 2008, *International Journal of Cancer*, Band 121 (2) erschienen 2007. Bericht, „Dopingbekämpfung in kommerziell geführten Sportstudios“, ein EU-weites Projekt, 2002, http://ec.europa.eu/sport/library/doc/cz/doc362_en.pdf
- 23 Food and Drug Administration website. www.cfsan.fda.gov/~lrd/dioxina.html#g1. Gesichtet August 25, 2008.
- 24 4. Bericht AG Dioxine, BMU 2002, Umweltbundesamt, Chemikalienpolitik und Schadstoffe, REACH, Hintergrundinformationen zu Dioxinen www.umweltbundesamt.de/chemikalien/dioxine.htm
- 25 Department of Health and Human Services Agency for Toxic Substances & Disease Registry, PBB factsheet. www.atsdr.cdc.gov/facts68.html. Gesichtet August 25, 2008.
- 26 Fries GF, Marrow GS, and Cook RM. Distribution and kinetics of PBB residues in cattle. *Environ Health Perspect*. 1978 April; 23:43 – 50.
- 27 Department of Health and Human Services Agency for Toxic Substances & Disease Registry, PBB factsheet. www.atsdr.cdc.gov/facts68.html#bookmark2. Gesichtet August 25, 2008.
- 28 UBA Presseinformation Nr. 20/2008: Bromierte Flammschutzmittel: Schutzengel mit schlechten Eigenschaften. Die RoHS-Richtlinie regelt die Verwendung bestimmter gefährlicher Stoffe in Elektro- und Elektronikgeräten.
- 29 Department of Health and Human Services Agency for Toxic Substances & Disease Registry, PCB factsheet. www.atsdr.cdc.gov/facts17.html. Gesichtet August 25, 2008.
- 30 www.umweltbundesamt.de/abfallwirtschaft/sonderabfall/pcb.htm, PCBAbfallV <http://www.bmu.de/abfallwirtschaft/doc/1964.php>, Stockholmer Übereinkommen über Persistente Organische Schadstoffe international verboten wurden, EG-Verordnung 850/2004 (in Kraft seit Mai 2004)
- 31 Breast Cancer Fund website. www.breastcancerfund.org/site/pp.asp?c=kwKXLDPaE&b=4132341. Gesichtet August 25, 2008.
- 32 BUND: „Gesundheitsschäden durch eine verfehlte Chemikalienpolitik. Kinder besser schützen“, 2006, http://europa.eu/legislation_summaries/consumers/consumer_safety/l32033_de.htm, Umweltbundesamt: Datenblatt Diethylhexylphthalat (DEHP) unter <http://www.umweltbundesamt.de/wasser/themen/stoffhaushalt/dehp.pdf>, Information des Umweltbundesamtes, telegramm: umwelt + gesundheit 5/2009: Die Belastungen der Kinder mit Phthalaten sind zu hoch!
- 33 Program on Breast Cancer and Environmental Risk Factors, Cornell University, Phytoestrogens and Breast Cancer Fact Sheet #01, revised July 2001. envirocancer.cornell.edu/FactSheet/Diet/fs1.phyto.cfm. Gesichtet November 7, 2008.
- 34 Centers for Disease Control and Prevention National Environmental Public Health Tracking Program webpage. www.cdc.gov/nceh/tracking/biomontrack.htm#exposures. Gesichtet August 12, 2008.
- 35 Lim JS, Lee DH, Jacobs DR. Association of brominated flame retardants with diabetes and metabolic syndrome in the US population, 2003 – 2004. *Diabetes Care* 2008;31(9):1802 – 7.
- 36 Zhu LY, Hites RA. Temporal trends and spatial distributions of brominated flame retardants in archived fishes from the Great Lakes. *Environ Sci Technol* 2004;38(10): 2779 – 84.
- 37 Centers for Disease Control and Prevention Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. 2005. www.cdc.gov/exposurereport/report.htm. Gesichtet August 25, 2008.
- 38 Informationen des Bundesverbandes Contergangeschädigter e.V., Karlsruher Conterganverband e.V. <http://www.contergan-karlsruhe.de/wiedereinsatz.html>
- 39 Colborn, T., D. Dumanoski, and J.P. Myers. 1996. Our Stolen Future: Are We Threatening Our Fertility, Intelligence, and Survival? A Scientific Detective Story. New York: Penguin Books USA Inc.
- 40 Colborn, T., D. Dumanoski, and J.P. Myers. 1996. Our Stolen Future: Are We Threatening Our Fertility, Intelligence, and Survival? A Scientific Detective Story. New York: Penguin Books USA Inc.
- 41 Kays J. For the good of gators and humankind. *HHMI Bulletin* 2007; 20(2): 26 – 31.
- 42 Heinz GH, Percival HF, Jennings ML. Contaminants in American alligator eggs from Lake Apopka, Lake Griffin, and Lake Okeechobee, Florida. *Environ Monitor Assess* 1991;16:277 – 85.
- 43 Guillette LJ Jr, Moore BC. Environmental contaminants, fertility, and multiocytic follicles: a lesson from wildlife? *Semin Reprod Med* 2006;24:134 – 141.
- 44 Guillette LJ Jr, Edwards TM, Moore BC. Alligators, contaminants and steroid hormones. *Environ Sci* 2007;14(6):331 – 347.
- 45 Kays J. For the good of gators and humankind. *HHMI Bulletin* 2007;20(2): 26 – 31
- 46 Kays J. For the good of gators and humankind. *HHMI Bulletin* 2007;20(2): 26 – 31.
- 47 Boas M, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Main KM. Environmental chemicals and thyroid function. *European J Endocrin* 2006;154:599 – 611.
- 48 Centers for Disease Control and Prevention, DES Update: Consumers, About DES. www.cdc.gov/DES/consumers/about/history.html. Gesichtet November 7, 2008.
- 49 Herbst AL, Ulfeeder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971; 284: 878, 881.
- 50 Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho S, Hunt P, et al. Female reproductive disorders: the roles of endocrine disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril* 2008; 90: 911 – 940. [www.fertstert.org/article/S0015-0282\(08\)03555-3/abstract](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(08)03555-3/abstract)
- 51 Background on BPA. www.ourstolenfuture.org/NewScience/oncompounds/bisphenola/bpauses.htm: Our Stolen Future.
- 52 Vom Saal FS, Hughes C. An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. *Environ Health Perspect* 2005; 113(8): 926 – 933.
- 53 National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals Spotlight on Bisphenol A. www.cdc.gov/exposurereport/pdf/factsheet_bisphenol.pdf.
- 54 Leranath C, Hajszan T, Szigeti-Buck K, Bober J, MacLusky NJ. Bisphenol A prevents the synaptogenic response to estradiol in hippocampus and prefrontal cortex of ovariectomized nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(37): 14187 – 91.
- 55 Prins GS, Tang WY, Belmonte J, Ho SM. Perinatal exposure to oestradiol and bisphenol A alters the prostate epigenome and increases susceptibility to carcinogenesis. *Basic Clinical Pharmacol Toxicol* 2008; 102(2): 134 – 8.
- 56 Hugo ER, Brandebourg TD, Woo JG, Loftus J, Alexander JW, Ben-Jonathan N. Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environ Health Perspect* 2008; doi:10.1289/ehp.11537
- 57 Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB, Melzer D. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA* 2008; 300 (11): 1303 – 10.
- 58 Quitmeyer A, Roberts R. Babies, bottles, and bisphenol A: the story of a scientist mother. *PLoS Biology* 2007; 5 (7): 1399 – 1402.
- 59 LaPensee EW, Tuttle TR, Fox SR, Ben-Jonathan N. Bisphenol A at Low Nanomolar Doses Confers Chemoresistance in Estrogen Receptor Alpha Positive and Negative Breast Cancer Cells. *Environ Health Perspect* 2008; doi:10.1289/ehp.11788. [Online 8 October 2008]
- 60 Dairkee SH, Seok J, Champion S, Sayeed A, Mindrinos M, Xiao W, et al. Bisphenol A induces a profile of tumor aggressiveness in high-risk cells from breast cancer patients. *Cancer Res* 2008; 68 (7): 2076 – 80.
- 61 Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S, Makino T, Suzumori K. Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2005; 20 (8): 2325 – 2329.
- 62 www.fda.gov/oc/opacom/hottopics/bpa.html; Food and Drug Administration, U.S. 2008. Bisphenol A. www.fda.gov/oc/opacom/hottopics/bpa.html: U.S. FDA.
- 63 European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to 2,2-BIS(4-HYDROXYPHENYL)PROPANE. 2006. www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620772817.htm. Gesichtet November 7, 2008.
- 64 Government of Canada. Chemical Substances, an ecoACTION initiative. Government of Canada Protects Families With Bisphenol A Regulations. 2008. www.chemicalsubstanceschimiques.gc.ca/challenge-defi/bisphenol-a_e.html. Gesichtet November 7, 2008.
- 65 Medline Plus Medical Encyclopedia: Estradiol. www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003711.htm. Gesichtet August 12, 2008.
- 66 Drugs.com FDA Professional Drug Information for OrthoCept. www.drugs.com/pro/orthocept.html. Gesichtet August 12, 2008.
- 67 Drugs.com FDA Professional Drug Information for OrthoCept. www.drugs.com/pro/orthocept.html. Gesichtet August 12, 2008.

68 Welshons WV, Nagel SC, and vom Saal FS. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of Bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology* 2006; 147 (6) (Supplement): S 56 – S 69.

69 Newbold RR, Padilla-Banks E, Snyder RJ, Jefferson WN. Developmental Exposure to Estrogenic Compounds and Obesity. *Birth Defects Research (Part A)* 2005; 73: 478 – 480.

70 Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, Hodges CA, Ilagan A, Voigt RC, et al. Bisphenol A exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Curr Biol* 2003; 13: 546 – 53.

71 Susiarjo M, Hassold TJ, Freeman E, Hunt PA. Bisphenol A exposure in utero disrupts early oogenesis in the mouse. *PLoS Genet* 2007; 3: e5.

72 Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho S, Hunt P, et al. Female reproductive disorders: the roles of endocrine disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril* 2008; 90: 911 – 940. [www.fertstert.org/article/S0015-0282\(08\)03555-3/abstract](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(08)03555-3/abstract)

73 Medline Plus Medical Encyclopedia: Estradiol. www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003711.htm. Gesichtet August 12, 2008.

74 Drugs.com FDA Professional Drug Information for OrthoCept. www.drugs.com/pro/orthocept.html. Gesichtet August 12, 2008.

75 Welshons WV, Nagel SC, and vom Saal FS. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of Bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology* 2006; 147 (6) (Supplement): S 56 – S 69.

76 Titus-Ernstoff L, Troisi R, Hatch EE, Wise LA, Palmer J, Hyer M, et al. Menstrual and reproductive characteristics of women whose mothers were exposed in utero to diethylstilbestrol (DES). *Int J Epidemiol* 2006; 35 (4): 868 – 70.

77 Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN. 2006. Adverse effects of the model environmental estrogen diethylstilbestrol are transmitted to subsequent generations. *Endocrinology* 2006; 147 (6): S 11 – S 17.

78 Cook JD, Davis BJ, Cai SL, Barrett JC, Conti CJ, Walker CL. Interaction between genetic susceptibility and early-life environmental exposure determines tumor-suppressor-gene penetrance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 86, 44 – 9.

79 Cook JD, Davis BJ, Goewey JA, Berry TD, Walker CL. Identification of a sensitive period for developmental programming that increases risk for uterine leiomyoma in Eker rats. *Reprod Sci* 2007; 14: 121 – 36.

80 Newbold RR, Moore AB, Dixon D. Characterization of uterine leiomyomas in CD-1 mice following developmental exposure to diethylstilbestrol (DES). *Toxicol Pathol* 2002; 30: 611 – 6.

81 Cook JD, Davis BJ, Cai SL, Barrett JC, Conti CJ, Walker CL. Interaction between genetic susceptibility and early-life environmental exposure determines tumor-suppressor-gene penetrance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 86, 44 – 9.

82 Cook JD, Davis BJ, Goewey JA, Berry TD, Walker CL. Identification of a sensitive period for developmental programming that increases risk for uterine leiomyoma in Eker rats. *Reprod Sci* 2007; 14: 121 – 36.

83 Baird R, Newbold R. Prenatal diethylstilbestrol (DES) exposure is associated with uterine leiomyoma development. *Reprod Toxicol* 2005; 20: 81 – 84.

84 Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho S, Hunt P, et al. Female reproductive disorders: the roles of endocrine disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril* 2008; 90: 911 – 940. [www.fertstert.org/article/S0015-0282\(08\)03555-3/abstract](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(08)03555-3/abstract)

85 Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho S, Hunt P, et al. Female reproductive disorders: the roles of endocrine disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril* 2008; 90: 911 – 940. [www.fertstert.org/article/S0015-0282\(08\)03555-3/abstract](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(08)03555-3/abstract)

86 Sandra Steingraber. The Falling Age of Puberty in U.S. Girls: What We Know, What We Need to Know. *Breast Cancer Fund*. 2007. www.breastcancerfund.org/puberty.

87 Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics* 1997;99:505–12.

88 Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 2003;24:668–93.

89 Euling SY, Herman Giddens ME, Lee PA, Selevan SG, Juul A, Sorensen TI et al. Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings. *Pediatrics* 2008;121 Suppl 3:S172–91.

90 BZgA: Jugendsexualität, Repräsentative Wiederholungsbefragung von 14- bis 17-Jährigen und ihren Eltern – aktueller Schwerpunkt Migration, Köln, 2010

91 Sandra Steingraber. The Falling Age of Puberty in U.S. Girls: What We Know, What We Need to Know. *Breast Cancer Fund*. 2007. www.breastcancerfund.org/puberty.

92 Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho S, Hunt P, et al. Female reproductive disorders: the roles of endocrine disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril* 2008; 90: 911 – 940. [www.fertstert.org/article/S0015-0282\(08\)03555-3/abstract](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(08)03555-3/abstract).

93 Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho S, Hunt P, et al. Female reproductive disorders: the roles of endocrine disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril* 2008; 90: 911 – 940. [www.fertstert.org/article/S0015-0282\(08\)03555-3/abstract](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(08)03555-3/abstract)

94 Colon I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 895 – 900.

95 McKee RH. Phthalate exposure and early thelarche. *Environ Health Perspect* 2004; 112: A 5413.

96 Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Thayer KA, Vandenbergh JG, vom Saal FS. Exposure to bisphenol A advances puberty. *Nature* 1999; 401: 763 – 4.

97 Brown NM, Lamartiniere CA. Xenoestrogens alter mammary gland differentiation and cell proliferation in the rat. *Environ Health Perspect* 1995; 103: 708 – 13.

98 Brown NM, Lamartiniere CA. Xenoestrogens alter mammary gland differentiation and cell proliferation in the rat. *Environ Health Perspect* 1995; 103: 708 – 13.

99 Freni-Titulaer LW, Cordero JF, Haddock L, Lebron G, Martinez R, Mills JL. Premature thelarche in Puerto Rico. A search for environmental factors. *Am J Dis Child* 1986; 140: 1263 – 7.

100 Hannon WH, Hill RH Jr, Bernert JT Jr, Haddock L, Lebron G, Cordero JF. Premature thelarche in Puerto Rico: a search for environmental estrogenic contamination. *Arch Environ Contam Toxicol* 1987; 16: 255 – 62.

101 Denham M, Schell LM, Deane G, Gallo MV, Ravenscroft J, DeCaprio AP. Relationship of lead, mercury, mirex, dichlorodiphenyldichloroethylene, hexachlorobenzene, and polychlorinated biphenyls to timing of menarche among Akwesasne Mohawk girls. *Pediatrics* 2005; 115: e 127 – 34.

102 Blanck HM, Marcus M, Tolbert PE, Rubin C, Henderson AK, Hertzberg VS, et al. Age at menarche and tanner stage in girls exposed in utero and postnatally to polybrominated biphenyl. *Epidemiology* 2000; 11: 641 – 7.

103 Windham GC, Bottomley C, Birner C, Fenster L. Age at menarche in relation to maternal use of tobacco, alcohol, coffee and tea during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 862 – 71.

104 Ouyang F, Perry MJ, Venners SA, Chen C, Wang B, Yang F et al. Serum DDT, age at menarche, and abnormal menstrual cycle length. *Occup Environ Med* 2005; 62: 878 – 4.

105 Guillette EA, Conard C, Lares F, Aguilar MG, McLachlan J, Guillette LJ Jr. Altered breast development in young girls from an agricultural environment. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 471 – 5.

106 Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, Du Caju M, Heinrichs C, de Beaufort C, et al. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium : evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod* 2001; 16: 1020 – 6.

107 Vasiliu O, Muttineni J, Karmaus W. In utero exposure to organochlorines and age at menarche. *Hum Reprod* 2004; 19: 1506 - 12.

108 Selevan SG, Rice DC, Hogan KA, Euling SY, Pfahles-Hutchens A, Bethel J. 2003. Blood lead concentration and delayed puberty in girls. *N Engl J Med* 2003; 348 (16): 1527 – 36

109 Giudice LC, Swan SH, Myers JP, Carlson A. Vallombrosa Consensus Statement on environmental contaminants and human fertility compromise. *Semin Reprod Med* 2006; 24: 178 – 190.

110 Chandra A, Martinez GM, Mosher WD, Abma JC, Jones J. Fertility, family planning, and reproductive health of U.S. women; data

111 Brett K. Fecundity in 2002 NSFG women 15 – 24 years of age. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. Personal communication, April 22, 2008.

112 <http://humrep.oxfordjournals.org/cgi/content/full/20/5/1144> und <http://humupd.oxfordjournals.org/cgi/content/full/11/6/607>

113 Cohn BA, Cirillo PM, Wolff MS, Schwingl PJ, Cohen RD, Sholtz RI, et al. DDT and DDE exposure in mothers and time to pregnancy in daughters. *Lancet* 2003; 361: 2205 – 6.

114 Longnecker MP, Klebanoff MA, Dunson DB, Guo X, Chen Z, Zhou H, et al. Maternal serum level of the DDT metabolite DDE in relation to fetal loss in previous pregnancies. *Environ Res* 2005; 97: 127 – 33.

115 Venners SA, Korrick S, Xu X, Chen C, Guang W, Huang A, et al. Preconception serum DDT and pregnancy loss: a prospective study using a biomarker of pregnancy. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 709 – 16.

116 Longnecker MP, Klebanoff MA, Dunson DB, Guo X, Chen Z, Zhou H, et al. Maternal serum level of the DDT metabolite DDE in relation to fetal loss in previous pregnancies. *Environ Res* 2005; 97: 127 – 33.

117 Perez KM, Titus-Ernstoff L, Hatch EE, Troisi R, Wactawski-Wende J, Palmer JR, et al. Reproductive outcomes in men with prenatal exposure to diethylstilbestrol. *Fertil Steril* 2005; 84 (6): 1649 – 56.

118 Palmer JR, Hatch EE, Rao RS, Kaufman RH, Herbst AL, Noller KL, et al. Infertility among women exposed prenatally to diethylstilbestrol. *Am J Epidemiol* 2001; 154 (4): 316 – 21.

119 Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S, Makino T, Suzumori K. Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2005; 20 (8): 2325 – 2329.

120 Hruska KS, Furth PA, Seifer DB, Sharara FI, Flaws JA. Environmental factors in infertility. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 821 – 9.

121 Younglai EV, Holloway AC, Foster WG. Environmental and occupational factors affecting fertility and IVF success. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 43 – 57.

122 Sharara FI, Seifer DB, Flaws JA. Environmental toxicants and female reproduction. *Fertil Steril* 1998; 70: 613 – 22. 85 Toft G, Hagmar L, Giwercman A, Bonde JP. Epidemiological evidence on reproductive effects of persistent organochlorines in humans. *Reprod Toxicol* 2004; 19: 5 – 26.

123 Miller KP, Borgeest C, Greenfeld C, Tomic D, Flaws JA. In utero effects of chemicals on reproductive tissues in females. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 198: 111 – 31.

124 Toft G, Hagmar L, Giwercman A, Bonde JP. Epidemiological evidence on reproductive effects of persistent organochlorines in humans. *Reprod Toxicol* 2004; 19: 5 – 26.

125 Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, Hodges CA, Ilagan A, Voigt RC, et al. Bisphenol A exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Curr Biol* 2003; 13: 546 – 53.

126 Susiarjo M, Hassold TJ, Freeman E, Hunt PA. Bisphenol A exposure in utero disrupts early oogenesis in the mouse. *PLoS Genet* 2007; 3: e5.

127 Jauniaux E, Poston L, Burton GJ. Placental-related diseases of pregnancy: involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 747 – 55.

128 St-Louis J, Brochu M. The cardiovascular paradox of pregnancy. *Med Sci (Paris)* 2007; 23: 944 – 9.

129 Bricker L, Farquharson RG. Types of pregnancy loss in recurrent miscarriage: implications for research and clinical practice. *Hum Reprod* 2002; 17: 1345 50.

130 Buss L, Tolstrup J, Munk C, Bergholt T, Ottesen B, Gronbaek M, et al. Spontaneous abortion: A prospective cohort study of younger women from the general population in Denmark. Validation, occurrence and risk determinants. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica* 2006; 85: 467 75.

131 Chard T. Frequency of implantation and early pregnancy loss In natural cycles. *Baillieres Clinical Obstetrics And Gynaecology* 1991; 5: 179 89.

132 Regan L, Rai R. 2000. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 14 (5): 839 – 54.

133 Burton G, Hempstock J, Jauniaux E. 2003. Oxygen, early embryonic metabolism and free radical-mediated embryopathies. *Reproductive BioMedicine Online* 6 (1): 84 – 96.

134 Spinillo A, Iasci A, Capuzzo E, Stronati M, Ometto A, Guaschino S. Early neonatal prognosis in preeclampsia — a matched casecontrol study in low-birth-weight infants. *Hypertention in Pregnancy* 1993; 12 (3): 507 – 15.

135 Hediger ML, Scholl TO, Schall JI, Miller LW, Fischer RL. Fetal growth and the etiology of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1995; 85 (2): 175 – 82.

136 McCowan LME, George-Haddad M, Stacey T, Thompson JMD. Fetal growth restriction and other risk factors for stillbirth in a New Zealand setting. *Australian New Zealand J Obstet Gynaecol* 2007; 47 (6): 450 – 56.

137 Battin, MR; McCowan, LME; George-Haddad, M; Thompson JMD. Fetal growth restriction and other factors associated with neonatal death in New Zealand. *Aust N Z J Obstet Gyn* 2007; 47 (6): 457 – 63.

138 Silver RM. Fetal death. *Obstet Gynecol* 2007; 109 (1): 153 – 67.

139 McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985; 82: 378 – 82.

140 Institute of Medicine (IOM). Preterm birth: causes, consequences, and prevention. Washington, DC: National Academy Press, 2006.

141 Institute of Medicine (IOM). Preterm birth: causes, consequences, and prevention. Washington, DC: National Academy Press, 2006.

142 Windham G, Fenster L. Environmental contaminants and pregnancy outcomes. *Fertil Steril* 2008; 89 (Suppl 1): e 111 – e 116.

143 Pardthaisong T, Gray RH. 1991. In-Utero Exposure to Steroid-Contraceptives and Outcome of Pregnancy. *Am J Epidemiol* 134 (8): 795 – 803.

144 Venners SA, Korrick S, Xu X, Chen C, Guang W, Huang A, et al. Preconception serum DDT and pregnancy loss: a prospective study using a biomarker of pregnancy. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 709 – 16.

145 Longnecker MP, Klebanoff MA, Zhou H, Brock JW. Association between maternal serum concentration of the DDT metabolite DDE and preterm and small-for-gestational-age babies at birth. *Lancet* 2001; 358: 110 – 4.

146 Bamigboye AA, Morris J. Oestrogen supplementation, mainly diethylstilbestrol, for preventing miscarriages and other adverse pregnancy outcomes. *Cochrane Database Syst Review* 2003; (3): CD 004353.

147 Derfoul A, Lin FJ, Awumey EM, Kolodzeski T, Hall DJ, Tuan RS. Estrogenic endocrine disruptive components interfere with calcium handling and differentiation of human trophoblast cells. *J Cell Biochem* 2003; 89: 755 – 70.

148 Richard S, Moslemi S, Sipahutar H, Benachour N, Seralini GE. Differential effects of glyphosate and roundup on human placental cells and aromatase. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 716 – 20.

149 Tachibana T, Wakimoto Y, Nakamuta N, Phichitraslip T, Wakitani S, Kusakabe K, Hondo E, Kiso Y. 2007. Effects of bisphenol A (BPA) on placentation and survival of the neonates in mice. *J Reprod Dev* 53 (3): 509 – 14.

150 Matsuura S, Itakura A, Ohno Y, Nakashima Y, Murata Y, Takeuchi M, et al. Effects of estradiol administration on fetoplacental growth in rat. *Early Hum Dev* 2004; 77: 47 – 56.

151 Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho S, Hunt P, et al. Female reproductive disorders: the roles of endocrine disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril* 2008; 90: 911 – 940. [www.fertstert.org/article/S0015-0282\(08\)03555-3/abstract](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(08)03555-3/abstract)

152 Cooper GS, Klebanoff MA, Promislow J, Brock JW, Longnecker MP. Polychlorinated biphenyls and menstrual cycle characteristics. *Epidemiology* 2005; 16: 191 – 200.

153 Ouyang F, Perry MJ, Venners SA, Chen C, Wang B, Yang F et al. Serum DDT, age at menarche, and abnormal menstrual cycle length. *Occup Environ Med* 2005; 62: 878 – 4.

154 Axmon A, Rylander L, Stromberg U, Hagmar L. Altered menstrual cycles in women with a high dietary intake of persistent organochlorine compounds. *Chemosphere* 2004; 56: 813 – 9.

155 Farr SL, Cooper GS, Cai J, Savitz DA, Sandler DP. Pesticide use and menstrual cycle characteristics among premenopausal women in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 1194 – 204.

156 Nikaïdo Y, Yoshizawa K, Danbara N, Tsujita-Kyutoku M, Yuri T, Uehara N, et al. Effects of maternal xenoestrogen exposure on development of the reproductive tract and mammary gland in female CD-1 mouse offspring. *Reprod Toxicol* 2004; 18: 803 – 11.

157 Jefferson WN, Padilla-Banks E, Newbold R. Disruption of the female reproductive system by the phytoestrogen genistein. *Reprod Toxicol* 2007; 23: 308 – 316.

158 Markey CM, Coombs MA, Sonnenschein C, Soto AM. Mammalian development in a changing environment: exposure to endocrine disruptors reveals the developmental plasticity of steroid-hormone target organs. *Evolution and Development* 2003; 5: 67 – 75

159 Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, King JC, Soto AM. Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of xestrous cyclicity, and plasma LH levels. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 675 – 680.

160 Chao HR, Wang SL, Lin LY, Lee WJ, Papke O. Placental transfer of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls in Taiwanese mothers in relation to menstrual cycle characteristics. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: 259 – 65.

161 Yang CY, Yu ML, Guo HR, Lai TJ, Hsu CC, Lambert G, et al. The endocrine and reproductive function of the female Yucheng adolescents prenatally exposed to PCBs/PCDFs. *Chemosphere* 2005; 61: 355 – 60.

162 Titus-Ernstoff L, Troisi R, Hatch EE, Wise LA, Palmer J, Hyer M, et al. Menstrual and reproductive characteristics of women whose mothers were exposed in utero to diethylstilbestrol (DES). *Int J Epidemiol* 2006; 35 (4): 868 – 70.

163 Franks S, McCCarthy MJ, Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. *Int J Androl* 2006; 29: 278 – 285.

164 Azziz R, Marin C, Hoq L, Badamgarav E, Song P. 2005. Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4650 – 4658.

165 U.S. Department of Health and Human Services, Office on Women's Health. Polycystic Ovarian Syndrome Frequently Asked Questions. www.4woman.gov/FAQ/pcos.htm#a. Gesichtet August 12, 2008.

166 Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745 – 9.

167 Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3078 – 82.

168 Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 162 – 8.

169 Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745 – 9.

170 PCOS Selbsthilfe Deutschland e.V. http://www.pcos-selbsthilfe.org/pcos_infos, IGES Institut GmbH: Finanzielle Zuschüsse zur medizinisch unterstützten Fortpflanzung (künstlichen Befruchtung) aus Steuermitteln, 2009, http://www.iges.de/presse07/pressearchiv/repromed/e7649/infoboxContent7653/Studie_Finanzierung_kuenstliche_Befruchtung_ger.pdf.

<http://www.wunschkind.de/fuer-alle/finanzierung/partnerschaftsmodell/M. Blasi: Insulinresistenz und Inzidenz eines Gestationsdiabetes bei Kinderwunschpatientinnen mit und ohne Polyzystischem Ovarsyndrom, Dissertation der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg, 2008>

- 171** Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho S, Hunt P, et al. Female reproductive disorders: the roles of endocrine disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril* 2008; 90: 911 – 940. [www.fertstert.org/article/S0015-0282\(08\)03555-3/abstract](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(08)03555-3/abstract)
- 172** Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod Update* 2005; 11: 357 – 74.
- 173** West C, Foster DL, Evans NP, Robinson J, Padmanabhan V. Intra-follicular activin availability is altered in prenatallyandrogenized lambs. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 185: 51 – 9.
- 174** Forsdike RA, Hardy K, Bull L, Stark J, Webber LJ, Stubbs S, et al. Disordered follicle development in ovaries of prenatally androgenized ewes. *J Endocrinol* 2007; 192: 421 – 8.
- 175** Petry CJ, Ong KG, Micheltore KF, Artigas S, Wingate DL, Balen AH, et al. Association of aromatase (CYP 19) gene variation with features of hyperandrogenism in two populations of young women. *Hum Reprod* 2005; 20: 1837 – 43.
- 176** Xita N, Tsatsoulis A, Chatzikyriakidou A, Georgiou I. Association of the (TAAAA) repeat polymorphism in the sex hormone– binding globulin (SHBG) gene with polycystic ovary syndrome and relation to SHBG serum levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5976 – 80.
- 177** Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho S, Hunt P, et al. Female reproductive disorders: the roles of endocrine disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril* 2008; 90: 911 – 940. [www.fertstert.org/article/S0015-0282\(08\)03555-3/abstract](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(08)03555-3/abstract)
- 178** Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum Reprod* 2002; 17: 2839 – 41.
- 179** Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocr J* 2004; 51: 165 – 9.
- 180** Dandekar PV, Martin MC, Glass RH. Polyovular follicles associated with human in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1988; 49 (3): 483 – 86.
- 181** Muretto P, Chilosi M, Rabitti C, Tommasoni S, Colato C. Biovularity and “coalescence of primary follicles” in ovaries with mature teratomas. *Int J Surgical Pathology* 2001; 9 (2): 121 – 5.
- 182** Kays J. For the good of gators and humankind. *HHMI Bulletin* 2007; 20 (2): 26 – 31.
- 183** Kipp JL, Kilen SM, Bristol-Gould S, WoodruffTK, Mayo KE. Neonatal exposure to estrogens suppresses activin expression and signaling in the mouse ovary. *Endocrinology* 2007; 148: 1968 – 1976.
- 184** Jefferson WN, Padilla-Banks E, Newbold RR. Adverse effects on female development and reproduction in CD-1 mice following neonatal exposure to the phytoestrogen genistein at environmentally relevant doses. *Biol Reprod* 2005; 73: 798 – 806.
- 185** Dandekar PV, Martin MC, Glass RH. Polyovular follicles associated with human in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1988; 49 (3): 483 – 86.
- 186** Gougeon A. Frequent occurrence of multi-ovular follicles and multi-nuclear oocytes in the adult human-ovary. *Fertil Steril* 1981; 35 (4): 417 – 22.
- 187** Sherrer CW, Gerson B, Woodruff JD. Incidence and significance of polynuclear follicles. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128 (1): 6 – 12.
- 188** Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 435 – 8.
- 189** Linda Schuster: Die Behandlung von Uterusmyomen mit magnetresonanztomographisch gesteuertem fokussiertem Ultraschall. Eine Untersuchung der Durchführbarkeit und Verträglichkeit. Universität Berlin, 2005.
- 190** Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981; 36: 433 – 45.
- 191** Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ Jr. The Maine Women’s Health Study: I. Outcomes of hysterectomy. *Obstet Gynecol*, 1994; 83: 556 – 65.
- 192** Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ Jr. The Maine Women’s Health Study: II. Outcomes of nonsurgical management of leiomyomas, abnormal bleeding, and chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 566 – 72.
- 193** Coronado, GD, Marshall LM, Schwartz SM. Complications in pregnancy, labor, and delivery with uterine leiomyomas: a Populationbased study. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 764 – 9.
- 194** Kjerulff KH, Langenberg P, Seidman JD, Stolley PD, Guzinski GM. Uterine leiomyomas. Racial differences in severity, symptoms and age at diagnosis. *J Reprod Med* 1996; 41: 483 – 90.
- 195** Rice JP, Kay HH, Mahony BS. The clinical significance of uterine leiomyomas in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1212 – 6.
- 196** Rowe MK, Kanouse DE, Mittman BS, Bernstein SJ. Quality of life among women undergoing hysterectomies. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 915 – 21.
- 197** Liu Z, Doan QV, Dubois P, Blumenthal RW. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and health-care costs and utilization in abnormal uterine bleeding. *Value in Health* 2007; 10 (3): 183 – 194.
- 198** Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 435 – 8.
- 199** Kjerulff KH, Langenberg P, Seidman JD, Stolley PD, Guzinski GM. Uterine leiomyomas. Racial differences in severity, symptoms and age at diagnosis. *J Reprod Med* 1996; 41: 483 – 90.
- 200** Chiapparino F, Parazzini F, La Vecchia C, Marsico S, Surace M, Ricci E. Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 857 – 60.
- 201** Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 967 – 73.
- 202** Marshall LM, Spiegelman D, Manson JE, Goldman MB, Barbieri RL, Stampfer MJ, et al. Risk of uterine leiomyomata among premenopausal women in relation to body size and cigarette smoking. *Epidemiology* 1998; 9: 511 – 7.
- 203** Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Chatenoud L, Ricci E, Guarnerio P. Reproductive factors and risk of uterine fibroids. *Epidemiology* 1996; 7: 440 – 2.
- 204** Kunar RV, Ramakrishna O, Sreeraman PK. Leiomyoma uteri in a bitch. *Can Vet J* 1995; 36: 185.
- 205** Backlin BM, Eriksson L, Olovsson M. Histology of uterine leiomyoma and occurrence in relation to reproductive activity in the Baltic gray seal (*Halichoerus grypus*). *Vet Pathol* 2003; 40: 175 – 80.
- 206** Cook JD, Davis BJ, Cai SL, Barrett JC, Conti CJ, Walker CL. Interaction between genetic susceptibility and early-life environmental exposure determines tumor-suppressor-gene penetrance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 8644 – 9.
- 207** Newbold RR, Moore AB, Dixon D. Characterization of uterine leiomyomas in CD-1 mice following developmental exposure to diethylstilbestrol (DES). *Toxicol Pathol* 2002; 30: 611 – 6.
- 208** Cook JD, Davis BJ, Goewey JA, Berry TD, Walker CL. Identification of a sensitive period for developmental programming that increases risk for uterine leiomyoma in Eker rats. *Reprod Sci* 2007; 14: 121 – 36.
- 209** Hodges LC, Hunter DS, Bergerson JS, Fuchs Young R, Walker CL. An in vivo/in vitro model to assess endocrine disrupting activity of xenoestrogens in uterine leiomyoma. *Ann NY Acad Sci* 2001; 948: 100 – 11.
- 210** Newbold RR, Jefferson WN, PadillaBanks E. Longterm adverse effects of neonatal exposure to Bisphenol A on the marine femalereproductive tract. *Reprod Toxicol* 2007; 24 (2): 253 – 8.
- 211** Baird R, Newbold R. Prenatal diethylstilbestrol (DES) exposure is associated with uterine leiomyoma development. *Reprod Toxicol* 2005; 20: 81 – 84.
- 212** Wise LA, Palmer JR, Rowlings K, Kaufman RH, Herbst AL, Noller KL, et al. Risk of benign gynecologic tumors in relation to prenatal diethylstilbestrol exposure. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 167 – 73.
- 213** Leibson CL, Good AE, Hass SL, Ransom J, Yawn BP, O’Fallon WM et al. Incidence and characterization of diagnosed endometriosis in a geographically defined population. *Fertil Steril* 2004; 82: 314 – 21.
- 214** Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 177 – 200.
- 215** Fachgruppe Endometrie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Endometriose-Vereinigung Deutschland e.V., Leipzig. Endometriose Gesellschaft, F. Simones, L. Hummelshoj, T. D’Hooghe: Human Repord 2007 . Endometriose Vereinigung Deutschland e.V. <http://www.endometriose-vereinigung.de/index.php?mod=home&sid=e68183566b542edd5176a6d6b07b5bd1>
- 216** Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho S, Hunt P, et al. Female reproductive disorders: the roles of endocrine disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril* 2008; 90: 911 – 940. [www.fertstert.org/article/S0015-0282\(08\)03555-3/abstract](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(08)03555-3/abstract)
- 217** Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2002; 955: 11 – 22. discussion 34 – 6, 396 – 406.
- 218** Mirkin D, Murphy-Barron C, Iwasaki K. Actuarial analysis of private payer administrative claims data for women with endometriosis. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2007; 13 (3): 262 – 272.
- 219** Simoens S, Hummelshoj L, D’Hooge T. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 395 – 404.

- 220** Shi YL, Luo XZ, Zhu XY, Hua KQ, Zhu Y, Li DJ. Effects of combined 17betaestradiol, with TCDD on secretion of chemokine IL8 and expression of its receptor CXCR1 in endometriotic focusassociated cells in coculture. *Hum Reprod* 2006; 21: 870 – 9.
- 221** Rier SE. The potential role of exposure to environmental toxicants in the pathophysiology of endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2002; 955: 201 – 12; discussion 30 – 2, 396 – 406.
- 222** Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP, Becker JL. Endometriosis in rhesus monkeys (Macaca mulatta) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol* 1993; 21: 433 – 41.
- 223** Rier SE, Turner WE, Martin DC, Morris R, Lucier GW, Clark GC. Serum levels of TCDD and dioxin-like chemicals in Rhesus monkeys chronically exposed to dioxin: correlation of increased serum PCB levels with endometriosis. *Toxicol Sci* 2001; 59: 147 – 59.
- 224** Cummings AM, Metcalf JL, Birnbaum L. Promotion of endometriosis by 2,3,7,8 tetrachlorodibenzo p dioxin in rats and mice: timedose dependence and species comparison. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 138: 131 9.
- 225** Birnbaum LS, Cummings AM. Dioxins and endometriosis: a plausible hypothesis. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 15 – 21.
- 226** Yang JZ, Agarwal SK, Foster WG. Subchronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin modulates the pathophysiology of endometriosis in the cynomolgus monkey. *Toxicol Sci* 2000; 56: 374 – 81.
- 227** Mayani A, Barel S, Soback S, Almagor M. Dioxin concentrations in women with endometriosis. *Hum Reprod* 1997; 12: 373 – 5.
- 228** Heiller JF, Nackers F, Verougstraete V, Tonglet R, Lison D, Donnez J. Increased dioxin-like compounds in the serum of women with peritoneal endometriosis and deep endometriotic (adenomyotic) nodules. *Fertil Steril* 2005; 84: 305 – 12.
- 229** Cobellis L, Latini G, De Felice C, Razzi S, Paris I, Ruggieri F, et al. High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2003; 18: 1512 – 5.
- 230** Reddy BS, Rozati R, Reddy BV, Raman NV. Association of phthalate esters with endometriosis in Indian women. *BJOG* 2006; 113: 515 – 20.
- 231** Porpora MG, Ingelido AM, di Domenico A, Ferro A, Crobu M, Pallante D, et al. Increased levels of polychlorobiphenyls in Italian women with endometriosis. *Chemosphere* 2006; 63: 1361 – 7.
- 232** Hoffman CS, Small CM, Blanck HM, Tolbert P, Rubin C, Marcus M. Endometriosis among women exposed to polybrominated biphenyls. *Ann Epidemiol* 2007; 17: 503 – 10.
- 233** Sharara F, Seifer DB, Flaws JA. Environmental toxicants and female reproduction. *Fertil Steril* 1998; 70: 613 – 22.
- 234** Buck Louis GM, Weinter JM, Whitcomb BW, Sperrazza R, Schisterman EF, Lobbeld DT, et al. Environmental polychlorinated biphenyl exposure and risk of endometriosis. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60: 243 – 4.
- 235** Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, Samuels S, Vercellini P, Olive D, et al. Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 629 – 34.
- 236** Reddy BS, Rozati R, Reddy S, Kodampur S, Reddy P, Reddy R. High plasma concentrations of polychlorinated biphenyls and phthalate esters in women with endometriosis: a prospective case control study. *Fertil Steril* 2006; 85: 775 – 9.
- 237** Quaranta MG, Porpora MG, Mattioli B, Giordani L, Libri I, Ingelido AM, et al. Impaired NKcellmediated cytotoxic activity and cytokine production in patients with endometriosis: a possible role for PCBs and DDE. *Life Sci* 2006; 79: 491 – 8.
- 238** Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho S, Hunt P, et al. Female reproductive disorders: the roles of endocrine disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril* 2008; 90: 911 – 940. [www.fertstert.org/article/S0015-0282\(08\)03555-3/abstract](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(08)03555-3/abstract)
- 239** Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Michels KB, Hunter DJ. In utero exposures and the incidence of endometriosis. *Fertil Steril* 2004; 82: 1501 – 8.
- 240** Cummings AM, Hedge JM, Birnbaum LS. Effect of prenatal exposure to TCDD on the promotion of endometriotic lesion growth by TCDD in adult female rats and mice. *Toxicol Sci* 1999; 52: 45 – 9.
- 241** Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho S, Hunt P, et al. Female reproductive disorders: the roles of endocrine disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril* 2008; 90: 911 – 940. [www.fertstert.org/article/S0015-0282\(08\)03555-3/abstract](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(08)03555-3/abstract)
- 242** Koletzko B, Michaelsen K, Hernell O. Short and long term effects of breast feeding on child health. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2002; Vol. 478: Academic Publishers.
- 243** Koletzko B, Michaelsen K, Hernell O. Short and long term effects of breast feeding on child health. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2002; Vol. 478: Academic Publishers.
- 244** Schack Nielsen L, Michaelsen K. Advances in our understanding of the biology of human milk and its effect on the offspring. *J Nutr* 2007; 137: 503S510S.
- 245** Bonyata, K. 2006. Extended breastfeeding fact sheet. www.kellymom.com/bf/bfextended/ebf-benefits.html#mothers.
- 246** Bonyata, K. 2007. How does milk production work? www.kellymom.com/bf/supply/milkproduction.html.
- 247** Rogan WJ, Gladen BC, McKinney JD, Carreras N, Hardy P, Thullen J, et al. Polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyldichloroethene (DDE) in human milk: effects on growth, morbidity, and duration of lactation. *Am J Public Health* 1987; 77: 1294 – 7.
- 248** Gladen BC, Rogan WJ. DDE and shortened duration of lactation in a northern Mexican town. *Am J Public Health* 1995; 85: 504 8.
- 249** Karmaus W, Davis S, Fussman C, Brooks K. Maternal concentration of dichlorodiphenyl dichloroethylene (DDE) and initiation and duration of breast feeding. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2005; 19: 388 – 98.
- 250** Greenpeace Studie: Angriff auf das Hormonsystem. Umweltschadstoffe verursachen Fortpflanzungsschäden und gefährden die Gesundheit. Reproduktionsschäden und Umwelthormone – ein neues Problem? 1996.Theo Colborn, Dianne Dumanoski, John Peterson Meyers: die bedrohte Zukunft. Gefährden wir unsere Fruchtbarkeit und Überlebensfähigkeit? 1996.
- 251** Rayner JL, Enoch RR, Fenton SE. Adverse effects of prenatal exposure to atrazine during a critical period of mammary gland growth. *Toxicol Sci* 2005; 87: 255 – 66.
- 252** Enoch RR, Stanko JP, Greiner SN, Youngblood GL, Rayner JL, Fenton SE. Mammary gland development as a sensitive end point after acute prenatal exposure to an atrazine metabolite mixture in female Long-Evans rats. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 541 – 7.
- 253** Veröffentlichung des Umweltbundesamtes siehe, <http://www.umweltbundesamt.de/wasser/themen/grundwasser/pfsm.pdf>
- 254** Gray J. State of the Evidence 2008. The Connection Between Breast Cancer and the Environment. *Breast Cancer Fund*. 2008. www.breastcancerfund.org/site/pp.asp?c=kwKXldPaE&b=206137.
- 255** Robert Koch Institut: Krebs in Deutschland 2007/2008: Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 8. Ausgabe, 2012.
- 255a** Robert Koch Institut: Krebs in Deutschland 2007/2008: Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 8. Ausgabe, 2012.
- 256** Giusti RM, Iwamoto K, Hatch EE: Diethylstilbestrol revisited a review of the longterm health effects. *Ann Intern Med* 1995; 122: 778 – 88.
- 257** Palmer JR, Wise LA, Hatch EE, Troisi R, Titus Ernstoff L, Strohsnitter W, et al. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1509 – 14.
- 258** Troisi R, Hatch EE, Titus Ernstoff L, Hyer M, Palmer JR, Robboy SJ, et al. Cancer risk in women prenatally exposed to diethylstilbestrol. *Int J Cancer* 2007; 121: 356 – 60.
- 259** Boylan ES, Calhoun RE. Prenatal exposure to diethylstilbestrol: ovarian-independent growth of mammary tumors induced by 7,12 dimethylbenz[a]anthracene. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 649 – 52.
- 260** Vandenberg LN, Maffini MV, Wadia PR, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Exposure to environmentally relevant doses of the xenoestrogen Bisphenol A alters development of the fetal mouse mammary gland. *Endocrinology* 2007; 148: 116 – 27.
- 261** Murray TJ, Maffini MV, Ucci AA, Sonnenschein C, Soto AM. Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinomainsitu following fetal Bisphenol A exposure. *Reprod Toxicol* 2007; 23: 383 – 90.
- 262** Durando M, Kass L, Piva J, Sonnenschein C, Soto AM, Luque EH, et al. Prenatal Bisphenol A exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in Wistar rats. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 80 – 6.
- 263** Markey CM, Luque EH, Munoz De Toro M, Sonnenschein C, Soto AM. In utero exposure to Bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. *Biol Reprod* 2001; 65: 1215 – 23.
- 264** Martin LJ, Boyd NF. Mammographic density. Potential mechanisms of breast cancer risk associated with mammographic density: hypotheses based on epidemiological evidence. *Breast Cancer Res* 2008; 10: 201.
- 265** Munoz de Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C, et al. Perinatal exposure to Bisphenol A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology* 2005; 146: 4138 – 47. Wadia PR, Vandenberg LN, Schaeberle CM, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Perinatal Bisphenol A exposure increases estrogen sensitivity of the mammary gland in diverse mouse strains. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 592 – 8.

266 Wadia PR, Vandenberg LN, Schaeberle CM, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Perinatal Bisphenol A exposure increases estrogen sensitivity of the mammary gland in diverse mouse strains. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 592 – 8.

267 Lee PN, Hamling J. Environmental tobacco smoke exposure and risk of breast cancer in nonsmoking women: A review with metaanalyses. *Inhalation Toxicology* 2006; 18: 1053 –70.

268 Reynolds P, Hurley S, Goldberg DE, Anton-Culver H, Bernstein L, Deapen D, et al. Active smoking, household passive smoking and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. *Journal of the National Cancer Institute* 2004; 96: 29 – 37.

269 Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M. Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer. *Lancet* 2002; 360: 1033 – 4.

270 Calle EE, Miracle McMahon HL, Thun MJ, Heath CW Jr. Cigarette smoking and risk of fatal breast cancer. *Am J Epidemiol* 1994; 139 (10): 1001 – 7.

271 Marcus PM, Newman B, Millikan RC, Moorman PG, Baird DD, Qaqish B. The associations of adolescent cigarette smoking, alcoholic beverage consumption, environmental tobacco smoke, and ionizing radiation with subsequent breast cancer risk (United States). *Cancer Causes and Control* 2000; 11 (3): 271 – 278.

272 ohnson KC, Hu J, Mao Y. Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994 – 1997, The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. *Cancer Causes and Control* 2000; 11: 211 – 221.

273 Gram IT, Braaten T, Terry PD, Sasco AJ, Adami HO, Lund EE, Weiderpass E. Breast cancer among women who started smoking as teenagers. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2005; 14: 61 – 66.

274 Cohn BA, Wolff MS, Cirillo PM, Sholtz RI. DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 1406 – 14.

275 Safe S, Papineni S. The role of xenoestrogenic compounds in the development of breast cancer. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27: 447 – 54.

276 McElroy JA, Gangnon RE, Newcomb PA, Kanarek MS, Anderson HA, Brook JV, et al. Risk of breast cancer for women living in rural areas from adult exposure to atrazine from well water in Wisconsin. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2007; 17: 207 – 14.

277 Rudel RA, Attfield KR, Schifano JN, Brody JG. Chemicals causing mammary gland tumors in animals signal new directions for epidemiology, chemicals testing, and risk assessment for breast cancer prevention. *Cancer* 2007; 109: 2635 – 66.

278 Palmer JR, Wise LA, Hatch EE, Troisi R, TitusErnstoff L, Strohsnitter W, et al. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1509 – 14.

279 Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho S, Hunt P, et al. Female reproductive disorders: the roles of endocrine disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril* 2008; 90: 911 – 940. [www.fertstert.org/article/S0015-0282\(08\)03555-3/abstract](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(08)03555-3/abstract)

280 Markey CM, Luque EH, Munoz De Toro M, Sonnenschein C, Soto AM. In utero exposure to Bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. *Biol Reprod* 2001; 65: 1215 – 23.

281 Cohn BA, Wolff MS, Cirillo PM, Sholtz RI. DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 1406 – 14.

282 Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho S, Hunt P, et al. Female reproductive disorders: the roles of endocrine disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril* 2008; 90: 911 – 940. [www.fertstert.org/article/S0015-0282\(08\)03555-3/abstract](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(08)03555-3/abstract)

283 Sinha P, Kuruba N. Premature ovarian failure. *J Obstet Gynaecol* 2007; 27: 16 – 9.

284 Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hormone Research* 2007; 68: 196 – 202.

285 T. Strowitzki, P.H. Vogt (Frauenklinik des Universitätsklinikum Heidelberg), „Genetik des Premature-ovarian-failure-Syndroms“ in *Gynäkologische Endokrinologie* 3, 2003, Seiten 128 – 143. Wie viele Frauen vorzeitig in die Wechseljahre kommen, hängt von der Definition ab, d. h. ob die Altersgrenze unter 35 oder 40 Jahren liegt. Nach Schätzungen von Prof. Olaf Ortman, Direktor der Universitätsfrauenklinik Regensburg, kommen in Deutschland zirka 5% der Frauen vorzeitig in die Menopause. Lifeline, Gesundheitsportal von Springer Medizin: http://www.gut-durch-die-wechseljahre.de/wechseljahre/was_tut_der_koerper/frauen_unter_40/content-121042.html

286 McGee EA, Hsueh AJ. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr Rev* 2000; 21: 200 – 14.

287 Nippita TA, Baber RJ. Premature ovarian failure: a review. *Climacteric* 2007; 10 (1):11 – 22.

288 Matikainen T, Perez GI, Jurisicova A, Pru JK, Schlezinger JJ, Ryu HY, et al. Aromatic hydrocarbon receptor-driven Bax gene expression is required for premature ovarian failure caused by biohazardous environmental chemicals. *Nature Genetics* 2001; 28: 355 – 360.

289 Sinha P, Kuruba N. Premature ovarian failure. *J Obstet Gynaecol* 2007; 27: 16 – 9

290 Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho S, Hunt P, et al. Female reproductive disorders: the roles of endocrine disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril* 2008; 90: 911 – 940. [www.fertstert.org/article/S0015-0282\(08\)03555-3/abstract](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(08)03555-3/abstract)

291 Sir-Petermann T, Hittschfeld C, Maliqueo M, Codner E, Echiburu B, Gazitua R, et al. Birth weight in offspring of mothers with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2005; 20: 2122 – 6.

292 Dulloo AG, Jacquet J, Seydoux J, Montani JP. The thrifty 'catch-up fat' phenotype: its impact on insulin sensitivity during growth trajectories to obesity and metabolic syndrome. *Int J Obes* 2006; 30: S 23 – 35.

293 Amador-Licona N, Martinez-Cordero C, Guizar-Mendoza JM, Malacara JM, Hernandez J, Alcalá JF. Catch-up growth in infants born small for gestational age - a longitudinal study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 379 – 86.

294 Cripps RL, Martin-Gronert MS, Ozanne SE. Fetal and perinatal programming of appetite. *Clin Sci* 2005; 109: 1 – 11.

295 Weaver LT. Rapid growth in infancy: balancing the interests of the child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 428 – 32.

296 Veening MA, van Weissenbruch MM, Roord JJ, Delemarre-van de Waal HA. Pubertal development in children born small for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 1497 – 505.

297 Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Thayer KA, Vandenberg JG, vom Saal FS. Exposure to bisphenol A advances puberty. *Nature* 1999; 401: 763 – 4.

298 Windham GC, Bottomley C, Birner C, Fenster L. Age at menarche in relation to maternal use of tobacco, alcohol, coffee and tea during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 862 – 71.

299 Ouyang F, Perry MJ, Venners SA, Chen C, Wang B, Yang F et al. Serum DDT, age at menarche, and abnormal menstrual cycle length. *Occup Environ Med* 2005; 62: 878 – 4.

300 Guillette EA, Conard C, Lares F, Aguilar MG, McLachlan J, Guillette LJ Jr. Altered breast development in young girls from an agricultural environment. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 471 – 5.

301 Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, Du Caju M, Heinrichs C, de Beaufort C, et al. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod* 2001; 16: 1020 – 6.

302 Vasiliu O, Muttineni J, Karmaus W. In utero exposure to organochlorines and age at menarche. *Hum Reprod* 2004; 19: 150612.

303 Brown NM, Lamartiniere CA. Xenoestrogens alter mammary gland differentiation and cell proliferation in the rat. *Environ Health Perspect* 1995; 103: 708 – 13.

304 Blanck HM, Marcus M, Tolbert PE, Rubin C, Henderson AK, Hertzberg VS, et al. Age at menarche and tanner stage in girls exposed in utero and postnatally to polybrominated biphenyl. *Epidemiology* 2000; 11: 641 – 7.

305 Denham M, Schell LM, Deane G, Gallo MV, Ravenscroft J, DeCaprio AP. Relationship of lead, mercury, mirex, dichlorodiphenyldichloroethylene, hexachlorobenzene, and polychlorinated biphenyls to timing of menarche among Akwesasne Mohawk girls. *Pediatrics* 2005; 115: e 127 – 34.

306 Colon I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 895 – 900.

307 McKee RH. Phthalate exposure and early thelarche. *Environ Health Perspect* 2004; 112: A 5413.

308 Brown NM, Lamartiniere CA. Xenoestrogens alter mammary gland differentiation and cell proliferation in the rat. *Environ Health Perspect* 1995; 103: 708 – 13.

309 Freni-Titulaer LW, Cordero JF, Haddock L, Lebron G, Martinez R, Mills JL. Premature thelarche in Puerto Rico. A search for environmental factors. *Am J Dis Child* 1986; 140: 1263 – 7.

310 Hannon WH, Hill RH Jr, Bernert JT Jr, Haddock L, Lebron G, Cordero JF. Premature thelarche in Puerto Rico: a search for environmental estrogenic contamination. *Arch Environ Contam Toxicol* 1987; 16: 255 – 62.

311 Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S, Makino T, Suzumori K. Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2005; 20 (8): 2325 – 2329.

312 Hruska KS, Furth PA, Seifer DB, Sharara FI, Flaws JA. Environmental factors in infertility. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43:821 – 9.

313 Younglai EV, Holloway AC, Foster WG. Environmental and occupational factors affecting fertility and IVF success. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 43 – 57.

314 Cohn BA, Cirillo PM, Wolff MS, Schwingl PJ, Cohen RD, Sholtz RI, et al. DDT and DDE exposure in mothers and time to pregnancy in daughters. *Lancet* 2003; 361: 2205 – 6.

315 Venners SA, Korrick S, Xu X, Chen C, Guang W, Huang A, et al. Preconception serum DDT and pregnancy loss: a prospective study using a biomarker of pregnancy. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 709 – 16.

316 Longnecker MP, Klebanoff MA, Dunson DB, Guo X, Chen Z, Zhou H, et al. Maternal serum level of the DDT metabolite DDE in relation to fetal loss in previous pregnancies. *Environ Res* 2005; 97: 127 –33.

317 Perez KM, Titus-Ernstoff L, Hatch EE, Troisi R, Wactawski-Wende J, Palmer JR, et al. Reproductive outcomes in men with prenatal exposure to diethylstilbestrol. *Fertil Steril* 2005; 84 (6): 1649 – 56.

318 Palmer JR, Hatch EE, Rao RS, Kaufman RH, Herbst AL, Noller KL, et al. Infertility among women exposed prenatally to diethylstilbestrol. *Am J Epidemiol* 2001;154(4):316–21

319 Sharara FI, Seifer DB, Flaws JA. Environmental toxicants and female reproduction. *Fertil Steril* 1998; 70: 613 – 22.

320 Miller KP, Borgeest C, Greenfeld C, Tomic D, Flaws JA. In utero effects of chemicals on reproductive tissues in females. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 198: 111 – 31.

321 Toft G, Hagmar L, Giwercman A, Bonde JP. Epidemiological evidence on reproductive effects of persistent organochlorines in humans. *Reprod Toxicol* 2004; 19: 5– 26.

322 Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, Hodges CA, Ilagan A, Voigt RC, et al. Bisphenol A exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Curr Biol* 2003; 13: 546 – 53.

323 Susiarjo M, Hassold TJ, Freeman E, Hunt PA. Bisphenol A exposure in utero disrupts early oogenesis in the mouse. *PLoS Genet* 2007; 3: e 5.

324 Tachibana T, Wakimoto Y, Nakamura N, Phichitraslip T, Wakitani S, Kusakabe K, Hondo E, Kiso Y. 2007. Effects of bisphenol A (BPA) on placentation and survival of the neonates in mice. *J Reprod Dev* 53 (3): 509 – 14.

325 Bamigboye AA, Morris J. Oestrogen supplementation, mainly diethylstilbestrol, for preventing miscarriages and other adverse pregnancy outcomes. *Cochrane Database Syst Review* 2003; (3): CD004353.

326 Derfoul A, Lin FJ, Awumey EM, Kolodzeski T, Hall DJ, Tuan RS. Estrogenic endocrine disruptive components interfere with calcium handling and differentiation of human trophoblast cells. *J Cell Biochem* 2003; 89: 755 – 70.

327 Venners SA, Korrick S, Xu X, Chen C, Guang W, Huang A, et al. Preconception serum DDT and pregnancy loss: a prospective study using a biomarker of pregnancy. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 709 – 16.

328 Longnecker MP, Klebanoff MA, Zhou H, Brock JW. Association between maternal serum concentration of the DDT metabolite DDE and preterm and small-for-gestational-age babies at birth. *Lancet* 2001; 358: 110 – 4.

329 Derfoul A, Lin FJ, Awumey EM, Kolodzeski T, Hall DJ, Tuan RS. Estrogenic endocrine disruptive components interfere with calcium handling and differentiation of human trophoblast cells. *J Cell Biochem* 2003; 89: 755 – 70.

330 Richard S, Moslemi S, Sipahutar H, Benachour N, Seralini GE. Differential effects of glyphosate and roundup on human placental cells and aromatase. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 716 – 20.

331 Nikaïdo Y, Yoshizawa K, Danbara N, Tsujita-Kyutoku M, Yuri T, Uehara N, et al. Effects of maternal xenoestrogen exposure on development of the reproductive tract and mammary gland in female CD-1 mouse offspring. *Reprod Toxicol* 2004; 18: 803 – 11.

332 Jefferson WN, Padilla-Banks E, Newbold R. Disruption of the female reproductive system by the phytoestrogen genistein. *Reprod Toxicol* 2007; 23: 308 – 316.

333 Markey CM, Coombs MA, Sonnenschein C, Soto AM. Mammalian development in a changing environment: exposure to endocrine disruptors reveals the developmental plasticity of steroid-hormone target organs. *Evolution and Development* 2003; 5: 67 – 75.

334 Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, King JC, Soto AM. Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of xestrous cyclicity, and plasma LH levels. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 675 – 680.

335 Ouyang F, Perry MJ, Venners SA, Chen C, Wang B, Yang F et al. Serum DDT, age at menarche, and abnormal menstrual cycle length. *Occup Environ Med* 2005; 62: 878 – 4.

336 Axmon A, Rylander L, Stromberg U, Hagmar L. Altered menstrual cycles in women with a high dietary intake of persistent organochlorine compounds. *Chemosphere* 2004; 56: 813 – 9.

337 Farr SL, Cooper GS, Cai J, Savitz DA, Sandler DP. Pesticide use and menstrual cycle characteristics among premenopausal women in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 1194 – 204.

338 Titus-Ernstoff L, Troisi R, Hatch EE, Wise LA, Palmer J, Hyer M, et al. Menstrual and reproductive characteristics of women whose mothers were exposed in utero to diethylstilbestrol (DES). *Int J Epidemiol* 2006; 35 (4): 868 – 70.

339 Chao HR, Wang SL, Lin LY, Lee WJ, Papke O. Placental transfer of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls in Taiwanese mothers in relation to menstrual cycle characteristics. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: 259 – 65.

340 Cooper GS, Klebanoff MA, Promislow J, Brock JW, Longnecker MP. Polychlorinated biphenyls and menstrual cycle characteristics. *Epidemiology* 2005; 16: 191 – 200.

341 Yang CY, Yu ML, Guo HR, Lai TJ, Hsu CC, Lambert G, et al. The endocrine and reproductive function of the female Yucheng adolescents prenatally exposed to PCBs/PCDFs. *Chemosphere* 2005; 61: 355 – 60.

342 Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum Reprod* 2002; 17: 2839 – 41.

343 Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocr J* 2004; 51: 165 – 9.

344 Kipp JL, Kilen SM, Bristol-Gould S, Woodruff TK, Mayo KE. Neonatal exposure to estrogens suppresses activin expression and signaling in the mouse ovary. *Endocrinology* 2007; 148: 1968 – 1976.

345 Jefferson WN, Padilla-Banks E, Newbold RR. Adverse effects on female development and reproduction in CD-1 mice following neonatal exposure to the phytoestrogen genistein at environmentally relevant doses. *Biol Reprod* 2005; 73: 798 – 806.

346 Kays J. For the good of gators and humankind. *HHMI Bulletin* 2007; 20 (2): 26 – 31.

347 Cook JD, Davis BJ, Cai SL, Barrett JC, Conti CJ, Walker CL. Interaction between genetic susceptibility and early-life environmental exposure determines tumor-suppressor-gene penetrance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 8644 – 9.

348 Cook JD, Davis BJ, Goewey JA, Berry TD, Walker CL. Identification of a sensitive period for developmental programming that increases risk for uterine leiomyoma in Eker rats. *Reprod Sci* 2007; 14: 121 – 36.

349 Newbold RR, Moore AB, Dixon D. Characterization of uterine leiomyomas in CD-1 mice following developmental exposure to diethylstilbestrol (DES). *Toxicol Pathol* 2002; 30: 611 – 6.

350 Baird R, Newbold R. Prenatal diethylstilbestrol (DES) exposure is associated with uterine leiomyoma development. *Reprod Toxicol* 2005; 20: 81 – 84.

351 Hodges LC, Hunter DS, Bergerson JS, Fuchs Young R, Walker CL. An in vivo/in vitro model to assess endocrine disrupting activity of xenoestrogens in uterine leiomyoma. *Ann NY Acad Sci* 2001; 948: 100 – 11.

352 Wise LA, Palmer JR, Rowlings K, Kaufman RH, Herbst AL, Noller KL, et al. Risk of benign gynecologic tumors in relation to prenatal diethylstilbestrol exposure. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 167 – 73.

353 Newbold RR, Jefferson WN, PadillaBanks E. Longterm adverse effects of neonatal exposure to Bisphenol A on the marine female reproductive tract. *Reprod Toxicol* 2007; 24 (2): 253 – 8.

354 Kunar RV, Ramakrishna O, Sreeraman PK. Leiomyoma uteri in a bitch. *Can Vet J* 1995; 36: 185.

355 Backlin BM, Eriksson L, Olovsson M. Histology of uterine leiomyoma and occurrence in relation to reproductive activity in the Baltic gray seal (*Halichoerus grypus*). *Vet Pathol* 2003; 40: 175 – 80.

356 Shi YL, Luo XZ, Zhu XY, Hua KQ, Zhu Y, Li DJ. Effects of combined 17betaestradiol with TCDD on secretion of chemokine IL8 and expression of its receptor CXCR1 in endometriotric focusassociated cells in coculture. *Hum Reprod* 2006; 21: 870 – 9.

357 Rier SE. The potential role of exposure to environmental toxicants in the pathophysiology of endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2002; 955: 201 – 12; discussion 30 – 2, 396 – 406.

358 Rier SE, Turner WE, Martin DC, Morris R, Lucier GW, Clark GC. Serum levels of TCDD and dioxin-like chemicals in Rhesus monkeys chronically exposed to dioxin: correlation of increased serum PCB levels with endometriosis. *Toxicol Sci* 2001; 59: 147 – 59.

359 Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP, Becker JL. Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol* 1993; 21: 433 – 41.

360 Cummings AM, Metcalf JL, Birbaum L. Promotion of endometriosis by 2,3,7,8 tetrachlorodibenzo p dioxin in rats and mice: timedose dependence and species comparison. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 138: 131 9.

361 Birbaum LS, Cummings AM. Dioxins and endometriosis: a plausible hypothesis. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 15 – 21.

362 Yang JZ, Agarwal SK, Foster WG. Subchronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin modulates the pathophysiology of endometriosis in the cynomolgus monkey. *Toxicol Sci* 2000; 56: 374 – 81.

363 Mayani A, Barel S, Soback S, Almagor M. Dioxin concentrations in women with endometriosis. *Hum Reprod* 1997; 12: 373 – 5.

- 364 Heilier JF, Nackers F, Verougstraete V, Tonglet R, Lison D, Donnez J. Increased dioxin-like compounds in the serum of women with peritoneal endometriosis and deep endometriotic (adenomyotic) nodules. *Fertil Steril* 2005; 84: 305 – 12.
- 365 Porpora MG, Ingelido AM, di Domenico A, Ferro A, Crobu M, Pallante D, et al. Increased levels of polychlorobiphenyls in Italian women with endometriosis. *Chemosphere* 2006; 63: 1361 – 7.
- 366 Hoffman CS, Small CM, Blanck HM, Tolbert P, Rubin C, Marcus M. Endometriosis among women exposed to polybrominated biphenyls. *Ann Epidemiol* 2007; 17: 503 – 10.
- 367 Sharara FI, Seifer DB, Flaws JA. Environmental toxicants and female reproduction. *Fertil Steril* 1998; 70: 613 – 22.
- 368 Buck Louis GM, Weinter JM, Whitcomb BW, Sperrazza R, Schisterman EF, Lobbell DT, et al. Environmental polychlorinated biphenyl exposure and risk of endometriosis. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60: 243 – 4.
- 369 Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, Samuels S, Vercellini P, Olive D, et al. Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 629 – 34.
- 370 Reddy BS, Rozati R, Reddy S, Kodampur S, Reddy P, Reddy R. High plasma concentrations of polychlorinated biphenyls and phthalate esters in women with endometriosis: a prospective case control study. *Fertil Steril* 2006; 85: 775 – 9.
- 371 Quaranta MG, Porpora MG, Mattioli B, Giordani L, Libri I, Ingelido AM, et al. Impaired NK cell-mediated, cytotoxic activity and cytokine production in patients with endometriosis: a possible role for PCBs and DDE. *Life Sci* 2006; 79: 491 – 8.
- 372 Cummings AM, Hedge JM, Birnbaum LS. Effect of prenatal exposure to TCDD on the promotion of endometriotic lesion growth by TCDD in adult female rats and mice. *Toxicol Sci* 1999; 52: 45 – 9.
- 373 Cobellis L, Latini G, De Felice C, Razzi S, Paris I, Ruggieri F, et al. High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2003; 18: 1512 – 5.
- 374 Reddy BS, Rozati R, Reddy BV, Raman NV. Association of phthalate esters with endometriosis in Indian women. *BJOG* 2006; 113: 515 – 20.
- 375 Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Michels KB, Hunter DJ. In utero exposures and the incidence of endometriosis. *Fertil Steril* 2004; 82: 1501 – 8.
- 376 Rayner JL, Enoch RR, Fenton SE. Adverse effects of prenatal exposure to atrazine during a critical period of mammary gland growth. *Toxicol Sci* 2005; 87: 255 – 66.
- 377 Enoch RR, Stanko JP, Greiner SN, Youngblood GL, Rayner JL, Fenton SE. Mammary gland development as a sensitive end point after acute prenatal exposure to an atrazine metabolite mixture in female Long-Evans rats. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 541 – 7.
- 378 Rogan WJ, Gladen BC, McKinney JD, Carreras N, Hardy P, Thullen J, et al. Polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyldichloroethene (DDE) in human milk: effects on growth, morbidity, and duration of lactation. *Am J Public Health* 1987; 77: 1294 – 7.
- 379 Gladen BC, Rogan WJ. DDE and shortened duration of lactation in a northern Mexican town. *Am J Public Health* 1995; 85: 504 8.
- 380 Karmaus W, Davis S, Fussman C, Brooks K. Maternal concentration of dichlorodiphenyl dichloroethylene (DDE) and initiation and duration of breast feeding. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2005; 19: 388 – 98.
- 381 Vandenberg LN, Maffini MV, Wadia PR, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Exposure to environmentally relevant doses of the xenoestrogen Bisphenol A alters development of the fetal mouse mammary gland. *Endocrinology* 2007; 148: 116 – 27.
- 382 Murray TJ, Maffini MV, Ucci AA, Sonnenschein C, Soto AM. Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma insitu following fetal Bisphenol A exposure. *Reprod Toxicol* 2007; 23: 383 – 90.
- 383 Durando M, Kass L, Piva J, Sonnenschein C, Soto AM, Luque EH, et al. Prenatal Bisphenol A exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in Wistar rats. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 80 – 6.
- 384 Markey CM, Luque EH, Munoz De Toro M, Sonnenschein C, Soto AM. In utero exposure to Bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. *Biol Reprod* 2001; 65: 1215 – 23.
- 385 Martin LJ, Boyd NF. Mammographic density. Potential mechanisms of breast cancer risk associated with mammographic density: hypotheses based on epidemiological evidence. *Breast Cancer Res* 2008; 10: 201.
- 386 Munoz de Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C, et al. Perinatal exposure to Bisphenol A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology* 2005; 146: 4138 – 47.
- 387 Wadia PR, Vandenberg LN, Schaeberle CM, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Perinatal Bisphenol A exposure increases estrogen sensitivity of the mammary gland in diverse mouse strains. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 592 – 8.
- 388 Lee PN, Hamling J. Environmental tobacco smoke exposure and risk of breast cancer in nonsmoking women: A review with metaanalyses. *Inhalation Toxicology* 2006; 18: 1053 – 70.
- 389 Reynolds P, Hurlley S, Goldberg DE, Anton-Culver H, Bernstein L, Deapen D, et al. Active smoking, household passive smoking and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. *Journal of the National Cancer Institute* 2004; 96: 29 – 37.
- 390 Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M. Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer. *Lancet* 2002; 360: 1033 – 4.
- 391 Calle EE, Miracle Mc Mahill HL, Thun MJ, Heath CW Jr. Cigarette smoking and risk of fatal breast cancer. *Am J Epidemiol* 1994; 139 (10): 1001 – 7.
- 392 Marcus PM, Newman B, Millikan RC, Moorman PG, Baird DD, Qaqish B. The associations of adolescent cigarette smoking, alcoholic beverage consumption, environmental tobacco smoke, and ionizing radiation with subsequent breast cancer risk (United States). *Cancer Causes and Control* 2000; 11 (3): 271 – 278.
- 393 Johnson KC, Hu J, Mao Y. Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994 – 1997, The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. *Cancer Causes and Control* 2000; 11: 211 – 221.
- 394 Gram IT, Braaten T, Terry PD, Sasco AJ, Adami HO, Lund EE, Weiderpass E. Breast cancer among women who started smoking as teenagers. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2005; 14: 61 – 66.
- 395 Giusti RM, Iwamoto K, Hatch EE. Diethylstilbestrol revisited: a review of the longterm health effects. *Ann Intern Med* 1995; 122: 778 – 88.
- 396 Palmer JR, Wise LA, Hatch EE, Troisi R, Titus-Ernstoff L, Strohsnitter W, et al. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1509 – 14.
- 397 Troisi R, Hatch EE, Titus-Ernstoff L, Hyer M, Palmer JR, Robboy SJ, et al. Cancer risk in women prenatally exposed to diethylstilbestrol. *Int J Cancer* 2007; 121: 356 – 60.
- 398 Boylan ES, Calhoun RE. Prenatal exposure to diethylstilbestrol: ovarian-independent growth of mammary tumors induced by 7,12 dimethylbenz[a]anthracene. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 649 – 52.
- 399 Cohn BA, Wolff MS, Cirillo PM, Sholtz RI. DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 1406 – 14.
- 400 Safe S, Papineni S. The role of xenoestrogenic compounds in the development of breast cancer. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27: 447 – 54.
- 401 McElroy JA, Gangnon RE, Newcomb PA, Kanarek MS, Anderson HA, Brook JV, et al. Risk of breast cancer for women living in rural areas from adult exposure to atrazine from well water in Wisconsin. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2007; 17: 207 – 14.
- 402 Informationsportal unter www.reach-info.de des Umweltbundesamtes, Broschüre des BfR: „REACH: Die neue Chemikalienpolitik in Europa“, 2007, European Commission, Environment Directorate General, „REACH in brief“, 2007.
- 403 Kurzrezension: <http://www.akse.de/de/Rezension%20Bedrohte%20Zukunft.pdf>