

Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung GmbH – UFZ  
Permoserstr. 15 • 04318 Leipzig

Deutscher Bundestag  
Ausschuss für Umwelt, Naturschutz und  
nukleare Sicherheit  
Silvia Kotting-Uhl, MdB  
Platz der Republik 1, 11011 Berlin

**Deutscher Bundestag**  
Ausschuss für Umwelt, Naturschutz  
und nukleare Sicherheit

Ausschussdrucksache  
**19816)349-G**

öAn am 17.06.20

15.06.2020

Prof. Dr. Gerrit Schüürmann  
Departmentleiter  
Ökologische Chemie  
Tel. 0341-235-1262  
Fax 0341-235-45-1262  
Email gerrit.schuermann@ufz.de

Leipzig, 14.6.2020

Per Email an:

umweltausschuss@bundestag.de

## Internet-öffentliche Anhörung 17.6.2020, Antrag Drs. 19/14831

### Stellungnahme

Endokrine Fremdstoffe können über zahlreiche Wege den körpereigenen Hormon-Stoffwechsel beeinflussen. Dies betrifft sowohl verschiedene Angriffspunkte (molekulare Primäreignisse) als auch unterschiedliche Mechanismen. Letztere beinhalten neben einem direkten Einfluss auf Hormonsystem-Komponenten (Rezeptoren, Enzyme) und -Prozesse (Hormon-Synthese, -Transport, -Umbau) auch indirekte Effekte durch Beeinflussung anderer körpereigener Komponenten, welche ihrerseits mit dem Hormonsystem im Regulationszusammenhang stehen.

Zur Früherkennung (Screening) endokriner Fremdstoffe sind In-vitro-Methoden verfügbar. Diese betreffen typischerweise die Rezeptorbindung oder Enzymhemmung und damit zusammenhängende Hormon-Prozesse ohne explizite Erfassung indirekter Effekte (cross-talk). Für die Bewertung endokriner Schädwirkungen ist ein Zusammenhang zwischen festgestelltem Effekt und zugrundeliegendem Mechanismus wichtig. Dies wird deutlich am Beispiel einer endokrinen Wirkung erst bei zytotoxischen Konzentrationen und damit als Folge zellweiter Toxizität (und nicht einer subletal endokrinen Störung).

Nach §57(f) der REACH-Verordnung können Verdachtsstoffe endokriner Wirkung als SVHC-Stoffe (substance of very high concern, §59 und Anhang XV) über eine Kandidatenliste im Rahmen von Einzelfall-Prüfungen gemäß §§58-59 in den Anhang IV der zulassungspflichtigen Stoffe aufgenommen werden. Dieses Verfahren ist bisher sehr zeitaufwendig. Für die Stoffbewertung gilt dabei der in §44(1) dargelegte Grundsatz eines risikoorientierten Konzeptes. Danach ergibt sich die Schadenswahrscheinlichkeit aus einer Gegenüberstellung von stofflicher Exposition (Vorkommen) und Wirkung, was für ganz unterschiedliche Effekte und Expositionsszenarien anwendbar ist.

§44(1a) verweist explizit auf die „strukturelle Ähnlichkeit“ (chemische Gruppierung) als Bewertungsmöglichkeit. Diese und weitere Nicht-Test-Methoden (z.B. Read-across: Quer-Lesen, QSAR: quantitative/qualitative Struktur-Aktivitäts-Beziehung) sind in den REACH-Leitfäden konkretisiert.

Allgemein betrifft die Chemikalienregulierung neben der menschlichen Gesundheit auch den Schutz der Umwelt und damit die dortige Exposition sowie Schädwirkungspotentiale für Pflanzen und Tiere.

Für eine effizientere Erfassung der Exposition und Wirkung endokriner SVHC-Stoffe auf Mensch und Umwelt als Grundlage für die Regulation sind folgende Optionen denkbar:

Helmholtz-Zentrum für  
Umweltforschung GmbH – UFZ

Sitz der Gesellschaft: Leipzig

Permoserstr. 15, 04318 Leipzig  
oder  
PF 500136, 04301 Leipzig  
Tel +49 341 235-0

info@ufz.de  
www.ufz.de

Registergericht: Amtsgericht Leipzig  
Handelsregister Nr. B 4703

Vorsitzende des Aufsichtsrats:  
MinDirig'in Oda Keppeler

Wissenschaftlicher Geschäftsführer:  
Prof. Dr. Georg Teutsch

Administrative Geschäftsführerin:  
Dr. Sabine König

Bankverbindung:  
HypoVereinsbank Leipzig  
IBAN: DE12860200865080186136  
BIC: HYVEDEMM495

Steuer-Nr.: 232/124/00416  
UST-Ident-Nr.: DE 141 507 065



### 1) Hochdurchsatz-Verfahren für In-vitro-Screening.

Eine aktuelle Studie<sup>1</sup> zu möglichen Liganden des Schilddrüsenhormon-Rezeptors TR mit Hilfe eines In-vitro-Batterie-Hochdurchsatz-Screenings (HTS) zeigte, dass aus der sehr umfangreichen Tox21-Verdachtsliste nur wenige Fremdstoffe tatsächlich direkte TR-Liganden sind. Damit ist der TR offenbar strukturellchemisch viel weniger flexibel als bisher angenommen. Stattdessen wirken zahlreiche Verdachtsstoffe indirekt über den Retinoid-X-Rezeptor RXR (cross-talk). Nach dieser Studie sind BPA (Bisphenol-A) und BPA-Analoga erst bei zytotoxischen Konzentrationen TR-antagonistisch und damit keine potenten TR-Liganden.

### 2) Bioassay-Analytik von Gewässerproben.

Rückstände von Arzneimitteln und anderen bioaktiven Substanzen werden durch unzureichend wirksame Kläranlagen in Gewässer eingetragen. Im Gegensatz zur WRRL-Liste prioritärer Stoffe enthält die EU WATCH LIST einige Pharmaka, z.B. den Antibabypillen-Wirkstoff EE2 (17 $\alpha$ -Ethinylestradiol) als Agonisten des Estrogen-Rezeptors ER. Neben einer auf bestimmte Stoffe begrenzten chemischen Analytik bieten sich In-vitro-Batterien zum HTS endokriner Schadwirkungspotentiale an, da letztere mit Standard-Toxizitätstests nicht erfasst werden.

### 3) Gewässer-Monitoring mit Passivsammlern.

Die zeitintegrierende Passiv-Sammlung (Anreicherung) chemischer Fremdstoffe<sup>2</sup> stellt nach geeigneter Kalibrierung eine zeit- und kostengünstige Alternative zu Schöpfproben dar mit anschließenden Optionen der chemischen und biologischen Analytik (Bioassays).

### 4) Einbeziehung von Transformationsprodukten.

Aus Arzneimitteln und anderen bioaktiven Stoffen können z.B. durch Hydrolyse Transformationsprodukte entstehen.<sup>3</sup> Diese sind nicht Bestandteil bisheriger Stofflisten zum Gewässermonitoring, könnten aber mit entsprechend erweiterter Analytik (Target und Non-Target) und einem Bioassay-Screening erfasst werden. Zur Stoffabbau-Prognose sind Screening-Methoden<sup>4</sup> vorhanden, mit denen auch Daten für die Entwicklung eines adäquaten In-silico-Screenings generiert werden können. Zudem ermöglichen computerchemische Methoden die Ableitung und Anwendung stoffgruppenspezifischer Regeln zur mikrobiellen Stoffabbau-Katalyse.<sup>5</sup> Schließlich können in vivo vorkommende Metabolite (Biotransformationsprodukte) endokriner Fremdstoffe durch geeignete In-vitro-Enzymassays erfasst werden, womit auch Daten zur Ableitung entsprechender In-silico-Biotransformationsregeln entstehen.

### 5) In-silico-Screening der Fremdstoff-Rezeptor-Bindung.

Die Computerchemie liefert zu In-vitro-Ergebnissen komplementäre Informationen. Dies betrifft insbesondere die Ableitung receptorspezifischer Bindungsprofile (Rezeptor-Liganden-Docking), was eine In-silico-Vorhersage entsprechender Wirkpotentiale für Verdachtsstoffe ermöglicht.<sup>6</sup> Für BPA-Substitute ergaben sich damit schon vor Jahren mechanistisch fundierte Hinweise für BPA-ähnliche endokrine Wirkpotentiale.<sup>6</sup> In diesem Fall hätte schon die offensichtliche Strukturähnlichkeit (§44(1) REACH und zugehörige REACH-Leitfäden) mit dem bekannt wirkrelevanten OH-Gruppen-Abstand (berechnet um 9.5 Å) einen entsprechenden Schluss ermöglicht. Inzwischen liegen zu bisherigen BPA-Substituten umfangreiche In-vitro- und In-silico-Belege für zahlreiche endokrine Schadwirkungspotentiale vor.<sup>7-9</sup>

### 6) Computerchemische Enzymkatalyse und Enzymhemmung.

Auch hier ergibt die Computerchemie zu In-vitro-Ergebnissen komplementäre Informationen. Dies betrifft sowohl die Enzymkatalyse des Abbaus endokriner Fremdstoffe<sup>10</sup> als auch Stoff-Angriffe auf Hormonsystem-Enzyme. Damit können verallgemeinerungsfähige Stoffgruppen-Wirkprofile erkannt (§44(1)) und für ein mechanistisch basiertes Screening genutzt werden.

### 7) Einbeziehung von Kombinationseffekten.

Auch wenn eine frühere Studie zum Synergismus endokriner Pestizide als nicht reproduzierbar zurückgezogen worden war,<sup>11</sup> gibt es inzwischen Belege für endokrine Synergismen in Chemikalien-Mischungen wie beim Beispiel des Xeno-Estrogens EE2 mit dem Organochlor-Pestizid TNC (*trans*-Nonachlor).<sup>12</sup> Letzteres zeigt, dass (i) auf Einzelstoff-Konzentrationen basierende Wirkschwellen unzureichend sein können, dass (ii) Hormon-Präparate zum endokrinen Fremdstoff-Risiko für Mensch und Umwelt ggf. sogar erheblich beitragen, und dass (iii) die Umwelt-Exposition von Hormon-Präparaten für Konzepte zum Schutz der Biodiversität (REACH, UN-Nachhaltigkeitsziele) relevant ist. Bei EE2 reicht schon alleine die in Oberflächenwässern vorhandene Konzentration zur Verweiblichung männlicher Amphibien.<sup>13</sup> Zudem können auch Naturstoffe zum endokrinen Risiko beitragen: Das BPA-Substitut Bisphenol-F

(BPF) ist in weißem Pfeffer in Konzentrationen bis etwa 8 mg/kg nachgewiesen worden.<sup>14</sup> Die damit einhergehende BPF-Aufnahme bleibt allerdings auch bei hohem Senf-Verzehr (4 g pro Tag) etwa einen Faktor 10 unterhalb der für BPA tolerierbaren täglichen Aufnahme (t-TDI) von 4 µg/kg Körpergewicht und Tag.<sup>15</sup> Diese Beispiele verdeutlichen die Relevanz humaner Lebensstil-Faktoren bei der Beurteilung der Gesamt-Exposition und -Wirkung endokriner Fremdstoffe für Mensch und Umwelt.

### 8) Molekularbiologische Kausalanalyse endokriner Schädigung.

Während In-vitro- und In-silico-Methoden ein priorisierendes Screening ermöglichen und damit als HTS auch für umfangreiche Stofflisten anwendbar sind, erfordert die Identifizierung indirekter Störungen der Hormonstoffwechsel-Regulierung (cross-talk) bisher i.a. einen physiologischen In-vivo-Kontext. Das innere Exposom (Gesamtheit der Exposition im Organismus) bietet zusammen mit dem AOP-Konzept (adverse outcome pathway, Schädigungspfad) die Chance, durch Charakterisierung von Proteom, Transkriptom, Metabolom und Adduktom in Zellen und Geweben die Angriffspunkte und Schlüsselereignisse auch indirekter Effekte zu erfassen.<sup>16</sup> Damit werden insbesondere verallgemeinerungsfähige Kausalzusammenhänge zugänglich.

### 9) Extrapolation zwischen endokrinen Human- und Tier-Effekten.

Während In-vitro- und In-silico-Methoden ein priorisierendes Screening ermöglichen und damit in geeigneten HTS-Versionen auch für umfangreiche Stofflisten anwendbar sind, erfolgt nach positivem Screening eine In-vivo-Bewertung mit Vertebraten. Hier erscheinen signifikante Reduktionen des Testaufwandes möglich durch eine mechanismen-basierte Extrapolation zwischen Vertebraten-Tests der Human- und Ökotoxikologie.<sup>17</sup> Damit wird zugleich die mechanistische Kenntnis als Basis für verallgemeinernde Schlussfolgerungen gestärkt, was auch im Hinblick auf bessere Stoff-Stoff-Extrapolationen (Gruppierung, Quer-Lesen) gilt.

### 10) Integriertes Test- und Bewertungssystem.

Die systematische Zusammenführung unterschiedlicher In-vitro- und In-silico-Ergebnisse sowie von molekularbiologischen AOP-Befunden zu einem konsistenten Gesamt-Ergebnis erfordert ein Entscheidungs-Regelwerk, welches auch die methodenspezifischen Unsicherheiten einbezieht. Im EU-Kontext steht hierfür der Begriff IATA (Integrated Approaches to Testing and Assessment). Für die prädiktive Bewertung estrogener Fremdstoffe (Bindung an ER-Rezeptor) liegt eine IATA-HTS-Fallstudie vor.<sup>18</sup> Die IATA-Weiterentwicklung zur Früherkennung einer großen Zahl endokriner Wirkpotentiale von chemischen Fremdstoffen erscheint aussichtsreich.



Gerrit Schüürmann

Leiter des UFZ-Departments Ökologische Chemie, Leipzig  
Professor für Theoretische und Ökologische Chemie, Technische Universität Bergakademie Freiberg

### Zitierte Literatur

- [1] Paul-Friedman K, Martin M, Crofton KM, Hsu C-W *et al.* 2019. *Environ. Health Perspect.* **129**: 097009 (9 pp).
- [2] Chepchirchir BS, Paschke A, Schüürmann G 2017. *Sci. Total Environ.* **601-602**: 453-460.
- [3] Hirte K, Seiwert B, Schüürmann G, Reemtsma T 2016. *Water Res.* **88**: 880-888.
- [4] Junker T, Coors A, Schüürmann G 2019. *Int. Environ. Assess. Managem.* **15**: 470-481.
- [5] Zhang S, Adrian L, Schüürmann G 2018. *Environ. Sci. Technol.* **52**: 1834-1843.
- [6] Delfosse V, Grimaldi M, Pons J-L, Boulahtouf A *et al.* 2012. *Proc. Nat. Acad. Sci USA* **37**: 14930-14935.
- [7] Kojima H, Takeuchi S, Sanoh S, Okuda K *et al.* 2019. *Toxicology* **413**: 48-55.
- [8] Grimaldi M, Boulahtouf A, Toporova L, Balaguer P 2019. *Toxicology* **420**: 39-45.
- [9] Piparo EL, Siragusa L, Raymond F, Passeri G, Cruciani G, Schilter B 2020. *ALTEX* **37**: 85-94.
- [10] Zhang Q, Ji S, Chai L, Yang F, Zhao M, Liu W, Schüürmann G, Ji L 2018. *Environ. Sci. Technol.* **52**: 14411-14421.
- [11] McLachlan JA 1997. *Science* **277**: 462-463.
- [12] Delfosse V, Dendele B, Huet T, Grimaldi M, Boulahtouf A *et al.* 2015. *Nat. Commun.* **6**: 8089 (10 pp).
- [13] Tamschick S, Rozenblut-Kościsty B, Ogińska M, Lehmann A *et al.* 2016. *Sci. Rep.* **6**: 23025 (8 pp).
- [14] Zoller O, Brüscheweiler BJ, Magnin R, Reinhard H *et al.* 2016. *Food Addit. Contam. Part A* **33**: 137-146.
- [15] BfR-Stellungnahme 044/2015 „Bisphenol F in Senf: .. unerwünschten Wirkungen .. unwahrscheinlich“ vom 8.6.2015.
- [16] Escher BI, Hackermüller J, Polte T, Scholz S *et al.* 2017. *Environ. Int.* **99**: 97-106.
- [17] Holbech H, Matthiessen P, Hansen M, Schüürmann G *et al.* 2020. *Int. J. Mol. Sci.* **21**: 2954 (18 pp).
- [18] OECD Series on Testing and Assessment No. 309, "Case Study .. Estrogen Receptor ..", Paris 2019, 46 pp.