

biologitema

ØKOTOXIKOLOGI

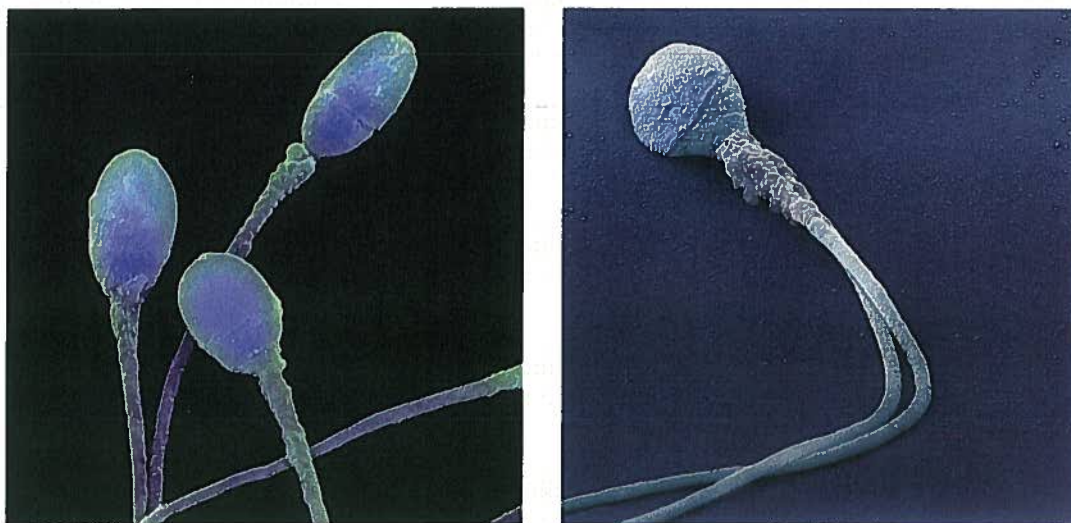
Om PCB, bromerede flammehæmmere og klorerede opløsningsmidler



Carsten Bagge Jensen

nucleus

FRUGTBARHED, KØNSDIFFERENTIERING OG KØNSFORVIRRING



Figur 1. Fotos af normale sædceller og unormal sædcelle.

Hormoner

Nogle menneskeskabte kemiske stoffer ligner dyrs og menneskers hormoner så meget at de kan ændre og forstyrre deres hormonsystem – det *endokrine system*. Disse miljøfremmede stoffer kan hvis de optræder i tilstrækkeligt høje koncentrationer, give både sundheds- og forplantningsproblemer.

De hormonlignende stoffer kan indvirke på det endokrine system på mange måder. For eksempel kan nogle af dem – de østrogenlignende stoffer, som også kaldes miljøøstrogen eller *xenoøstrogen* – efterligne det naturlige østrogen, som er det hormon der bestemmer de feminine køns karakterer. De hormonlignende stoffer kan i nogle tilfælde blokere eller opveje hormonernes virkninger.

For at forstå de hormonlignende stoffers forstyrrende effekter er det nødvendigt at se nærmere på hvordan et hormon normalt virker.

Hormoner er kemiske forbindelser der produceres i kirtler og afgives til blodet. Med blodet føres de rundt i hele organismen for derefter at virke i bestemte væv og celler. Det er typisk for hormoner at de virker som kemiske signaler der hæmmer eller fremmer biologiske processer i kroppen.

De hormondannende eller endokrine kirtler findes forskellige steder i kroppen, se figur 2. Fx producerer hypofysen de overordnede kønshormoner hos både mænd og kvinder, de hedder FSH (Follikel Stimulerende Hormon) og LH (Luteinise-

rende Hormon), og de virker på kønsorganerne hos begge køn. Hos kvinder er de dominerende kvindelige kønshormoner østradiol, østriol og østron – tilsammen kaldet østrogen, de produceres alle i æggestokkene. Hos mænd er det dominerende kønshormon testosteron, også kaldet et androgen, det dannes i testiklerne. Fælles for kønshormonerne hos både kvinder og mænd er at de har afgørende betydning for kønsudvikling og formering.

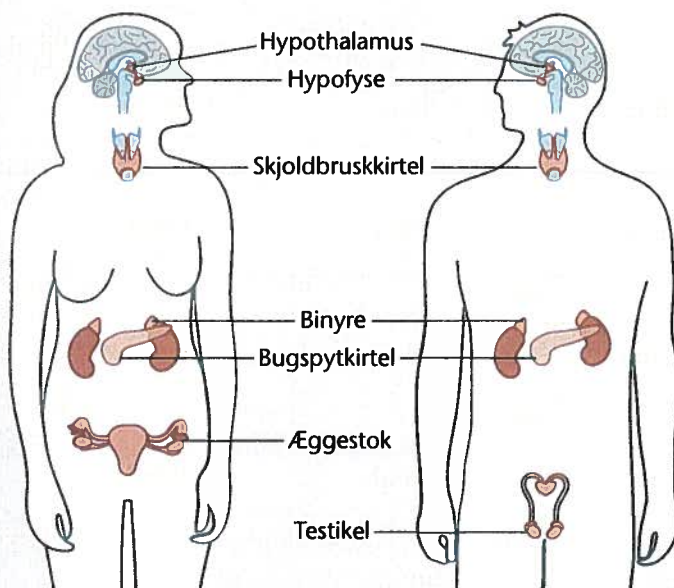
Begge køn danner desuden en smule testosteron i binyrerne, og mænd danner en smule østrogen i testiklerne.

Det er kun de celler som er udrustet med såkaldte receptorer for de pågældende hormoner, som bliver påvirket. Derfor siger man at et hormon virker i kroppen som en nøgle i en lås. Når nøglen (hormonet) passer, bliver låsen (receptoren) aktiveret, og der starter en proces (en kemisk reaktion) i kroppen.

Kønshormoner hører til gruppen af fedtopløselige hormoner. De kaldes også steroidhormoner, se faktaboksen 'Stero-

idfamilien'. En vigtig egenskab ved fedtopløselige hormoner er at de kan trænge gennem en celleds membraner, idet disse består af et dobbeltlag af fedtmolekyler, se figur 4, side 8. Når hormonet kommer frem til de celler det skal påvirke, trænger det igennem celleds membranen og forbinder sig med receptoren som findes i cellens cytoplasma. Hormon-receptorkomplekset trænger derefter ind i cellens kerne hvor det påvirker et eller flere arveanlæg, som styrer dannelsen af et eller flere proteiner i cellen. Som det fremgår af figur 4, side 8, medfører hormonpåvirkningen af DNA i cellekernen at der igangsættes en transkription af mRNA, som igen medfører en syntese af protein. Proteinsyntesen sker i cellens ribosomer. For eksempel har muskelcellerne hos både mænd og kvinder en receptor hvortil det mandlige kønshormon testosteron kobles. Når vi producerer testosteron, eller hvis kroppen tilføres mandligt kønshormon ved doping, sætter testosteron-receptorkomplekset muskelcellerne i gang med at producere muskelprotein.

Figur 2. De endokrine kirtler.



Hormoner produceres og virker i kroppen i meget små koncentrationer. De måles typisk i enheden nanogram/liter dvs. 10^{-9} g/L kropsvæske. Hos både piger og drenge stiger indholdet af det overordnede kønshormon FSH i blodet under puberteten fra ca. 600-700 ng/L til 2500-3000 ng/L, og pigernes indhold af østrogeten østradiol i blodet stiger fra ca. 10 ng/L til 50-60 ng/L i løbet af puberteten. I løbet af menstruationscyklus varierer kvinders østrogenindhold (østradiolindhold) i blodet fra 50-60 ng/L blod umiddelbart efter menstruation til 300-350 ng/L blod ved ægløsningstidspunktet. Da de naturlige hormoner virker i meget lave koncentrationer, betyder det at de miljøfremmede stoffer også kan virke forstyrrende i meget lave koncentrationer. Det kan være yderst problematisk da det er vanskeligt at måle nogle af disse stoffer i så lave koncentrationer.

Hormonforstyrrende stoffer i kroppen

De hormonforstyrrende stoffer er kemisk meget forskellige. Det de har tilfælles, er at de kan bindes til kroppens hormonreceptorer ligesom kroppens egne hormoner. De kan også påvirke dannelse, transport el-

ler udskillelse af kroppens egne hormoner. De hormonale effekter af de hormonforstyrrende stoffer kan inddeles i tre hovedgrupper:

1. De kan efterligne virkningen af et naturligt produceret hormon som østrogen eller testosteron, og derved kan de udløse

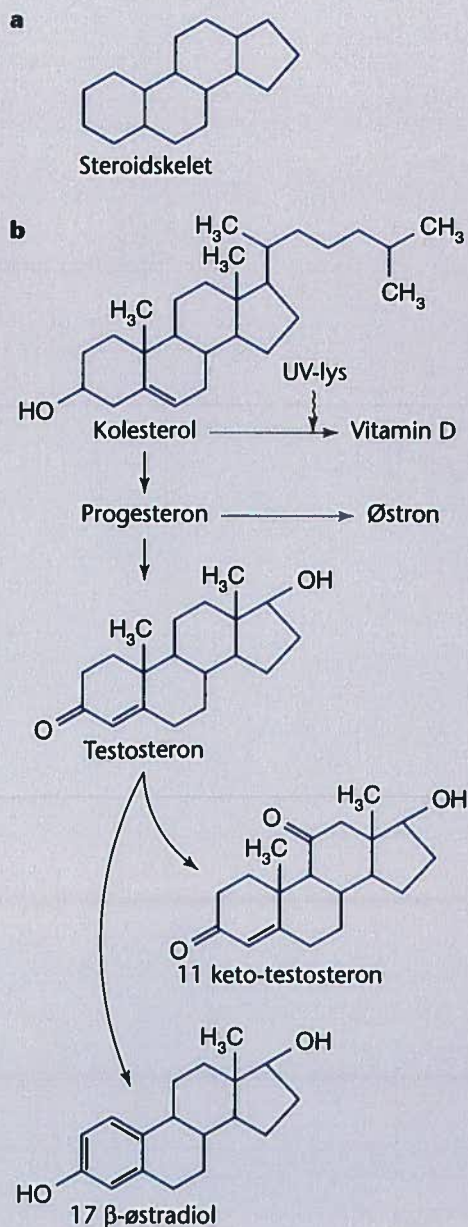
FAKTABOKS

Steroidfamilien

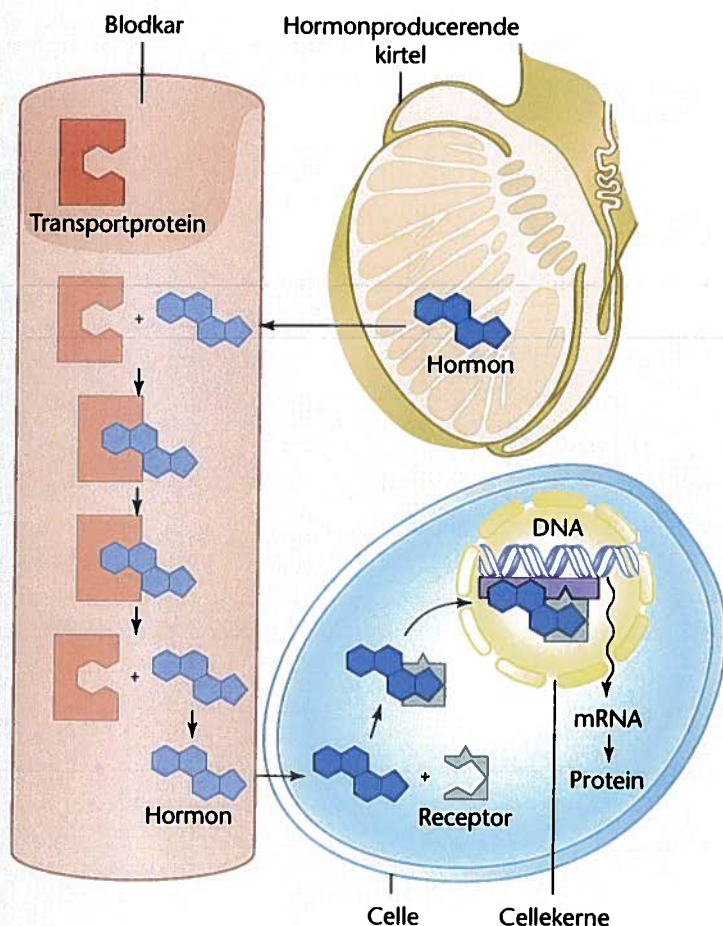
Steroiderne er en gruppe af fedtstoffer som er bygget op over et steroidskelet, se figur 3 a.

Dannelsen af kønshormoner sker ud fra kolesterol, og produktionen foregår i kønskirtlerne, se figur 3 b. Det dominerende hunlige kønshormon hos alle hvirveldyr er 17 β -østradiol, mens det hanlige er testosteron. Hos de fleste fiskearter er 11-keto testosteron det dominerende kønshormon hos hanfisk.

Da det hormonale signalsystem er fælles for alle hvirveldyrene fra fisk til pattedyr, betyder det at det er mere en 500 mio. år gammelt!

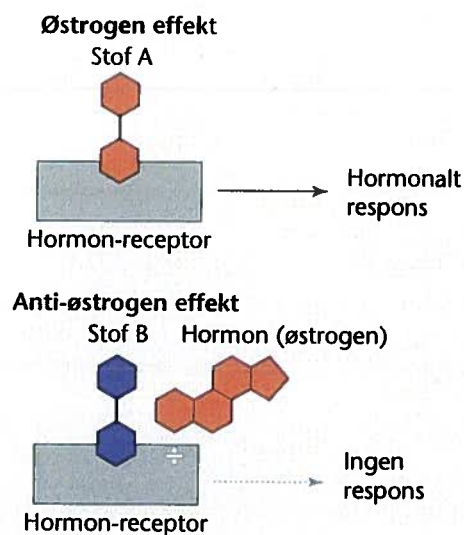


Figur 3. a. Steroidskelet. b. Produktion af kønshormoner og vitamin D ud fra kolesterol.



Figur 4. En skematisk fremstilling af steroidhormonet testosterons virkemåde.

Figur 5. En skematisk fremstilling af kemiske stoffer med østrogen effekt (Stof A) og anti-østrogen effekt (stof B).



tilsvarende reaktioner i kroppen. Stof A i figur 5 er et eksempel på et kemikalie der efterligner det naturlige hormons funktion. Dette kaldes for *agonisme*.

2. De kan blokere receptorerne i de celler der modtager hormonerne og derved forhindre de normale hormoner i at virke. Stof B i figur 5 er et eksempel på et kemikalie der hæmmer det naturlige hormons funktion. Dette kaldes for *antagonisme*.

3. De kan påvirke syntese, transport, omsætning og udskillelse af hormonerne og derved ændre koncentrationen af de naturlige hormoner.

Undersøgelser har vist såvel østrogene som antiøstrogene effekter af forskellige PCB-produkter.

I forsøg med skildpaddeæg har omsætningsproduktet 3',4',5'-triklor-4-bifenylole vist en kraftig evne til at bindes til østrogenreceptoren, se figur 6. Det har bevirket en fuldstændig feminisering af fostre under fosterudviklingen, se også side 32.

Det er enzymer i leveren som omsætter østrogen, og den antiøstrogene effekt af nogle PCB-produkter skyldes nok at de stimulerer produktionen af netop de lever- enzymer, der omsætter østrogen.

PCB har desuden en forstyrrende effekt på skjoldbruskkirtel-hormoners (thyroxins) transport og omsætning. Det kan bl.a. påvirke hjerneudviklingen hos fostre hvis mødre er stærkt belastede med PCB, se side 47.

Hormonlignende stoffer og frugtbarhed

I starten af 1990'erne blev 'Østrogenhypotesen' fremsat. Det er en antagelse om at der er en sammenhæng mellem udsættelse for østrogenlignende stoffer og sundhedseffekter hos mennesket. Hypotesen har bidraget til at hormonforstyrrende stoffer er blevet kædet sammen med uforklar-

lige kønsforandringer hos vilde dyr, fx den amerikanske puma og krokodiller i Apopkasøen i Florida, samt med den lave sædkvalitet hos unge mænd.

I de seneste 10-15 år har der på dansk og internationalt plan været en intensiv forskningsindsats for at undersøge hypotesen. I 1990'erne var der mest fokus på de østrogenlignende stoffer. I de senere år er der kommet mere fokus på de anti-androgene stoffer som modvirker effekten af det mandlige kønshormon testosteron. Desuden på stoffer der påvirker skjoldbruskkirtlen, dvs. PCB og bromerede flammehæmmere.

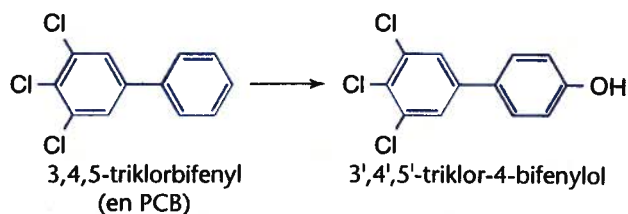
En af samlebetegnelserne som er blevet anvendt for forekomsten af mandlige forplantningsforstyrrelser, er *Testikulært Dysgenese Syndrom*. Det omfatter:

- Faldende sædkvalitet.
- Øget forekomst af kryptorkisme, dvs. at nyfødte drenge testikler endnu ikke er sunket ned i pungen. Dette sker ellers normalt i slutningen af graviditeten.
- Øget forekomst af hypospadi, dvs. at urinrøret udmunder på bagsiden af penis.
- Og den konstaterede forøgede hyppighed i testikelkræft.

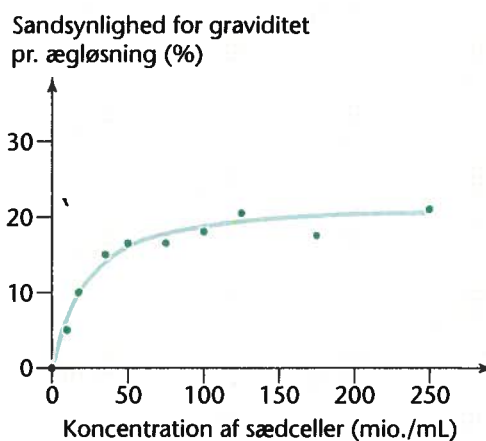
Faldende sædkvalitet

Den mest markante ændring i den mandlige kønsudvikling er den dårlige sædkvalitet hos unge. I 2003-2004 undersøgte forskere på Rigshospitalet danske værnepligtiges sædkvalitet. Undersøgelsen viste at 40% har færre end 40 mio. sædceller pr. mL sæd, og 20% har endda færre end 20 mio. sædceller pr. mL sæd. Det gennemsnitlige antal sædceller hos danske mænd er 50 mio. pr. mL. Til sammenligning har finske værnepligtige 80 mio. sædceller pr. mL sæd.

En undersøgelse har vist at hvis der er over 40 mio. sædceller pr. mL sæd, er der almin-



Figur 6. PCB-forbindelser omsættes i højerestående organismer som padder, krybdyr, fugle og pattedyr til forskellige stoffer, fx 3',4',5'-triklor-4-bifenylol, som har en stor evne til at binde sig til østrogenreceptoren.



Figur 7. Sammenhængen mellem mænds sædcelleanal og fertilitet. Ved et antal under 40 mio. sædceller pr. mL sæd falder sandsynligheden for at opnå graviditet markant.

delig sandsynlighed for at gøre kvinden gravid. Hvis tallet er mellem 38 mio. og 30 mio. sædceller pr. mL sæd, har kvinden svært ved at blive gravid. Hvis sædcelleanallet er under 20 mio. pr. mL, er det meget vanskeligt at gøre hende gravid, se figur 7. Undersøgelsen omfattede 430 par som blev fulgt i en periode over seks menstruationscykluser. De seneste års undersøgelser viser endvidere at sædkvaliteten i Danmark fortsat falder med ca. 2% om året.

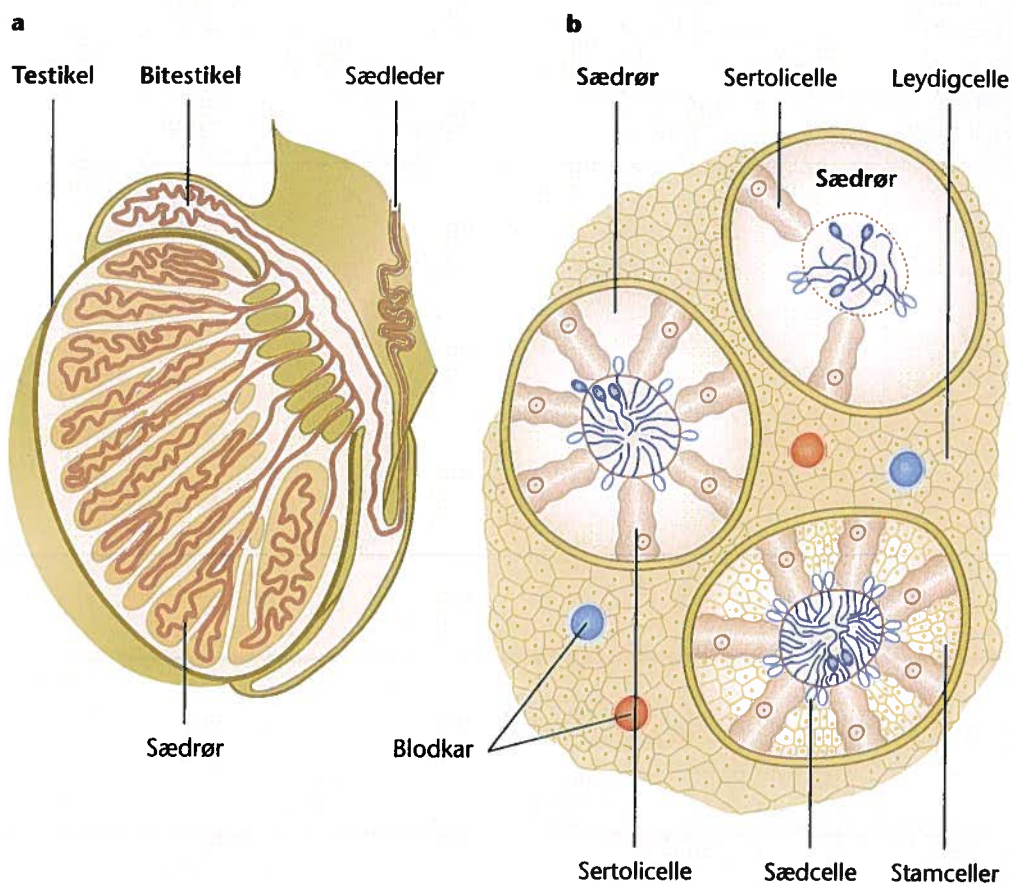
Tilmed ses der ofte unormale sædceller, dvs. misdannelser på sædcellerne i form af fx manglende hale eller dobbelthale, se figur 1, side 5. I undersøgelsen havde 70% af mændene under 9% normale sædceller. Dette skal sammenlignes med at man i en amerikansk undersøgelse har fundet at mænd, der har under 9% normale sædceller, har nedsat frugtbarhed. Hvis sæd-

cellerne er defekte, påvirker dette deres bevægelighed. Sammenholder vi både det lave sædcelleantal og den høje procent med unormale celler, er det i dag kun ca. 10% af de unge danske mænd som har optimal sædkvalitet. Ca. 5% af de unge 19-årige har så dårlig sædkvalitet at det må forventes at de kun kan få børn ved hjælp af mikroinsemination.

Det er i testiklerne at mandens sæd og kønshormoner dannes. Fra puberteten til langt op i alderen producerer de to testikler op til 100 mio. sædceller om dagen. Testiklerne består af et langt rørsystem med i alt 900 meter tætpakket sædrør.

Selve rørene består af forskellige lag med forstadier til færdige sædceller. Overalt i sædrørene finder man *Sertolicellerne* som forsyner sædcellerne med næring og forskellige vækststoffer. Imellem sædrørene finder man de testosteronproducerende *Leydigceller*, se figur 8.

Selve styringen af kønsudvikling og produktion af sædceller sker fra hjernens hypothalamus. Fra hypothalamus siver der signalstoffer ned til hypofysen gennem nogle nerveceller. Disse signalstoffer, der kaldes gonadotropin releasing hormone, GnRH, giver hypofysen besked om at udskille de overordnede kønshor-



Figur 8. Testiklerne består af lange sædrør hvor produktionen af sædceller foregår. Sertolicellerne i sædrørene styrer produktionen af sædceller og forsyner sædcellerne med næring. Leydigcellerne uden for sædrørene producerer testosteron.

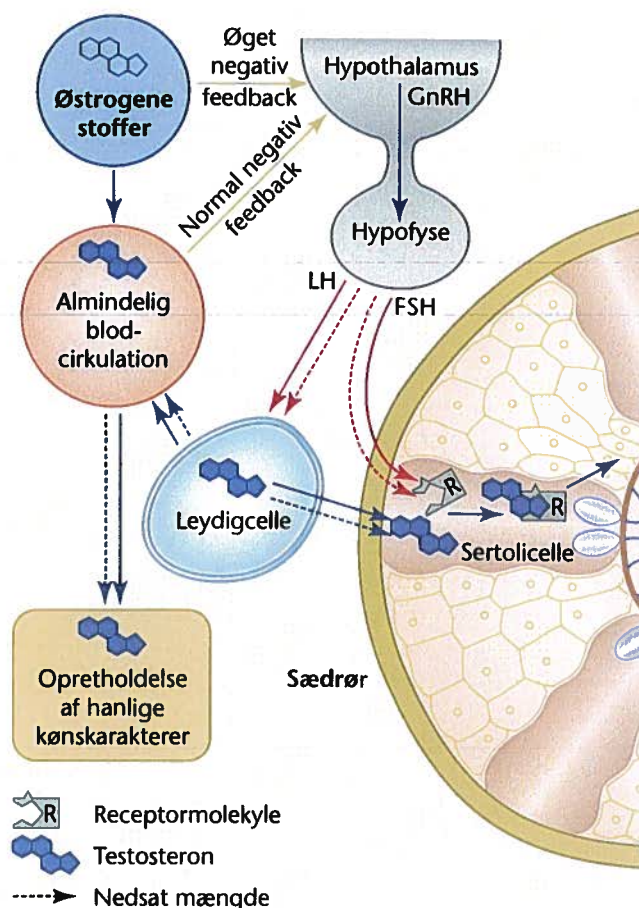
moner LH og FSH til blodbanen. LH giver signal til Leydigcellerne i testiklerne om at producere testosteron, mens FSH bl.a. får Sertolicellerne til at danne receptorer for testosteron. Så snart testosteron binder sig til receptorerne, får det Sertolicellerne til at danne vækststoffer til sædcellernes vækst, se figur 9.

En såkaldt *negativ feedback* sikrer at produktionen af hormoner ikke løber løbsk, se figur 9. Den øgede produktion af testosteron i testiklerne føres via blodet til receptorer i hypothalamus og bevirker at hypofysen dæmper sin produktion af de overordnede kønshormoner FSH og LH. Når produktionen af FSH og LH dæmpes, vil der ligeledes ske en dæmpning af aktiviteten i Sertolicellerne og Leydigcellerne, og produktionen af sædceller og testosteron forbliver på et stabilt og kontrolleret niveau. Hos kvinder giver østrogen negativ feedback på produktion af de overordnede kønshormoner FSH og LH.

Mændene har også en naturlig lav produktion af det kvindelige kønshormon østrogen. De små mængder østrogen har stor betydning for en normal hormonbalance da de har en dæmpende effekt på hypofysen.

Hvis en mand indtager større mængder østrogener og østrogenlignende stoffer, falder hans sædcelleproduktion. De østrogene stoffer binder sig til østrogenreceptorerne i hypothalamus. Derved øger de den negative feedback som testosteron normalt sørger for, med det resultat at koncentrationen af FSH og LH bliver for lav i blodbanen. Dette får Sertoli- og Leydigcellernes aktivitet til at falde, og dermed falder mandens sædcelleproduktion, se figur 9.

Generelt kan faldet i mænds sædkvalitet næppe henføres til østrogene stoffer alene. Men det nøje afstemte hormonsamspil i



Figur 9. Sædcelleproduktionen kontrolleres vha. negativ feedback, hvor testosteron dæmper aktiviteten i hypothalamus og hypofysen. Østrogene stoffer har samme dæmpende effekt som testosteron. Hvis en mand udsættes for dem, bliver produktionen af FSH og LH fra hypofysen for lav, og sædproduktionen falder.

forbindelse med både kønsudviklingen i fostertilstanden og sædproduktionen i voksenalderen gør stofferne til hovedmis-tænkte.

Ud over at forstyrre selve hormonsam-mensætningen kan kemiske stoffer også skade sædcellernes DNA og resultere i forkert udviklede sædceller eller nedsat sædproduktion. Der findes en del un-der søgelser som viser nedsat sædkvalitet blandt mænd der arbejder i et miljø med kemiske stoffer.

Hormonlignende stoffer og kønsdifferentiering

Om barnet bliver en pige eller en dreng bestemmes det øjeblik en sædcelle trænger ind i en ægcelle. Pigerne har kønskromosomerne XX, drengene har XY. Både ægcellen og sædcellen indeholder normalt 22 kromosomer som betegnes autosomer, og et kønskromosom. Det vil sige 23 kromosomer i alt. I ægcellen er

kønskromosomet altid et X-kromosom, mens det i sædcellen kan være enten et X-kromosom eller et Y-kromosom. Dette betyder at hvis den befrugtende sædcelle også indeholder et X, vil det lille barn blive en pige. Hvis den befrugtende sædcelle derimod indeholder et Y-kromosom, bliver det en dreng.

Læs om den normale *kønsdifferentiering* i faktaboksen 'Kønsdifferentiering'.

FAKTABOKS

Kønsdifferentiering

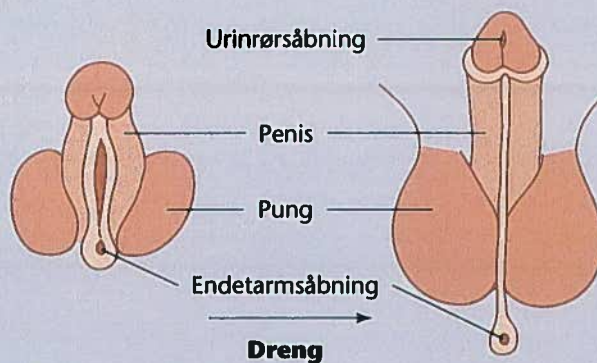
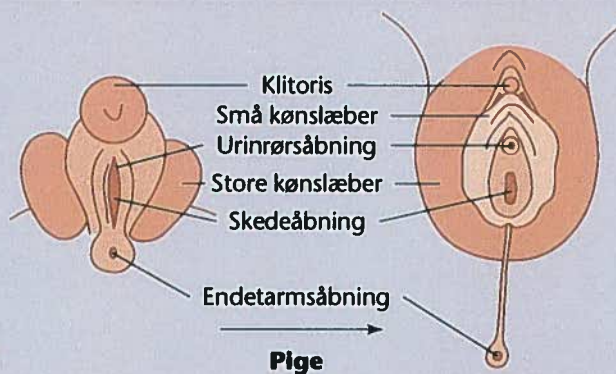
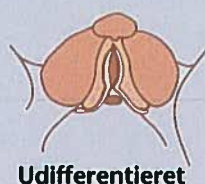
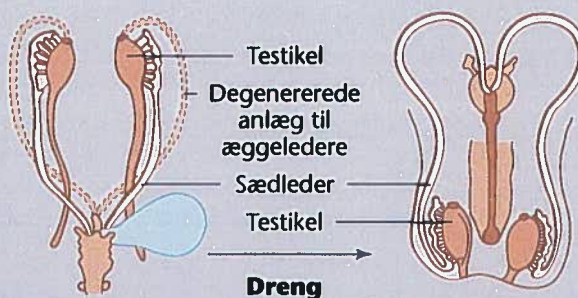
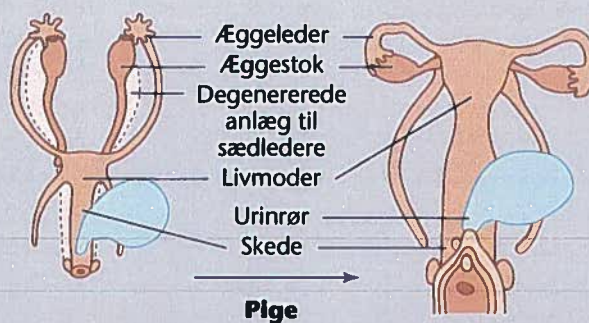
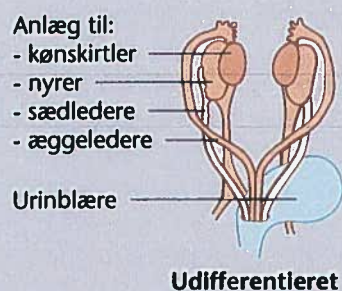
I starten af fosterudviklingen er det umuligt at se om det er et pige- eller et drengefoster. Både de ydre og de indre kønsorganer er ens frem til 6.-7. fosteruge. De primære køns karakterer, dvs. de organer der senere bliver til testikler hos drengen og til æggestokke hos pigen, anlægges i bughulen sammen med anlæg til både sæd- og æggeledere, se figur 10.

Fra 7.-8. fosteruge begynder fosteret at udvikle enten mandlige eller kvindelige karakteristika idet kønsorganerne begynder at blive udviklet. Det er Y-kromosomet med SRY-genet der afgør fosterets videre udvikling. Hvis SRY-genet er til stede, udvikler fosteret sig i hanlig retning, og kønskirtlerne bliver til testikler. Hvis Y-kromosomet mangler, bliver udviklingen hunlig, og fosteret får æggestokke. Hos drengefosteret vil testiklerne begynde en produktion af det mandlige kønshormon testosteron. I løbet af 2.-4. fostermåned vil testosteron bevirke at både ydre og indre kønsorganer udvikles i hanlig retning, dvs. drengefosteret får sædkanaler, btestikler, pung og penis. Hos pigefosteret

vil udviklingen af æggestokke og dermed manglen på testosteron betyde en udvikling i hunlig retning. Dvs. pigefosteret udvikler æggeledere, livmoder, skede, klitoris og kønslæber.

I 10-14 års alderen (puberteten) færdigudvikles kønsorganerne, og pigen eller drengen bliver kønsmoden, dvs. i stand til at få børn. I løbet af puberteten øges produktionen af overordnede kønshormoner i hypofysen hvilket får drengenes testikler til at producere testosteron og pigernes æggestokke til at producere østrogen og progesteron. Det er hjernens hypothalamus der styrer produktionen hypofysens produktion af de overordnede kønshormoner FSH og LH, se side 5 og 11.

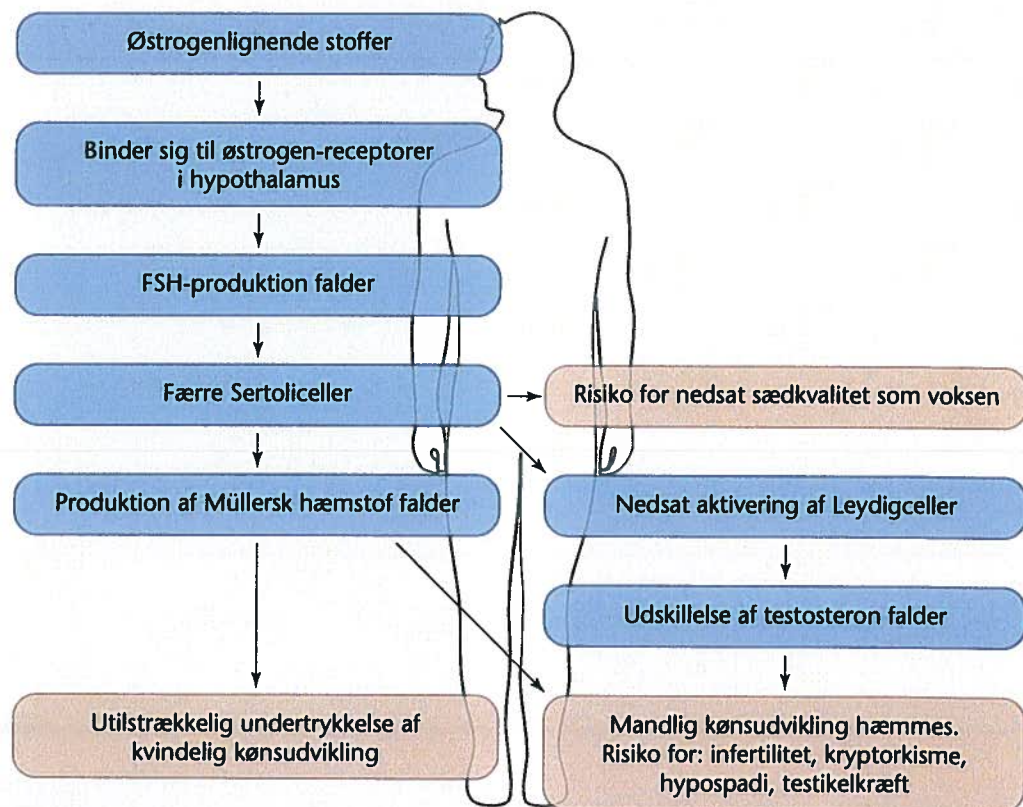
Den stigende produktion af kønshormoner (testosteron hos drengene og østrogen hos pigerne) er bl.a. ansvarlig for udviklingen af de sekundære køns karakterer. Drengene får et dybere stemmeleje, kropsbehåring, skæg, muskeludvikling og en anden fedtfordeling og kropsbygning. Pigerne får bryster, kropsbehåring og en anden fedtfordeling og kropsbygning.



Figur 10. Kønssdifferentiering hos pige- og drengefostre.

Mens fosterets udvikling foregår, er fosteret meget følsomt overfor hormonal påvirkning, både fra moderen og fra de omgivelser moderen færdes i. Forskere frygter især at de kemiske stoffer med østrogen virkning griber uheldigt ind og forstyrrer kønsdifferentieringen under fosterudviklingen. Dette skyldes at de østrogenlignende stoffer ligesom naturligt østrogen kan trænge igennem moderkagen og derved ændre fosterets hormonbalance. Perioden omkring 5.-6. uge i fosterudviklingen er særlig følsom. På dette tidspunkt udvikles det intetkønnede fosters kønskirtler enten til testikler eller æggestokke afhængigt af kønskromosombesætningen i cellerne.

Navnlig drengefostre har vist sig at være følsomme over for de østrogene stoffer på dette tidspunkt, se figur 11. De østrogenlignende stoffer forstyrrer kønsdifferentieringen ved at binde sig til receptorer for østrogen i fosterets hypothalamus. Derved nedsætter hypofysen sin produktion af FSH så væksten af Sertolicellerne hæmmes. Resultatet er en udvikling af færre og mindre aktive Sertoliceller, og det fører senere til nedsat sædcelleproduktion i voksenalderen. Opretholdelsen af et normalt antal Sertoliceller er vigtig fordi de er helt centrale i drengefosterets udvikling. Dels aktiverer de Leydigcellerne som producerer testosteron, og dels udskiller de det Müllerske hæmstof som hæmmer en

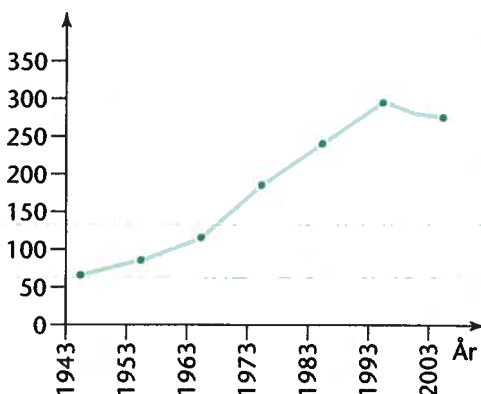


Figur 11. Østrogene stoffers påvirkning af den mandlige kønsudvikling.

kvindelig kønsudvikling. Færre Sertoliceller kan altså betyde nedsat testosteronproduktion, hæmmet mandlig kønsudvikling og nedsat sædkvalitet og sædproduktion i voksenalderen. Hypotesen er endvidere at påvirkning med østrogenlignende stoffer i fostertilstanden også kan betyde at drengen fødes med hypospadi eller kryptorkisme, se side 9. Desuden er der forøget risiko for at udvikle testikelkræft, se figur 12.

Kemikalier som direkte påvirker cellernes arvemateriale, mistænkes også for at øge antallet af testikelkræfttilfælde – ligesom livsstilsfaktorer som rygning, spisevaner og indtagelse af alkohol.

Antal testikelkræft-tilfælde



Figur 12. Antal konstaterede tilfælde af testikelkræft i perioden 1945-2005.

Kemikalier kan give kønsforvirring

Tidligere blev de såkaldte *APE-stoffer* (Alkyl-Phenol-Ethoxylater) især anvendt som overfladeaktive stoffer i rengøringsmidler, vaskemidler og kosmetik. I rengøringsmidler og vaskepulver tilsætter man dem for at danne en vandopløselig film rundt om snavspartiklerne så gulve eller tøj bliver rigtigt rent. De kaldes også vask aktive stoffer eller tensider og opløser fedtstoffer i vand.

Alle overfladeaktive stoffers molekyler er kendetegnet ved at indeholde en ende af molekylet som ikke er opløselig i vand, men som binder sig kraftigt til snavs, fedt mv. Dette kaldes den hydrofobe (vandfrastødende) eller lipofile (fedttiltrækkende) del af molekylet. Den anden ende af molekylet er opløselig i vand. Dette kaldes



Figur 13. Fugemasse omkring vinduer i ældre huse indeholder ofte APE-stoffer.