

# Kønsforvirring

Hver dag udsættes vi for en lang række stoffer, som kan forstyrre den naturlige hormonbalance. Hormonforstyrrende stoffer i miljøet anses i dag som et af de største miljøproblemer, og mange forskere arbejder med at klarlægge effekterne på mennesker og dyr.



Foto: Per Gulddammer Henriksen



## Forfatter

Katrine  
Bilberg  
Hansen,

biolog, ph.d.  
gymnasielærer  
kat\_bilberg@hotmail.com

I 1980'erne observerede man en kraftig nedgang i bestanden af alligatorer i Apopka-søen i Florida. Nyklækkede alligatorer viste sig overvejende at være hunner, hvis niveau af det kvindelige kønshormon østrogen var næsten fordoblet. De få han-alligatorer, der blev udklækket, havde mindre penis end normalt, og deres niveau af det mandlige kønshormon testosteron var fire gange lavere end normalt. Årsagen til misæren var et udslip af stoffet DDT (Dichlorodiphenyltrichloroethane). Eksemplet står i dag som lidt af en klassiker på konsekvensen af udledning af hormonforstyrrende stoffer til miljøet.

Hormoner er kroppens kemiske signalstoffer, og er et af kroppens to interne kommunikationssystemer (det andet er nervesystemet). Kønsvikling, forplantning, stofskifte, væskebalance og adfærd kontrolleres bl.a. af hormoner. Hos alle hvirveldyr medvirker kønshormoner til at regulere kønsviklingen og forplantningsevnen. Kemisk set er kønshormonerne næsten ens opbygget, og både kvinder og mænd producerer østrogen og testosteron. Forskellen i mængden af de to hormoner spiller derfor en afgørende rolle i kønsforskellen mellem de to køn. Og da hormonsystemet er meget følsomt, skal der i princippet ikke så meget til for at forskyde den normale hormonbalance og dermed lave rod i fx kønsviklingen og forplantningen.

## Hormonforstyrrelse hos mennesker

Et klassisk eksempel på effekten af hormonforstyrrende kemikalier hos mennesker er det kunstige hor-

mon DES (diethylstilbestrol). I perioden 1940-70 indtog millioner af gravide kvinder "mirakelmidlet" DES for at undgå komplikationer under graviditeten. Midlet havde desværre en grim effekt på det ufødte foster, idet det i 1971 blev vist, at døtre af disse kvinder fx kunne udvikle en sjælden kræfttype i kønsorganerne, mens der blandt sønnerne blev observeret flere tilfælde af ufuldstændig dannelse af kønsorganerne og lavere sædcelletal end normalt.

Sagen var for alvor med til at afsløre problemet med, at visse naturlige og menneskeskabte stoffer kan efterligne effekten af hormoner og derved forstyrre hormonbalancen hos dyr og mennesker. I takt med, at eksemplerne har hobet sig op, er bekymringen steget, og siden 1990'erne har der været international fokus på hormonforstyrrende stoffer. På trods af megen forskning er det dog i dag stadig begrænset, hvad vi ved om hormonforstyrrende effekter af de mange kemikalier, vi udsættes for i dagligdagen. Vi ser i øjeblikket en stigning i forekomsten af forskellige former for sygdomme relateret til hormonsystemet. Fx er der flere og flere tilfælde af medfødte misdannelser af kønsorganer hos drenge, flere tilfælde af nedsat sædkvalitet og øget forekomst af testikelkræft. Samtidig kan man i dyreforsøg observere, hvordan visse kemikalier i høje doser kan give de samme forandringer, som ses klinisk.

På DTU Fødevareinstituttet forsker professor Anne Marie Vinggaard og professor Ulla Hass i hormon-

Artiklen kommer fra tidsskriftet *Aktuel Naturvidenskab*. Se mere på [www.aktuelnaturvidenskab.dk](http://www.aktuelnaturvidenskab.dk)

forstyrrende effekter på pattedyrceller og i rotter. Det er specielt kemikalier, der er i stand til at blokere for testosterons effekt eller nedsætte produktionen af testosteron, som er i søgelyset. Disse såkaldt "antiandrogene" kemikalier kan forårsage misdannede kønsorganer og dårlig sædkvalitet i rotter – nøjagtig de symptomer, der ses en stigning i hos nyfødte drenge og unge mænd. Derfor er de hormonforstyrrende stoffer under kraftig mistanke for at være skyld i danske mænds dårlige sædkvalitet. Siden 1940 er sædkvaliteten således faldet med 50 % herhjemme.

En undersøgelse udgivet i 2013 af en forskergruppe på Dansk Ramazzini Center, Arbejdsmedicinsk Klinik ved Aarhus Universitetshospital, har vist, at voksne mænd hvis mødre under graviditeten var udsat for høje niveauer af stoffet perfluorooctancarboxylat (PFOA), har lavere sædkoncentration og total sædcelleantal end normalt. Forskerne bag undersøgelsen mener, at der potentielt kan være en sammenhæng mellem sædkvalitet og udsættelse for perfluorerede forbindelser i fostertilstanden. Det perfluorerede stof PFOA bruges i produktionen af fluorotelomere, der anvendes i fødevareemballage samt tekstilimpregneringsmidler, fordi de er fedt- og vandafvisende. Man er endnu ikke helt klar over kilderne til eksponeringen for PFOA, men man regner blandt andet kosten for at være en betydelig kilde.

### Tidlig pubertet

Ved Afdelingen for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet, forsker professor Anders Juul og kolleger blandt andet i tidlig pubertet. I perioden 1991 til 2007 er danske piger kommet et år tidligere i puberteten, mens drengenes pubertet er begyndt fire måneder tidligere. Puberteten reguleres af kønshormoner, men hvorfor pubertet er blevet forskubbet er stadig en gåde for forskerne. Hormonforstyrrende stoffer og fedme kan være forklaringen. Dette undersøger forskerne i en unik langtidsundersøgelse af ca. 200 københavnske børn, som undersøges hver 6. måned mht. deres brystudviklingsstadium (piger) og testikelstørrelse (drenge), ligesom der tages blodprøver hver 6. måned til bestemmelse af kønshormonniveauer. Undersøgelsen har foreløbig været i gang i 5 år.

Endnu ved man ikke, om det fx er helt ufarligt, at kvinder får bryster tidligere, eller om det hænger sammen med det stigende antal tilfælde af brystkræft blandt danske kvinder.

### Endestation: Vandmiljøet

Vandmiljøet er sidste stoppested for både hormonforstyrrende stoffer og naturlige hormoner, der udledes fra industrien, afløb fra landbruget og vores spildevand. Derfor er det også i vandmiljøet, man kan finde flest eksempler på, at organismer er påvirket af hormonforstyrrende stoffer.

Et kendt eksempel er Tributyltin (TBT), der tidligere blev brugt som bestanddel i bundmaling på skibe. Det viste sig, at TBT løbende blev frigivet fra bundmalingen, og hunner af havsnegle, der blev udsat for stoffet, udviklede maskuline træk som penis og sædleder. Siden 2008 har det været forbudt at anvende TBT i bundmaling. Som følge heraf har man heldigvis observeret et fald i antallet af tvekönnede snegle.

I slutningen af 1980'erne opdagede britiske forskere, at i svært forurenet vandløb var op til 5 % af bestanden af skaller tvekönnede (dvs. der var både æg og sædceller i samme fisk). Årsagen var østrogener fra spildevandet. Herhjemme undersøgte professor Poul Bjerregaard og medarbejdere fra Biologisk Institut, Syddansk Universitet i 2001, hvordan det stod til med fiskebestanden i vandløb og søer i Aarhus Amt. De fandt bækørred-hanner med beskadigede sædceller og han-skaller, der producerede blommeprotein. Blommeprotein findes normalt kun i hunfisk, da det bruges til at opbygge æg. I forhold til det engelske studie fandt de dog kun få kønsforstyrrede fisk, sandsynligvis fordi danske rensningsanlæg renser vandet bedre.

### Ålekvalper som miljøindikator

I danske farvande blev der i 2009 fundet misdannelser hos ålekvalper, men her er forskere fra Aarhus Universitet (daværende Danmarks Miljøundersøgelser) i tvivl om, hvorvidt forureningen med hormonforstyrrende stoffer er synderen. Postdoc Jane Ebsen Morthorst fra Biologisk Institut ved Syddansk Universitet har i 2011 igangsat et forsøg, hvor hun har udsat drægtige ålekvalper for det naturlige østro-

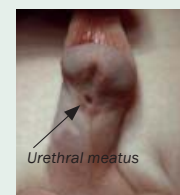
### Cocktail-effekter

Forsøg på DTU Fødevareinstituttet med drægtige rotter viste i 2007, at rotteunger kan fødes med alvorlige misdannelser, hvis drægtige hunrotter udsættes for en kombination af hormonforstyrrende stoffer. Også selvom det sker i koncentrationer, hvor stofferne hver for sig ikke fører til effekter. Konkret undersøgte forskerne fire antiandrogener med forskellig virkningsmekanisme, nemlig vinclozolin (pesticid), prochloraz (pesticid), finasterid (lægemiddel) og DEHP (plastblødgører).

Hos rotteungerne observerede forskerne en reduceret

anogenital afstand (dvs. afstanden fra anus til er pungen), der var brystvorter på hanungerne og vægten af reproduktionsorganerne var nedsat. Alt sammen tydelige tegn på feminisering af de 16 dage gamle unger. Disse effekter blev observeret ved en dosis, hvor de enkelte kemikalier ingen eller kun få effekter havde hver for sig.

Forsøget er et af flere, der peger på, at vi undervurderer risikoen ved kemikalier, hvis vi ikke tager højde for cocktail-effekter.



Drenge født med unormalt udviklet penis (hypospadi) ses hyppigere i dag end for 10 år siden.

## Et følsomt system

Hormoner produceres af forskellige kirtler i kroppen, og de transporteres herefter via blodbanen til de specifikke væv eller organer, hvor de skal udøve deres virkning. Fx styrer kroppens naturlige kønshormoner, østrogener og androgener, henholdsvis kvindens menstruationscyklus eller dannelsen af sædceller ved at binde sig til hormonreceptorer, som signal om at sætte produktionen i gang.

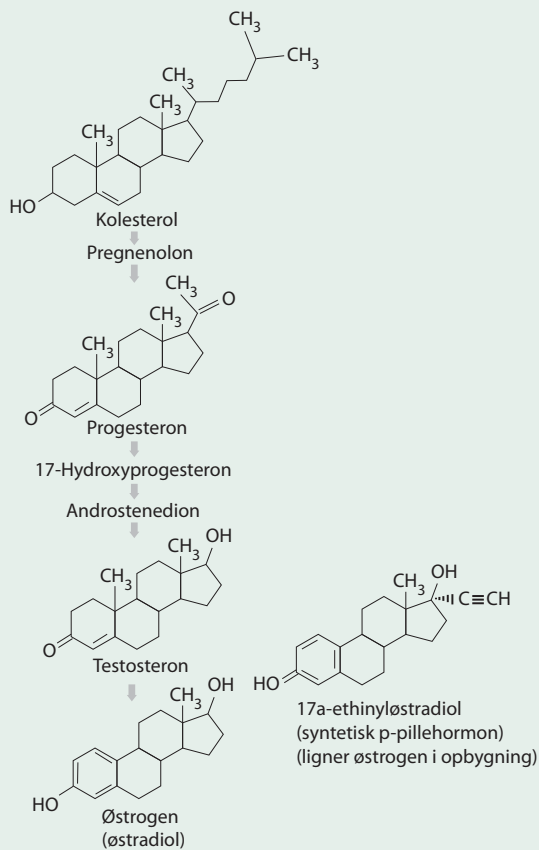
Hormonsystemet hos mennesker og dyr er ekstremt følsomt, hvorfor balancen mellem østrogener og androgener er vigtig. Hormonforstyrrende stoffer er ikke lige potente, så der er forskel på, hvor stor en dosis, der skal til for at påvirke organismer. Fælles for de naturlige kønshormoner er, at ekstremt små doser kan give hormonforstyrrelser. Naturlige østrogener er dog stort set altid mange gange mere potente end miljøkemikalier. Undtaget er lægemidler, som netop er fremstillet med henblik på effektiv virkning fx p-pillehormonet.

Der findes forskellige måder hvorpå hormonforstyrrende stoffer kan påvirke hormonbalancen. Nogle hormonforstyrrende stoffer efterligner de naturlige hormoner og kan binde sig til kroppens hormonreceptorer og derved fx påvirke dannelsen af sædceller. Andre hormonforstyrrende stoffer binder sig til hormonreceptoren uden at sætte en produktion i gang og blokerer dermed for de naturlige hormoner.

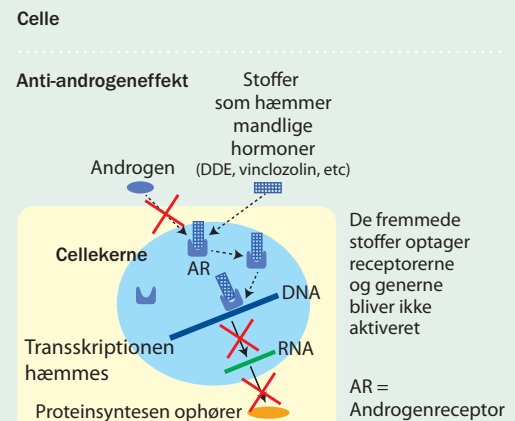
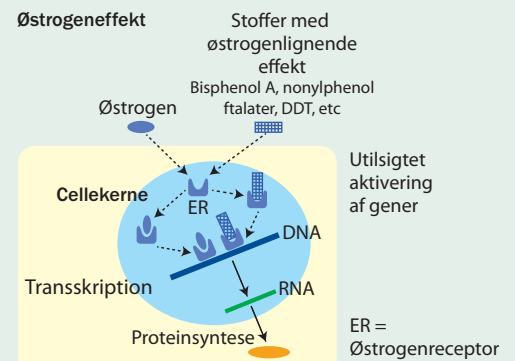
Et hormonforstyrrende stof kan også forstyrre selve dannelsen af de naturlige hormoner eller påvirke transporten af hormoner i kroppen.

Hormonforstyrrende stoffer har meget forskellig omsætningstid i levende organismer. Ftalater nedbrydes hurtigt i kroppen, hvorefter nedbrydningsproduktet udskilles i urinen. Polyklorede bifenyl (PCB) er omvendt svært nedbrydelig og ophobes i dyrs fedtvæv og igennem fødekæden. I dag regnes PCB for at være en af de farligste miljøgifte og har blandt andet vist sig at have hormonforstyrrende effekter. Man har tidligere anvendt PCB'ere i byggematerialer, som brandhæmmere eller isolering. Selvom PCB i Danmark blev forbudt til langt de fleste anvendelser allerede i 1976, støder vi stadig på det i dag. Fødevarestyrelsen anbefaler at voksne ikke indtager mere end 200-300 g fed fisk om ugen pga. fiskenes indhold af miljøgifte fx PCB (anbefalingen er lavere for kvinder, der planlægger graviditet, er gravide eller ammer). I 2002 blev kvinder i den fødedygtige alder således advaret mod at spise fisk fra Østersøen, fordi fiskene indeholdt mere PCB end grænseværdien tillod.

Fordi hormonsystemet er relativt ens hos alle hvirveldyr, er det muligt i grove træk at sammenligne fx en fisk, en mus og et menneske. Derfor anvendes fisk og mus ofte til at klarlægge, hvilke stoffer der kan forårsage hormonforstyrrelser samt at undersøge effekter af hormonforstyrrende stoffer.



Det mandlige kønshormon testosteron og det kvindelige kønshormon østrogen produceres i kroppen ved omdannelse af kolesterol i en række trin.



Celle

gen 17 $\beta$ -østradiol. Effekterne på ynglen er ved at blive undersøgt, og det lader til, at høje koncentrationer kan forårsage misdannelser som fx krum rygsøjle og fire øjne. Ålekvabben anses for at være en særlig velegnet monitoringsorganisme. Det skyldes, at ålekvabben lever i samme område hele livet og føder levende unger, så man kan observere effekterne af moderens udsættelse for kemikalier på afkommet.

Forskerne arbejder for tiden på at udvikle testmetoder, som kan afsløre kemikalier med hormonforstyrrende effekter, så brugen af dem kan reguleres og dermed mindske forureningen i miljøet. Mange kemikalier udledes i pulser, så for at få et nøjagtigt billede af vandets renhed, skal man tage vandprøver ofte. En anden mulighed er at bruge indirekte metoder, hvor man kan se effekterne af længere tids forurening, selvom kemikalierne ikke længere er i vandet. Fx er det velkendt, at tilstedeværelsen af blommeprotein hos hanfisk er en indikator for, at fisken har været udsat for hormonforstyrrende stoffer, idet blommeprotein normalt kun findes hos hunfisk. Jane Ebsen Morthorst undersøger nu, om man på samme måde kan screene for hormonforstyrrelser i ferskvandmuslinger ved hjælp af blommeprotein, og dermed have endnu en miljøindikator til rådighed.

### Kemiske stoffer i hverdagen

I vores hverdag er vi i kontakt med tusindvis af menneskeskabte kemiske stoffer. Størstedelen af disse stoffer er aldrig blevet testet for hormonforstyrrende effekter.

Et eksempel på et hormonforstyrrende stof er bisphenol A, som er et syntetisk østrogenlignende stof, der i industrien ofte benyttes til indvendig beklædning af konservesdåser og drikkekartoner. Uheldigvis frigives stoffet til indholdet i dåserne og kartonerne. For at sætte fokus på problematikken spiste fire svenske journalister i 2012 udelukkende dåsemad i tre dage. Niveaue af bisphenol A i journalisternes blod steg så voldsomt (mellem 2800 og 4600 procent), at grænseværdien for anbefalet indtag blev overskredet.

På DTU Fødevarerinstitutionen er Anne Marie Vinggaards gruppe i gang med at undersøge fem kemikalier, der i dag anvendes som alternativer til bisphenol A. Disse kemikalier har en kemisk struktur, som i høj grad minder om bisphenol A. Undersøgelsen tyder på, at alternativerne ikke er meget bedre, og at de kvalitativt synes at have samme effekter som bisphenol A. Derfor er der i høj grad brug for nye, uproblematisk alternativer til bisphenol A.

Et andet eksempel er ftalater, der anvendes til at blødgøre plastik. Ftalaterne fordamper langsomt fra plastikken, og derved kan de fx overføres fra plastindpakningen til fødevarer eller små børn kan

indtage dem direkte ved at sutte på plastikken. En række ftalater har vist sig at have anti-androgen virkning, hvilket i dette tilfælde betyder, at de hæmmer dannelsen af testosteron i hanfostre, så de ikke udvikler sig normalt.

Et tredje eksempel er pesticidet vinclozolin, der anvendes for at beskytte frugt mod svampeangreb. Vinclozolin har ligeledes anti-androgen virkning, og der er fundet rester af dette pesticid på overfladen af frugt og grønt.

Det er ikke kun gennem fødevarer, at vi dagligt udsættes for hormonforstyrrende stoffer – vi optager dem også gennem huden. Indholdet af konserveringsmidlet parabener, der skal hindre svampe og bakterievækst i cremer og kosmetik, har haft megen bevågenhed de seneste år. Parabener anses for at være hormonforstyrrende (dog er alle parabener ikke lige skadelige). Ifølge Miljøstyrelsen har 17 stoffer, der findes i kosmetik og plejeprodukter vist sig at have hormonforstyrrende effekt i dyreforsøg. I et vist omfang er disse stoffer da også blevet fjernet fra produkterne. Men desværre dukker der hele tiden nye op, såsom stoffet triclosan, der kan findes i tandpasta, og som anses for at være hormonforstyrrende.

### En af de største trusler mod vort helbred

Udover de mange stoffer, som har utilsigtet hormonforstyrrende effekt, findes der også en række stoffer, der netop er designet til at efterligne kønshormoner. Det gælder lægemidler som p-piller, der indeholder syntetiske østrogener, og anabolske steroider. Når mennesker indtager disse stoffer udskilles de syntetiske hormoner med urinen, og derfra kan de havne i miljøet (det samme gælder i øvrigt de naturlige hormoner). Desuden indeholder nogle planter, eksempelvis soja og kløver, naturligt forekommende planteøstrogener.

Alt i alt kan mennesker og dyr derfor komme i kontakt med en lang række forskellige hormonforstyrrende stoffer i et langt liv. Og problemet med hormonforstyrrende stoffer i miljøet knytter sig ikke kun til effekten af det enkelte stof. De seneste år er forskere blevet mere opmærksomme på cocktaileffekter, hvor eksponering for flere forskellige stoffer på en gang kan give en skadelig effekt, selvom de enkelte stoffer hver især optræder i uskadelige koncentrationer.

I den seneste rapport fra verdenssundhedsorganisationen WHO kan man læse, at efter globalopvarmning betragtes hormonforstyrrende stoffer som en af de største trusler mod vores helbred. Derfor er der al mulig grund til at holde godt øje med de hormonforstyrrende stoffer i fremtiden. ■

*Se faktabokse på næste side...*



## Zebrafisk på anabolske steroider og p-piller

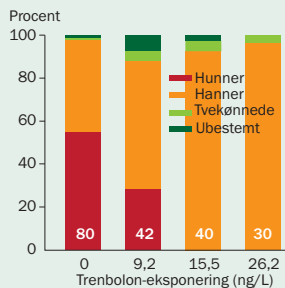
Danske forsøg med zebrafisk og det anabolske steroid trenbolon, understreger problemet med hormonforstyrrende stoffer i miljøet. Trenbolon er en efterligning af testosteron, og det bruges i Australien og USA som væksthormon til kødkvæg. I 2010 viste Jane Ebsen Morthorst fra Biologisk Institut ved Syddansk Universitet og Mia Gruwier Broch-Lips fra Bioscience, Aarhus Universitet sammen med deres kolleger, at hvis man i laboratorieforsøg udsatte zebrafisk for koncentrationer af trenbolon svarende til, hvad man kan måle i nærheden af amerikanske kvægfarme, så var næsten ingen zebrafisk i stand til at udvikle sig til hunner.

Undersøgelsen viste også, at de kønsskiftede fisk reelt var funktionelle hanner, idet de både var i stand til at få zebrafisk-hunner til at lægge æg (hunfisk gyder kun, når de kurtiseres af hanfisk) og til at befrugte æggene.

I 2007 blev det vist, at udsattes zebrafisk fra larve til kønsmodenhed for 5 nanogram per liter af det kunstige p-pille hormon 17 $\alpha$ -ethinyløstradiol (EE2) udvikler næsten alle zebrafiskens ovarier.

Udsattes zebrafisk hanner derimod for lavere koncentrationer af EE2 (så de ikke skifter køn), har det også konsekvenser. Erik Baatrup og Per Gulddammer Henriksen fra Bioscience, Aarhus Universitet, har for nylig fundet, at selvom der ikke er målbare ændringer i de eksponerede hanners parringsadfærd, så er hunnernes adfærd i forbindelse med parring forskellig i forhold til hunner, som udfører adfærden sammen med ikke udsatte hanner. Det kan tænkes, at feromonudskillelsen eller hannerens sekundære køns karakterer påvirkes af p-pille hormonet. Feromoner og køns karakter spiller ligesom parringsadfærd spiler en vigtig rolle i parringsakten.

Figuren viser andelen af hunner og hanner af zebrafiskeunger, efter at de er blevet udsat for trenbolon i forskellige koncentrationer i 60 dage efter klækning af æggene. I alle tre grupper udsat for trenbolon var kønsfordelingen statistisk signifikant forskellig fra kontrolgruppen. Tvekønnede fisk er fisk, hvor der både er sædceller og ovarier til stede. Tallet i bunden af søjlerne angiver antallet af fisk i hver gruppe.



### Læs mere

Jensen CB og Paludan-Müller P. Økotoksikologi pesticider og østrogenlignende stoffer, 1997

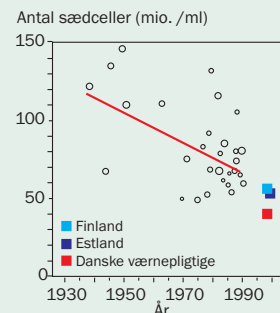
Larsen M og Baatrup E. 2010. Functional behavior and reproduction in androgenic sex reversed zebrafish (Danio rerio). Environmental Toxicology and Chemistry. 29: 1828-1833

Metzdorff, SB et al. 2007. Dysgenesis and histological changes of genitals and perturbations of gene expression in male rats after in utero exposure to antiandrogen mixtures. Toxicological Sciences 98: 87-98

Morthorst J, Holbech H, Bjerregaard P. 2010. Trenbolone causes irreversible masculinization of zebrafish at environmentally relevant concentrations. Aquatic Toxicology. 98: 336-343

Theo Colborn. Our stolen future, 1996

Figuren viser undersøgelser af sædtal hos mennesker, hvor hver cirkel angiver en undersøgelse og størrelsen af cirklen indikerer antallet af personer i undersøgelsen. Der kan være store individuelle forskelle i de enkelte undersøgelser, og også geografiske forskelle som det fremgår af de seneste undersøgelser i figuren fra omkring årtusindskiftet, hvor tallene var noget lavere hos danske værnepligtige end man så i hhv. Finland og Estland. Har man et tal på under 20 mio. sædceller pr. ml er sandsynligheden for at blive far lav, mens fertiliteten betegnes som "suboptimal" i området mellem 20-40 mio. celler pr. ml.



Figur efter Poul Bjerregaard: Økotoksikologi. Gyldendal, 2010



Udsattes drægtige ålekvabber for høje koncentrationer af det naturlige østrogen 17 $\beta$ -østradiol kan det forårsage misdannelser som fx 4 øjne, krum ryg og spiralryg hos ynglen.

Foto: Jane Ebsen Morthorst og Nanna Brande-Lavridsen.

## Sådan undgår du hormonforstyrrende stoffer

Det er nærmest umuligt at undgå hormonforstyrrende stoffer helt i vores hverdag. Men man kan nedsætte eksponeringen ved at følge forbrugerrådets og forskernes anbefalinger.

- Vælg miljømærkede produkter. Hormonforstyrrende stoffer, er ikke tilladt i svanemærkede produkter.
- Vælg kosmetik og plejeprodukter uden hormonkemi. Se navnene på 17 af de hormonforstyrrende stoffer på <http://taenk.dk/tema/undgaa-hormonkemi/17-hormonforstyrrende-stoffer>. Astma og Allergiforbundet har lanceret appen "Kemilex" så man kan teste produkter for kemikalier mens man handler ind.

- Vælg økologiske fødevarer. De indeholder ikke pesticidrester, antibiotika mv. og skåner miljøet.
- Undgå antioxidant BHA (E320) i fødevarer, idet den mistænkes for at være hormonforstyrrende.
- Tør støv af ugentligt og luft ud to gange om dagen. Produkter som elektroniske apparater afgiver potentielt hormonforstyrrende stoffer til luften, som kan sætte sig i støvet.
- Undgå plastprodukter med polycarbonat og blødgjort PVC, da de kan indeholde bisphenol A.
- Vask nye produkter og tøj før brug for at fjerne rester af kemikalier fra produktionen.

Artiklen kommer fra tidsskriftet *Aktuel Naturvidenskab*. Se mere på [www.aktuelnaturvidenskab.dk](http://www.aktuelnaturvidenskab.dk)