

# BIA-Report 4/99



Beiträge zum Workshop

## Fertilitätsstörungen und Fruchtschädigung durch Arbeitsstoffe

am 9. und 10. Februar 1998 in Hennef

Verfasser:

Dr. A. Hofmann  
Weimarer Str. 6, D-64807 Dieburg

Prof. Dr. A. Holstein  
Anatomisches Institut UKE  
Martinistraße 52, D-20246 Hamburg

Prof. Dr. H.W. Rüdiger  
Klinische Abteilung Arbeitsmedizin der Universitätsklinik  
für innere Medizin IV  
Währinger Gürtel 18-20, A-1097 Wien

Prof. Dr. R. Stahlmann, Dr. R. Thiel  
Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie  
Garystraße 5, D-14195 Berlin

Dr. U. Vater  
Hessische Landesanstalt für Umweltschutz  
Abt. Arbeitsschutz  
Ludwig-Mond-Straße 33, D-34121 Kassel

Redaktion:

Zentralbereiche 1 und 2  
des Berufsgenossenschaftlichen Instituts für  
Arbeitssicherheit – BIA, Sankt Augustin

Herausgeber:

Hauptverband der gewerblichen  
Berufsgenossenschaften (HVBG)  
Alte Heerstraße 111, D-53754 Sankt Augustin  
Telefon: 0 22 41 / 2 31 - 01  
Telefax: 0 22 41 / 2 31 - 13 33  
Internet: [www.hvbg.de](http://www.hvbg.de)

– August 1999 –

Satz und layout:

HVBG, Öffentlichkeitsarbeit

Druck:

DCM – Druck Center Meckenheim

ISBN:

3-88383-531-5

ISSN:

0173-0387

# Kurzfassung

Die Feststellung einer Einschränkung der menschlichen Fertilität oder einer fruchtschädigenden Wirkung durch Arbeitsstoffe kann sehr schwierig sein. Es ist das Ziel dieses Workshops, aufzuzeigen

- welche Methoden für die Beantwortung dieser Frage geeignet sind und welche Ergebnisse heute vorliegen,
- wie diese Ergebnisse zusammenfassend bewertet werden können,
- welche Fehlerquellen bestehen und welche Anforderungen an geplante Untersuchungen gestellt werden müssen.

Zu diesen Fragen nehmen Fachleute aus den Bereichen Arbeitsmedizin, Toxikologie, Reproduktionsmedizin und Epidemiologie Stellung, wobei der Diskussion breiter Raum gegeben werden soll. Die interdisziplinäre Zusammensetzung des Workshops soll die praktische Umsetzung wissenschaftlicher Ergebnisse und deren Berücksichtigung in Gesetzgebung und Regelwerk aufzeigen. Dies wird durch einen alle interessierten Stellen umfassenden Referentenkreis sichergestellt.

# Abstract

Determining impairments to human fertility or the teratogenic effect of occupational substances can prove very difficult. The aim of this workshop is to establish

- *what methods are suited to answering this question and what results are available today,*
- *how these results can be evaluated as a whole,*
- *what sources of error exist and what requirements must be imposed on planned examinations and investigations.*

Specialists from the fields of occupational medicine, toxicology, reproductive medicine and epidemiology will address these questions, whereby broad scope will be provided for discussion. The interdisciplinary composition of the workshop is intended to establish a basis for the practical implementation of scientific results and their due consideration in legislation and regulations. This will be guaranteed by a range of specialists covering all interested parties.

## Résumé

La constatation selon laquelle des substances de travail entraînent une diminution de la fertilité humaine ou ont un effet nocif sur la fertilité peut être très difficile. Cet atelier a pour objectif de montrer

- quelles méthodes conviennent pour répondre à ces questions et quels résultats sont aujourd'hui en présence,
- comment ces résultats peuvent être interprétés de façon résumée
- quelles sources d'erreurs existent et quelles exigences doivent être posées aux enquêtes projetées.

Des experts dans les disciplines de la médecine du travail, de la toxicologie, de la médecine de la reproduction et de l'épidémiologie s'expriment sur ces questions. La composition interdisciplinaire de l'atelier se propose de montrer la transposition pratique des résultats scientifiques et leur prise en compte dans la législation et la réglementation. Ceci est assuré par la présence d'intervenants provenant de tous les organismes et institutions concernés.

# Resumen

Determinar si los materiales de trabajo afectan a la fertilidad humana o si ejercen un efecto perjudicial sobre el feto puede resultar muy difícil. Es el objetivo de este taller demostrar

- ❑ qué métodos son aptos para responder a esta pregunta y qué resultados existen actualmente
- ❑ cómo se puede dar una evaluación resumida de estos resultados
- ❑ qué fuentes de errores existen y qué requerimientos han de exigirse a los estudios previstos.

Tendremos oportunidad de escuchar las opiniones de expertos en las áreas de medicina laboral, toxicología, medicina reproductiva y epidemiología, dejando un amplio espacio para la discusión. La composición interdisciplinar del taller demostrará la realización práctica de los resultados científicos y su consideración en la legislación y los códigos. Este objetivo quedará garantizado por la asistencia un grupo de ponentes que abarca todas las interesadas.

<b>Fertilität und Fruchtschädigung durch Arbeitsstoffe Einführung in die Thematik</b> .....	9
H.W. Rüdiger, Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Abteilung für Arbeitsmedizin, Wien	
<b>Organisation und Regulation der Gametenreifung</b> .....	15
A. Holstein, Anatomisches Institut UKE, Universität Hamburg	
<b>Reproduktionstoxische Wirkungen von Arbeitsstoffen</b> .....	45
R. Stahlmann, R. Thiel, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Freie Universität Berlin	
<b>Wissenschaftliche Kriterien zur Einstufung von Stoffen als reproduktionstoxisch</b> .....	67
A. Hofmann, Dieburg	
<b>Bestehende nationale Vorschriften und EU-Regelungen und Überlegungen für die Zukunft</b> .....	91
U. Vater, Hessische Landesanstalt für Umwelt, Zentralstelle für Arbeitsschutz, Kassel	
<b>Zusammenfassung des abschließenden Rundtischgesprächs „Was kann die Wissenschaft zu diesen Fragen leisten?“</b> .....	105
H.W. Rüdiger, Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Abteilung für Arbeitsmedizin, Wien	





# Fertilität und Fruchtschädigung durch Arbeitsstoffe

## Einführung in die Thematik

H.W. Rüdiger

Klinische Abteilung Arbeitsmedizin, Universität Wien

Zehn bis fünfzehn Prozent aller Paare, so wird geschätzt, bleiben ungewollt kinderlos. Obwohl diese Menschen in der Regel nicht im strengen Sinne krank sind, stellt dies Problem allein von seiner quantitativen Dimension her eine Herausforderung für die Medizin dar, in der sich seit einigen Jahrzehnten auch eine eigene Disziplin, die Reproduktionsmedizin, etabliert hat. Auf der Ebene der Schadstoffwirkungen entspricht dem die Reproduktionstoxikologie, welche das toxische Ursachenspektrum abdeckt dafür, daß Eltern kein Kind oder kein gesundes Kind haben können. In diesem Ursachenspektrum ist Infertilität, also die Zeugungsunfähigkeit, nur ein Faktor. Die Rechtfertigung dafür, aus arbeitsmedizinischer Sicht die Infertilität gesondert zu betrachten, liegt in der Philosophie der MAK-Werte begründet. Der MAK-Wert als die höchstzulässige Konzentration eines Stoffes in der Luft am Arbeitsplatz, welche der Gesundheit von Arbeitnehmern im allgemeinen auch dann nicht schadet, wenn sie während der gesamten Arbeitszeit einwirkt, schließt Störungen der Fertilität implizit ein. Teratogene Einflüsse dagegen werden durch die definierten MAK-Werte nicht mit abgedeckt, und erbgutverändernde Wirkungen schließlich, die zu Fehlbildungen auf genetischer Basis führen, sind vom Grundsatz her einer Definition von Grenzwerten nicht zugänglich (Abbildung 1). Die Definition des Begriffes Infertilität ist nicht einheitlich. Aus diesem Grunde sind ver-

Abbildung 1:  
Reproduktionstoxikologie



schiedene Untersuchungen zu dieser Frage nicht ohne weiteres miteinander vergleichbar. Einige der am häufigsten anzutreffenden Definitionen werden in Abbildung 2 (siehe folgende Seite) genannt.

Von den schätzungsweise 100 000 verschiedenen chemischen Verbindungen, die in der Arbeitswelt Verwendung finden, ist nur für einen Bruchteil das Risikopotential durch systematische Untersuchungen oder Langzeitbeobachtungen hinreichend bekannt, und für diese wenigen gibt es wiederum nur in Ausnahmefällen gesicherte Daten über Effekte auf die Fertilität [1]. Dies liegt daran, daß

# Fertilität und Fruchtschädigung durch Arbeitsstoffe

## Einführung in die Thematik

Abbildung 2:  
Häufig verwendete Parameter für reduzierte Fertilität

<p><b>1. Infertility rate</b></p> <p>Nach einem Jahr regelmäßigem ungeschützten Verkehr:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– kein lebendes Kind</li><li>– keine nachweisbare Schwangerschaft</li><li>– keine Konzeption</li></ul> <p><b>2. Time to pregnancy</b></p> <p><b>3. Standardized Birth Ratio (SBR)</b></p> <p>Aktuelle Anzahl an Geburten vs. erwartete Anzahl entsprechend der Bevölkerungsstatistik</p>
---

epidemiologische Forschung im Hinblick auf schadstoffinduzierte Infertilität solche methodischen Hürden vorfindet, daß es nahezu unmöglich ist, zu einem wissenschaftlich epidemiologisch völlig einwandfreien Studiendesign zu kommen. Besonders problematisch ist die adäquate Berücksichtigung der wesentlichen Confounder für eine Fertilitätsstörung beim Mann (Abbildung 3) und bei der Frau (Abbildung 4).

Es wird aber allein durch die Betrachtung der in Abbildung 3 und 4 genannten Ursachen von Infertilität deutlich, daß allenfalls sehr massive Schadstoffeinflüsse epidemiologisch zweifelsfrei erkannt werden können, wenn Confounder nicht berücksichtigt werden.

Abbildung 3:  
Einflüsse auf die männliche Fertilität (Confounder)

<p><b>Medikamente:</b> Cimetidin Sulfasalazin Nitrofurantoin Betablocker Antihypertensiva Östrogene androgene Anabolica</p> <p><b>Drogen</b></p> <p><b>Anatomische Varianten der äußeren Genitalien</b></p> <p><b>Kryptorchismus (auch operativ korrigiert!)</b></p> <p><b>Operationen im Inguinalbereich</b></p> <p><b>Orchitis (Mumps!)</b></p> <p><b>Urogenitale Infektionen</b></p> <p><b>Diabetes mellitus</b></p> <p><b>Zustand nach kurativer Tumorthherapie</b></p> <p><b>Psychische Faktoren (Streß)</b></p> <p><b>Krankheiten:</b> Nieren Schilddrüse Leber</p> <p><b>Hormonelle Dysfunktionen</b></p>
--

In Ausnahmefällen kann die Datenlage auch bei einem sehr kleinen Kollektiv eindeutig sein, wie beispielsweise beim Dibromchlorpropan (DBCP, siehe Tabelle).

Abbildung 4:  
Mechanismen weiblicher Infertilität

<p><b>Ovulatorische Dysfunktion</b>  <b>Hyperandrogenismus</b>  <b>Hormonelle Störungen</b>  <b>Endometriose</b>  <b>Genitale Entzündungen</b>  <b>Uterine Faktoren</b>  <b>Cervikale Faktoren</b>  <b>Erhöhte Abortrate</b>  <b>Ursachen von seiten des Feten</b></p>
--

Diese Substanz stellt vermutlich unter den Arbeitsstoffen das bisher am stärksten wirk-  
same spermioxische Agens dar. Seit der

Erstbeschreibung [2] sind weitere Untersu-  
chungen bekannt geworden, die zeigen,  
daß die seinerzeit beobachtete dramatische  
Verminderung der Spermienanzahl bei länger  
exponierten Arbeitnehmern offenbar  
durch irreversible Schädigung der Spermato-  
gonien zu einer dauernden Infertilität führt [3].  
Beunruhigend ist auch, daß eine weitere  
Stoffklasse, die Glykoether mit einer Methyl-  
oder Ethylgruppe in primärer Position, bei  
beiden Geschlechtern zu Fertilitätseinschrän-  
kungen führen können [4]. Das verdient des-  
halb besondere Beachtung, weil diese Ver-  
bindungen gerade in neuester Zeit als Basis  
sogenannter wassermischbarer Lacke aus-  
gedehnte Verwendung finden. Das Problem  
wird dadurch noch verschärft, daß diese Ver-  
bindungen exzellent hautgängig sind.

	kurz-exponiert	lang-exponiert
Anzahl	11	11
Alter	26,7	32,7
Exposition (Jahre)	0,08 +/- 0,02	8,0 +/- 1,2
Anzahl Spermien * 10 <sup>6</sup>	93 +/- 18	0,2 +/- 0,1
FSH (mU/ml)	2,6 +/- 0,4	11,3 +/- 1,8
LH (mU/ml)	14,0 +/- 2,8	28,4 +/- 3,3
Testosteron (ng/dl)	463 +/- 31	459 +/- 35

Tabelle:  
Infertilität nach Dibromchlorpropan  
(DBCP) (nach [2])

# Fertilität und Fruchtschädigung durch Arbeitsstoffe

## Einführung in die Thematik

Neben den definierten Stoffen mit fertilitätsbeeinträchtigendem Potential in der Arbeitswelt gibt es noch eine Reihe beruflicher Expositionsszenarien, bei denen nicht bekannt ist, worauf die beobachtete Fertilitätseinschränkung zurückgeht, beispielsweise bei Schweißern [5], Hitzearbeitern [6] und Berufskraftfahrern von LKW [7]. Nicht bestätigt hingegen sind Berichte über Fertilitätseinschränkungen durch Magnetfelder oder durch Bildschirmarbeit. Ebenfalls nicht gesichert ist die in vielen Publikationen dargestellte Abnahme der Spermienanzahl und Spermienqualität während der letzten Jahrzehnte. In der Literatur findet man über 70 Arbeiten zu diesem Thema, wobei einige dieser Arbeiten einen eindeutigen Rückgang der Spermaqualität zeigen, andere dagegen keinen Effekt nachweisen, und nicht wenige Untersuchungen sogar eine Verbesserung der Spermaqualität feststellen. So kommt beispielsweise eine Metaanalyse von 48 Studien zu dem Ergebnis, daß die Spermaqualität in den letzten beiden Jahrzehnten eher zunimmt [8].

Obwohl die gültigen MAK-Werte eigentlich so ausgelegt sein sollen, daß Fertilitätseinschränkungen bei beruflicher Exposition dann nicht befürchtet zu werden brauchen, wenn der MAK-Wert sicher eingehalten ist, ist dies in der Praxis dennoch problematisch. Wir müssen uns bewußt bleiben, daß die Datenlage hinsichtlich toxischer Einflüsse auf

die Fertilität sehr begrenzt ist und die Dunkelziffer daher möglicherweise groß ist. Ziel dieses Workshops kann es daher nicht sein, Stofflisten hinsichtlich Fertilitätsbeeinträchtigungen und fetotoxischer Wirkung zu generieren. Diskutiert werden sollen in erster Linie grundsätzliche Fragen, nämlich

1. Können wir die notwendige Erkenntnisgewinnung auf diesem Gebiet wissenschaftlich bewältigen?
2. Welches sind methodisch die Haupt Hindernisse auf diesem Weg?
3. Wie können Lösungen aussehen?

Die aktuelle Bedeutung der Reproduktionsmedizin und -toxikologie wird sofort deutlich, wenn man die nachfolgenden Zahlen betrachtet:

1. ca. 15 % aller Paare sind ungewollt kinderlos,
2. ca. 50 % aller Conceptiones führen nicht zu einem lebend geborenen Kind,
3. ca. 4 % aller lebend geborenen Kinder haben eine ernstzunehmende Fehlbildung.

Daraus ergeben sich für das abschließende Rundischgespräch mit allen Referenten und unter Einbeziehung des Auditoriums die nachfolgenden konkreten Fragen, die dort angesprochen werden und deren Beantwortung

lung gewissermaßen das Fazit des Workshops bildet:

- Welche Ursachen sind für die Aussagen 1 bis 3 am ehesten maßgebend?
- Sind toxische Einflüsse am Arbeitsplatz quantitativ bedeutsam (ggf. aufgrund welcher Argumente)?
- Wie sind die Erfolgsaussichten verschiedener methodischer Ansätze zur Erkennung toxischer Ursachen zu beurteilen?
  - Epidemiologie
  - Tierversuche
  - In-vitro-Toxikologie
- Wie sind bisher zu dieser Thematik durchgeführte epidemiologische Untersuchungen mit der Frage adverser Einflüsse am Arbeitsplatz zu beurteilen?
- Gibt es Geschlechtsunterschiede in der toxischen Auswirkung auf die Fertilität, die geschlechtsbezogene regulatorische Maßnahmen erzwingen?
- Sind die gegenwärtig gültigen einschlägigen Vorschriften und Grenzwerte im Hinblick auf die angesprochene Thematik nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis ergänzungsbedürftig?
- Welche Teilbereiche der bei dieser Tagung angesprochenen Thematik sollten

besonders dringlich wissenschaftlich bearbeitet werden (Wissenslücken)?

## Literatur

- [1] *Gold, E.B., Lasley, B.L., Schenker, M.B.*: Introduction: Rationale for an update. *Occup. Med.: State of the Art Reviews* 9 (1994) Nr. 3, S. 363-372
- [2] *Whorton, D., Krauss, R.M., Marshall, S., Milby, T.H.*: Infertility in male pesticide workers. *Lancet* 2 (1977), S. 1259-1261
- [3] *Whorton, D., Milby, T.H., Krauss, R.M., Stubbs, H.A.*: Testicular function in DBCP exposed pesticide workers. *J. Occup. Med.* 21 (1979), S. 161-166
- [4] *Hardin, B.D.*: Reproductive toxicity of the glycol ethers. *Toxicology* 27 (1993), S. 91-102
- [5] *Bonde, J.P.*: Semen quality in welders before and after three weeks of non-exposure. *Br. J. Ind. Med.* 47 (1990), S. 515-518
- [6] *Thonneau, P., Ducot, B., Bujan, L., Mieuisset, R., Spira, A.*: Heat exposure as a hazard to male fertility. *Lancet* 342 (1996), S. 204-205

# Fertilität und Fruchtschädigung durch Arbeitsstoffe

## Einführung in die Thematik

[7] Sas, M., Szollosi, J.: Impaired spermatogenesis as a common finding among professional drivers. Arch. Androl. 3 (1979), S. 57-60

[8] Sherins, R.J.: Are semen quality and male fertility changing? N. Engl. J. Med. 332 (1995), S. 326-327

# Organisation und Regulation der Gametenreifung

A.F. Holstein

Anatomisches Institut UKE, Universität Hamburg

## 1 Einleitung

Grundlage für die Fertilität eines Paares sind die Keimzellen im Hoden (Testis) und Eierstock (Ovar). Sie enthalten die genetische Information. Wie eine Stafette wird das von den Eltern und Vorfahren empfangene Erbgut für eine begrenzte Zeit im Körper gehalten und dann an die nächste Generation weitergegeben.

Die Keimzellen vermehren sich und reifen heran in den Keimdrüsen, die eine hochkomplizierte Organisation aufweisen und einer inneren und äußeren Regulation unterliegen (Abbildung 1). Die äußere Regulation wird durch Zellsysteme des Hypothalamus im Gehirn, durch die Hypophyse und ihre auf die Keimdrüsen gerichteten Hormone über das Blutgefäßsystem vorgenommen, die innere Regulation erfolgt vor Ort von Zelle zu Zelle

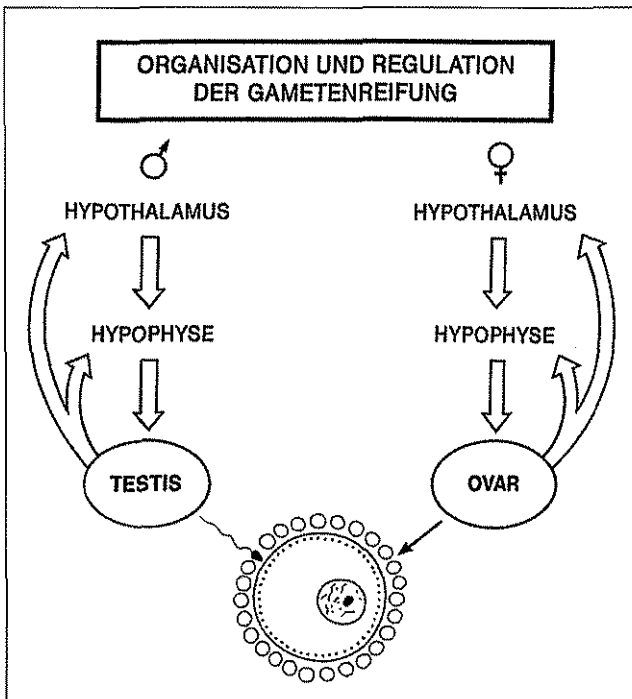


Abbildung 1:  
Übersicht über die Organisation  
und Regulation  
der Gametenreifung

(parakrine Regulation) und durch Selbststeuerung der Zellen (autokrine Regulation) [1, 2]. Das Produkt der Keimdrüsen sind die Gameten Spermatozoon und Ovum und die männlichen und weiblichen Geschlechtshormone, die Phänotyp und Verhaltensweisen von Mann und Frau bestimmen.

## 2 Entwicklung des weiblichen Gameten

### 2.1 Organisation des Ovars

Das Ovar ist oval und hat eine Größe von ca. 4 x 2 x 1 cm. Es zeigt eine äußere Rindenzone und eine innere Markzone (Abbil-

dung 2). In der Rindenzone (Cortex) befinden sich Follikel, die aus jeweils einer Keimzelle und umhüllenden Follikelepithelzellen bestehen. In der Markzone liegen zahlreiche Blut- und Lymphgefäße [3].

In der Rindenzone des Ovars reifen die weiblichen Keimzellen zusammen mit ihrer Hülle aus hormonbildenden Zellen heran. Man unterscheidet die eigentliche Eizellentwicklung (Oogenese) von der Entwicklung der begleitenden Zellsysteme (Folliculogenese). Oogenese und Folliculogenese sind die Voraussetzungen der weiblichen Fruchtbarkeit. Sie steuern auch die Funktion des Ovars, die Funktion der Uterusschleimhaut und letztlich den gesamten Organismus der Frau. Die

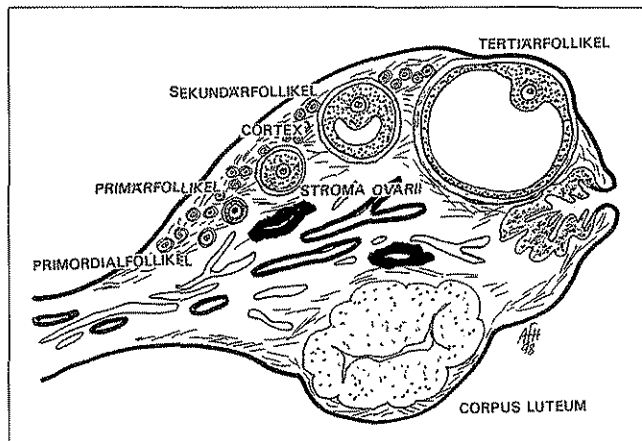


Abbildung 2:  
Organisation des Eierstocks  
(Ovars)



Fruchtbarkeit der Frau ist die erfolgreiche koordinierte Funktion der Teilfunktionen der einzelnen Abschnitte der Geschlechtsorgane, der Hypophyse und des Hypothalamus.

## 2.2 Oogenese

Bereits in den frühesten Stadien der Embryonalentwicklung werden die Keimzellen von der Entwicklung der Körperzellen abge-sondert. Sie werden beim Menschen zuerst im Bereich des Dottersackstiels gefunden und wandern als primordiale Keimzellen durch amöboide Bewegung in die Gonaden-

anlage ein. Hier findet eine Vermehrung der Zellen statt (Abbildung 3). Es entstehen Oogonien, die noch vor der Geburt in Reifeteilungen (Meiose) eintreten. Durch diese Reifeteilungen werden die vom Vater und von der Mutter kommenden Erbinformationen neu kombiniert und der doppelte auf den einfachen Chromosomensatz reduziert. Alle Oogonien treten etwa zu gleicher Zeit in die Prophase der Meiose ein und werden als Oozyten I bezeichnet. Die Meiose wird jedoch in einem bestimmten Stadium (Diktyotän) angehalten. Bei der Geburt des Mädchens liegen alle Keimzellen als Oozyten I vor.

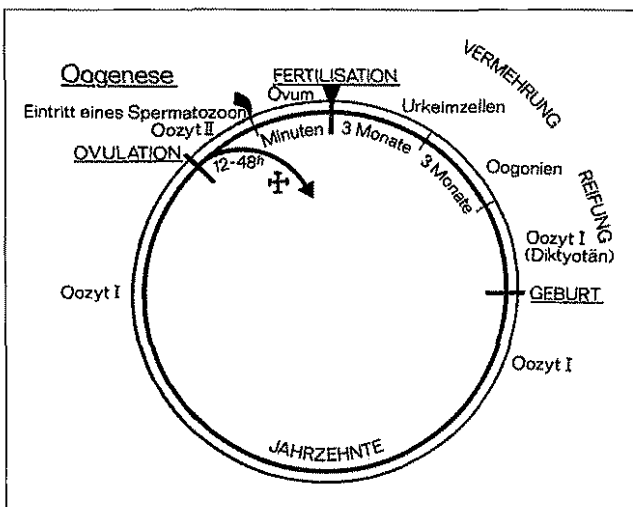


Abbildung 3:  
Oogenese: Lebenszyklus der weiblichen Keimzellen

Man nimmt an, daß beim Menschen die Zahl der Oogonien z.B. im fünften Monat der Schwangerschaft fünf Millionen beträgt, daß bei der Geburt eine Million und bei der erwachsenen Frau ca. 40 000 Oozyten in den Eierstöcken vorhanden sind. Die überwiegende Zahl der Keimzellen geht also nach der Vermehrungsphase mit Beginn der Meiose und während des langen Diktyotär-Stadiums zugrunde. Die noch vor der Geburt entstandenen Oozyten verharren auf ihrer zellulären Entwicklungsstufe über viele Jahre oder Jahrzehnte (Abbildung 3).

## 2.3 Der weibliche Gamet

Der mit allen Potenzen für die Entwicklung eines neuen Individuums ausgestattete Oozyt I stellt sich als ca. 150 µm große, relativ strukturarme Zelle dar (Abbildung 4). Ein großer transparenter, chromatinarmer Zellkern liegt in einem sehr großen Zelleib. Mitochondrien, Vesikel des endoplasmatischen Retikulums, Lipidtropfen und Golgikomplexe lagern sich schalenartig dem Kern an. Das periphere Zytoplasma besteht aus einem feingranulären Material.

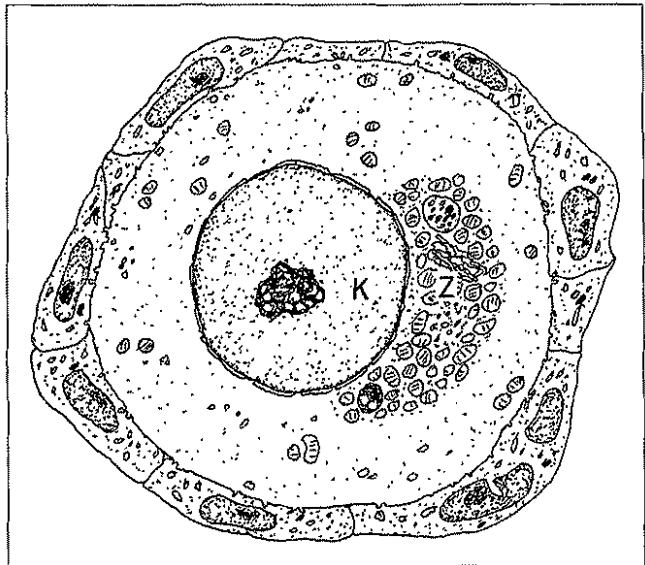


Abbildung 4:  
Weiblicher Gamet (Oozyt I) mit  
Follikelepithel (Primordialfollikel)

Mit der Pubertät beginnt der ovarielle Zyklus. In einem Rhythmus von ca. 28 Tagen wird ein Oozyt aus den Ovarien zur Befruchtung freigegeben. Die gestaltlichen und funktionellen Veränderungen an dem Oozyten, der aus dem Ovar entlassen wird, sind nur in Umrissen bekannt. Man sieht eine erhebliche Größenzunahme von Kern und Zytoplasma und eine Verteilung der Organellen über den Zelleib mit Anreicherung in der Peripherie. Wenige Stunden vor der Abgabe des Oozyten I gibt das Hervortreten kondensierter Chromosomen im Zellkern den Hinweis, daß die arretierte Meiose nun fortgesetzt wird. Nach der Abgabe des Oozyten aus dem Ovar in den Eileiter vollendet sich die erste Reifeteilung, und für 12 bis 48 Stunden besteht ein Oozyt II.

Befinden sich keine männlichen Samenzellen im weiblichen Genitaltrakt, stirbt der Oozyt II in ca. zwei Tagen ab. Dringt jedoch eine Samenzelle in den Zelleib des Oozyten ein, wird die zweite Reifeteilung abgeschlossen, und es entsteht das eigentliche Ei, das Ovum. Dieses existiert nur wenige Minuten bis zur Verschmelzung der haploiden Chromosomensätze der Samenzelle und der Eizelle zu einer diploiden Zelle, die Ausgangspunkt für die Entwicklung eines neuen Individuums ist. Nach der Fertilisierung folgt sehr bald wieder die Phase der Vermehrung der Urkeimzellen, und der Lebenszyklus der Keimzellen beginnt erneut.

## 2.4 Folliculogenese

Die weiblichen Keimzellen nehmen bereits in der frühen Embryonalzeit Kontakt zu einem weiteren Zellsystem auf, das zunächst in einschichtiger Zelllage jede Keimzelle umgibt. Es handelt sich um die Follikelepithelzellen, ohne die eine Entwicklung weiblicher Keimzellen unmöglich ist. Das früheste Stadium dieser Symbiose eines Oozyten mit Follikelepithelzellen ist der Primordialfollikel. Er charakterisiert den Wartestand der weiblichen Keimzellen in der Rinde (Cortex) des Ovars.

Die Folliculogenese beginnt mit einer Zunahme der Größe und Zahl der Follikelepithelzellen. Ein Primärfollikel hat bereits ein isoprismatisches Follikelepithel, beim Sekundärfollikel weist es Mehrschichtigkeit auf. Der anfänglich zentral liegende Oozyt gerät in exzentrische Position, im Follikelepithel entsteht eine mit Flüssigkeit gefüllte Höhle.

Bei der erwachsenen Frau vollzieht sich die Follikelreifung in drei Phasen [4, 5] (Abbildung 5, siehe Seite 20):

### I. Rekrutierung

Aus der großen Gruppe der ruhenden Oozyten reift nach der letzten Regelblutung eine Gruppe von Follikeln heran. Sie erreichen das Stadium der Sekundärfollikel. Diese Ent-

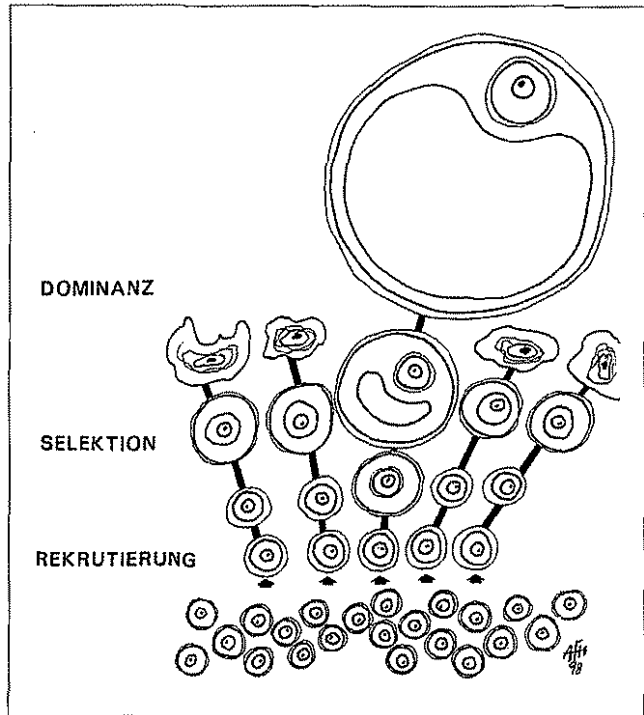


Abbildung 5:  
Folliculogenese: Rekretierung,  
Selektion und Dominanz  
von Follikeln

wicklung wird durch den Anstieg des Follikelstimulierenden Hormons (FSH), der Hypophyse und durch intraovarielle Faktoren veranlaßt und gesteuert. Es ist bisher noch unklar, wodurch die Zahl der rekrutierten Follikel bestimmt wird. Ebenfalls nicht vollständig bekannt ist der Mechanismus, der die Heranreifung von Follikeln alternierend im linken und rechten Ovar steuert. Hier werden lokale Steuerungssysteme angenommen.

## II. Selektion

Unter dem Einfluß des Follikelstimulierenden Hormons wächst ein Follikel aus der Gruppe der selektierten Follikel stärker. Dabei nimmt die Zahl der Follikel-epithelzellen zu, und gleichzeitig vermehren sich ihre Rezeptoren für FSH. In der Außenzone des Follikels differenzieren sich zwei Schichten, die Theca interna und externa. Die Theca interna ist

wesentlich an der Hormonbildung beteiligt. Das Follikel-stimulierende Hormon und das luteinisierende Hormon aus der Hypophyse bewirken die Bildung des weiblichen Keimdrüsenhormons Oestrogen, das seinerseits eine Vermehrung der Follikel­epithelzellen anregt und außerdem die FSH-Wirkung am Follikel­epithel potenziert. Die Oestrogenbildung ist das Gemeinschaftswerk des Follikel­epithels und der Theca interna. Hier werden männliche Geschlechtshormone (Androgene)

gebildet, die durch Anwesenheit des Enzyms Aromatase zu weiblichen Keimdrüsenhormonen metabolisiert werden (Abbildung 6). Im Follikel­epithel treten Granula auf, die zu der Bezeichnung „Granulosazellen“ geführt haben.

### III. Dominanz

Etwa am achten Zyklustag ist der Selektions­prozess abgeschlossen. Durch Steuerungs-

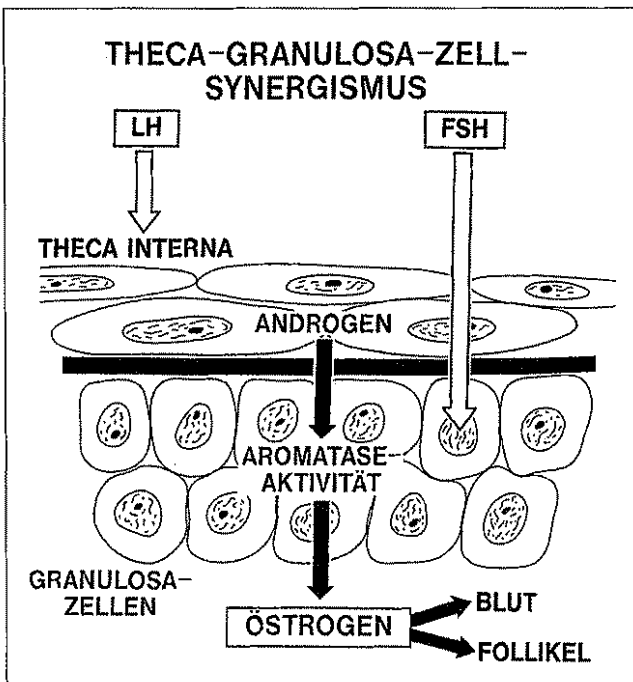


Abbildung 6:  
Theca-Granulosa-Zellsystem  
für die Abbildung des  
weiblichen Keimdrüsenhormons

mechanismen innerhalb des Ovars und durch die Rückmeldung zur Hypophyse wird die Weiterentwicklung der anderen Follikel unterdrückt. Mit zunehmender Vergrößerung und Reifung des Follikels entsteht Inhibin, ein Hormon, das die Hypophyse hemmt und damit die weitere FSH-Ausschüttung bremst.

Etwa mit dem zwölften Zyklustag ist der dominante Follikel fast für die gesamte Bildung des weiblichen Keimdrüsenhormons Oestradiol verantwortlich. Dieses informiert die Hypophyse und den Hypothalamus und veranlaßt einen Anstieg der Ausschüttung des luteinisierenden Hormons (LH) (Abbildungen 7 und 8). Das LH der Hypophyse führt im Ovar zu einem Abfall der Oestrogene und zum Beginn der Progesteronproduktion. Der LH-Gipfel besteht etwa 48 Stunden. In dieser Zeit ist eine gravierende Veränderung am Oozyt feststellbar. Der Oozytenkern verläßt das Diktyotän-Stadium und setzt die Reifeteilungen fort. Eine Fülle komplizierter Regelmechanismen greift über Wirkungen von Zellsekreten auf benachbarte Zellen (parakrine Regulation) oder durch Herstellung von Wirkstoffen, die auf die herstellende Zelle selbst wirken (autokrine Regulation) in diesen letzten Ausreifungsprozeß des Follikels ein und setzt gleichzeitig das Startsignal für die Fortsetzung der Entwicklung des Eies.

## IV. Follikelatresie

Das Absinken des FSH-Spiegels bewirkt bei allen Follikeln der Gruppe, die nicht soweit entwickelt sind wie der dominierende Follikel, eine Hemmung des weiteren Wachstums. Auch die vermehrte Androgenbildung des dominierenden Follikels wirkt negativ auf die anderen Follikel der rekrutierten Gruppe. Diese Follikel verfallen der Atresie (Abbildung 8, siehe Seite 24). Neuerlich wird diskutiert, daß der in der Theca interna gebildete Vascular endothelial growth factor (VEGF) und Angiopoeitin 1 und 2 und die für ihre Wirkung notwendigen Rezeptoren die Blutgefäßversorgung eines Follikels garantieren und ihn damit zum dominierenden Follikel werden lassen. Durch mangelhafte Bildung oder Fehlen von VEGF erfolgt eine Destabilisierung des Gefäßsystems, die Blut- und Nährstoffversorgung des Follikels bricht zusammen und er verfällt der Atresie.

## V. Ovulation

Etwa am 14. Tag des Zyklus kommt es zur Ovulation, dem Eisprung. Der dominierende Follikel, der jetzt als Tertiärfollikel bezeichnet wird, hat sich an der Oberfläche des Ovars stark vorgewölbt. Die Follikelwand und die Oberfläche des Ovars reißen schließlich ein, und der Oozyt wird herausgeschleudert. Das Platzen des Tertiärfollikels wird mit lokal gebildeten Prostaglandinen in Verbindung

gebracht. Man nimmt an, daß sie eine lokale Gefäßverengung erzeugen. Dadurch kommt es zu einer Mangelversorgung der Follikelwand, die dann dem Binnendruck des Follikels nicht mehr standhält. Auch Oxytocin wird gefunden, das eine Kontraktion der glatten

Muskulatur im Ovar auslöst und die Follikelwand an ihrer vorgewölbten Fläche zusätzlich unter Spannung setzt. Der detaillierte Mechanismus der Ovulation und seine Steuerung beim Menschen ist nicht vollständig bekannt.

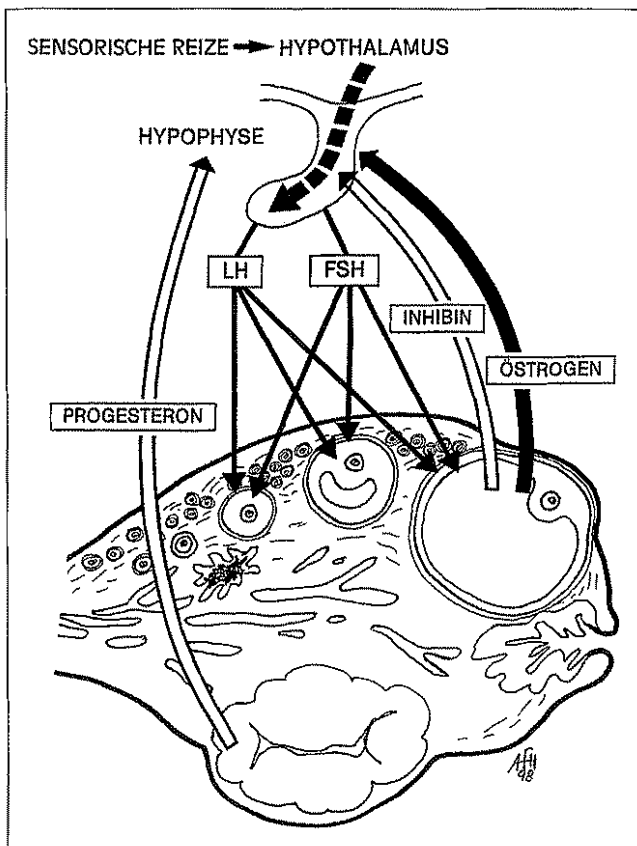


Abbildung 7:  
Äußere Steuerung der Follikulogenese im Ovar

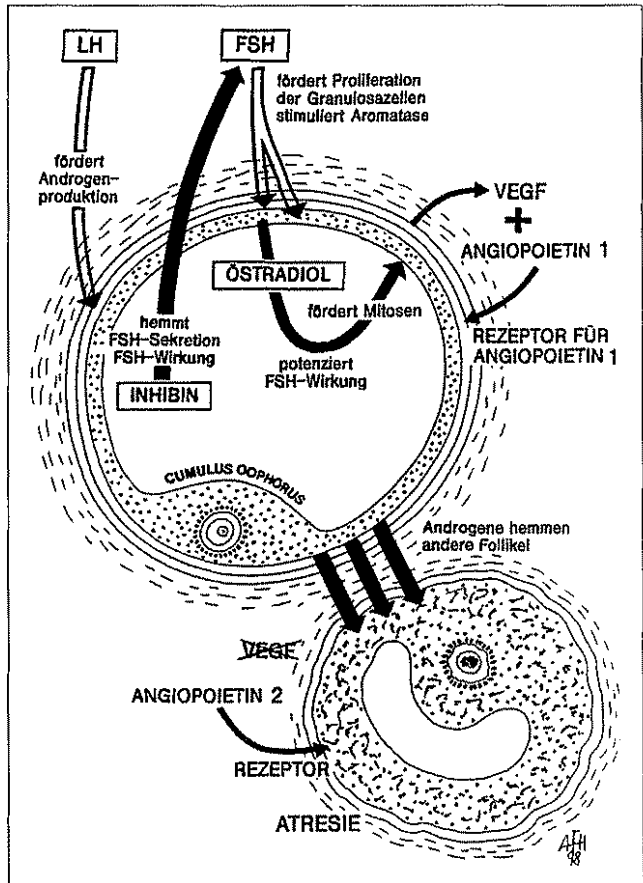


Abbildung 8:  
Innere Steuerung der Follikelreifung  
und Follikelatresie im Ovar

Die nach dem Eisprung im Ovar verbliebenen Granulosa- und Thecazellen werden unter der LH-Wirkung zur Bildung des Hormons Progesteron angeregt. Die maximale

sekretorische Aktivität dieser Zellsysteme wird etwa am siebenten Tag nach dem Eisprung erreicht. Ein neues Organ entsteht: das Corpus luteum, der Gelbkörper. Wegen seines



hohen Gehaltes an Cholesterin ist dieser Körper gelb. Das Cholesterin ist die Ausgangssubstanz für die Bildung des Corpus-luteum-Hormons Progesteron. So schnell, wie das Corpus luteum aufgebaut wird, bricht es auch zusammen, wenn das Ei nicht befruchtet wird. Findet jedoch eine Befruchtung statt, wird das Corpus luteum zu einer enormen Weiterentwicklung und zu vermehrter Progesteronausschüttung angeregt. Die Schwangerschaft hat begonnen.

## 2.5 Zelltod während der Oogenese und Folliculogenese

Jede weibliche Keimzelle braucht für ihr Überleben die Symbiose mit den Follikelepithelzellen. Diese Symbiose etabliert sie mit Beginn der Meiose in der Fetalzeit. Findet ein Oozyt keine somatischen Zellen, mit denen er einen Follikel bilden kann, geht er zugrunde. Auf diese Weise tritt bereits in der Fetalzeit eines Individuums ein großer Verlust an Keimzellen auf. Der Beginn der Meiose ist ebenfalls Ursache für das Absterben vieler Keimzellen. Weitere große Verluste an Oozyten erfolgen während ihrer über Jahrzehnte andauernden Wartezeit. Es ist nicht geklärt, ob die Ursachen dafür bei den Oozyten oder Follikelepithelzellen zu suchen sind. Schließlich gehen bei der monatlichen Follikelreifung 90 % der als Kohorte bereitgestellten Primordialfollikel zugrunde (Follikelatresie). Diese

Vorgänge gehören zu dem normalen Programm der Keimzellentwicklung und sind in ihrer Gesamtheit nicht als pathologisch einzustufen. Der programmierte Zelltod gehört zur Gametenentwicklung.

## 3 Entwicklung des männlichen Gameten

### 3.1 Organisation des Hodens

Der Hoden hat die Form eines Rotationsellipsoids mit Durchmesser von ca. 4,5 x 2,5 cm. Er hat eine derbe Kapsel, die Tunica albuginea (Abbildung 9, siehe Seite 26). Das Hodengewebe besteht aus etwa 370 kleinen Läppchen, Lobuli testis, die durch Septen, Septula testis, voneinander getrennt sind. Ein Lobulus besteht aus einem ca. 20 cm langen, aufgeknäuelten Hodenkanälchen. Alle Hodenkanälchen münden in ein Spaltraumsystem, das Rete testis, aus dem die Kanälchen des Nebenhodens hervorgehen.

### 3.2 Spermatogenese

In den Hodenkanälchen (Abbildung 10, siehe Seite 26) findet im Keimepithel die Samenbildung (Spermatogenese) statt. Die Keimzellen entwickeln sich von Spermatogonien über Spermatozyten zu Spermatisiden (Abbildung 11, siehe Seite 27)

# Organisation und Regulation der Gametenreifung

[6, 7]. Die Spermatogonien haben Stammzell-Qualitäten. Wenn sich eine Spermatogonie teilt, bleibt eine Tochterzelle im Stammzell-Pool, während die andere

in die Reifeteilungen und in die Differenzierung zu reifen Samenzellen eintritt. Der Stammzell-Pool ist unerschöpflich. Bis ins hohe Alter findet Samenzellbildung

Abbildung 9:  
Organisation des Hodens: Querschnitt mit Löppchengliederung. Im Ausschnitt Hodenparenchym mit Anschnitten von Hodenkanälchen und Leydigzellen

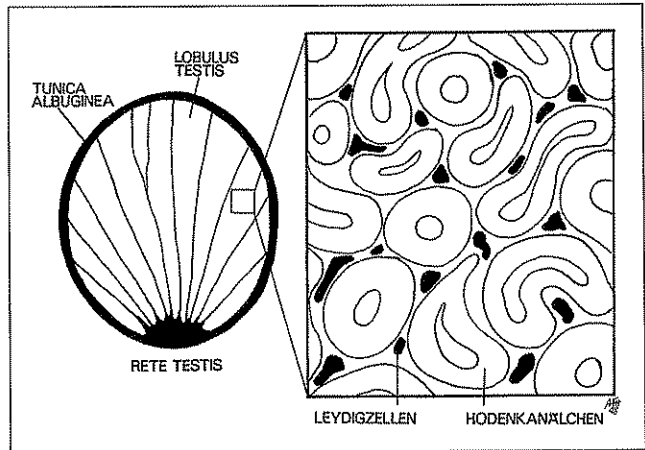
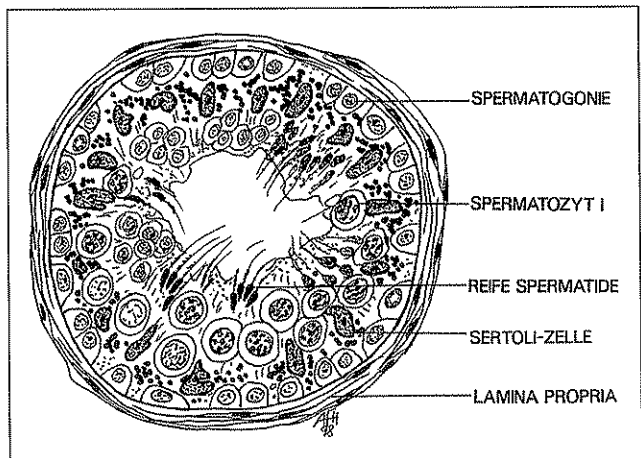


Abbildung 10:  
Aufbau des Keimepithels in einem Hodenkanälchen



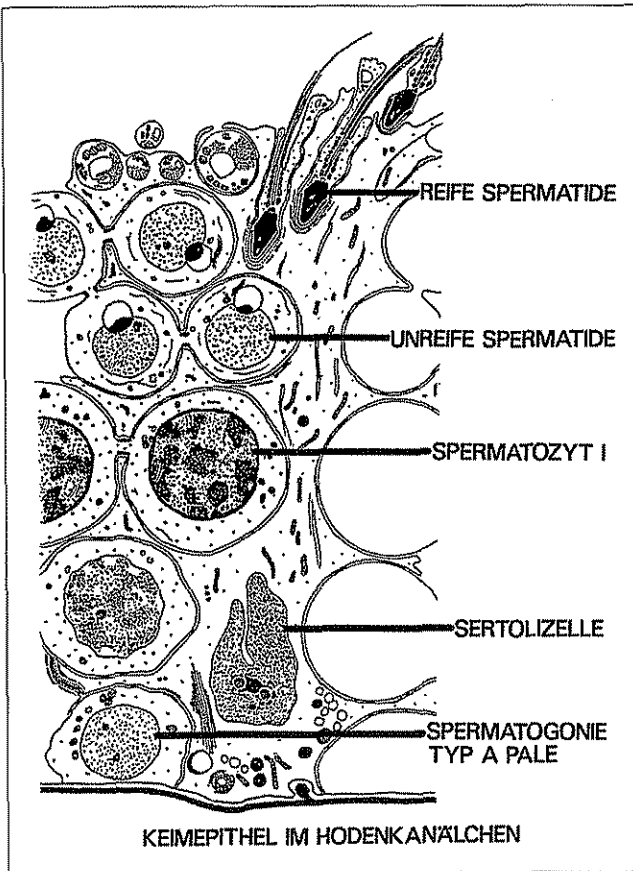


Abbildung 11:  
Keimzelltypen der Spermato-  
genese in Kontakt zur Sertolizelle

statt. Die große Zahl der Keimzellen, ihre Reifung und Differenzierung wird von örtlich wirksamen Wachstumsfaktoren organisiert. Wenn diese Faktoren bisher auch nicht ausreichend bekannt sind,

so ist doch das Ergebnis ihrer Wirkung in Form von Gesetzmäßigkeiten der Spermato-  
genese zu beschreiben, die unter dem  
Terminus „Kinetik der Spermato-  
genese“  
zusammengefaßt werden.

Die Spermatogonien vermehren sich beim Erwachsenen stetig. Ein Teil von ihnen bleibt auf einem niedrigen Entwicklungsstand als Stammzellen. Ein Teil entwickelt sich weiter zu Spermatozyten, Spermatiden und Spermatozoen. Die aus einer Spermatogonie entstandene Zellgruppe wandert bei ihren weiteren Teilungen und bei ihrer Reifung und Differenzierung durch das Keimepithel von der Basis bis zur Lichtung. Nachfolgende Zellgruppen gehen aus anderen Spermatogonien hervor. Betrachtet man eine beliebige Stelle im Keimepithel mit dem Lichtmikroskop, so findet man ganz bestimmte Konstellationen von Zellgruppen verschiedener Entwicklungsstufen, die als Stadien eines fortlaufenden Umbauvorganges beschrieben werden. Beim Menschen konnten sechs solcher „Stadien der Spermatogenese“ beschrieben werden. Die Stadien nehmen meistens nur kleine Bezirke im Samenkanälchen ein. Sie sind jedoch Ausdruck eines komplexen räumlichen Ordnungsmusters des Keimepithels. So sind Keimzellpopulationen aufeinander folgender Entwicklungsgrade seriell kontinuierlich im Samenkanälchen angeordnet. Eine solche Populationssequenz besetzt ein streifenförmiges Keimepithel-Areal, das in konisch zulaufenden Schraubentouren in den Längsverlauf des Samenkanälchens eingefaßt ist [8]. Denkt man sich an einer beliebigen Stelle einen Querschnitt durch dieses System, so erhält man Kombinationen von Zellpopu-

lationen unterschiedlicher Entwicklungsgrade, nämlich die Stadien.

An jedem Ort im Keimepithel wird in einer zyklischen Wiederkehr alle 16 Tage nach Durchlaufen der sechs Stadien wieder die gleiche Kombination von Zellgruppen aufgebaut. Dieser Zeitraum wird als „Zyklus der Spermatogenese“ bezeichnet. Der Gesamttablauf der Samenbildung von einer Stammspermatogonie bis zu reifen Spermatiden dauert 4,6 Zyklen, also 74 Tage. Rechnet man noch die Transportzeit der Spermatozoen durch den Nebenhoden von 8 bis 17 Tagen hinzu, dann vergehen mindestens 82 Tage, bis die von einer Spermatogonie gebildeten Spermatozoen im Ejakulat erscheinen. Diese Zeitspanne muß der Arzt kennen, wenn er die Auswirkung von Noxen auf die Spermatogenese erkennen oder Störungen der Spermatogenese behandeln will.

Die Differenzierung der Spermatiden (Abbildung 12) zu Spermatozoen, der Transportform der Keimzellen, ist ein extrem komplizierter Vorgang. Drei Entwicklungsprozesse, die Kernkondensation, die Akrosombildung und die Geißelbildung, laufen gleichzeitig ab und führen zu der typischen Zellform des Spermatozoon [6]:

1. Im Verlaufe der Kernkondensation wird das Karyoplasma über einen Umstrukturie-

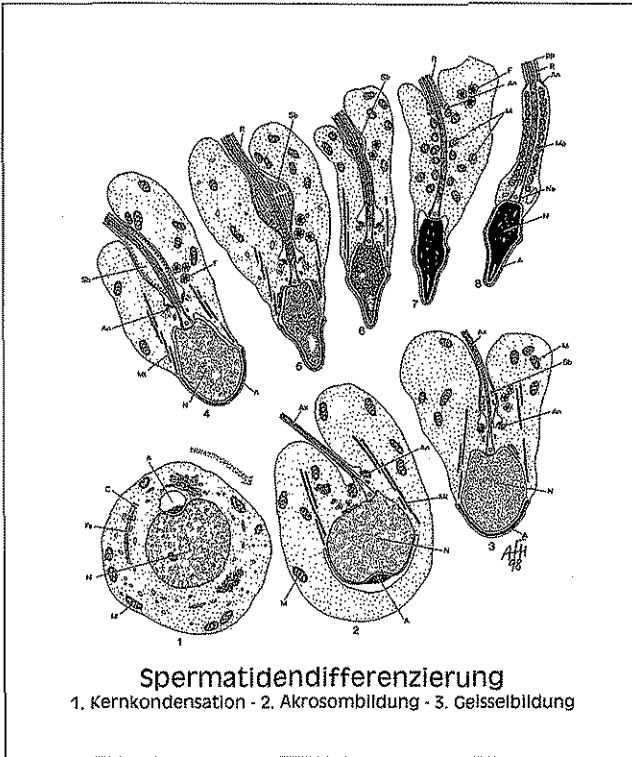


Abbildung 12:  
Differenzierung der Spermatiden

rungsprozeß unter Abgabe von Kernflüssigkeit verdichtet. Der Kern verringert sein Volumen auf etwa ein Zehntel der Ausgangsgröße des Spermatidenkerns.

2. Der Golgiapparat erfährt einen Formwandel. Er bildet ein Bläschen, das Kontakt zum Kern aufnimmt und eine elektronendichte Masse enthält. Dieses mit Enzym

gefüllte Bläschen breitet sich über dem Zellkern aus und bedeckt kappenförmig den Kern des Spermatozoon. Es handelt sich um das sog. Akrosom.

3. Die Entwicklung eines Geißelapparates geht von den beiden Zentriolen aus. Die Geißel wird aus der Zelle ausgestülpt und implantiert sich am Kern. Über einen hoch-

komplizierten Entwicklungsprozeß werden einzelne Zellstrukturen so mit den auswachsenden Elementen der Zentriolen verbunden, daß eine Geißel entsteht, die aus einem zentralen Tubulusbündel, aus einer Mitochondrienscheide und aus einer Rippenscheide aufgebaut ist.

### 3.3 Der männliche Gamet

Der männliche Gamet (Abbildung 13), das Spermatozoon, ist die Transportform der

männlichen Keimzelle. Der Zellkern ist verdichtet und klein und von einer Kernkappe, dem Akrosom, überzogen. Am akrosomfernen Pol des Kerns ist über eine Basalplatte die Geißel angeheftet. Sie besteht aus einem zentralen Tubulusbündel (Axonema), das von den beiden Zentriolen ausgeht. Der Beginn des Schwanzes, in dem die Zentriolen liegen, ist der Hals. Das Mittelstück des Schwanzes ist durch die Mitochondrienscheide charakterisiert, die das Axonema umgibt. Das Hauptstück des Schwanzes besitzt eine Ringfaserscheide [6].

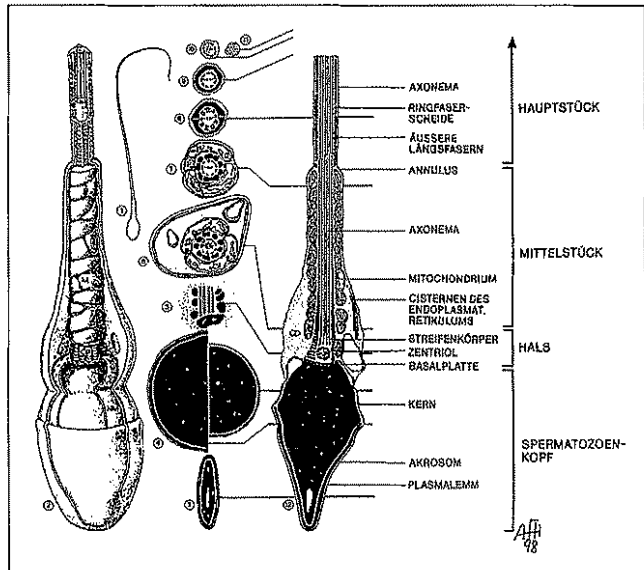


Abbildung 13: Männlicher Gamet in verschiedenen Schnittbildern auf der Basis elektronenmikroskopischer Untersuchungen

Die Differenzierung der Spermatiden zu Spermatozoen ist offensichtlich ein derartig aufwendiger Vorgang, daß eine hohe Fehlerquote auftritt. Es fällt außerordentlich schwer, das Bild eines „normalen Spermatozoon“ zu definieren. Es besteht eine erhebliche morphologische Variationsbreite der Substrukturen dieser Zelle, ohne daß sie ihre Funktionalität einbüßt. Andererseits gibt es aber auch eine große Zahl von Mißbildungen, die im Normalfall bei einem fertilen, also zeugungsfähigen Mann 40 bis 60 % aller Spermatozoen betreffen kann. Liegt die Fehlbildungsrate höher und zeigt eventuell bei allen Spermatozoen den gleichen Defekt, ist eine genetische Ursache anzunehmen. Als Beispiel für eine solche schwere Spermatozoenmißbildung sollen die akrosomlosen Spermatozoen aufgeführt werden. Bei dieser Fehlbildung entstehen Akrosom und Kern der Spermatide unabhängig voneinander. Bei fehlendem Akrosom kann das Spermatozoon niemals in die Eizelle eindringen, und der Mann ist nicht zeugungsfähig.

### 3.4 Sertolizellen

Die Keimzellen liegen im Keimepithel in einem prismatischen Zellverband aus somatischen Zellen, den Sertolizellen (Abbildung 11). Die Sertolizellen verbinden sich untereinander zu einer Zone, die wie eine Barriere funktioniert. Sie wird als Blut-

Hoden-Schranke bezeichnet. So erlauben es die Sertolizellen nur bestimmten Substanzgruppen, durch ihren Zelleib hindurch die reifenden Keimzellen zu erreichen. Sertolizellen haben zahlreiche Funktionen zu erfüllen:

- die Stützfunktion für die Keimzellen,
- die Errichtung einer Blut-Hoden-Schranke,
- eine Kontrolle des transzellulären Stofftransportes von der Basalzone bis zum Lumen des Keimepithels,
- die Ernährungsfunktion für die Keimzellen,
- die Regelung der Abgabe der reifen Keimzellen aus dem Keimepithel,
- die Übertragung der hormonellen Stimuli, die von außen auf das Samenkanälchen einwirken und die für die Entwicklung der Keimzellen notwendig sind,
- die Regelung von Funktionen der Blutgefäße,
- die Einflußnahme auf den Transport der reifen Samenzellen durch die Hodenkanälchen,
- die Einflußnahme auf die Leydigzellen und ihre sekretorischen Leistungen im Raum zwischen den Hodenkanälchen.

So wird den Sertolizellen eine zentrale Funktion für die örtliche Regulation der Spermatogenese zugeschrieben.

## 3.5 Zelltod bei der Spermatogenese

Etwa vier Millionen Spermatozoen werden stündlich aus einem menschlichen Hoden ausgeschwemmt und gelangen in die ableitenden Samenwege, wo sie im Nebenhodenschweif gespeichert werden. Bei der Ejakulation wird ein Teil der gespeicherten Spermatozoen aus dem Nebenhoden abgegeben und erscheint zusammen mit den Sekreten der akzessorischen Geschlechtsdrüsen als Ejakulat. Untersucht man die Zahl der Spermatozoen im Ejakulat, läßt sich feststellen, daß nur etwa 25 % der im Hoden gebildeten Keimzellen als Spermatozoen das Ejakulat erreichen. 75 % sind bereits im Hoden und Nebenhoden als Fehlformen oder degenerative Formen umgekommen. Da aber im Ejakulat festgestellt werden kann, daß die Hälfte der Spermatozoen fehlgebildet ist, ergibt sich, daß letztlich nur ca. 12 % der im Hoden gebildeten Keimzellen einen befruchtungsfähigen Zustand erreichen. Zelltod und Fehlformen beherrschen das Feld. So ist es verständlich, daß bereits geringfügige zusätzliche äußere Einflüsse auf die Spermatogenese zu schlechten Ejakulatergebnissen führen, die eine Zeugungsfähigkeit nicht mehr gewährleisten [9].

## 3.6 Innere und äußere Steuerung der Spermatogenese

Neben den Samenkanälchen befinden sich im Hoden hormonbildende Zellsysteme, die

sog. Leydigzellen. Sie bilden das männliche Keimdrüsenhormon, das Testosteron und zahlreiche weitere Substanzen (Abbildungen 14 und 15). Das Testosteron hat eine sehr differenzierte Wirkweise [10]. Es stimuliert durch direkte Einwirkung auf die Samenkanälchen die Samenbildung, es wirkt über das Blutgefäßsystem auf die ableitenden Samenwege und die akzessorischen Geschlechtsdrüsen, es fördert die Entwicklung und Erhaltung der sekundären Geschlechtsmerkmale, wie z.B. die Entwicklung und Erhaltung des männlichen Behaarungstyps, es stimuliert die Talgdrüsenfunktion, es hat eine anabole Wirkung auf den Allgemeinstoffwechsel, es fördert Libido, Potenz und Bartwuchs des Mannes, und es bestimmt geschlechtsspezifische Verhaltensweisen.

Außerdem bilden die Leydigzellen noch Indolamine, Katecholamine, Neurohormone, Neuropeptide, Komponenten des NO/cGMP-Systems, Komponenten des Renin-Angiotensin-Systems und Wachstumsfaktoren. Diese Substanzen sind Wirkstoffe eines im Hoden etablierten hochdifferenzierten Steuerungssystems für die Samenbildung. Sie sorgen für die Trophik der Sertolizellen und der Wandstrukturen des Hodenkanälchens, sie regulieren den Abtransport der Samenzellen aus den Hodenkanälchen, sie steuern die Durchblutung des Hodens [11] und erhalten ein



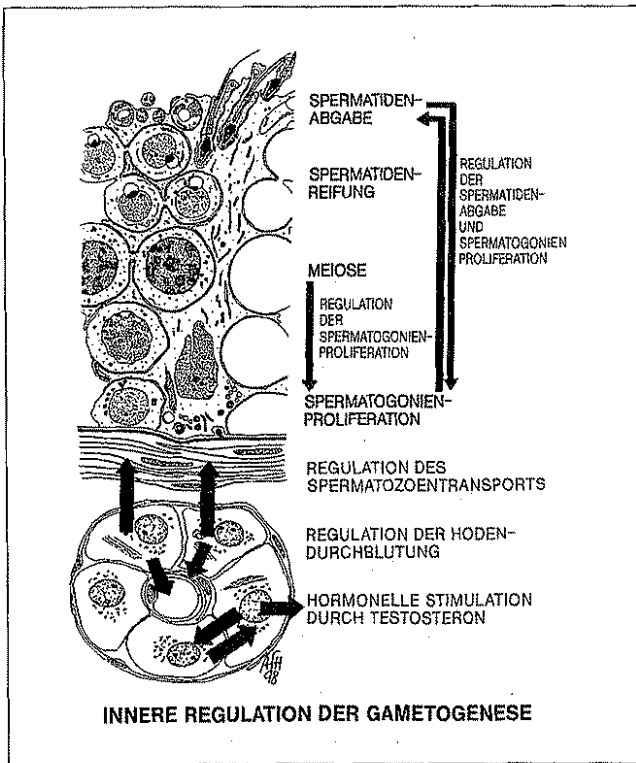


Abbildung 14:  
Innere Steuerung der Spermatogenese

aufwendiges Selbstregulationssystem. Neuerdings weiß man, daß Leydigzellen Abkömmlinge von Nervenzellen sind [12] und zu dem über den ganzen Körper verteilten neuroendokrinen Zellsystem gehören. Neuroendokrine Zellen sitzen überall dort, wo Grundfunktionen von Organen gesichert werden müssen.

Die Eigenregulation der Samenbildung im Hoden bedarf aber äußerer Stimuli. Diese kommen vom Hypothalamus und von der Hypophyse (Abbildung 15, siehe Seite 34). Eine pulsatile Sekretion von Gonadotropin-freisetzendem Hormon (GnRH) aus dem Hypothalamus führt zur Ausschüttung von luteinisierendem Hormon (LH) aus der Hypo-

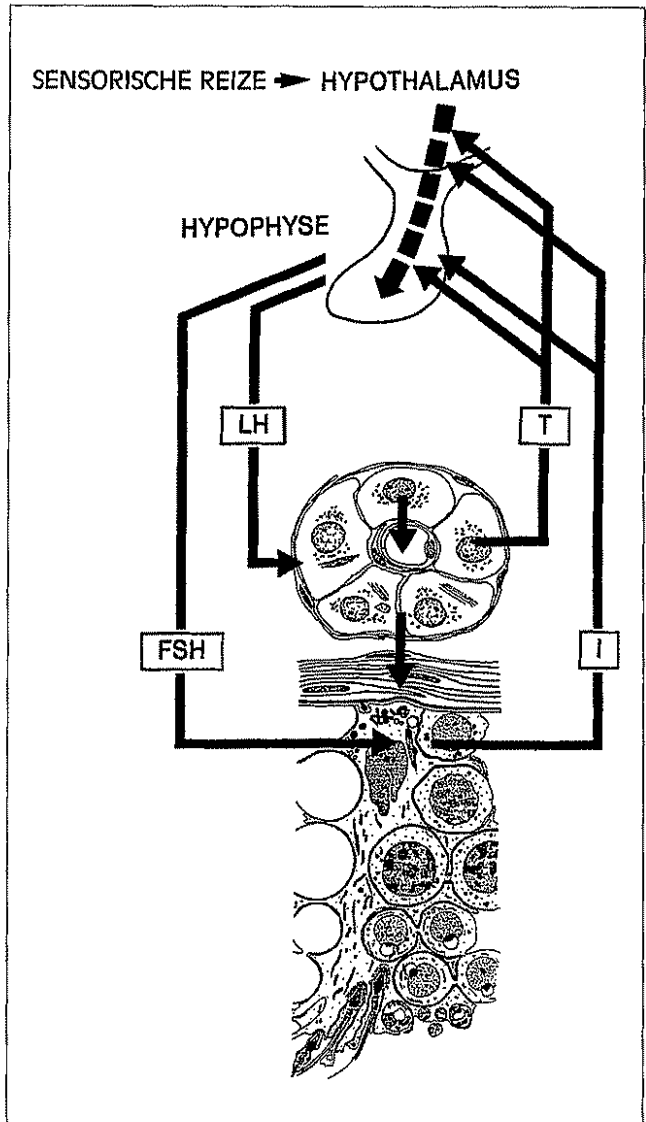


Abbildung 15:  
Äußere Steuerung der Spermatogenese

physe. Dadurch werden die Leydigzellen zur Testosteronproduktion angeregt. Das Testosteron wirkt sowohl direkt im Hoden auf die Spermatogenese in den Samenkanälchen als auch über das Blut auf den ganzen Körper und informiert die Hypophyse über die erfolgreiche Arbeit der Leydigzellen. Gleichzeitig stimuliert das Follikel-stimulierende Hormon (FSH) aus der Hypophyse die Sertolizellen und regt diese dazu an, die Ausreifung der Samenzellen zu fördern. Die Sertolizellen ihrerseits senden hormonähnliche Substanzen, wie z.B. Inhibin, an die Hypophyse, um damit eine Information über die erhaltenen Stimuli zu vermitteln.

So gibt es einen Regelkreis innerhalb des Hodens und einen äußeren übergeordneten Regelkreis, der Hypothalamus, Hypophyse und Hoden einschließt.

### 3.7 Störungen der Spermatogenese

Die männlichen Keimzellen und die inneren und äußeren Regulationssysteme der Samenbildung können in allen Teilfunktionen gestört werden. Dies kann durch besondere Lebensbedingungen eines Mannes geschehen oder bei Erkrankungen auftreten, die auf die Fortpflanzungsorgane direkt oder indirekt wirken. Natürlich können auch Nahrungsmittel, Drogen, Hormone und ihre Abbauprodukte [13], Giftstoffe unterschiedlicher

Natur und ionisierende Strahlen eine Störung der Spermatogenese verursachen [14, 15]. Aber auch eine als äußere Noxe relativ harmlos erscheinende erhöhte Temperatur des Hodens führt zu einer Reduktion der Samenbildung. Die Antwort des Keimepithels ist bei allen inneren oder äußeren Einflüssen relativ monoton: man findet eine Reduktion der Spermatogenese. Diese kann sich in einer Differenzierungsstörung der Spermatiden mit Ausbleiben der Spermatozoenreifung und -abgabe, in einer Störung der Meiose mit Stillstand der Spermatogenese auf der Stufe der Spermatozyten I oder in einer Störung der Proliferation der Spermatogonien und damit fehlender Spermatogenese ausdrücken. Solange noch Spermatogonien vorhanden sind, besteht Hoffnung auf Wiederherstellung der Spermatogenese. Wenn jedoch auch die Spermatogonien untergehen, können Samenzellen nicht mehr gebildet werden. Der Endzustand ist die Tubulusatrophie.

Ovar und Hoden werden durch lokale Regulationsmechanismen gesteuert, bedürfen für die Ausprägung ihrer vollen Funktion aber der Stimulation durch die übergeordneten Systeme Hypophyse und Hypothalamus. Aber auch das am höchsten angesiedelte Regulationssystem des Hypothalamus ist wieder von äußeren sensorischen Einflüssen abhängig. So präsentiert sich die Organisation und Regulation der Gametenbildung als ein von vielen Faktoren abhängiges Gesche-

hen, das natürlich auf allen Ebenen der Regulation für Störfaktoren anfällig ist. Dabei ist anzunehmen, daß kurzfristig wirksame Störfaktoren auf die Entwicklung und Reifung der Keimzellen weder bei der Frau

noch beim Mann Einfluß haben. Die Keimzellen der Frau sind darauf eingerichtet, über Jahrzehnte auf den Ruf, Tertiärfollikel zu werden, warten zu können. Ihre Zahl ist begrenzt und eine Neubildung findet

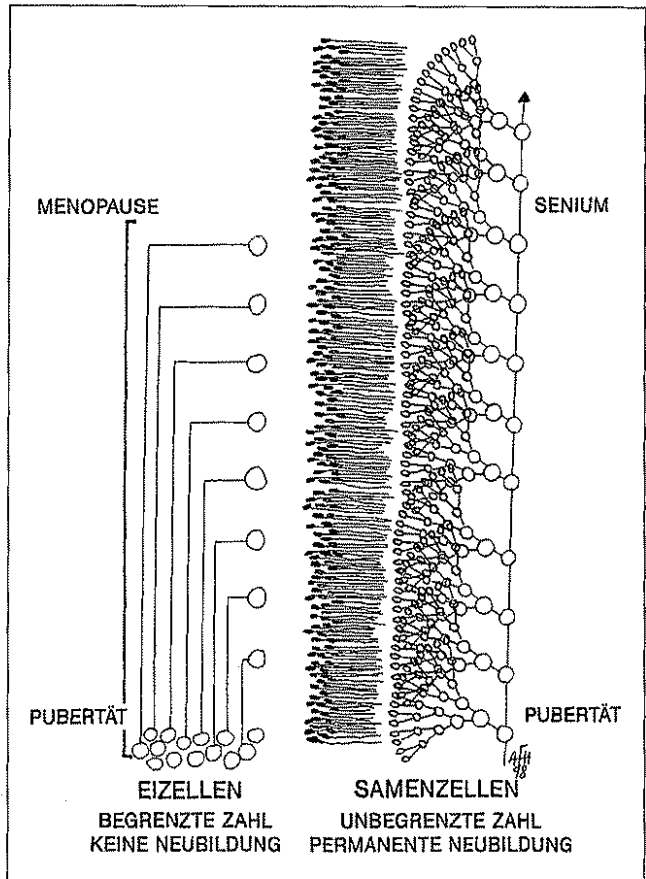


Abbildung 16:  
Gegenüberstellung von Oogenese  
und Spermatogenese

nicht statt (Abbildung 16). Eine Überalterung der Oozyten wird als ungünstig für die Empfängnisbereitschaft der Frau und als eventuelle Ursache für fetale Mißbildungen eingestuft.

Die Keimzellen des Mannes werden dagegen permanent in großer Zahl hergestellt. Sie werden bis ins hohe Lebensalter des Individuums gebildet, wenn auch die Quote abortiver Keimzellen und fehlgebildeter Spermatozoen zunimmt. Eine kurzfristige Beeinträchtigung der Samenbildung ist bei einem jungen Mann solange harmlos, wie Spermatozoen in ihrer Proliferationsfähigkeit nicht geschädigt werden.

#### **4 Kritische Phasen der Gametogenese**

Abschließend sollen die im geschilderten Verlauf der Gametogenese erkennbaren kritischen Phasen aufgezeigt werden.

Bei der Entwicklung des weiblichen Gameten könnten vier kritische Phasen und die an diesen Stellen lokalisierten Störungen benannt werden (Abbildung 17, siehe Seite 38):

1. Die Einwanderung der Urkeimzellen in die Gonadenanlage.  
Fehlentwicklung: die Zellen erreichen nicht die Gonade.

2. Der Beginn der Meiose.  
Fehlentwicklung: nicht alle Keimzellen beginnen die Meiose oder gehen zu Beginn der Meiose zugrunde. Die Paarung der Chromosomen während der Meiose ist empfindlich für die Einwirkung äußerer Noxen [16].
3. Die Verbindung zwischen Follikel­epithel­zellen und Oozyt I.  
Fehlentwicklung: Oozyten, die keine Follikel­epithel­zellen finden, gehen zugrunde [17].
4. Die Reifung eines Follikels zum Tertiärfollikel.  
Fehlentwicklung: die Follikelreifung bleibt aus wegen fehlerhafter parakriner Steuerungsmechanismen.

Bei der Entwicklung des männlichen Gameten sind fünf kritische Phasen erkennbar (Abbildung 18, siehe Seite 39):

1. Die Einwanderung der Urkeimzellen in die Gonadenanlage.  
Fehlentwicklung: die Keimzellen finden nicht ihren Weg, und die Gonadenanlage enthält keine Keimzellen [18].
2. Die Keimzellen gewinnen keinen Kontakt zu den Sertolizellen.  
Fehlentwicklung: die späteren Hodenkanälchen enthalten keine Keimzellen.

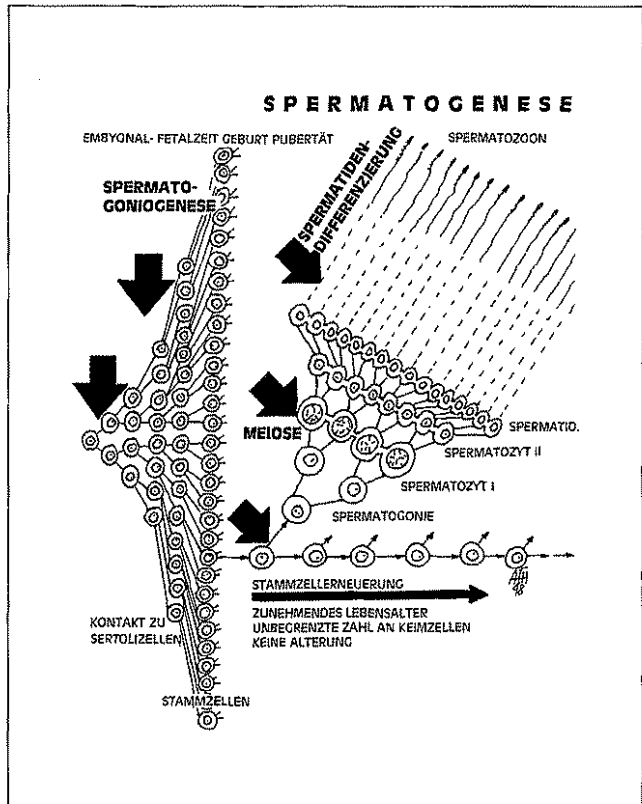


Abbildung 17:  
Kritische Phasen der Oogenese

3. Die Proliferation der Spermatogonien beim Erwachsenen.  
Fehlentwicklung: wegen eines Fehlers im Programm des Stammzellpools werden zu wenige Spermatogonien für die Spermatogenese zur Verfügung gestellt, es entstehen nur wenige reife Spermatiden.

4. Die Meiose ist gestört.  
Fehlentwicklung: es gibt einen Stillstand der Spermatogenese und Degeneration der Keimzellen [9]. Die Bildung des synaptonomalen Komplexes ist auch bei männlichen Keimzellen sehr vulnerabel.

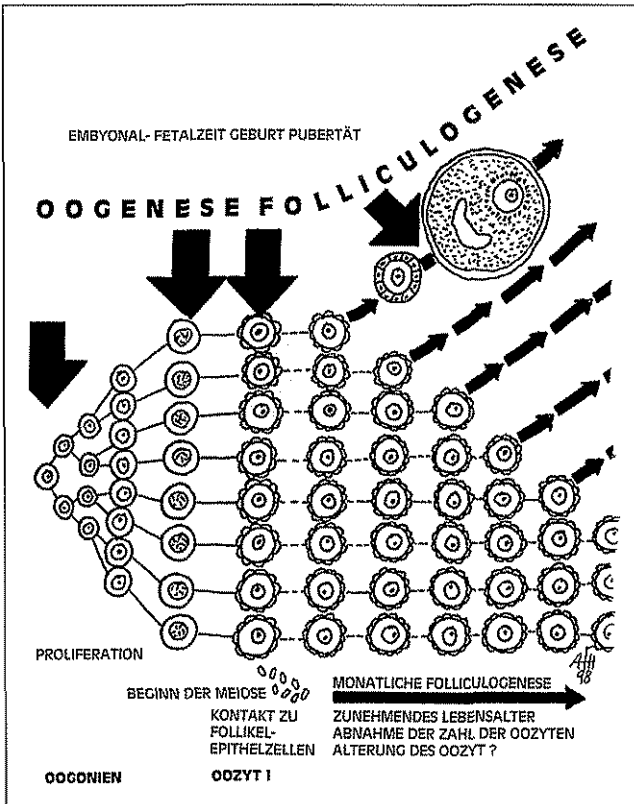


Abbildung 18:  
Kritische Phasen der Spermato-  
genese

5. Die Spermatidendifferenzierung ist gestört. Fehlentwicklung: es werden zu wenige oder anomale reife Spermatischen gebildet [9].

Mit dieser Darstellung der Organisation und Regulation der Gametenbildung ist aber nur

ein Teil des Fortpflanzungsprozesses erfaßt. Es fehlen die Vereinigung der Gameten, ihre Frühentwicklung und Einbettung in die Gebärmutter, die Entwicklung des Embryos und Feten und die Funktion der Plazenta. Alle Vorgänge gemeinsam entscheiden letztlich darüber, ob die Zeugung, Empfängnis,

Embryonal- und Fetalentwicklung erfolgreich zur Entwicklung eines Kindes führen.

## Literatur

- [1] *Sharpe, R.*: Regulation of spermatogenesis. In: *Knobil, E.; Neill, J.D.* (Hrsg.): *The physiology of reproduction*. S. 1363-1434. Raven Press, New York 1994
- [2] *Jégou, B.; Sharpe, R.M.*: Paracrine mechanisms in testicular control. In: *DeKretser, D.* (Hrsg.): *Molecular control of the male reproductive system*. S. 271-310. Academic Press, New York 1993
- [3] *Brökelmann, J.; Denker, H.W.*: Weibliche Geschlechtsorgane. In: *Drenckhahn, D.; Zenker, W.* (Hrsg.): *Benninghoff Anatomie*. Bd. 2, S. 115-163. Urban & Schwarzenberg, München 1994
- [4] *Lunenfeld, B.; Insler, V.; Glezerman, M.*: Diagnosis and treatment of functional infertility. Blackwell Wissenschaft, Berlin 1992
- [5] *Braendle, W.*: Menstruationszyklus und Ovarialfunktion. In: *Bettendorf, G.; Breckwoldt, M.* (Hrsg.): *Reproduktionsmedizin*. S. 49-65. Gustav Fischer, Stuttgart 1989
- [6] *Holstein, A.F.; Roosen-Runge, E.C.*: Atlas of human spermatogenesis. Grosse, Berlin 1981
- [7] *Holstein, A.F.*: Männliche Geschlechtsorgane. In: *Drenckhahn, D.; Zenker, W.*, (Hrsg.): *Benninghoff Anatomie*. S. 69-114. Urban & Schwarzenberg, München 1994
- [8] *Schulze, W.; Rehder, U.*: Organization and morphogenesis of the human seminiferous epithelium. *Cell Tiss. Res.* 237 (1984), S. 395-407
- [9] *Holstein, A.F.; Roosen-Runge, E.C.; Schirren, C.*: Illustrated pathology of human spermatogenesis. Grosse, Berlin 1989
- [10] *Weinbauer, G.F.; Gromoll, J.; Simoni, M.; Nieschlag, E.*: Physiologie der Hodenfunktion. In: *Nieschlag, E.; Behre, H.M.* (Hrsg.): *Andrologie*. S. 29-61. Springer, Berlin 1996
- [11] *Ergün, S.; Stingl, J.; Holstein, A.F.*: Microvasculature of the human testis in correlation to Leydig cells and seminiferous tubules. *Andrologia* 26 (1994), S. 255-262
- [12] *Davidoff, M.S.; Middendorff, R.; Holstein, A.F.*: Dual nature of Leydig cells of the human testis. *Biomed. Rev.* 6 (1996), S. 11-41



[13] *Saunders, P.T.K.; Majdic, G.; Parte, P.; Millar, M.R.; Fisher, J. S.; Turner, K. J.; Sharpe, R.M.*: Fetal and perinatal influence of xenoestrogens on testis gene expression. In: Ivell, R.; Holstein, A. F. (Hrsg.): *The fate of the male germ cell. Adv. Exper. Med. Biol.* 424 (1997), S. 99-110

[14] *Marquardt, H.; Schäfer, S.G.*: Lehrbuch der Toxikologie. Bf-Wissenschaftsverlag, Mannheim 1994

[15] *Brinkworth, M.H.; Handelsman, D.J.*: Umwelt- und arbeitsplatzbedingte Einflüsse auf die männliche Fertilität. In: [10], S. 249-265

[16] *Johannisson, R.; Ocker, H.; Mörmel, R.*: Effekte von Noxen auf die Chromosomenpaarung während der Meiose. *Fertilität* 12 (1996), S. 152-164

[17] *Wartenberg, H.; Breucker, H.; Holstein, A.F.; Dvorák, M.; Tesarik, J.*: Entwicklung der Genitalorgane und Bildung der Gameten. In: Hinrichsen, K.V. (Hrsg.): *Humanembryologie*. S. 745-822. Springer, Berlin 1990

[18] *Hedinger, C.E.*: Pathologie des Hodens. In: Hedinger, C.E.; Dhom, G. (Hrsg.): *Pathologie des männlichen Genitale*. S. 1-438. Springer, Berlin 1991

## Diskussion

### Frage:

Sie haben den Unterschied zwischen der männlichen und der weiblichen Keimzellentwicklung dargestellt. Wenn ich das zusammenfasse, würde ich schließen, daß bei Männern das Thema die Fertilitätsstörung ist und bei Frauen eher die Störung der Follikelentwicklung und der Entwicklung des Keims.

### Antwort:

Das ist nicht einfach. Der Mann hat eine sehr komplizierte Samenbildung. Diese kann durch viele Faktoren gefährdet werden. Seit einigen Jahren wird in der internationalen Literatur, durch die Arbeitsgruppe um Prof. Skakkebaeck angestoßen, diskutiert, ob sich die Samenqualität der Männer zunehmend verschlechtert. Bei der Frau gibt es auch viele störende Einflüsse auf die Follikelbildung, die mit Zyklusstörungen einhergehen. Natürlich kommt bei der Frau, wenn eine Schwangerschaft eingetreten ist, die Möglichkeit einer Störung der Frühentwicklung des Keims hinzu.

### Frage:

Wie weit gehen diese Modelle der Gametenreifung bei den beiden Geschlechtern in der Phylogenese zurück, d.h., wo beginnt diese Art der Teilung auf die beiden Geschlechter so unterschiedlich zu verlaufen?

*Antwort:*

Das ist eine schwierige Frage, die in den Bereich der Vergleichenden Entwicklungsgeschichte fällt. Am liebsten würde ich Sie auf das Buch von E.C. Roosen-Runge verweisen (The Process of Spermatogenesis in Animals, Cambridge University Press, 1977). Ich selbst habe vor vielen Jahren den Dornhai untersucht, bei dem die Spermatogenese in Ampullen abläuft, die sehr an Follikel erinnern. Es ist fast ein Modell für die Beantwortung Ihrer Frage nach einer Grenze zwischen der bei den Geschlechtern unterschiedlichen Keimzellentwicklung.

*Frage:*

Wir kennen die Blut-Hirn-Schranke, und ich denke, wir haben in den letzten Jahrzehnten viel darüber gelernt. Dann gibt es auch den Begriff der Blut-Hoden-Schranke. Können Sie dazu, zum aktuellen Stand der Dinge, etwas sagen? Der Hintergrund der Frage ist ganz klar. Xenobiotika müssen Membranen durchdringen, vermutlich vor allem durch passive Diffusion. Was muß man sich unter diesem Begriff vorstellen?

*Antwort:*

Sie weisen mit Recht auf die Blut-Hoden-Schranke als die Barriere zwischen Körper und Keimzellen hin. Die Sertolizellen haben diese Barriere durch spezielle Membrankontakte etabliert. Dadurch entsteht im Keimepithel ein basales und ein adluminales

Kompartiment. Das adluminale Kompartiment nimmt die Keimzellen ab einem bestimmten Stadium der Meiose aus der Körperwelt heraus und schafft ihnen einen eigenen Raum. Hier erfolgt die Reifung zu Spermatiden und schließlich zu Spermatozoen. Alle Substanzen, die im Körper zirkulieren und auf die Spermatiden Einfluß nehmen könnten, müssen die Sertolizellbarriere durchdringen. Wie weit Sertolizellen Substanzen wie Xenobiotika passieren lassen, ist mir nicht bekannt.

*Frage:*

Wie erklärt man sich eigentlich, daß 37° für das Ovar offensichtlich richtig, für den Hoden aber zuviel sind? Eine Temperatur von 37° sollte doch eigentlich für alles richtig sein.

*Antwort:*

Dies ist eine Frage, die für viele Kollegen seit Generationen ein Anstoß des Nachdenkens und wissenschaftlichen Arbeitens war. Leider gibt es immer noch nicht ausreichend valide Daten für eine befriedigende Antwort. Wir wissen nur, daß männliche Keimzellen für die Ausreifung zu Spermatiden eine herabgesetzte Temperatur brauchen. Die molekularen Mechanismen sind mir nicht bekannt.

*Frage:*

Sie hatten schon die Ergebnisse der Gruppe um Skakkebaek angesprochen. Was uns im Augenblick in der Industrie ganz besonders interessiert, aber auch sicherlich im Rahmen

des Arbeitsschutzes eine völlig neue Dimension eröffnen würde, wäre die Frage, ob und wo im Niederdosisbereich östrogenartige Substanzen auf die Spermatogenese Einfluß nehmen. Wäre eine Wirkung auf die Sertolizellen oder auf die Spermatogonien vorstellbar?

*Antwort:*

Wie Sie wissen, bremst eine höhere Dosierung von Östrogenen beim erwachsenen Mann die Spermatogenese. Für den Niederdosisbereich sind mir keine Angaben für den erwachsenen Mann bekannt. Die bisher in der Literatur vorhandenen Informationen beziehen sich auf die Frühentwicklung des Keims. Ich bezweifle, daß die hier betrachteten minimalen Dosen, die z.B. über das Trinkwasser aufgenommen werden könnten, einen Einfluß auf die Spermatogenese haben. Wir wissen, daß sowohl Sertolizellen als auch Spermatogonien und ganz besonders auch Leydigzellen relativ stabile Zellsysteme sind. Vielleicht kann sich Herr Nieschlag als Endokrinologe dazu äußern.

*Antwort:*

Vielleicht könnte man zwei Dinge dazu anführen: Einmal, daß ja jeder männliche Fötus in einem See von Östrogenen gebadet wird, und trotzdem wir uns alle als Ergebnisse der Reproduktion betrachten müssen. Und zweitens, wenn es auch keine menschlichen Experimente direkt gibt, die ja eigentlich nicht

durchführbar sind, dann gibt es doch die akzidentell sehr wichtige Untersuchung von Söhnen der Mütter, die Diethylstilbestrol (DES) in den fünfziger Jahren bekommen haben und die dann jetzt im Zuge der Frage nach Östrogenwirkungen auf den Fötus nachuntersucht wurden. Die Amerikaner, die offensichtlich sehr saubere Untersuchungen hierzu hatten, konnten eine repräsentative Anzahl solcher Männer ausfindig machen und konnten bestätigen: Hypospadien gibt es in vermehrtem Maße, wenn auch sehr wenig ausgeprägte Hypospadien. Aber die Fertilität inklusive Ejakulatwerte und Anzahl der Kinder ist in keiner Weise kompromittiert gewesen. Das ist, soweit ich es bisher sehe, das beste unabsichtliche Experiment, das zu dieser Frage unternommen wurde.

*Antwort:*

Ich bin auch der Meinung, daß die DES-Experimente tatsächlich bezüglich der Xenoöstrogenwirkung zu denken geben, aber es gibt doch einige wesentliche Unterschiede zwischen der Wirkung von Steroiden oder Steroidanalogen und von nichtsteroidalen Xenoöstrogenen. Dieses Wort vom „sea of estrogens“ ist eine Sache, die Self damals in die Diskussion geworfen hat, als Skakkebaek seine Primärhypothese formulierte. Aber wir müssen uns wohl darüber im klaren sein, daß über die Regulation von Xenoöstrogenen am Östrogenrezeptor nichts bekannt ist. Wahrscheinlich ist die Verweil-

dauer dieser Xenööstrogene am Östrogenrezeptor erheblich länger als von natürlichen Steroiden, und wenn wir aus dem Besatz des AH-Rezeptors mit Dioxinen den Analogieschluß ziehen, dann müssen wir wohl davon ausgehen, daß die Dauerbesetzung des Rezeptors durchaus pathogene Wirkung haben kann, während ein wie auch immer gearteter natürlicher Ligand vielleicht keine pathogene Wirkung hat. Ich denke, daß gerade in der Fetalentwicklung des männlichen Feten doch eine sensible Phase liegt, wo wir nicht aus theoretischen Überlegungen und Analogie-

schlüssen zu natürlichen Steroiden ein Gefährdungspotential vom Tisch wischen können.

*Antwort:*

Als Entgegnung auf Ihren Einwurf muß man doch zittern, daß die Xenööstrogene, wenn sie denn Östrogenwirkung entfalten, gleichzeitig auch hochtoxisch sind und deshalb die Wirkung in vivo kaum als Östrogenwirkung beim Menschen zum Zuge kommt. Und ich glaube, da sind die Studien von Jekat von der Bayer AG wirklich maßgebend und doch richtungweisend.

# Reproduktionstoxische Wirkungen von Arbeitsstoffen

R. Stahlmann, R. Thiel

Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie,

Fachbereich Humanmedizin

Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin

## 1 Einleitung

Die Reproduktion von Säugetieren ist ein komplexer Prozeß, der in erheblichem Maße störänfällig ist. Dies gilt insbesondere für Primaten. Auch ohne äußere Einwirkungen verlaufen die Reproduktionsvorgänge beim Menschen sehr häufig gestört. So sind zum Beispiel in den USA und anderen vergleichbaren Ländern 10 bis 20 % der Paare ungewollt kinderlos; häufig bleiben die Ursachen unklar. Nach der Befruchtung sterben etwa 50 % der Keime ab, was in den meisten Fällen unbemerkt bleibt, weil es in einem sehr frühen Stadium der pränatalen Entwicklung erfolgt; ca. 15 % der Schwangerschaften enden mit einem klinisch manifesten Abort. Dabei hängt die Abortrate stark vom Lebensalter der Mutter, dem sozialen Status, der vorhergehenden Zahl von Geburten und Aborten und anderen Faktoren ab. Schließlich kommen etwa 3 % der Kinder mit Fehlbildungen zur Welt, weitere Fälle von Fehlbildungen und/oder Fehlfunktionen diverser Organe werden erst im Laufe der ersten Lebensjahre erkannt (Tabelle 1).

Es ist bekannterweise extrem schwierig, vor diesem Hintergrund von embryo/fetalen Fehlentwicklungen oder pränatalem Tod, Effekte zu beurteilen, die durch Medikamente, Arbeitsstoffe oder andere Xenobiotika ausgelöst werden. Eindeutige Zusammenhänge, wie zum Beispiel im Falle der durch Thalidomid

Tabelle 1:

„Spontane“ pränatale Mortalität in verschiedenen Entwicklungsstadien des Menschen

Art des Verlustes	Prozentsatz
Präimplantationsverluste	20
frühe Postimplantationsverluste	30 bis 35
Klinisch manifeste Aborte	10 bis 15
Totgeburten	ca. 1
Summe der Verluste	ca. 45 bis 70

ausgelösten Fehlbildungen, wurden meist nur erkannt, wenn bestimmte Konstellationen vorlagen. Weil Thalidomid einige spontan besonders selten auftretende Arten von Fehlbildungen hervorruft (z.B. Amelien, Phokomelien), waren die Zusammenhänge relativ rasch aufgefallen. Es kann vermutet werden, daß die Zusammenhänge zwischen der Einnahme des Sedativums und der Auslösung der kindlichen Fehlbildungen nicht – oder sehr viel später – aufgefallen wären, wenn die Substanz eine Art von Fehlbildung induziert hätte, die spontan häufiger vorkommt.

Bis heute sind nur sehr wenige Substanzen als eindeutig toxisch für die Reproduktionsvorgänge des Menschen beschrieben worden. Dabei ist unklar, ob von anderen Substanzen wirklich keine Schäden verursacht werden

oder ob diese wegen der vielfach beschriebenen Schwierigkeiten bei epidemiologischen Studien nicht erkannt worden sind. Andererseits gibt es zahlreiche chemische Substanzen, die im Tierexperiment zu eindeutigen Störungen der Reproduktion führen. Wahrscheinlich spielt dabei weniger der Unterschied zwischen Mensch und Tier eine Rolle, als vielmehr die Tatsache, daß im Experiment üblicherweise eine höhere Exposition erfolgt, die zu den toxischen Effekten führt. Bekanntlich besteht häufig eine recht steile Dosis-Wirkungs-Beziehung bei pränataltoxischen Effekten – mit anderen Worten: der Abstand zwischen toxischen und nicht-toxischen Dosierungen ist in der Regel gering.

Es gibt zahlreiche Beispiele von Medikamenten, arbeitsplatzrelevanten Chemikalien und sog. „Umweltsubstanzen“, die im Tierexperiment zu Schäden der Fertilität, der pränatalen Entwicklung oder der postnatalen Reifung führen. Einige Beispiele derartiger Stoffe sollen in dieser Übersicht beschrieben werden. Grundsätzlich sollte dabei bedacht werden, daß die meisten Grundlagen der toxikologischen Bewertung von Chemikalien mit Arzneimitteln erarbeitet worden sind. Im Vergleich zu anderen Substanzen fällt dabei die toxikologische Bewertung noch relativ leicht. Die Gründe dafür liegen unter anderem darin, daß in der Regel nur eine einzige Substanz bewertet werden soll, Arzneimittel (meist) einen klaren Nutzen haben und deshalb ein

vergleichsweise geringer Sicherheitsabstand zwischen therapeutischen und toxischen Konzentrationen als ausreichend angesehen wird. Bei einer Bewertung von Arbeitsstoffen und vor allem bei der Bewertung von sog. Umweltchemikalien sind die Voraussetzungen oft sehr viel ungünstiger. Weder für die Bewertung komplexer Stoffgemische, noch für die Extrapolation von tierexperimentellen Befunden über mehrere Größenordnungen stehen heute geeignete toxikologische Methoden zur Verfügung.

Seit 1985 werden arbeitsplatzrelevante Stoffe von der MAK-Kommission („Senatskommission der DFG zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe“, Arbeitsgruppe Aufstellung von MAK-Werten) hinsichtlich ihres fruchtschädigenden Potentials evaluiert und einer von vier Gruppen (A, B, C, D) zugeordnet [1, 2], siehe Seite 80 ff. Für eine relativ große Gruppe von Chemikalien existieren keine relevanten Daten, diese sind in einer besonderen Tabelle in der MAK-Liste aufgeführt (Gruppe IIc). Es sollte bedacht werden, daß für Stoffe mit kanzerogener Wirkung keine MAK-Werte festgelegt werden und damit auch keine Einstufung in eine der vier Schwangerschaftsgruppen erfolgt. Eine detaillierte Aufstellung aller Substanzen, die bisher von der MAK-Kommission einer dieser Gruppen zugeordnet worden sind, findet sich an anderer Stelle in diesem Berichtsband (siehe Seite 80 ff.).

## 2 Beeinflussung der Fertilität durch Xenobiotika

- erhöhte Abortrate (dominante Letalwirkung)

### 2.1 Vorbemerkungen

Es gibt nur sehr wenige Substanzen, für die eine eindeutige Beeinflussung der Fertilität des Menschen nachgewiesen worden ist. Wenn solche Störungen diskutiert werden, müssen die verschiedenen Möglichkeiten, die zu einer reduzierten Fertilität führen können, berücksichtigt werden. Dazu zählen zum Beispiel

- verminderte Libido
- Störungen der Spermio-genese
- Störungen des Ovulationszyklus
- Präimplantationsverluste
- Beeinträchtigung der Nidation

### 2.2 Männliche Fertilität

Die Spermio-genese findet bei Säugetieren in den Tubuli contorti („Samenkanälchen“) des Hodens statt. Die Vorgänge laufen prinzipiell bei allen Spezies in ähnlicher Weise ab, jedoch bestehen bei Mensch und Tier einige wichtige Unterschiede. Vor allem fällt bei einem Vergleich auf, daß die tägliche Spermienproduktion pro Gramm Hodengewebe, die bei den meisten Spezies bei etwa  $25 \times 10^6$  Spermien liegt, beim Menschen nur  $4,4 \times 10^6$  beträgt (Tabelle 2).

Während beim Menschen nach der Bildung der Spermatogonien eine Ruhepause von

	Ratte	Rhesus	Mensch
Dauer eines Zyklus des Keim-epithels (Tage)	16	12,9	9,5
Lebensdauer einer Typ-B-Spermatogonie (Tage)	2,0	2,9	6,3
Hodengewicht (g)	3,7	49	34
Spermienproduktion (pro Tag)			
pro Individuum ( $10^6$ )	86	1100	125
pro g Hodengewicht ( $10^6/g$ )	24	23	4,4

Tabelle 2:  
Spermatogenese beim Menschen und verschiedenen Tierspezies (modifiziert nach [3])

zehn bis zwölf Jahren besteht, ehe mit Eintritt der Pubertät erstmals Spermatozyten gebildet werden, läuft die Spermiogenese bei der Ratte in rascher Folge sofort nach der Geburt ab. Das Stadium der primären Spermatozyten ist am Tag 11 bis 12 postnatal erreicht, die Entwicklung der Spermatiden ist bereits am 25. Lebenstag abgeschlossen. Die Tiere sind etwa 50 Tage nach der Geburt fertil. Bei adulten Ratten dauert die Spermiogenese bereits deutlich länger.

Andererseits hinkt die anatomische Keimdrüsen-Entwicklung der bei Geburt recht unreifen Ratten („Nesthocker“) der des Menschen hinterher. Der Descensus testicularum findet beim Menschen normalerweise pränatal statt – bei der Ratte dagegen befinden sich die Hoden erst ab der dritten Woche postnatal außerhalb der Bauchhöhle. Etwa ab dem 16. Tag postnatal bildet sich bei der Ratte die „Blut-Hoden-Schranke“ aus.

Ein typisches Merkmal der Spermiogenese bei der Ratte ist, daß sie – im Gegensatz zum Menschen – in höherem Maße synchronisiert verläuft. Besonders bei jungen Tieren durchlaufen während eines sehr kurzen Zeitraumes alle Zellen ein bestimmtes Stadium – damit sind die Vorgänge in höherem Maße störungsanfällig als beim Menschen.

Im Prinzip lassen sich bei der Spermiogenese in allen Spezies histologisch und funktionell mehrere Stadien unterscheiden:

1. Vermehrungsperiode: Spermatogonien („Ursamenzellen“) vermehren sich durch Mitosen; eine der hierbei entstehenden Zellen tritt in die Wachstumsperiode ein (Typ B) und entwickelt sich zu einem reifen Spermium, die andere teilt sich erneut (Typ A).

2. Wachstumsperiode: Durch allmähliches Wachstum der Spermatogonie entsteht eine Spermatozyte I. Ordnung.

3. Reifungsperiode: In zwei aufeinander folgenden Reifeteilungen, bei denen der Chromosomensatz auf die Hälfte verringert („haploid“) wird, entstehen Spermatozyten II. Ordnung und Spermatiden.

4. Spermiohistogenese: In dieser Phase werden die Spermatiden zu befruchtungsfähigen Spermien umgebaut.

Neben den Keimzellen befinden sich in den Tubuli contorti Sertoli-Zellen, die für eine normale Spermatogenese essentiell sind. Sertoli-Zellen produzieren eine Reihe von Hormonen und Proteinen. Einige Chemikalien, die toxische Wirkungen auf die Spermatogenese entfalten, wirken offenbar über eine Schädigung der Sertoli-Zellen. Außerhalb der Tubuli contorti befinden sich die Leydig-Zellen, in denen das Hormon Testosteron synthetisiert wird. Es ist von Interesse, daß eine Reihe völlig unterschiedlicher Chemikalien – zumindest bei Nagetieren – zu



einer Proliferation von Leydig-Zellen führen kann [3].

In mehreren Fällen konnte gezeigt werden, daß die Schädigung der männlichen Fertilität nicht durch die entsprechende Chemikalie verursacht wurde, sondern daß die toxische Wirkung erst durch metabolische Umwandlungsprodukte verursacht wird. Beispiele für solche Stoffe finden sich sowohl unter den Arzneimitteln als auch bei einigen Industriechemikalien. Stellvertretend sollen hier nur einige Cephalosporin-Antibiotika und die als

Weichmacher in Kunststoffen verwendete Substanz DEHP genannt werden [4, 5].

Da metabolische Prozesse bei Mensch und Tier quantitativ, aber auch qualitativ anders verlaufen können, sind Kenntnisse über die Kinetik und den Metabolismus der betreffenden Substanz bei Mensch und Tier essentielle Voraussetzungen, wenn eine Übertragung tierexperimenteller Befunde auf den Menschen versucht werden soll. Die Tabelle 3 zeigt Beispiele für Chemikalien, die erst nach Metabolisierung reproduktionstoxisch wirken.

Tabelle 3:  
Substanzen, die erst nach Metabolisierung toxisch auf das Hodengewebe wirken (modifiziert nach [3])

Substanz	Verwendung	Metabolit
<b>1. Arzneimittel</b>		
Amiodaron	Antiarrhythmikum	Desethylamiodaron
Cephalosporine <sup>1)</sup>	Antibiotika	N-Methylthiazolidiol
<b>2. Industriechemikalien</b>		
Diethylhexylphthalat	Kunststoffbestandteil	Monoethylhexylphthalat
Dibromchlorpropan	Fungizid	Dichlorpropen-Derivate
Ethylenglykolmonoethylether	Lösungsmittel	2-Methoxyacetaldehyd
n-Hexan		2,5-Hexandion

<sup>1)</sup> Einige Cephalosporine enthalten einen N-Methylthiazolidol-Substituenten (z.B. Cefamandol, Cefoperazon); diese Derivate können durch metabolische Abspaltung des Restes toxisch auf die Spermiogenese wirken.

**1,2-Dibrom-3-chlorpropan (DBCP)**

DBCP ist eine klassische Verbindung, die bei Mensch und Tier zu einer eindeutigen Beeinflussung der männlichen Fertilität führt. Die Substanz wurde in den fünfziger Jahren als Nematizid entwickelt, und bereits 1961 wurde tierexperimentell gezeigt, daß DBCP zu drastischen Veränderungen des Hodengewebes führen kann. Erst 1977 wurde bekannt, daß die Substanz auch beim Menschen die Spermio-genese hemmen kann. Kurz darauf wurde die Produktion der Chemikalie eingestellt, doch wurden offenbar Restbestände weiterhin vertrieben. Beim Einsatz des Mittels in Län-

dern der Dritten Welt (Costa Rica, Honduras) Ende der 70er und in den 80er Jahren soll es zu einer Sterilisierung von mehr als 1000 Arbeitern (zum Beispiel in Bananenplantagen) durch die Chemikalie gekommen sein [6].

Einige der DBCP-exponierten Arbeiter mit den Befunden der Azoospermie oder Oligospermie konnten bis zu 17 Jahre nach der Exposition mehrfach nachuntersucht werden. Eine Besserung des Befundes wurde bei einigen festgestellt, doch persistierte der Schaden bei einigen anderen. Ein Teil der Ergebnisse dieser Untersuchungen wird in Tabelle 4 wiedergegeben [7, 8].

Tabelle 4:  
Spermio-genese und Fertilität nach beruflicher DBCP-Exposition (modifiziert nach [8])

Patienten (n = )	Dauer der Exposition (h)	Spermiendichte (x 10 <sup>6</sup> /ml)				Schwanger- schaften* (n = )
		1977	1981	1985	1994	
4	618 - 1504	0	0	?	0	
1	390	0	7	6	?	9
1	243	0	0	?	0	0
1	120	0	0	0	?	0
1	120	0	48	56	?	8
1	114	0	8	20	?	11

\* Anzahl der Schwangerschaften der Partnerinnen dieser Patienten

Der Mechanismus, durch den DBCP die Spermiogenese beeinträchtigt, ist noch nicht genau bekannt. Es gibt jedoch aus In-vitro-Untersuchungen und aus In-vivo-Studien Hinweise darauf, daß eine Schädigung der DNA entscheidend ist. DBCP weist sowohl mutagene als auch kanzerogene Wirkungen auf; beim Menschen gibt es jedoch bis heute keine ausreichenden Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung der Substanz [9]. Eine metabolische Aktivierung durch Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenasen und Glutathion-S-Transferasen stellt offenbar eine entscheidende Voraussetzung für die reproduktionstoxischen Wirkungen von DBCP dar [10].

Detaillierte Untersuchungen zeigten, daß es nach einer Behandlung mit DBCP zur Nekrose und Degeneration des Keimepithels kommt. Die Sertoli- und Leydig-Zellen scheinen dagegen relativ unempfindlich zu sein; selbst bei Tieren mit deutlichen Veränderungen des Hodengewebes blieben die Testosteronspiegel im Normbereich. Nur bei einer drastischen Schädigung des Hodengewebes ist die Fertilität der Tiere eingeschränkt, bei mäßigen histopathologischen Veränderungen war dagegen die Fertilität normal. Dieser Befund ist für die Spezies Ratte typisch; es läßt sich durch die hohe Spermienproduktion pro Gramm Gewebe bei diesen Tieren erklären. Juvenile Ratten sind gegenüber der Substanz empfindlicher als adulte Tiere. Bei

einer Exposition in utero wurden irreversible Veränderungen der Hoden, Infertilität und ein verändertes Sexualverhalten der männlichen Nachkommen beschrieben.

### *Phthalate*

Es gibt zahlreiche andere Beispiele von chemischen Verbindungen, welche die männliche Fertilität nach relativ hohen Dosen im Tierexperiment beeinflussen, für die jedoch bisher keine entsprechenden Wirkungen beim Menschen bekannt sind. Stellvertretend für diese Gruppe von Chemikalien sollen hier Diethylhexylphthalat (DEHP) und verwandte Phthalate genannt werden. Die im Tierexperiment erkannten toxischen Wirkungen auf das Hodengewebe wurden bereits vor mehr als fünf Jahrzehnten beschrieben [11] und in mehreren Übersichtsarbeiten zusammenfassend dargestellt [12 bis 15]. Nichtsdestoweniger werden nach wie vor neue Befunde mit Vertretern dieser Substanzklasse erhoben, zum Beispiel Di-n-butyl-phthalat (DBP), die hier kurz diskutiert werden sollen.

Neben einer Exposition des Menschen über kontaminierte Nahrungsmittel oder medizinische Produkte (Blutkonserven, Dialyseschläuche etc.) ist auch eine Exposition am Arbeitsplatz gegenüber Phthalaten möglich. Da die Phthalsäureester nur einen geringen Dampfdruck besitzen, ist aller

dings eine Aufnahme bedeutender Mengen über die Lunge unwahrscheinlich. Der momentan gültige MAK-Wert (maximale Arbeitsplatzkonzentration) für DEHP beträgt  $10 \text{ mg/m}^3$ .

In einem 90-Tage-Fütterungsversuch an Ratten zeigte sich eine signifikante Abnahme des Hodengewichtes bei Konzentrationen von 1 % und 2 % im Futter – dies entspricht einer mittleren täglichen Dosis von 750 und 1.500 mg DEHP/kg Körpergewicht (KG). Histologisch waren jedoch auch bereits bei 0,2 % (= 150 mg DEHP/kg KG) Veränderungen feststellbar [16]. Der NOEL (no observed effect level) in Versuchen zur chronischen Toxizität des DEHP beträgt je nach Spezies, Alter der Tiere und Zeitdauer der Applikation ca. 60 mg DEHP/kg Körpergewicht und Tag [17, 18].

Die Empfindlichkeit der Hoden gegenüber toxischen Effekten durch DEHP nimmt mit zunehmendem Lebensalter der Versuchstiere ab [19]. Sprague-Dawley-Ratten wurden in unterschiedlichem Lebensalter (25, 40 und 60 Tage alt bei Beginn der Behandlung) über das Futter mit DEHP in Dosierungen von 1,0 oder 1,7 g/kg Körpergewicht 14 Tage lang behandelt. Es ergab sich eine drastische Reduktion des Hodengewichtes bei den 25 und 40 Tage alten Ratten bei der höheren Dosierung. Unter der niedrigeren Dosierung waren nur in begrenztem Ausmaß histologi-

sche Veränderungen feststellbar. Bei den 60 Tage alten Ratten wurden in diesem Versuch bei beiden Dosierungen keine Veränderungen gesehen.

Als mögliche Erklärung für die Testestoxizität der Phthalate ist die Störung nutritiver Funktionen der Sertoli-Zellen diskutiert worden [20]. Phthalate, die zu einer Hodenatrophie führen, reichern sich nicht im Hoden an. Sie führen jedoch zu einer Abnahme des Zinkgehaltes in den Gonaden und zu einem Anstieg der renalen Zinkausscheidung. Dieses Spurenelement ist jedoch für die Spermienreifung und für die Erhaltung des Keimepithels essenziell [4, 21].

Eine wichtige Voraussetzung für die toxischen Wirkungen der Phthalate scheint die Umwandlung der Diester in die entsprechenden Monoester zu sein. Bei einer Risikoabschätzung sollte aber auch bedacht werden, daß beim Primaten (z.B. Marmoset) offenbar die Elimination überwiegend in Form konjugierter Metabolite erfolgt. Bei Ratten wurde gezeigt, daß auch durch Verabreichung der Monoester die Wirkungen der Diester hervorgerufen werden können. In vitro lassen sich mit den Monoestern typische Veränderungen an den Sertoli-Zellen hervorrufen, die Diester sind jedoch inaktiv. Schließlich findet sich eine recht gute Korrelation zwischen dem Ausmaß der toxischen Wirkungen in vitro und in vivo. Während der Monomethylester keine

toxischen Wirkungen zeigt, ist der Ethylhexylmonoester in allen Systemen relativ toxisch (Tabelle 5).

Ema und Mitarbeiter behandelten Ratten während der Organogenese vom Tag 7 bis 15 der Gestation mit Di-n-butylphthalat. Eine Dosis von 1 g/kg erwies sich als letal für zwei von elf trächtigen Ratten; außerdem waren sämtliche Feten in dieser Gruppe nicht lebensfähig. Bei niedrigeren, aber dennoch maternal toxischen Dosierungen (0,63 und 0,75 g/kg/Tag) traten Gaumenspalten bei etwa 10 % der Feten auf. Mit Ausnahme von zwei Nachkommen mit mangelndem Descensus testis wurden jedoch keine spezifischen Effekte auf das Reproduktionssystem registriert [22].

Zu anderen Ergebnissen kam eine Studie, die vom NTP (National Toxicology Program) in den USA durchgeführt wurde [23]. In diesem Fall wurden die Ratten (F0-Generation) zunächst für eine Woche mit DBP behandelt, bevor sie kontinuierlich verpaart und weiterhin behandelt wurden („reproductive assessment of continuous breeding, RACB“). Die Substanz wurde über das Futter in Konzentrationen von 0,1; 0,5 und 1,0 % verabreicht; unter Berücksichtigung des Körpergewichts und des Futtermittelsverbrauchs wurde errechnet, daß die Tiere täglich etwa 80, 385 und 794 mg/kg der Substanz aufnahmen (Angaben für die weiblichen Tiere, die Exposition der männlichen Tiere war etwa 25 % niedriger). Die Dauer des Versuchs war ausreichend zur Produktion von fünf Würfen. Die

Phthalat-Monoester	Toxizität in vivo (Ratte)	Toxizität in vitro (LOEC*, mM)
Methyl	-	> 10
n-Propyl	-	10
n-Butyl	+	0,1
n-Pentyl	+	0,01
n-Octyl	+	0,001
Ethylhexyl	+	> 0,001

Tabelle 5:  
Struktur-Wirkungs-Beziehungen  
bei Phthalat-Monoestern  
(modifiziert nach [40])

\* LOEC = lowest Observed Effect Concentration

Nachkommen wurden gezählt, gewogen, und es wurde das Geschlecht bestimmt. Der letzte Wurf (die F1-Generation) wurde nach Erreichen der Geschlechtsreife verpaart, um die F2-Generation zu erhalten.

Dabei zeigte sich, daß in der Gruppe, die die höchste Dosis erhalten hatte (1 %), die üblichen Indices drastisch verändert waren (Verpaarungsindex, Trächtigkeitsindex, Fertilitätsindex). Zum Beispiel betrug der Fertilitätsindex nur 17 % (Kontrolle: 95 %). Diese Reduktion war aber nur in der F1-Generation vorhanden: die Substanz hatte unter den Bedingungen der Studie also keinen Effekt auf die Reproduktion der erwachsenen Tiere, führte aber offenbar zu einer irreversiblen Beeinträchtigung der Reproduktion, wenn die Exposition während der prä-/postnatalen Entwicklung erfolgte [23].

Diese Ergebnisse werden prinzipiell bestätigt durch die Befunde von Mylchreest und Foster [24], die jedoch insgesamt kürzere Expositionsintervalle wählten. Im Vergleich zu der Arbeit von Ema und Mitarbeitern, die keine deutlichen, spezifisch reproduktionstoxischen Effekte beschrieben, ist offenbar vor allem die Exposition am Ende der Gestation entscheidend. Wenn die Frage von toxischen Wirkungen auf die Sexualorgane untersucht werden soll, ist es nicht sinnvoll, die Exposition mit Abschluß der Organogenese zu beenden. Es ist vielmehr eine Behandlung

während der Fetalentwicklung (Ende der Gestation) und der frühen postnatalen Entwicklung ratsam.

## 2.3 Weibliche Fertilität

Die Reproduktionsfunktionen im weiblichen Organismus sind keinesfalls weniger komplex als die im männlichen. Zum Zeitpunkt der Geburt enthält das menschliche Ovar etwa 400000 Follikel, deren Zahl kontinuierlich abnimmt. Zum Zeitpunkt der Pubertät hat sich der Bestand bereits auf die Hälfte reduziert, im Alter von 30 Jahren enthält ein Ovar noch ca. 25000 Follikel. Jede Substanz, die zu einer Schädigung der Oozyten führt, beschleunigt diesen physiologischen Abbau und kann damit eine eingeschränkte Fertilität zur Folge haben.

Die bei der Geburt vorhandenen Primärfollikel verharren in diesem Stadium bis in die Pubertät. Dann beginnen einige von ihnen während des ovariellen Zyklus zu wachsen, nur wenige dieser Zellen reifen jedoch vollständig heran. Primäre Oozyten durchlaufen zwei Kernteilungen, es entstehen vier Zellen, die jeweils die halbe Chromosomenzahl tragen. Die erste Teilung erfolgt direkt vor der Ovulation, die zweite direkt nach der Fusion mit dem Spermium. Die Dauer der Fortpflanzungsfähigkeit der Frau beträgt in etwa 30 Jahre, in dieser Zeit reifen ca. 400 Primär-

follikel zu reifen Follikeln heran. Nach der Menopause sind keine Follikel mehr vorhanden.

Die zyklische Ausschüttung von Hypophysenhormonen, verbunden mit der Bildung von ovariellen Progesteron und Östrogen, reguliert die Ovulation und bereitet die Einnistung eines befruchteten Eies vor. Die chemische Zusammensetzung und Viskosität der Flüssigkeiten im Reproduktionstrakt und der Zustand des Epithels wird von den im Ovar gebildeten Hormonen kontrolliert. Die Fortleitung der männlichen und weiblichen Gameten im Eileiter unterliegt auch einer Steuerung über das autonome Nervensystem, daher können Substanzen, die dieses System beeinflussen, die Eileiterfunktion und damit die Fertilität stören.

Unter dem Einfluß des im reifenden Follikel gebildeten Östrogens kommt es zur Proliferation des Uterus, die Dicke des Endometriums nimmt zu. Nach der Ovulation steht das Endometrium unter dem Einfluß von im Corpus luteum gebildetem Östrogen und Progesteron, es wird ödematös. Kommt es nicht zur Einnistung eines befruchteten Eies, wird die obere Schicht des Endometriums abgestoßen, und ein neuer Zyklus beginnt. Diese Menstruation zeigen nur Primaten. Andere Säugetiere besitzen einen Sexual- oder Östruszyklus: weibliche Tiere sind nur zum Zeitpunkt der Ovulation (Östrus) zu einer Ver-

paarung bereit. In spontan ovulierenden Spezies, z.B. Nagetieren, sind die endokrinen Veränderungen denen von Menstruationszyklen vergleichbar. Beim Kaninchen wird die Ovulation erst durch die Kopulation ausgelöst.

Die Schleimhaut der Zervix unterliegt keiner zyklischen Abschilferung, die Zusammensetzung des Zervixschleims ändert sich jedoch in Abhängigkeit vom hormonellen Bild. Viele synthetische Steroide (z.B. orale Kontrazeptiva) können den Zustand des Schleimes beeinflussen. Im Gegensatz dazu unterliegt die Schleimhaut der Vagina zyklischen Schwankungen, die sich insbesondere bei Ratten leicht im vaginalen Abstrich nachweisen lassen. Beim Menschen sind diese Veränderungen weniger stark ausgeprägt. Die Benutzung von Vaginaltampons kann unter Umständen zu Störungen der vaginalen Flora und toxischen Symptomen führen.

Die Bildung, Reifung und Vereinigung einer männlichen und weiblichen Keimzelle führen zur Zygote, der Austausch des Kernmaterials schließt den Fertilisationsprozeß ab. Aus dieser Zygote entwickeln sich nach Proliferation und Differenzierung mehr als eine Trillion Zellen mit 100 verschiedenen Zellarten.

Der sich entwickelnde Embryo wandert durch den Eileiter in den Uterus, durch Kontakt mit dem Endometrium bildet sich ein äußerer

Syncytiotrophoblast und ein innerer Cytotrophoblast aus. Die Blastozysten der meisten Säugetiere implantieren etwa sechs bis sieben Tage nach erfolgter Fertilisation. Zu dieser Zeit ist die Differenzierung in embryonales und extraembryonales (trophoblastisches) Gewebe erfolgt. Die plazentare Durchblutung erfolgt beim Primaten recht frühzeitig, bei Nagetieren und Kaninchen relativ gesehen später. Eine Störung dieser Durchblutung, wie sie zum Beispiel bei Cocain beschrieben wird, führt über eine Verengung der Blutgefäße zu Wachstumsretardierung, Frühgeburt oder Abruption placenta [25].

Zwischen Haustieren, Versuchstieren und Primaten variiert die Art der Plazentation erheblich [26]. Mensch und Affe besitzen eine hämochoriale Plazenta, Versuchstiere (z.B. Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen) hingegen eine hämoendotheliale Plazenta. Während bei Ratten und Kaninchen nur eine einlagige Zellschicht zwischen maternalem und fetalem Kreislauf überwunden werden muß, besteht diese Schicht beim Menschen und anderen Primaten aus drei Zellschichten. Die Plazenta ist für Chemikalien mit einem Molekulargewicht von weniger als 1000 Dalton in der Regel permeabel, dabei spielen auch der Grad der Ionisierung, die Lipidlöslichkeit, Molekülgröße und Proteinbindung entscheidende Rollen beim Transport durch die Plazenta.

Alle Stufen von der Oogenese bis zur Befruchtung und Nidation, sowie der anschließende Verlauf der Schwangerschaft, müssen prinzipiell als stör anfällig angesehen werden. Die Organgewichte und die Histologie relevanter Organe (z.B. Uterus) können erste Informationen über Beeinflussungen durch Xenobiotika geben. Durch gezielte Untersuchung von Hormonspiegeln bestehen zahlreiche Möglichkeiten, Aussagen über Veränderungen in der endokrinologischen Steuerung der Vorgänge zu erhalten. Ein pragmatisches Vorgehen besteht darin, im Tierversuch zunächst die Trächtigkeit insgesamt zu evaluieren. Dabei können verschiedene Indices bestimmt werden (Verpaarungsindex, Fertilitätsindex, Schwangerschaftsindex), die bereits eine erste Aussage über eine Störung der Fortpflanzungsfähigkeit zulassen.

## *Beispiele für tierexperimentelle Arbeiten*

Im Vergleich zu der großen Anzahl von experimentellen Arbeiten zur Beeinflussung der Fertilität bei männlichen Tieren gibt es nur relativ wenige Arbeiten, in denen Veränderungen der Fertilität bei weiblichen Tieren beschrieben werden. Oftmals bieten diese Arbeiten Anlaß zur Kritik am Studiendesign und an der Auswahl der Substanzen, wie die Arbeit von Bishop und Mitarbeitern [27] zeigt.



An Mäusen wurde der Einfluß von insgesamt 29 verschiedenen chemischen Substanzen auf die Gesamtreproduktionskapazität („female total reproductive capacity“) untersucht. Die Chemikalien wurden den weiblichen Tieren als Einzeldosis verabreicht, danach wurden die Tiere kontinuierlich verpaart. Von den 29 untersuchten Verbindungen zeigten 17 Wirkungen auf die Reproduktionskapazität: die Anzahl der Würfe und die Zahl der Nachkommen waren signifikant verringert (Tabelle 6). Die in dieser Studie untersuchten Substanzen werden von den Autoren in Arzneimittel, Biozide, Alkylantien und Industriechemikalien eingeteilt. Eine genauere Betrachtung zeigt jedoch, daß in

allen Gruppen Substanzen mit alkylierenden Eigenschaften vorherrschen, so sind zum Beispiel unter den Arzneimitteln überwiegend Zytostatika vertreten. Unter diesem Gesichtspunkt ist es kaum erstaunlich, daß eine Einschränkung der weiblichen Fertilität gesehen wird. Die chemisch verursachten Fertilitätsstörungen weisen unter diesen Bedingungen Gemeinsamkeiten mit einer Sterilisierung durch ionisierende Strahlung auf [27].

### *Epidemiologische Daten*

Eine deutlich reduzierte Fertilität, ausgedrückt als Anzahl von Menstruationszyklen bis zum Eintritt einer geplanten Schwangerschaft, wurde bei Zahnarzthelferinnen festgestellt. Als mögliche Erklärungen wurden eine Exposition gegenüber hohen Stickstoffmonoxidkonzentrationen und Quecksilberverbindungen herangezogen [28, 29]. Bei Krankenhauspersonal mit starker körperlicher Arbeitsbelastung und ungünstigen Arbeitszeiten (Nachtschichten) wurde ebenfalls eine verringerte Fertilität beschrieben [30]. Dabei muß berücksichtigt werden, daß sich gerade eine Störung im Menstruationszyklus nur sehr unzureichend anhand von Selbstauskünften der betroffenen Frauen nachweisen läßt [31]. Einen zuverlässigeren Ansatz bieten tägliche Speicheluntersuchungen (Progesteron Gehalt, elektrischer Widerstand) bei exponierten Frauen [32].

Tabelle 6:  
Chemikalien mit Wirkung auf die Reproduktion von weiblichen Mäusen (modifiziert nach [27])

Substanz	Effekt
Acrylamid	-
Benzol	-
Benzo[a]pyren	+
Dimethylbenzanthracen	+
Ethylen-bis-acrylamid	-
Methylen-bis-acrylamid	(+)
Phenol	-
Trimethylphosphat	-

Die epidemiologischen Arbeiten zu Störungen der Fertilität bei Frauen aufgrund einer Chemikalienexposition am Arbeitsplatz sind häufig mit erheblichen methodischen Mängeln behaftet, wie an anderer Stelle in diesem Berichtsband ausführlicher diskutiert wird. In einer umfassenden Übersichtsarbeit wurden von Baranski [33] mehr als 50 verschiedene chemische Verbindungen oder Tätigkeiten aufgeführt, die im Zusammenhang mit der beruflichen Tätigkeit zu einer Beeinflussung der weiblichen Fertilität führen können. Es wurden die entsprechenden Publikationen ausgewertet und die folgenden Wirkungen unterschieden: (1) hormonelle Störungen, (2) Menstruationsstörungen, (3) Spontanaborte, (4) Totgeburten, (5) Frühgeburten und (6) Unfruchtbarkeit. In den meisten Arbeiten, die in diesem Review zusammengefaßt werden, wurden Störungen des Menstruationszyklus oder pathologische Schwangerschaftsverläufe untersucht, nur wenige Arbeiten befaßten sich mit der Frage einer Fertilitätsbeeinflussung. Das Ergebnis der zugrundeliegenden Originalarbeiten war fast immer eine positive Assoziation zwischen der Exposition und der Wirkung auf die Reproduktion. Eine genaue Betrachtung zeigt jedoch, daß nur bei etwa 10 % von insgesamt etwa 80 positiven Assoziationen die zugrundeliegende Arbeit ohne schwerwiegende methodische Fehler war. Zu den häufigsten Fehlern gehörten:

1. mangelnde Standardisierung von Confounding factors,
2. Fehlen einer Kontrollgruppe,
3. Grenzwerte in der Signifikanzberechnung oder
4. kleine Kollektive.

### **3 Beeinflussung des Schwangerschaftsverlaufs bzw. der Entwicklung durch pränatale Exposition gegenüber Xenobiotika**

#### **3.1 Auslösung von Fehlbildungen**

Die teratogenen Wirkungen von N-Monomethylformamid (NMF) sind seit langem bekannt; Dimethylformamid (DMF) erwies sich ebenfalls als teratogen, jedoch mit geringerer Potenz. Von Interesse ist die Tatsache, daß das Kaninchen auf diese Substanz offenbar empfindlicher reagiert als die Ratte. In den Inhalationsversuchen wurden embryotoxische bzw. teratogene Effekte nur in Konzentrationsbereichen beobachtet, in denen auch eine schwache Maternaltoxizität auftrat.

Der MAK-Wert für DMF beträgt  $10 \text{ ml/m}^3$ . Die Wirkschwelle für embryotoxische und teratogene Wirkungen liegt zwischen 50 und  $150 \text{ ml/m}^3$ . Da DMF zusätzlich über die Haut aufgenommen werden kann, erschienen die Sicherheitsabstände als zu gering,

um in der Praxis eine Schädigung der Leibfrucht auch unter Einhaltung des MAK-Wertes mit Sicherheit ausschließen zu können. DMF wurde daher von der Senatskommission der DFG (MAK-Kommission) in die Gruppe B eingestuft, das bedeutet: „auch bei Einhaltung des MAK-Wertes kann eine Fruchtschädigung nicht ausgeschlossen werden“ [34].

Eine Interpretation der vorliegenden Ergebnisse unter Berücksichtigung eines möglichen Risikos für den Menschen kann verbessert werden, wenn weitere Informationen zur Kinetik und zum Metabolismus vorliegen. Zunächst wurde angenommen, daß die metabolische Umwandlung von DMF in NMF eine entscheidende Voraussetzung für die teratogenen Effekte der Dimethyl-Verbindung darstellt. In den letzten Jahren wurden jedoch neue Stoffwechselwege von DMF beschrieben. Von Bedeutung ist dabei vor allem die Konjugation an Glutathion. Das entsprechende Produkt wird in eine Mercaptursäure umgewandelt (N-Acetyl-S-(N-methylcarbamoyl)-cystein, AMCC).

Dieses und andere Stoffwechselprodukte (einschließlich NMF und DMF) sind in der sogenannten Limb-bud-Kultur untersucht worden. Bei diesem In-vitro-Assay werden Extremitätenknospen von Mäuseembryonen (limb buds) für einige Tage kultiviert, und die zu untersuchenden Chemikalien werden dem Kulturmedium in definierten Konzentrationen

zugewetzt. In diesem System zeigten sowohl NMF als auch DMF keine Aktivität, während zum Beispiel AMCC und andere Metaboliten dieses Stoffwechselweges das Wachstum und die Differenzierung der Explantate störten. Da AMCC beim Menschen in höherem Maße als bei der Ratte gebildet wird, erscheint es um so ratsamer, schwangere Frauen nicht einer DMF-Exposition auszusetzen [35].

### 3.2 Veränderungen der postnatalen ZNS-Entwicklung

In epidemiologischen Studien sind bisher nur sehr wenige arbeitsplatzrelevante Stoffe als toxisch für das ungeborene Leben erkannt worden. In einer aktuellen Übersichtsarbeit werden unter anderem die folgenden vier Stoffe genannt, die als pränataltoxisch für den Menschen angesehen werden können: Blei, Methylquecksilber, polychlorierte Biphenyle und Kohlenmonoxid [36]. Allen Stoffen gemeinsam ist die Tatsache, daß sie die pränatale ZNS-Entwicklung beeinflussen. Das Zentralnervensystem scheint also ein besonders empfindliches Organsystem zu sein, dem besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden muß. Bekanntlich ist in dieser Hinsicht nicht nur das erste Trimenon relevant, da die ZNS-Entwicklung auch in späteren Stadien (prä- und postnatal) stattfindet.

Organische Lösungsmittel wirken auf das ZNS und müssen im Prinzip auch als ZNS-toxisch bei pränataler Exposition angesehen werden. Daher ist eine sorgfältige Untersuchung möglicher ZNS-Veränderungen bei pränataler Gabe von Bedeutung [2].

Toluol wird in extrem hohen Konzentrationen mißbräuchlich verwendet; dabei sind Konzentrationen von einigen tausend ppm relevant (Tabelle 7). Unter diesen Bedingungen besteht ein recht eindeutiger Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber dieser Substanz während der Schwangerschaft und kindlichen Schäden. Andererseits stellt eine Exposition am Arbeitsplatz gegenüber sehr viel niedrigeren Konzentrationen (MAK-Wert: 50 ppm, Gruppe C) offenbar kein Risiko für das werdende Leben dar [37].

Zahlreiche tierexperimentelle Arbeiten sind zur Pränataltoxizität von Toluol durchgeführt worden, um genaue Dosis-Wirkungs-Beziehungen zu erstellen und um in diesen Modellen die Wirkungen des Stoffes genauer zu untersuchen. Es sollen im folgenden einige aktuelle Befunde mit Toluol dargestellt werden, die im Detail bereits an anderer Stelle publiziert worden sind [38].

Trächtige Ratten wurden mit Toluol per Inhalation vom Tag 9 bis zum Tag 21 der Gestation exponiert. Die Höhe der Exposition orientierte sich einerseits an der möglichen Exposition gegenüber dem Lösungsmittel in der Druckindustrie. So wurden nach einer Exposition mit 300 ppm Toluol Konzentrationen im Plasma von  $0,6 \pm 0,2$  mg/l bei den trächtigen Tieren gemessen, diese Werte liegen in der gleichen Größenordnung wie die Kon-

	PPM	mg/kg*d
MAK-Wert	50	34
Tierexperiment (NOEL)	500	128
Toluol-Schnüffler		
Euphorie, Erregung	500	
Halluzinationen, Verwirrtheit	600 – 800	
Chronischer Mißbrauch	5 000 – 12 000	

Tabelle 7:  
Toluolexposition im Tierexperiment  
und beim Menschen  
(modifiziert nach [37])

zentrationen bei toluolexponierten Beschäftigten in Druckereien. Die höchste Konzentration, die in dieser Studie gewählt wurde (1200 ppm), führte zu Plasmakonzentrationen von  $2,5 \pm 0,7$  mg/l und induzierte toxische Symptome beim trächtigen Tier (z.B. mangelhafte Fellpflege, verzögerte Futteraufnahme).

Nach hoher Exposition wurden auch Veränderungen in der Entwicklung der Nachkommen beobachtet: in den beiden Gruppen mit der höchsten Exposition (1000 und 1200 ppm) war das Körpergewicht der neugeborenen Ratten signifikant niedriger als das der Kontrollen (5,7 vs. 6,2 g), ein entsprechender Unterschied

bestand in der 1200-ppm-Gruppe auch noch am Tag 7 postnatal, zu allen anderen Zeitpunkten ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede im Körpergewicht. Die Mortalität war in dieser Gruppe während der ersten drei Wochen postnatal erhöht (7 % vs. 2,6 % in der Kontrolle). Die physiologische Entwicklung war insgesamt nur geringfügig verzögert: signifikante Unterschiede ergaben sich weder bei der Augen- noch bei der Ohrentwicklung. Beim Durchbruch der Schneidezähne ergab sich nach 1200 ppm Toluol eine geringfügige Verzögerung (um einen Tag), die jedoch rasch kompensiert wurde. Ein weiterer Unterschied bestand bei den weiblichen Nachkommen hinsichtlich des Zeitpunktes der Vaginalöffnung. Am Tag 50

Tabelle 8:  
Fertilität bei Ratten (F1-Generation) nach pränataler Toluolexposition

Gruppe	N	Verpaarungsindex		Fertilitätsindex (Tage)		Schwangerschaftsindex	
		N	%	Mittelwert	±SD	N	%
Kontrolle	72	71	98,6	1,73	1,59	67	94,4
Tol-300	46	45	97,8	1,78	1,64	44	97,8
Tol-600	42	42	100,0	3,43*	3,66	41	97,6
Tol-1000	57	57	100,0	1,82	1,50	57	100,0
Tol-1200	46	46	100,0	2,02	1,83	42	91,3

\* =  $p < 0.05$  Dunnett-Test

postnatal war die Vagina bei 78 % der Kontrolltiere geöffnet, jedoch nur bei 53 % bzw 34 % der toluolexponierten Ratten (1000 bzw. 1200 ppm). Fünf Tage später waren diese Unterschiede nicht mehr vorhanden. Andererseits war jedoch in der Gruppe mit niedrigerer Exposition (600 ppm) das Reifezeichen bei 97 % der Ratten am Tag 50 feststellbar. Es muß bei einer Interpretation der Ergebnisse bedacht werden, daß sich solche geringen Unterschiede in der Geschwindigkeit der postnatalen Entwicklung auch zufällig ergeben und sich damit Abweichungen in die eine oder andere Richtung ergeben können. Es ist unwahrscheinlich, daß die „statistisch signifikanten“ Unterschiede biologisch relevant sind. In jedem Fall ergaben sich daraus keine Störungen der Fortpflanzungsfähigkeit, die Beurteilung der Verpaarung der F1-Generation ergab keine von den Kontrollwerten abweichenden Daten (Tabelle 8).

## 4 Zusammenfassung und Fazit

Prinzipiell gibt es zahlreiche Möglichkeiten, die als Ursache für eine Störung der komplizierten Vorgänge der menschlichen Reproduktion in Frage kommen. Dabei sollten nicht nur chemische Stoffe berücksichtigt werden, sondern es kommen auch physikalische Einflüsse [39] oder biologische Ursachen in Betracht (z.B. Infektionen). Schließlich sei

daran erinnert, daß zum Beispiel die sensiblen Vorgänge der endokrinen Regulation des weiblichen Zyklus durch psychische und soziale Einflüsse beeinflusst werden können.

Die Tatsache, daß die Reproduktion – insbesondere beim Primaten – häufig nicht störungsfrei abläuft, sondern der Keim in sehr frühen oder späteren Stadien der Entwicklung zugrunde geht, läßt sich offenbar zum Teil durch genetische Ursachen erklären. Die Embryonen und Feten der meisten klinisch verifizierbaren Aborte weisen Chromosomenaberrationen auf (meist „Non-disjunctions“). Es ist jedoch nicht bekannt, warum die pränatale Verlustrate beim Menschen sehr viel höher ist als bei den üblichen Labortieren.

Durch eine Chemikalienexposition können sowohl die Fertilität des weiblichen als auch die des männlichen Organismus reversibel oder irreversibel gestört werden. Generell gilt jedoch, daß bisher nur sehr wenige Stoffe als reproduktionstoxisch für den Menschen erkannt worden sind. Dies hängt unter anderem damit zusammen, daß die Effekte beim Menschen immer vor dem Hintergrund einer erheblichen „Spontanrate“ (Aborte, Fehlbildungen etc.) erkannt werden müssen.

Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen stellen eine wichtige Informationsquelle für die Beurteilung reproduktions-

toxischer Wirkungen von Xenobiotika dar. Anders als epidemiologische Studien sind sie der einzige Weg, Prävention zu betreiben.

Problematisch kann in manchen Situationen die Interpretation und die Frage der Übertragbarkeit auf den Menschen sein. Wichtige Grundvoraussetzungen für jeden Versuch einer Extrapolation und Risikoabschätzung sind möglichst detaillierte Informationen über die Kinetik der Substanz bei Mensch und Tier und idealerweise auch Kenntnisse über den Mechanismus der toxischen Wirkung.

In-vitro-Methoden können in manchen Fällen dazu beitragen, toxische Metabolite zu identifizieren und chemisch verwandte Stoffe miteinander zu vergleichen.

Selbst wenn es sich nur um geringe Risiken handelt, die eventuell bei einer Exposition gegenüber einer bestimmten chemischen Substanz am Arbeitsplatz bestehen, ist es wichtig, maximale Anstrengungen zu unternehmen, diese Risiken zu erkennen und zu beseitigen. Die Exposition am Arbeitsplatz darf nicht mit Risiken für die Fertilität oder das ungeborene Leben verbunden sein. Andererseits sollten durch unwissenschaftliche, schlecht begründete „Daten“ nicht Ängste vor toxischen Schäden geschürt werden, die dann unter Umständen einen größeren Einfluss auf die Reproduktion haben können als die in Frage kommenden Fremdstoffe.

## Literatur

- [1] Hofmann, A.: MAK-Werte und Schwangerschaft. *Gynäkologe* 24 (1991), S. 265-270
- [2] Stahlmann, R., Golor, G., Korte, M., Neubert, D.: Risiken bei einer Chemikalien-Exposition in der Schwangerschaft. *Gynäkologe* 24 (1991), S. 293-300
- [3] Thomas, J.A.: Toxic responses of the reproductive system. In: Klaassen, C.D. (Hrsg.): *Casarett & Doull's Toxicology, The basic science of poisons*. 5. Aufl., S. 547-581. McGraw-Hill, New York 1996
- [4] Thomas, J.A., Curto, K.A., Thomas, M.J.: MEHP/DEHP gonadal toxicity and effects on rodent accessory sex organs. *Environm. Health Perspect.* 45 (1982), S. 85-92
- [5] Stahlmann, R., Chahoud, I.: NMTCephalosporine beeinflussen die Spermiogenese bei jungen Ratten – besitzt dieser Befund klinische Relevanz? *Arzneimittelther.* 4 (1986), S. 38-40
- [6] Lähdesjö, J.: Occupation- and exposure-related studies on human sperm. *J. Occup. Environ. Med.* 37 (1995), S. 922-930
- [7] Eaton, M., Schenker, M., Whorton, D., Samuels, S., Perkins, C., Overstreet, J.:

Seven-year follow-up of workers exposed to 1,2-dibromo-3-chloropropane. *J. Occup. Med.* 28 (1986), S. 1145-1150

[8] *Potashnik, G., Porath, A.*: Dibromochloropropane (DBCP): a 17-year reassessment of testicular function and reproductive performance. *J. Occup. Environ. Med.* 37 (1995), S. 1287-1292

[9] IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 1987, Suppl 7, S. 191-192

[10] *Pearson, P.G., Soderlund, E.J., Dybing, E., Nelson, S.D.*: Metabolic activation of 1,2-dibromo-3-chloropropane: evidence for the formation of reactive episulfonium ion intermediates. *Biochemistry* 29 (1990), S. 4971-4981

[11] *Shaffer, C.B., Carpenter, C.P., Smyth, H.R.*: Acute and subacute toxicity of di-(2-ethylhexyl)phthalate with note upon its metabolism. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 27 (1945) Nr. 5, S. 130-135

[12] *Gangolli, S.D.*: Testicular effects of phthalate esters. *Environm. Health Perspect.* 45 (1982), S. 77-84

[13] *Thomas, J.A., Thomas, M.J.*: Biological effects of di-(2-ethylhexyl)phthalate and other

phthalic acid esters. *CRC Crit. rev. Toxicol.* 13 (1984), S. 283-317

[14] *Fabro, S., Brown, N.A., Scialli, A.R.*: Phthalic acid ester plasticizers. *Reprod. Toxicol. Med. Lett.* 5 (1986), S. 23-27

[15] Di-(2-ethylhexyl) phthalate. In: *Sullivan, F.M., Watkins, W.J., van der Venne, M.T.* (Hrsg.): *The Toxicology of Chemicals – Series Two. Reproductive Toxicity. Vol I.*, S. 219-247. *Comm. Europ., Comm. Health and Safety Directorate, Luxemburg* 1993

[16] *Gray, T.J.B., Butterworth, K.R., Gaunt, I.F., Grasso, P., Gangolli, S.D.*: Short-term toxicity study of di-(2-ethyl-hexyl) phthalate in rats. *Food Cosmet. Toxicol.* 15 (1977), S. 389

[17] *Krauskopf, L.G.*: Studies on the toxicity of Phthalate via ingestion. *Environm. Health Perspect.* 3 (1973), S. 61-72

[18] *Gesler, R.M.*: Toxicology of Di-(2-ethylhexyl)phthalate und other Phthalic Acid Ester Plasticizers. *Environm. Health Persp.* 3 (1973), S. 73-79

[19] *Sjöberg, P., Lindqvist, N.G., Plöen, L.*: Age-dependent response of the rat testes to di-(2-ethylhexyl)phthalate. *Environm. Health Perspect.* 65 (1986), S. 237-242



- [20] Gray, T.J.B.: Testicular toxicity in vitro: Sertoli-germ cell co-cultures as a model system. *Fd. Chem. Toxic.* 24 (1986), S. 601-605
- [21] Agarwal, D.K., Eustis, S., Lamb, J.C., Reel, J.R., Kluwe, W.M.: Effects of di(2-ethylhexyl)phthalate on the gonadal pathophysiology, sperm morphology und reproductive performance of male rats. *Environm. Health Perspect.* 65 (1986), S. 343-350
- [22] Ema, M., Amano, H., Itami, T., Kawasaki, H.: Teratogenic evaluation of di-n-butyl phthalate in rats. *Toxicol. Lett.* 69 (1993), S. 197-203
- [23] Wine, R.N., Li, L.H., Barnes, L.H., Gulati, D.K., Chapin, R.E.: Reproductive toxicity of di-n-dibutylphthalate in a continuous breeding protocol in Sprague-Dawley rats. *Environm. Health Perspect.* 105 (1997), S. 102-107
- [24] Mylchreest, E., Foster, P.M.D.: Reproductive tract malformations in rats following in utero and lactational exposure to di(n-butyl)-phthalate. *Teratology* 1997, S. 55, 65 (abstract)
- [25] Doering, P.L., Davidson, C.L., LaFauce, L., Williams, C.A.: Effects of cocaine on the human fetus: a review of clinical studies. *Drug Intellig. Clin. Pharm.* 23 (1989), S. 639-645
- [26] Slikker, W., Miller, R.K.: Placental metabolism and transfer role in developmental toxicology. In: Kimmel, C.A., Buelke, J.S. (Hrsg.): *Developmental Toxicology*. 2. Aufl., S. 245-283. New York, Raven Press 1994
- [27] Bishop, J.B., Morris, R.W., Seely, J.C., Hughes, L.A., Cain, K.T., Generoso, W.M.: Alterations in the reproductive patterns of female mice exposed to xenobiotics. *Fundam. Appl. Toxicol.* 40 (1997), S. 191-204
- [28] Rowland, A.D., Baird, D.D., Weinberg, C.R., Shore, D.L., Shy, C.M., Wilcox, A.J.: The effect of occupational exposure to mercury vapour on the fertility of female dental assistants. *Occup. Environ. Med.* 51 (1994), S. 28-34
- [29] Rowland, A.S., Baird, D.D., Weinberg, C.R., Shore, D.L., Shy, C.M., Wilcox, A.J.: Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide. *N. Engl. J. Med.* 327 (1992), S. 993-997
- [30] Florack, E., Zielhuis, G.A., Rolland, R.: The influence of occupational physical activity on the menstrual cycle and fecundability. *Epidemiology* 5 (1994), S. 14-18

- [31] *Shortridge, L.A.*: Assessment of menstrual variability in working populations. *Reprod. Toxicol* 2 (1988), S. 171-176
- [32] *Hughes, C.I.*: Monitoring of ovulation in the assessment of reproductive hazards in the workplace. *Reprod. Toxicol.* 2 (1988), S. 163-169
- [33] *Baranski, B.*: Effects of the workplace on fertility and related reproductive outcomes. *Environm. Health Perspect. Suppl.* 101 (1993) Nr. 2, S. 81-90
- [34] Deutsche Forschungsgemeinschaft: MAK- und BAT-Werte-Liste 1997. Weinheim, VCH 1997
- [35] *Klug, S., Merker, H.J., Jäckh, R.*: Potency of monomethyl-, dimethylformamide and some of their metabolites to induce abnormal development in a limb bud organ culture. *In vitro Toxicol.* 1998 (in press).
- [36] *Paul, M.*: Occupational reproductive hazards. *Lancet* 349 (1997), S. 1385-1388
- [37] *Wilkins-Haug, L.*: Teratogen update: toluene. *Teratol.* 55 (1997), S. 145-151
- [38] *Thiel, R., Chahoud, I.*: Postnatal development and behaviour of Wistar rats after prenatal toluene exposure. *Arch. Toxicol.* 71 (1997), S. 258-265
- [39] *Brent, R., Meistrich, M., Paul, M.*: Ionizing and nonionizing radiations. In: Paul, M. (Hrsg.): Occupational and environmental reproductive hazards: a guide of clinicians. S. 165-200. Baltimore, Williams & Wilkins 1993
- [40] *Foster, P.M.D.*: Assessing the effects of chemicals on male reproduction: lessons learned from Di-n-butylphthalate. *CIIT Act* 17 (1997), S. 1-8

# Wissenschaftliche Kriterien zur Einstufung von Stoffen als reproduktionstoxisch

A. Hofmann  
Dieburg

## Gesetzliche Richtlinien

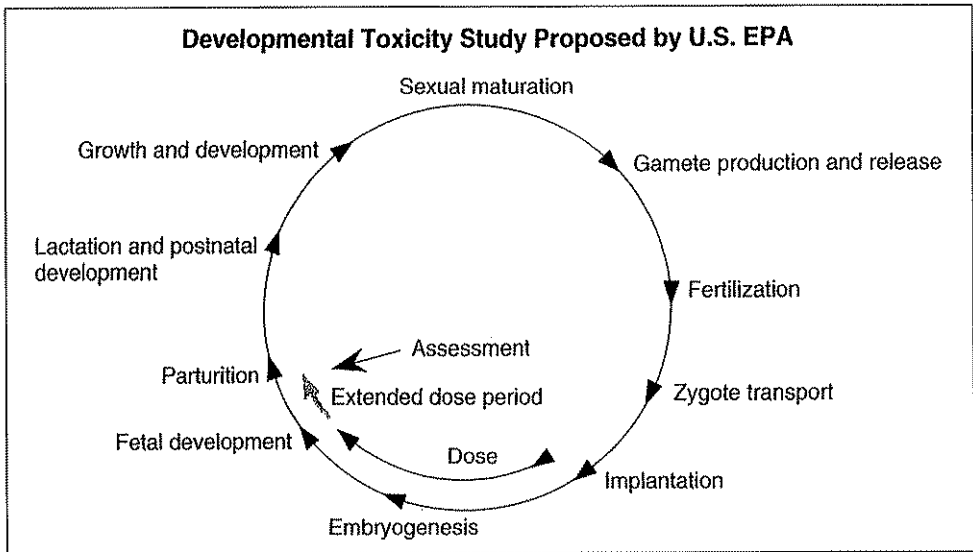
Voraussetzung für das Verständnis des Themas ist die Kenntnis des Anhangs VI „Allgemeine Anforderungen für die Einstufung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe und Zubereitungen“ zur Richtlinie 93/21/EWG vom 27.4.1993 bzw. der entsprechenden Texte der Gefahrstoffverordnung der Bundesrepublik Deutschland. Demnach sind Stoffe chemische Elemente und ihre Verbindungen, aber auch komplexe Gemische von Bestandteilen unterschiedlicher Zusammensetzung, wie z.B. Bitumen als aromatisches Destillat. Die Einstufung von Stoffen erfolgt auf der Grundlage der in den Kapiteln 2 bis 5 des Anhangs VI der Verordnung genannten Kriterien. Auf die Kriterien der Kapitel 2: „Physikalisch-chemische Eigenschaften“, 3: „Toxische Eigenschaften“ und 5: „Auswirkungen auf die Umwelt“ braucht hier nicht eingegangen zu werden, denn die reproduktionstoxischen Stoffe sind ebenso wie die krebserzeugenden und erbgutverändernden in Kapitel 4: „Bestimmte spezifische Gesundheitsschäden“ geregelt. Die dort genannten Kriterien, auf die später ausführlich eingegangen wird, sind nach 1.7.2. Anhang VI „unmittelbar anwendbar, wenn die Daten anhand von Prüfmethode(n) gewonnen wurden, die denen in Anhang V vergleichbar sind“.

Es ist somit zunächst einmal erforderlich, diese Prüfmethode(n) vorzustellen, denn ohne

ausreichende Grundkenntnis dieser besonderen toxikologischen Prüfmethode(n) sind weder die Grundlagen der Einstufung noch die Probleme, die sich bei der Einstufung jedes einzelnen Stoffes ergeben können, verständlich. Es handelt sich um die Prüfung auf Teratogenität, die Prüfung auf Reproduktionstoxizität während einer Generation sowie um die Prüfung auf Reproduktionstoxizität während zweier Generationen. Diese Prüfmethode(n) sind weitgehend identisch mit den OECD-Richtlinien 414, 415 und 416, in denen sie ausführlich beschrieben sind, so daß hier nur die Grundprinzipien angesprochen zu werden brauchen. Diese sind den Abbildungen 1 und 2 (Seiten 68 und 69) zu entnehmen, in denen Foster [1] den gesamten reproduktiven Zyklus als kontinuierlichen Prozeß von der Geburt über die sexuelle Reife bis zur Fortpflanzung dargestellt hat. Die verschiedenen Methoden unterscheiden sich wesentlich voneinander durch Beginn und Dauer der Behandlung der Elterntiere. In einer Prüfung, in der es vorrangig um die Erfassung vorgeburtlicher Schädigungen geht (Embryotoxizität, Teratogenität), werden die Muttertiere nur während der empfindlichen Phase der Organdetermination und Entwicklung behandelt (Abbildung 1). In einer Ein- oder Mehrgenerationenprüfung erstreckt sich die Behandlung über alle Stadien des Reproduktionszyklus, und es werden nicht nur die Muttertiere, sondern auch die männlichen Tiere behandelt (Abbildung 2).

# Wissenschaftliche Kriterien zur Einstufung von Stoffen als reproduktionstoxisch

Abbildung 1:  
Reproduktionszyklus und vorgeburtliche Schädigung



Alle Phasen des Reproduktionszyklus sind der Untersuchung zugänglich, wobei aber zu betonen ist, daß im Tierversuch viele Endpunkte (z.B. Sperma-Parameter) weniger leicht zugänglich sind als in entsprechenden Untersuchungen am Menschen. Umgekehrt sind z.B. wichtige histologische Befunde aus Tierversuchen leichter zu erheben, als dies humanmedizinisch möglich ist.

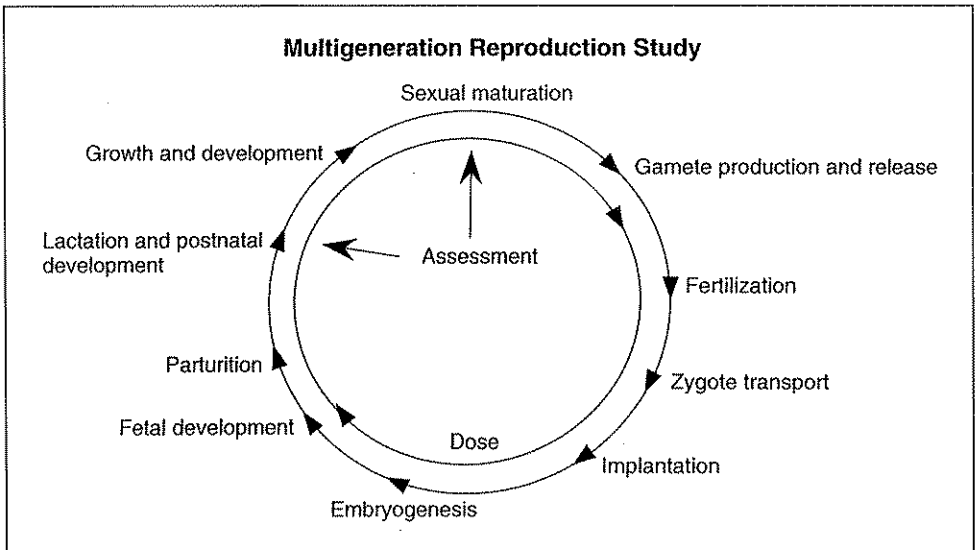
Der Gesetzgeber hat für die epidemiologischen Untersuchungen, die eine bedeutende Rolle bei den Einstufungskriterien spielen (siehe unten), keine den tierexperimentellen

Prüfmethoden vergleichbaren Hinweise gegeben. Daß zur Interpretation epidemiologischer Daten ebenso wie zur Bewertung tierexperimenteller Daten entsprechende Kenntnisse erforderlich sind, versteht sich zwar von selbst, wird aber häufig erheblich unterschätzt.

## Definition reproduktionstoxischer Stoffe

In Übereinstimmung mit dem Stand der Wissenschaft unterscheidet die Einstufungsricht-

Abbildung 2:  
Mehrgenerationenprüfung



linie zwischen zwei Arten von reproduktions-toxischen, d.h. fortpflanzungsgefährdenden Stoffen:

- ❑ Stoffe, die die Fortpflanzungsfähigkeit (Fruchtbarkeit) beeinträchtigen,
- ❑ Stoffe, die fruchtschädigend (entwicklungsschädigend) wirken.

Es versteht sich von selbst, daß bei der Einstufung von Stoffen unterschieden wird, ob es sich um Störung der männlichen oder der weiblichen Fertilität handelt.

### Einstufungskriterien

In den Tabellen 1 und 2 (siehe Seite 70) sind die Kriterien und die Kategorien der Richtlinie wiedergegeben. Ohne hier auf Einzelheiten eingehen zu können, kann festgestellt werden, daß die Einstufung nach Kategorie 1 selten Schwierigkeiten bereitet. Sie erfolgt auf der Grundlage von Erfahrungen am Menschen. Aus *epidemiologischen Untersuchungen* im weitesten Sinne der Definition müssen hinreichende Anhaltspunkte für einen Kausalzusammenhang zwischen der Exposition gegenüber dem Stoff und der Beeinträchti-

# Wissenschaftliche Kriterien zur Einstufung von Stoffen als reproduktionstoxisch

Tabelle 1:  
Einstufungskriterien  
„Fruchtbarkeit“ (EU 1993)

Kategorie	Text der Richtlinie
1	Stoffe, die beim Menschen die Fortpflanzungsfähigkeit (Fruchtbarkeit) <b>bekanntermaßen beeinträchtigen</b>
2	Stoffe, die als <b>beeinträchtigend</b> für die Fortpflanzungsfähigkeit (Fruchtbarkeit) des Menschen <b>angesehen werden sollten</b>
3	Stoffe, die wegen möglicher Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit (Fruchtbarkeit) des Menschen <b>zu Besorgnis Anlaß</b> geben

Tabelle 2:  
Einstufungskriterien  
„Fruchtschädigung“ (EU 1993)

Kategorie	Text der Richtlinie
1	Stoffe, die beim Menschen <b>bekanntermaßen fruchtschädigend</b> (entwicklungsschädigend) wirken
2	Stoffe, die als <b>fruchtschädigend</b> (entwicklungsschädigend) für den Menschen <b>angesehen werden sollten</b>
3	Stoffe, die wegen möglicher fruchtschädigender (entwicklungsschädigender) Wirkung beim Menschen <b>zu Besorgnis Anlaß</b> geben

gung der Fortpflanzungsfähigkeit bzw. der schädlichen Auswirkungen auf die Entwicklung der direkten Nachkommenschaft vorhanden sein. Einstufung in Kategorie 1 ist gegenüber den beiden anderen Kategorien auch deshalb weniger Diskussionsgrund, weil die Anzahl der in Frage kommenden Stoffe nach wie vor gering ist (neuere Übersichten bei Paul [2] und Baranski [3]). Standardbeispiel für die Schädigung der

männlichen Fertilität ist Dibromchlorpropan, wohingegen vergleichbare Beispiele wie bestimmte einfache Glykolether für die weibliche Fertilität weniger eindeutig sind. Blei und Methylquecksilber sind die meistgenannten fruchtschädigenden Arbeitsstoffe.

Einstufungen nach den Kategorien 2 und 3 basieren auf Daten aus *Tierversuchen*. Diese Einstufungen gestalten sich allgemein schwie-

riger, weil die Kriterien weniger stringent sind, weil sie nicht eindeutig gegeneinander abgegrenzt sind und weil die Tierversuche häufig nicht so geplant, durchgeführt und berichtet sind, daß sie unstrittige Schlußfolgerungen zulassen. Für Kategorie 2 werden „eindeutige Nachweise aus Tierversuchen“, für Kategorie 3 „Ergebnisse aus geeigneten Tierversuchen, die hinreichende Anhaltspunkte für den starken Verdacht“ auf Schädigungen liefern, gefordert.

„Eindeutige Nachweise“ und „hinreichende Anhaltspunkte“ können in Form zahlreicher verschiedener Beobachtungen und Messungen vorliegen. Dabei ist die Datenlage um so besser, je mehr Endpunkte (Tabellen 3 und 4, siehe Seite 72) in einem Versuch erfaßt und berichtet sind, in dem eine deutliche *Dosis-Wirkungs-Beziehung* gezeigt wird. „Wenig geeignet“ oder „ungeeignet“ sind Versuche, die keine Antwort auf die Frage zulassen, ob die beschriebenen Effekte sich hinreichend deutlich (signifikant) von entsprechenden Spontaneffekten der zeitgleich mitgeführten und der historischen Kontrollen des verwendeten Tierstammes unterscheiden lassen. Darüber hinaus sind vor allem auch solche Versuche ungeeignet, aus denen nicht mit hinreichender Zuverlässigkeit ersichtlich ist, ob *maternale Toxizität* einen Einfluß auf die Entwicklung der Nachkommen hatte. Diese Frage ist aber nicht nur wissenschaftlich interessant, sondern sie ist unter regulatorischen

Gesichtspunkten bedeutsam, weil die *maternale Toxizität* wesentlicher Bestandteil der Einstufungskriterien für die Kategorien 2 und 3 ist. Der Gesetzgeber sagt ausdrücklich, daß für die Beurteilung der tierexperimentellen Befunde von wesentlicher Bedeutung sei, daß die fruchtschädigende Wirkung „in einem Dosisbereich ohne ausgeprägte *maternale Toxizität* auftritt“. Da bisher nirgends beschrieben ist, anhand welcher Endpunkte und mit welchem Aufwand die *maternale Toxizität* zu untersuchen ist, ist es häufig selbst unter Experten umstritten, ob und in welchem Maß im konkreten Fall *maternale Toxizität* eine Rolle gespielt haben mag. Dies liegt u.a. auch an der Ungleichgewichtung der vorliegenden Daten: zahlreichen Daten zu den Nachkommen stehen spärliche Informationen über die *maternale Toxizität* gegenüber.

Die Vielzahl der erfaßbaren Endpunkte, die nachteilige Einflüsse auf die Fruchtbarkeit (Tabelle 3) oder fruchtschädigende Wirkungen zeigen können (Tabelle 4), vermittelt einen Eindruck von der Komplexität der Untersuchungen, die aber erst deutlich wird, wenn man diese Endpunkte genauer betrachtet (Tabellen 5 bis 7, Seite 73f.). Beispielhaft wird hier nur auf den Endpunkt Spermatogenese näher eingegangen, nachdem die anatomischen und physiologischen Grundlagen einschließlich der besonders komplizierten Kinetik der Spermien-

# Wissenschaftliche Kriterien zur Einstufung von Stoffen als reproduktionstoxisch

Tabelle 3:  
Toxikologische Endpunkte

Beeinträchtigung der männlichen und weiblichen Fortpflanzungsfähigkeit (EU 1993)	Adverse effects on the reproductive systems of females or males (EPA 1996)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Libido</li> <li>- Sexualverhalten</li> <li>- Spermato-/Oogenese</li> <li>- Hormonhaushalt</li> <li>- physiologische Reaktionen in Zusammenhang mit Befruchtungsfähigkeit, Befruchtung selbst, Entwicklung der befruchteten Eizelle bis Nidation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- onset of puberty</li> <li>- gamete production and transport</li> <li>- reproductive cycle normality</li> <li>- sexual behavior</li> <li>- fertility (capacity to conceive or induce conception)</li> <li>- gestation</li> <li>- parturition</li> <li>- lactation</li> <li>- premature reproductive senescence</li> </ul>

Tabelle 4:  
Toxikologische Endpunkte

Fruchtschädigende = Entwicklungsschädigende Wirkung (EU 1993)	Developmental Toxicity (EPA 1996)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Embryo-/Fetotoxizität (KGW), Wachstums- und Entwicklungsstörungen, Organschäden</li> <li>- letale Effekte</li> <li>- Mißbildungen</li> <li>- funktionelle Schädigungen</li> <li>- peri- und postnatale Schädigungen</li> <li>- postnatale geistige und physische Entwicklung</li> <li>- pubertäre Entwicklung</li> </ul>	<p>Adverse developmental effects detected at any point in lifespan of organism</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- death</li> <li>- structural abnormality</li> <li>- altered growth</li> <li>- functional deficiency</li> </ul>

bildung als Voraussetzung zum Verständnis hier bereits vorgestellt wurden.

Hinweise auf mögliche Hodenschädigung gibt es in vielen experimentellen Prüfungen in

Form auffälliger Hodengewichtsabnahme. Weil einem degenerativen Prozeß entzündliche Veränderungen oder auch Leydigzellhyperplasie vorausgehen können, kann die Abnahme des an sich relativ konstanten



Multigeneration studies	Other reproductive endpoints
Mating rate, time to mating (time to pregnancy*)	Ovulation rate
Pregnancy rate*	Fertilization rate
Delivery rate*	Preimplantation loss
Gestation length*	Implantation number
Litter size (total and live)	Postimplantation loss*
Number of live and dead offspring (Fetal death rate*)	Internal malformations and variations*
Offspring gender* (sex ratio)	Postnatal structural and functional development*
Birth weight*	
Postnatal weights*	
Offspring survival*	
External malformations and variations	
Offspring reproduction*	

\*Endpoints that can be obtained with humans

Tabelle 5:  
Couple-Mediated Endpoints  
of Reproductive Toxicity  
(EPA 1996)

Hodengewichts verzögert auftreten oder maskiert sein. Da degenerative Veränderungen häufig erst durch höhere Dosen verursacht werden, ist man grundsätzlich interessiert, zu einem möglichst frühen Zeitpunkt weitere

In-vivo-Daten zu erhalten. Insofern bieten sich Spermauntersuchungen besonders an. Sperma läßt sich nur von Kaninchen und von Hunden relativ leicht gewinnen, nicht aber von der bevorzugt eingesetzten Ratte.

# Wissenschaftliche Kriterien zur Einstufung von Stoffen als reproduktionstoxisch

\*Reproductive endpoints that can be obtained or estimated relatively non-invasively with humans

Endpoint	Pathological Changes
Organ weights	Testes, epididymides, seminal vesicles, prostate
Visual examination and histopathology	Testes, epididymides, seminal vesicles, prostate, pituitary
Sperm evaluation *	Sperm number (count) and quality (morphology, motility)
Sexual behavior*	Mounts, intromissions, ejaculations
Hormone levels*	Luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, testosterone, estrogen, prolactin
Developmental effects	Testis descent*, preputial separation, sperm production*, ano-genital distance, structure of external genitalia*

Tabelle 6:  
Male-Specific Endpoints of Reproductive Toxicity (EPA 1996)

\*Endpoints that can be obtained relatively noninvasively with humans

Endpoint	Pathological Changes
Organ weights	Ovary, uterus, vagina, pituitary
Visual examination and histopathology	Ovary, uterus, vagina, pituitary, oviduct, mammary gland
Estrous (menstrual*) cycle normality	Vaginal smear cytology
Sexual behavior*	Lordosis, time to mating, vaginal plugs, or sperm
Hormone levels *	LH, FSH, estrogen, progesterone, prolactin
Lactation*	Offspring growth, milk quantity and quality
Development	Normality of external genitalia*, vaginal opening, vaginal smear cytology, onset of estrous behavior (menstruation*)
Senescence	Vaginal smear cytology, ovarian histology (menopause*)

Tabelle 7:  
Female-Specific Endpoints of Reproductive Toxicity (EPA 1996)

Deshalb werden Spermaproben aus dem Nebenhoden gewonnen. Im Gegensatz zum Menschen entfällt beim Versuchstier der „Störfaktor“ sexuelle Aktivität, weil sie im Versuch kontrolliert wird. Anzahl bzw. Konzentration der Spermien streuen deshalb weniger stark, als dies aus Untersuchungen menschlicher Spermaproben bekannt ist. Aussehen und Form der Spermien sowie deren Beweglichkeit können zuverlässig bestimmt werden, wobei Videotechniken auch bereits im tierexperimentellen Laboratorium eingeführt sind. Allerdings sind entsprechende Erfahrungen eher noch begrenzt im Vergleich zur Hodenhistologie, die routinemäßig durchgeführt wird. Daß „staging“ nicht Teil der Routine ist, hängt mit dem hohen Aufwand zusammen, erklärt sich aber auch aus der Einsicht, daß solche spezifischen Untersuchungen nur dann angezeigt sind, wenn konkrete Verdachtsmomente ihren Einsatz rechtfertigen.

Die Einstufungsgremien sind häufig mit schwach verminderten Hodengewichten als Hinweis auf das Vorliegen einer Hodenschädigung konfrontiert. Wenn diese Hinweise nur bei einer Tierart gefunden wurden und sogenannte unterstützende Hinweise fehlen, die einen solchen Befund als biologisch plausibel erscheinen lassen, ist selbst die Einstufung nach Kategorie 3 umstritten, weil man den Befund als isolierten Befund ansehen kann, der in der Regel

nicht zu einer Einstufung zu führen braucht. An diesem Beispiel, das später durch die heute verfügbare Datenlage zu Trichlorpropan noch ergänzt wird, soll gezeigt werden, daß die Bedeutung solcher Befunde für den Menschen in jedem Falle kritisch geprüft werden muß.

### **Rolle der Experten bei der Einstufung („Expert judgement“)**

Daß eine derartige Prüfung nur durch ausreichend erfahrene Experten erfolgen kann, ist dem Gesetzgeber bekannt. Er hat es in einer „Erklärung der Kommission“ am Schluß des Anhangs VI deutlich zum Ausdruck gebracht, in der er sagt, er sei bereit, „sachkundige, von den Mitgliedstaaten benannte Sachverständige zu konsultieren, die über Fachkenntnisse auf dem Gebiet krebserzeugender, erbgutverändernder oder fortpflanzungsgefährdender Wirkungen verfügen“. Dies steht in Übereinstimmung mit der Lehrmeinung, die D. Neubert [4] wie folgt formuliert hat: „Wegen der großen Komplexität und der Vielfalt der möglichen Wirkungen setzt die fachliche Beurteilung von Daten aus der Reproduktionstoxikologie eine große Expertise voraus, die nur im jahrelangen Umgang mit der komplizierten Materie und mit sehr vielen entsprechenden Daten erworben werden kann.“

Die Bedeutung der Experten für die Einstufung in der Europäischen Union wird in einem Bericht unterstrichen, den eine britisch-australische Gruppe über die in den OECD-Ländern praktizierten Einstufungssysteme vorgelegt hat (1996). Demnach sind die verschiedenen Systeme einander sehr ähnlich. Sie sind alle „hazard-based“, d.h., sie klassifizieren nach der intrinsischen Eigenschaft eines Stoffes, wie z.B. reproduktive Schädigungen nachweislich auslösen zu können, wobei sie das Risiko, also die Wahrscheinlichkeit, unter bestimmten konkreten Bedingungen geschädigt zu werden, nicht berücksichtigen. Dies gilt grundsätzlich auch für das System der Europäischen Gemeinschaft, welches aber – wie aufgezeigt – mehr Entscheidungsspielraum bietet und deshalb in erheblichem Umfang Expertenwissen erfordert.

## **Nicht-lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung**

Unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten betrachtet, ist der größere Entscheidungsspielraum in der weithin akzeptierten Annahme begründet, daß *fertilitätshemmende und fruchtschädigende Eigenschaften einer nichtlinearen Dosis-Wirkungs-Beziehung unterliegen*. Daraus folgt, daß ein Schadstoff in ausreichend hoher Dosis bioverfügbar sein muß, um homöostatische, kompensatorische und adaptive Mechanismen zu

überwinden und die Reparaturkapazität zu übersteigen, bevor sich eine derartige Schädigung manifestieren kann (EPA 1996). Für solche Stoffe können folglich Dosen (NOAEL) ermittelt werden, unterhalb derer nicht mit einer Schädigung gerechnet zu werden braucht (Schwellenwertkonzept).

## **Einstufung durch die MAK-Kommission**

Das Klassifizierungskonzept der Arbeitsstoffkommission (MAK-Kommission) der DFG [5 bis 8] basiert auf diesem Schwellenwertkonzept und ist insofern *nicht gefahren-, sondern risiko-basiert*. Der Unterschied wird deutlich am Beispiel Ethanol, das nachweislich schwere Fruchtschädigung am Menschen auslösen kann, unter Anwendung der EU-Kriterien also ein Stoff der Kategorie 1 ist, von der Arbeitsstoffkommission aber nach C eingestuft ist. Weil nicht-lineare Dosis-Wirkungs-Beziehungen inzwischen auch für Stoffe beobachtet wurden, die Krebsentstehung über sehr unterschiedliche nicht-genotoxische Mechanismen fördern oder auslösen [9], ist zur Zeit ein Umdenkungsprozeß fortgeschritten, der in Zukunft eine risiko-basierte Klassifizierung auch für bestimmte kanzerogene Stoffe ermöglichen wird.

MAK-Werte sind typische Beispiele einer risiko-basierten Beurteilung. Die Stoffe, für die

MAK-Werte aufgestellt werden, haben grundsätzlich die Eigenschaft, bestimmte Schädigungen hervorzurufen. Es gilt, die Konzentration eines Stoffes zu ermitteln, die die Gesundheit der exponierten Beschäftigten nicht beeinträchtigt und nicht unangemessen belästigt. Weil Gesundheit im reproduktiven Alter ungestörte Fortpflanzungsfähigkeit einschließt, soll die Einhaltung von MAK-Werten folglich zuverlässig vor Schädigungen auch der Fertilität schützen. Es gibt deshalb keine gesonderte Einstufung von Stoffen nach dem Endpunkt Fertilität durch die Arbeitsstoffkommission. Werden fertilitätschädigende Befunde bekannt, so werden die MAK-Werte überprüft und gegebenenfalls abgesenkt, wie dies z.B. 1994 für 2-Ethoxyethanol der Fall war, weil über spermatotoxische Effekte bei Beschäftigten berichtet worden war.

Weil die Einhaltung des MAK-Wertes den sicheren Schutz des ungeborenen Kindes nicht in jedem Fall gewährleistet (was auch für vergleichbare Grenzwerte anderer Länder gilt), wurde die Klassifizierung „Schwangerschaft“ 1985 in die MAK-Liste aufgenommen. Wie oben bereits ausgeführt, handelt es sich um eine risiko-basierte, auf den konkreten Wert bezogene Einstufung, wohingegen die Legaleinstufung der EU gefahrenbezogen und unabhängig von Grenzwerten ist. Dieser Unterschied sollte beachtet werden. In Tabelle 8 (ab Seite 80) sind die bis

her von der MAK-Kommission nach A bis D eingestuften Stoffe aufgelistet. Die Kriterien der Klassifizierung sind in der MAK-Liste ausführlich beschrieben.

Für eine Anzahl von Stoffen gibt es weder in der MAK-Liste noch in einer anderen Grenzwerteliste Hinweise auf reproduktionstoxische Wirkungen. Hieraus darf nicht der Schluß gezogen werden, der Stoff sei frei von Reproduktionstoxizität. Vielmehr ist zu beachten, daß Stoffe nach der EU-Regelung nicht wegen Reproduktionstoxizität klassifiziert werden, wenn solche Wirkungen

- in geeigneten Prüfungen nicht beobachtet wurden,
- nur bei Dosen oberhalb von 100 mg/kg per os beobachtet wurden,
- nur als sekundäre und unspezifische Folge anderer toxischer Wirkungen auftreten,
- nicht bekannt sind, weil entweder keine oder keine geeigneten Prüfungen durchgeführt wurden, in denen sie hätten erkannt werden können.

In der MAK-Liste werden im Abschnitt IIc die Stoffe genannt, mit denen sich die Kommission beschäftigt hat, für die aber praktisch keine Untersuchungen zur Frage einer möglichen Fruchtschädigung gefunden wurden.

### **Beraterkreis Toxikologie (BK TOX) des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS)**

In Deutschland ist der BK TOX für die Legal-einstufungen nach den EU-Kriterien zuständig. Erfahrungsgemäß beansprucht die Einstufung der krebserzeugenden Stoffe den größeren Teil der wissenschaftlichen Diskussionen. Welche Detailfragen bei der Einstufung eines reproduktionstoxischen Stoffes eine Rolle spielen können und warum die Einstufung umstritten und langwierig sein kann, sei abschließend am Beispiel 1,2,3-Trichlorpropan (TCP) erläutert.

Der Stoff stand wegen seiner Strukturverwandtschaft zu halogenierten Propanen wie Dibromchlorpropan und  $\alpha$ -Chlorhydrin lange Zeit im Verdacht, ebenso wie diese die männliche Fertilität massiv schädigen zu können. Weil der Stoff wegen seiner im Tierversuch krebserzeugenden Wirkung keinen MAK-Wert hat, brauchte sich die Arbeitsstoffkommission nicht speziell mit seiner möglicherweise reproduktionstoxischen Wirkung zu befassen. Zur Zeit steht aber die Legal-einstufung nach EU-Kriterien an, wozu nicht zuletzt die Einstufung nach Reproduktionstoxizität gehört.

Seit 1980 gab es aus einer inhalationstoxikologischen Fertilitätsprüfung schwache Hinweise auf Schädigung der männlichen

Fertilität bei Ratten. 1983 wurde bekannt, daß hohe orale Dosen nach achtwöchiger Verabreichung verminderte Hoden- und Nebenhodengewichte ohne histologisch erkennbare Veränderungen bei Mäusen hervorgerufen hatten, die sich aber nach weiteren neun Wochen nicht bestätigen ließen. Deshalb wurde festgestellt, das Fehlen von Daten zur Fertilität von Mäusen sowie Organveränderungen in Fortpflanzungsorganen und Strukturanalogien ließen auf interessante Ergebnisse einer Prüfung nach dem „Continuous-Breeding-Protocol“ schließen. Ein solcher Versuch wurde also durchgeführt [10].

Bei dieser Versuchsart handelt es sich nicht um eine der üblichen Standardprüfungen, sondern um eine Versuchsanordnung, in der die Tiere bei fortgesetzter täglicher Behandlung gepaart werden und Nachkommen hervorbringen, die allerdings nach der Geburt alsbald entfernt werden, so daß die Muttertiere wieder trächtig werden und den nächsten Wurf bringen können. Auf diese Weise werden innerhalb von ca. 100 Tagen fünf Würfe geboren.

Das wesentliche Ergebnis des Versuches bestand darin, daß nach Verabreichung von 1,2,3-Trichlorpropan in Dosen von 60 und 120 mg/kg Körpergewicht die Anzahl der Würfe und die Anzahl der Jungtiere abnahmen und daß vor allem die Anzahl von Tagen

bis zum dritten, vierten oder fünften Wurf zunahm (bekanntlich ist die „time to pregnancy“ ein wichtiger epidemiologischer Parameter zur Erfassung von Fertilitätsstörungen bei Frauen). Beachtlich ist, daß diese Veränderungen nicht gefunden worden wären, wenn man nur einen Versuch mit nur einem oder zwei Würfen durchgeführt hätte. So war die Anzahl der Jungtiere nach 120 mg/kg im ersten Wurf noch ebenso hoch wie die der Kontrollgruppe, um dann aber signifikant von 11,5 auf 2,5 abzunehmen. Zusammenfassend wurde festgestellt, daß „there is clear evidence that TCP at 120 mg/kg is a reproductive toxicant in Swiss mice“ [10]. Bei der Art der Versuchsanordnung muß offen bleiben, ob die Fertilitätsstörung „couple-mediated“, „male-specific“ oder „female-specific“ ist (vgl. Tabellen 5 bis 7).

Diese Versuchsergebnisse, und zwar einschließlich der Hinweise aus dem Versuch an Ratten, sprechen eindeutig für eine Einstufung. Die Frage ist, ob Einstufung nach R<sub>F</sub>2 oder R<sub>F</sub>3 erfolgen sollte. Die eindeutigen Nachweise der Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit sollen, den Kriterien des Gesetzgebers entsprechend, mit Dosen erreicht sein, die keine andere toxische Wirkung hervorgerufen haben. Im Falle des Versuches an Mäusen sind insbesondere bei 120 mg/kg auch Anzeichen von Leber- und Nierentoxizität aufgetreten. Da aber nicht begründet angenommen werden kann, daß

die Fertilitätsstörung als sekundäre unspezifische Folge dieser eher schwach als deutlich ausgeprägten Organtoxizität aufgetreten ist, trifft diese einschränkende Bestimmung nicht zu. Die tierexperimentellen Befunde sowie auch die chemische Verwandtschaft von TCP mit bekannten, die Fruchtbarkeit beeinträchtigenden Stoffen sprechen somit insgesamt für eine Klassifizierung nach R<sub>F</sub>2.

## **Zusammenfassung**

Die wissenschaftlichen Kriterien zur Einstufung von Stoffen in der Europäischen Union sind im Anhang VI der Richtlinie 93/21 EWG vom 27.4.1993 sowie als nationales Recht in der Gefahrstoffverordnung beschrieben. Stoffe werden als reproduktionstoxisch bezeichnet, wenn sie entweder die Fortpflanzungsfähigkeit (Fruchtbarkeit) beeinträchtigen oder fruchtschädigend (entwicklungsschädigend) wirken oder beide Arten von Schädigung hervorrufen können. Wenn die Schädigung beim Menschen nachgewiesen ist, erfolgt die Einstufung in Kategorie 1. Wenn Stoffe aufgrund von tierexperimentellen Befunden so angesehen werden sollten, als würden sie die Fruchtbarkeit des Menschen schädigen, oder als würden sie fruchtschädigend für den Menschen wirken, werden sie in Kategorie 2 eingestuft. Stoffe der Kategorie 3 geben aufgrund tierexperimenteller Befunde Anlaß zur Besorgnis.

# Wissenschaftliche Kriterien zur Einstufung von Stoffen als reproduktionstoxisch

Wenn Stoffe nicht eingestuft sind, kann dies u.a. darin begründet sein, daß sie nicht oder nicht ausreichend untersucht sind.

Die theoretische Anzahl einstufigsrelevanter Befunde aus Humanstudien oder aus tierexperimentellen Untersuchungen ist sehr hoch. Im konkreten Fall wird allenfalls eine sehr begrenzte Anzahl von Befunden vorliegen, deren Beurteilung nach übereinstimmender Ansicht wegen der Komplexität der physiologischen und pathologischen Verhältnisse langjährige einschlägige Erfahrungen voraussetzt. Die Einstufung reproduktionstoxischer Stoffe ist deshalb eine Expertentätigkeit, die wegen des Studiums der Datenlage zeitaufwendig sein kann.

Da die Datenlage häufig nicht eindeutig ist und die Kriterien einen Ermessensspielraum beinhalten, sind zum Teil intensive wissenschaftliche Diskussionen erforderlich. Mit dem System der EU wird grundsätzlich die intrinsische Eigenschaft eines Stoffes beurteilt, die fragliche Schädigung hervorrufen zu können (hazard-based). Die Dosis und die Umstände der Exposition spielen eine weniger bedeutsame Rolle, als wenn das System das mit der Gefahr verbundene Risiko (risk-based) beurteilen würde. Der Unterschied zwischen der Legaleinstufung der EU und der Grenzwertfindung einschließlich der Klassifizierung der fruchtschädigenden Arbeitsstoffe durch die MAK-Kommission der DFG wird erläutert.

Tabelle 8:  
MAK-Werte und Schwangerschaft 1997

Name	CAS-Nr.
<b>Gruppe A</b>	
Methylquecksilber	[22967-92-6]
<b>Gruppe B</b>	
Blei	[7439-92-1]
2-Brom-2-chlor-1,1,1-trifluorethan	[151-67-7]



Tabelle 8:  
(Fortsetzung)

Name	CAS-Nr.
Chlorierte Biphenyle	[53469-21-9]
Chlorierte Biphenyle	[11097-69-1]
Chlormethan	[74-87-3]
Diethylenglykoldimethylether	[111-96-6]
Dimethylformamid	[68-12-2]
2-Ethoxyethanol	[110-80-5]
2-Ethoxyethylacetat	[111-15-9]
Kohlendisulfid	[75-15-0]
Kohlenmonoxid	[630-08-0]
2-Methoxyethanol	[109-86-4]
2-Methoxyethylacetat	[110-49-6]
2-Methoxypropanol-1	[1589-47-5]
2-Methoxypropylacetat-1	[70657-70-4]
Trichlormethan	[67-66-3]
<b>Gruppe C</b>	
Ameisensäure	[64-18-6]

# Wissenschaftliche Kriterien zur Einstufung von Stoffen als reproduktionstoxisch

Tabelle 8:  
(Fortsetzung)

Name	CAS-Nr.
2-Aminoethanol	[141-43-5]
Ammoniak	[7664-41-7]
iso-Amylalkohol	[123-51-3]
Baumwollstaub	
Bisphenol A (4,4'-Isopropylidendiphenol)	[80-05-7]
Bromtrifluormethan (R13 B1)	[75-63-8]
iso-Butanol	[78-83-1]
2-Butanon	[78-93-3]
2-Butoxyethanol	[111-76-2]
2-Butoxyethylacetat	[112-07-2]
Butyl diglykol	[112-34-5]
ε-Caprolactam	[105-60-2]
Chlor	[7782-50-5]
Chlorbenzol	[108-90-7]
2-Chlorethanol	[107-07-3]
2-Chlor-1,1,2-trifluorethyl difluormethylether (Enfluran)	[13838-16-9]
Chlorwasserstoff	[7647-01-0]

Tabelle 8:  
(Fortsetzung)

Name	CASNr.
Diazinon	[333-41-5]
1,2-Dichlorbenzol	[95-50-1]
1,4-Dichlorbenzol	[106-46-7]
Dichlordifluormethan (R 12)	[75-71-8]
1,1-Dichlorethen	[75-35-4]
2,4-Dichlorphenoxyessigsäure (2,4-D)	[94-75-7]
Dichlorvos	[62-73-7]
Diethylenglykol	[111-46-6]
Di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)	[117-81-7]
N,N-Dimethylacetamid	[127-19-5]
Ethanol	[64-17-5]
Ethylacetat	[141-78-6]
Ethylenglykol	[107-21-1]
Ethylformiat	[109-94-4]
Formaldehyd	[50-00-0]
Glutardialdehyd	[111-30-8]
Graphit	[7782-42-5; 7440-44-0]

# Wissenschaftliche Kriterien zur Einstufung von Stoffen als reproduktionstoxisch

Tabelle 8:  
(Fortsetzung)

Name	CAS-Nr.
Hexan (n-Hexan)	[110-54-3]
2-Isopropoxyethanol	[109-59-1]
Kieselsäuren, amorphe: kolloidale amorphe Kieselsäure einschl. pyrogener Kieselsäure und im Naßverfahren hergestellter Kieselsäure (Fällungskieselsäure, Kieselgel) und ungebrannte Kieselgur	[61790-53-2]
Kieselsäuren, amorphe: Kieselglas Kieselgut Kieselrauch, gebrannte Kieselgur	[60676-86-0] [7699-41-4] [68855-54-9]
Maleinsäureanhydrid	[108-31-6]
Mangan	[7439-96-5] und seine anorganischen Verbindungen
Methanol	[67-56-1]
1-Methoxypropanol-2	[107-98-2]
1-Methoxypropylacetat-2	[108-65-6]
Methylacetat	[79-20-9]
Methylformiat	[107-31-3]
Methylmethacrylat	[80-62-6]
4-Methylpentan-2-on	[108-10-1]
N-Methyl-2-pyrrolidon (Dampf)	[872-50-4]

Tabelle 8:  
(Fortsetzung)

Name	CAS-Nr.
Monochlordifluormethan (R 22)	[75-45-6]
Natriumhydroxid	[1310-73-2]
Natriumpyrithion	[3811-73-2; 15922-78-8]
4-Nitroanilin	[100-01-6]
2-n-Octyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on	[26530-20-1]
2-Methylbutylacetat	[624-41-9]
1-Pentylacetat	[628-63-7]
Phosgen	[75-44-5]
Phosphorpentoxid	[1314-56-3]
Polyethylenglykole (PEG) (mittlere Molmasse 200 - 600)	
2-Propanol	[67-63-0]
iso-Propylbenzol (Cumol)	[98-82-8]
2-(Propyloxy)ethanol	[2807-30-9]
2-(Propyloxy)ethylacetat	[20706-25-6]
Quarz einschl. Cristobalit und Tridymit	[14808-60-7] [14464-46-1] [15468-32-3]
Styrol	[100-42-5]

# Wissenschaftliche Kriterien zur Einstufung von Stoffen als reproduktionstoxisch

Tabelle 8:  
(Fortsetzung)

Name	CAS-Nr.
Sulfotep	[3689-24-5]
Talk (asbestfaserfrei)	[14807-96-6]
1,1,1,2-Tetrafluorethan	[811-97-2]
Tetrahydrofuran	[109-99-9]
Titandioxid	[13463-67-7]
Toluol	[108-88-3]
Tri-n-butylzinnverbindungen (als TBTO)	
1,1,1-Trichlorethan	[71-55-6]
Trichlorfluormethan (R 11)	[75-69-4]
2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure (2,4,5-T)	[93-76-5]
3,5,5-Trimethyl-2-cyclohexen-1-on	[78-59-1]
<b>Gruppe D</b>	
Acetaldehyd	[75-07-0]
Anilin	[62-53-3]
Biphenyl	[92-52-4]
Bleitetraethyl	[78-00-2]

Tabelle 8:  
[Fortsetzung]

Name	CAS-Nr.
Bleitetramethyl	[75-74-1]
1-Butanol	[71-36-3]
1-Butylacetat	[123-86-4]
n-Butylacrylat	[141-32-2]
2-Chlor-1,3-butadien	[126-99-8]
Chloressigsäuremethylester	[96-34-4]
5-Chlor-2-methyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on	[26172-55-4]
Cyclohexylamin	[108-91-8]
1,2-Diaminoethan	[107-15-3]
1,1-Dichlorethan	[75-34-3]
Dichlormethan	[75-09-2]
2-Diethylaminoethanol	[100-37-8]
Diethylether	[60-29-7]
Dimethylether	[115-10-6]
1,4-Dioxan	[123-91-1]
Distickstoffmonoxid	[10024-97-2]
Disulfiram	[97-77-8]

# Wissenschaftliche Kriterien zur Einstufung von Stoffen als reproduktionstoxisch

Tabelle 8:  
(Fortsetzung)

Name	CAS-Nr.
Ethylacrylat	[140-88-5]
Ethylbenzol	[100-41-4]
Malathion	[121-75-5]
Methoxychlor (DMDT)	[72-43-5]
Methylisocyanat	[624-83-9]
Nitrobenzol	[98-95-3]
Parathion	[56-38-2]
p-Phenylendiamin	[106-50-3]
Phthalsäureanhydrid	[85-44-9]
Tetrachlormethan	[56-23-5]
Tetraphosphor	[7723-14-0]
Thiram	[137-26-8]
Trichlorbenzol (Isomeren außer 1,2,4-Trichlorbenzol)	
Vinylacetat	[108-05-4]
Xylol (alle Isomeren)	[1330-20-7]
Zinnverbindungen, organische	(als Sn [7440-31-5] berechnet)



## Literatur

- [1] *Foster, P.M.D.*: CIIT Activities 17 (9) 1997
- [2] *Paul, M.*: Occupational reproductive hazards. *Lancet* 349 (1997), S. 1385-1388
- [3] *Baranski, B.*: Effects of the workplace on fertility and reproductive outcomes. *Environ. Health Perspectives Supplements* 101 (1993), Suppl. 2, S. 81-90
- [4] *Neubert, D.*: Reproduktion und Entwicklung. In: *Marquardt, H., Schäfer, S.G.* (Hrsg.), *Lehrbuch der Toxikologie*. BfWiss.-Verlag, Mannheim 1994, S. 348
- [5] *Hofmann, A., Norpoth, K.H., Bolt, H.M., Gelbke, H.P.*: MAK-Werte und Schwangerschaft. *Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Präventivmedizin* 18 (1983), S. 181-185
- [6] *Hofmann, A., Bolt, H.M., Gelbke, H.P., Norpoth, K.H.*: MAK-Werte und Schwangerschaft: Sachstandsbericht. *Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Präventivmedizin* 23 (1988), S. 191-193
- [7] *Hofmann, A.*: MAK-Werte und Schwangerschaft. *Gynäkologe* 24 (1991), S. 265-270
- [8] *Hofmann, A.*: Fundamentals and possibilities of classification of occupational substances as developmental toxicants. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 67 (1995), S. 139-145
- [9] *Neumann, H.-G., Thielmann, H.W., Gelbke, H.-P., Greim, H., Kappus, H., Norpoth, K.H., Reuter, U., Varnakas, S., Wardenbach, P., Wichmann, H.-E.*: Vorschläge zur Änderung der Einstufung krebserzeugender Arbeitsstoffe. *Arbeitsmedizin Sozialmedizin Umweltmedizin* 32 (1997), S. 298-304
- [10] National Toxicology Program. 1,2,3-Trichloropropane reproduction and fertility assessment in SwissCD1 mice when administered via gavage. Final report October 1990. National Technical Information Service. Springfield, Va 22161, USA



# Bestehende nationale Vorschriften und EU-Regelungen und Überlegungen für die Zukunft

U. Vater

Hessische Landesanstalt für Umwelt, Zentralstelle für Arbeitsschutz, Kassel

## 1 Einleitung

Das Gefährlichkeitsmerkmal „reproduktions-toxisch“ ist in der Bundesrepublik Deutschland erst 1993 in der Gefahrstoffverordnung eingeführt und im Hinblick auf die Einstufung und Kennzeichnung von Stoffen und Zubereitungen konkretisiert worden. Mit der Aufnahme dieses Gefährlichkeitsmerkmals in die Gefahrstoffverordnung gelten die allgemeinen Arbeitsschutzvorschriften der Gefahrstoffverordnung auch für den Umgang mit reproduktionstoxischen Gefahrstoffen. Diese Vorschriften gelten für den Schutz weiblicher und männlicher Arbeitnehmer. Zusätzlich wurde 1997 der Schutz der weiblichen Beschäftigten beim Umgang mit fruchtschädigenden Stoffen durch die Mutterschutzrichtlinienverordnung geregelt, jedoch fehlen aus meiner Sicht heute notwendige konkretisierende Bestimmungen, aufgrund derer die gesetzlichen Regelungen in die betriebliche Praxis sachgerecht umgesetzt werden können.

Insgesamt sind die Vorschriften für das Inverkehrbringen von Stoffen und Zubereitungen mit dem Gefährlichkeitsmerkmal „reproduktions-toxisch“ und die Arbeitsschutzvorschriften für den Umgang mit reproduktionstoxischen Gefahrstoffen in der Bundesrepublik Deutschland relativ unübersichtlich über mehrere Gesetze und Verordnungen verteilt. Deshalb will ich als erstes kurz eine Übersicht über die

wesentlichen nationalen Vorschriften und Regelungen in der Europäischen Union geben:

1. In der Bundesrepublik Deutschland sind die Vorschriften für das Inverkehrbringen von gefährlichen Stoffen und Zubereitungen weitgehend im Chemikaliengesetz (ChemG) geregelt. Sie werden konkretisiert in Verordnungen, die auf das ChemG gestützt sind. Die Gefahrstoffverordnung enthält u.a. alle Vorschriften für die Einstufung und Kennzeichnung beim Inverkehrbringen von reproduktionstoxischen Stoffen. Die Chemikalienverbotsverordnung enthält die Vorschriften betreffend den Verkauf von reproduktionstoxischen Stoffen und Zubereitungen sowie Verbote für das Inverkehrbringen.

2. Der Schutz der Arbeitnehmer und Arbeitnehmerinnen beim Umgang mit reproduktionstoxischen Stoffen ist z.Z. durch die allgemeinen Umgangsvorschriften der Gefahrstoffverordnung geregelt. Dies betrifft den Umgang mit fruchtschädigenden und fertilitätsschädigenden Gefahrstoffen. Besondere Regelungen für den Umgang mit fruchtschädigenden Gefahrstoffen enthält die Verordnung zum Schutze der Mütter am Arbeitsplatz, die u.a. auf das Arbeitsschutzgesetz und das Chemikaliengesetz gestützt ist und, wie der Titel schon sagt, nur auf den Schutz weiblicher Beschäftigter zielt.

## Bestehende nationale Vorschriften und EU-Regelungen und Überlegungen für die Zukunft

Mit Ausnahme der allgemeinen Arbeitsschutzvorschriften in der Gefahrstoffverordnung, die auch beim Umgang mit reproduktionstoxischen Gefahrstoffen am Arbeitsplatz zu beachten sind, und den Abgabevorschriften in der Chemikalienverbotsverordnung basieren alle der genannten Vorschriften auf entsprechenden Richtlinien der Europäischen Gemeinschaft bzw. der Europäischen Union. Die Richtlinien sind alle fast 1:1 in nationales Recht umgesetzt worden (Abbildung 1). Das bedeutet, daß diese Vorschriften in allen Mitgliedsstaaten der Europäischen Union

gelten. Die allgemeinen Arbeitsschutzvorschriften, die sich in der Gefahrstoffverordnung befinden, werden jedoch auch in absehbarer Zeit innerhalb der Europäischen Union harmonisiert. Eine entsprechende EU-Richtlinie (die sog. Agentenrichtlinie), die Mindestvorschriften für den Umgang mit allen Gefahrstoffen am Arbeitsplatz enthalten wird, wird noch in diesem Jahr von der Europäischen Union verabschiedet. Diese Richtlinie soll mit einer Änderung der Gefahrstoffverordnung in deutsches Recht umgesetzt werden.

Abbildung 1:  
Gegenüberstellung der deutschen Rechtsvorschriften zu den EG-/EU-Richtlinien

<b>Verordnungen</b>	<b>EU-/EG-Richtlinien</b>
Gefahrstoffverordnung Inverkehrbringen Einstufung und Kennzeichnung	67/548/EWG (Stoff-Richtlinie) 88/379/EWG (Zubereitungsrichtlinie)
Chemikalienverbotsverordnung Inverkehrbringensverbote	76/769/EWG (Beschränkungsrichtlinie)
Mutterschutzrichtlinienverordnung Arbeitsschutzmaßnahmen für weibliche Beschäftigte	92/85/EWG (Mutterschutzrichtlinie)

## 2 Einstufung und Kennzeichnung von reproduktionstoxischen Stoffen und Zubereitungen

Die Einstufung und Kennzeichnung von Stoffen und Zubereitungen ist die Voraussetzung dafür, geeignete und dem Gefährlichkeitsmerkmal entsprechende Schutzmaßnahmen beim Umgang mit diesen Stoffen am Arbeitsplatz zu treffen. Die Einstufung und Kennzeichnung ist in der Gefahrstoffverordnung geregelt.

Das Gefährlichkeitsmerkmal „fortpflanzungsgefährdend“ wurde mit der 7. Änderungsrichtlinie 92/32/EWG zur Änderung der Richtlinie 67/548/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe eingeführt. Mit der Umsetzung der Richtlinie in deutsches Recht wurde das bisher verwendete Gefährlichkeitsmerkmal „fruchtschädigend“ im Chemikaliengesetz und in der Gefahrstoffverordnung durch das Gefährlichkeitsmerkmal „fortpflanzungsgefährdend“ abgelöst.

Die Definition dieses Gefährlichkeitsmerkmals enthält § 4 Gefahrstoffverordnung:

„Stoffe und Zubereitungen sind fortpflanzungsgefährdend (reproduktionstoxisch), wenn sie beim Einatmen, Verschlucken oder Aufnahme über die Haut nicht vererbare

Schäden der Nachkommenschaft hervorrufen oder deren Häufigkeit erhöhen (fruchtschädigend) oder eine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsfunktionen oder -fähigkeit zur Folge haben können.“

Diese Definition umfaßt zwei verschiedene toxikologische Endpunkte:

1. Beeinträchtigung der weiblichen und männlichen Fruchtbarkeit (R<sub>F</sub>),
2. Entwicklungsschäden (R<sub>E</sub>).

Die Anhänge I und II der Gefahrstoffverordnung enthalten die Vorschriften zur Einstufung und Kennzeichnung von Stoffen und Zubereitungen hinsichtlich des Gefährlichkeitsmerkmals „reproduktionstoxisch“. Dabei werden drei Kategorien mit folgenden Kennzeichnungen unterschieden:

### R<sub>F</sub> Kategorie 1

Stoffe, die beim Menschen die Fortpflanzungsfähigkeit (Fruchtbarkeit) bekanntermaßen beeinträchtigen

### R<sub>F</sub> Kategorie 2

Stoffe, die als beeinträchtigungsfördernd für die Fortpflanzungsfähigkeit (Fruchtbarkeit) des Menschen angesehen werden sollten

# Bestehende nationale Vorschriften und EU-Regelungen und Überlegungen für die Zukunft

*Kennzeichnung:* R<sub>F</sub>, Kategorie 1, 2; T; R 60:  
Kann die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträch-  
tigen

## R<sub>F</sub> Kategorie 3

Stoffe, die wegen möglicher Beeinträch-  
tigungen der Fortpflanzungsfähigkeit (Frucht-  
barkeit) des Menschen zu Besorgnis Anlaß  
geben

*Kennzeichnung:* X<sub>n</sub>; R 62: Kann möglicher-  
weise die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträch-  
tigen

## R<sub>E</sub> Kategorie 1

Stoffe, die beim Menschen bekanntermaßen  
fruchtschädigend (entwicklungsschädigend)  
wirken

## R<sub>E</sub> Kategorie 2

Stoffe, die als fruchtschädigend (entwick-  
lungsschädigend) für den Menschen ange-  
sehen werden sollten

*Kennzeichnung:* R<sub>E</sub> Kategorie 1 und 2; T;  
R 61: Kann das Kind im Mutterleib schädigen

## R<sub>E</sub> Kategorie 3

Stoffe, die wegen möglicher fruchtschädi-  
gender (entwicklungsschädigender) Wirkun-

gen beim Menschen zu Besorgnis Anlaß  
geben

*Kennzeichnung:* X<sub>n</sub>; R 63: Kann das Kind im  
Mutterleib möglicherweise schädigen

Wenn die Wirkung von Stoffen und Zuberei-  
tungen im Zusammenhang mit dem Stillen  
zu Besorgnis Anlaß gibt, muß der R 64:  
„Kann Säuglinge über die Muttermilch schä-  
digen“ vergeben werden.

Stoffe und Zubereitungen, die in der Liste  
nach § 4a GefStoffV legal als fortpflan-  
zungsgefährdend eingestuft sind, müssen  
beim Inverkehrbringen entsprechend  
gekennzeichnet sein, und im mitgelieferten  
Sicherheitsdatenblatt muß auf dieses  
Gefährlichkeitsmerkmal hingewiesen wer-  
den. Stoffe, die nicht in der Liste nach  
§ 4a GefStoffV aufgeführt sind, sind auf  
der Grundlage der Ergebnisse von Stoff-  
prüfungen nach dem Chemikaliengesetz,  
allgemein zugänglichen Stoffdaten oder auf-  
grund der Bekanntmachungen wissen-  
schaftlicher Erkenntnisse von Gremien und  
Organisationen vom Hersteller oder Ein-  
führer in eigener Verantwortung einzustufen.  
Hier kommt der Bekanntmachung des  
BMA nach § 52 Abs. 3 GefStoffV besondere  
Bedeutung zu. Diese Bekanntmachung ent-  
hält die Einstufung von Stoffen als krebs-  
erzeugend, erbgutverändernd oder fortpflan-  
zungsgefährdend.

### **3 Inverkehrbringensverbote von reproduktionstoxischen Stoffen und Zubereitungen**

Die Chemikalienverbotsverordnung, die rechtlich auf das Chemikaliengesetz abgestützt ist, enthält u.a. ein Verbot für das Inverkehrbringen von bestimmten reproduktionstoxischen Stoffen und Zubereitungen der Kategorien 1 und 2 an den privaten Endverbraucher. An den berufsmäßigen Verwender dürfen diese Stoffe und Zubereitungen weiterhin abgegeben werden, natürlich mit einer Kennzeichnung, die auf die Eigenschaft „fortpflanzungsgefährdend“ hinweist. Die fortpflanzungsgefährdenden Stoffe, die dieser Beschränkung unterliegen, werden abschließend in Veröffentlichungen des Bundesministers für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit im Bundesanzeiger bekanntgegeben.

### **4 Arbeitsschutzmaßnahmen und Beschränkungen beim Umgang mit fortpflanzungsgefährdenden Gefahrstoffen**

Die Allgemeinen Umgangsvorschriften des 5. Abschnittes der Gefahrstoffverordnung gelten für den Umgang mit allen Gefahrstoffen, also auch für den Umgang mit fortpflanzungsgefährdenden Gefahrstoffen.

Der Arbeitgeber, der Arbeitnehmerinnen oder Arbeitnehmer mit Gefahrstoffen beschäftigt, muß u.a. ermitteln, ob es sich um frucht-schädigende oder fertilitätsschädigende Gefahrstoffe handelt. Falls dies der Fall ist, muß er seinen weiteren Ermittlungs- und Überwachungspflichten gemäß §§ 16 und 18 Gefahrstoffverordnung nachkommen sowie alle erforderlichen Arbeitsschutzmaßnahmen des 5. Abschnittes mit dem Ziel der Minimierung der Exposition ergreifen. Dies sind insbesondere § 16 Abs. 2 „Substitutionsgebot“, § 16 Abs. 3a „Gefahrstoffverzeichnis“, § 17 „Allgemeine Schutzpflicht“, § 19 „Rangfolge der Schutzmaßnahmen“, § 20 „Betriebsanweisung“, § 23 „Hygienemaßnahmen“, § 24 „Kennzeichnung und Verpackung beim Umgang“. Besondere Arbeitsschutzmaßnahmen für den Umgang mit fortpflanzungsgefährdenden Gefahrstoffen enthält der 5. Abschnitt der Gefahrstoffverordnung nicht. Lediglich § 15c im 4. Abschnitt der Gefahrstoffverordnung enthält ein grundsätzliches Überlassungsverbot für die Verwendung fruchtschädigender Gefahrstoffe in der Heimarbeit.

Über diese allgemeinen Arbeitgeberpflichten nach Gefahrstoffverordnung hinaus muß der Arbeitgeber bei der Beschäftigung von Frauen die Vorschriften des Mutterschutzgesetzes in Verbindung mit der Verordnung zum Schutze der Mütter am Arbeitsplatz beachten. Ziel dieser Verordnung ist die

# Bestehende nationale Vorschriften und EU-Regelungen und Überlegungen für die Zukunft

Gewährleistung der Sicherheit oder Gesundheit von Mutter oder Kind, wenn diese chemischen Gefahrstoffen, biologischen Arbeitsstoffen oder physikalischen Schadfaktoren am Arbeitsplatz ausgesetzt sein können. Nach § 1 dieser Verordnung muß der Arbeitgeber „rechtzeitig für jede Tätigkeit, bei der werdende oder stillende Mütter durch bestimmte chemische Gefahrstoffe, biologische Arbeitsstoffe, physikalische Schadfaktoren, bestimmte Verfahren oder Arbeitsbedingungen nach Anlage 1 dieser Verordnung gefährdet werden können, Art, Ausmaß und Dauer der Gefährdung beurteilen“.

In Anlage 1 sind folgende chemische Gefahrstoffe genannt:

- alle mit  
R 40 (krebserzeugend Kategorie 3),  
R 45 (krebserzeugend der Kategorien 1 und 2),  
R 46 (erbgutverändernd der Kategorien 1 und 2) und  
R 61 (entwicklungsschädigend der Kategorien 1 und 2)  
gekennzeichneten Gefahrstoffe,
- bestimmte weitere krebserzeugende Gefahrstoffe,
- Quecksilber und Quecksilberderivate,
- Mitosehemmstoffe,

- Kohlenmonoxid und
- hautresorptive Gefahrstoffe.

Zweck dieser Beurteilung ist es nach der Verordnung,

„1. alle Gefahren für die Sicherheit und Gesundheit sowie alle Auswirkungen auf Schwangerschaft und Stillzeit der betroffenen Arbeitnehmerinnen abzuschätzen

und

2. die zu ergreifenden Schutzmaßnahmen zu bestimmen.“

Alle Arbeitnehmerinnen und der Betriebs- oder Personalrat sind über das Ergebnis der Beurteilung und die zu ergreifenden Schutzmaßnahmen zu unterrichten.

Für den Fall, daß aufgrund der Arbeitsplatzverhältnisse oder der verwendeten Arbeitsstoffe die Sicherheit und Gesundheit der Arbeitnehmerinnen gefährdet ist, oder daß Auswirkungen auf Schwangerschaft oder Stillzeit möglich sind, trifft der Arbeitgeber die erforderlichen Maßnahmen zur Gefahrenabwehr. Merkwürdigerweise beziehen sich diese Maßnahmen explizit darauf, daß durch eine einstweilige Umgestaltung der Arbeitsbedingungen und ggfs. der Arbeitszeiten für werdende und stillende Mütter eine



Gefährdung ausgeschlossen wird. Aus meiner Sicht macht es keinen Sinn, beim Umgang mit fruchtschädigenden Gefahrstoffen die Arbeitsbedingungen erst nach Bekanntwerden einer Schwangerschaft zu verbessern. Die Arbeitsbedingungen müssen bereits vor einer möglichen Schwangerschaft so beschaffen sein, daß Frauen dort gefahrlos arbeiten können und für den Fall des Eintretens einer Schwangerschaft das werdende Leben nicht durch die Arbeitsbedingungen gefährdet ist.

Die Erfahrung zeigt, daß Fruchtschädigungen bereits in frühen Stadien der Schwangerschaft (ab der zweiten Schwangerschaftswoche) entstehen. Viele Frauen wissen dann noch nicht, daß sie schwanger sind.

Dies bedeutet m.E., daß jeder Arbeitsplatz, an denen Frauen mit fruchtschädigenden Gefahrstoffen beschäftigt werden, im Hinblick auf eine mögliche Schwangerschaft und im Hinblick auf eine damit möglicherweise verbundene Gefährdung des ungeborenen Lebens durch die vorkommenden Arbeitsstoffe geprüft werden muß. Ergibt die Beurteilung, daß bei einer möglichen Schwangerschaft eine Gefährdung für die werdende Mutter und das ungeborene Kind nicht ausgeschlossen werden kann, müssen unmittelbar Maßnahmen getroffen werden, damit im Falle

einer Schwangerschaft der Schutz gewährleistet ist.

Meine Interpretation wird noch dadurch unterstützt, daß das Ergebnis der Arbeitsplatzbeurteilung allen Arbeitnehmerinnen durch den Arbeitgeber mitgeteilt werden muß.

Falls die Umgestaltung der Arbeitsbedingungen unter Berücksichtigung des Standes der Technik, Arbeitsmedizin und Hygiene sowie sonstiger wissenschaftlicher Erkenntnisse nicht möglich oder wegen nachweislich unverhältnismäßigen Aufwandes nicht zumutbar ist, muß der Arbeitgeber nach § 3 Abs. 3 der Mutterschutzverordnung für einen Arbeitsplatzwechsel sorgen. Ist dies nicht möglich, darf die werdende oder stillende Mutter dort nicht arbeiten.

Darüber hinaus enthält die Verordnung zum Schutze der Mütter am Arbeitsplatz besondere Beschäftigungsverbote für werdende und stillende Mütter, die durch Blei oder Bleiderivate, soweit bioverfügbar, gefährdet sein können. Die Beschäftigungsverbote, die sich früher im § 15b Abs. 5 bis 7 der Gefahrstoffverordnung befanden, sind in die Verordnung zum Schutz der Mütter am Arbeitsplatz übernommen worden (siehe Abbildung 2, Seite 98).

# Bestehende nationale Vorschriften und EU-Regelungen und Überlegungen für die Zukunft

Abbildung 2:  
Beschäftigungsbeschränkungen nach § 5 der Verordnung zum Schutze der Mütter am Arbeitsplatz

Gefahrstoffe	Zielgruppe	Ausnahmebedingungen
Fruchtschädigende Gefahrstoffe R <sub>f</sub> Kat. 1 und 2	werdende Mütter	nicht ausgesetzt bei bestimmungsgemäßigem Umgang
	stillende Mütter	Grenzwert eingehalten
Blei, Quecksilberalkyle	gebärfähige Arbeitnehmerinnen	Grenzwert eingehalten
sehr giftige, giftige, gesundheits-schädliche oder in sonstiger Weise chronisch schädigende Gefahrstoffe	werdende und stillende Mütter	Grenzwert eingehalten
Stoffe, Zubereitungen und Erzeugnisse, die Krankheits-erreger übertragen können	werdende und stillende Mütter	nicht ausgesetzt
erbgutverändernd Kat. 1 und 2, krebserzeugend Kat. 1 und 2	werdende Mütter	nicht ausgesetzt bei bestimmungsgemäßigem Umgang
	stillende Mütter	Grenzwert eingehalten

## 5 Bedeutung der Luftgrenzwerte für die Weiterentwicklung der Schutzkonzepte

Die Einhaltung von Luftgrenzwerten spielt sowohl in der Gefahrstoffverordnung als auch in der Verordnung zum Schutz der Mütter am Arbeitsplatz eine große Rolle. Wie soll der Arbeitgeber im Rahmen seiner Gefährdungs-ermittlung Art, Ausmaß und Dauer der Gefährdung beurteilen? Wie soll er alle Gefahren für Sicherheit und Gesundheit

sowie alle Auswirkungen auf Schwanger-schaft und Stillzeit der betroffenen Arbeitneh-merinnen abschätzen? Hier könnte ein Vergleich seiner Ermittlungsergebnisse mit Luft-grenzwerten eine Hilfestellung geben. Auch die Beschäftigungsbeschränkungen für Frauen sind an die Überschreitung der Luft-grenzwerte gekoppelt. Hierfür ist es jedoch wichtig, daß die festgelegten Luftgrenzwerte auch vor den fruchtschädigenden oder fertili-tätsschädigenden Wirkungen der Gefahr-stoffe schützen. Die Senatskommission der

Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe ordnet die Arbeitsstoffe, für die ein MAK-Wert festgelegt wird, zusätzlich den Gruppen A, B, C, D bzw. Ilc (Abbildung 3) zu.

Damit will sie darauf hinweisen, ob der festgelegte MAK-Wert während einer Schwangerschaft vor der Gefahr einer fruchtschädigenden Wirkung schützt bzw. ob hierüber keine Informationen vorliegen.

Es gibt leider nur wenige Stoffe mit einem MAK-Wert, die der Gruppe C zugeordnet sind, welche einen ausreichenden Schutz gegen das Risiko einer Fruchtschädigung bietet. Prinzipiell läßt sich jedoch festhalten, daß

sich für fruchtschädigende Wirkungen Dosis-Wirkungs-Beziehungen ermitteln und daher zumindest theoretisch Grenzwerte ableiten lassen. Das Problem ist jedoch, daß die vorhandene Datenlage für die Bewertung der fruchtschädigenden Wirkung in den meisten Fällen für eine Festlegung eines Grenzwertes nicht ausreicht.

Nach Auskunft der MAK-Kommission spielt die fertilitätsschädigende Wirkung für die Einteilung in die Gruppen A bis D bzw. Ilc keine Rolle. Dieser Endpunkt wird bei der Aufstellung des MAK-Wertes berücksichtigt, soweit Daten hierfür vorliegen. Grundsätzlich läßt sich jedoch festhalten, daß sich auch für fertilitätsschädigende Wirkungen Dosis-Wir-

Abbildung 3:  
MAK-Werte und Fruchtschädigung

Gruppe	Beschreibung
A	Risiko der Fruchtschädigung sicher nachgewiesen. Auch bei Einhaltung des MAK- oder BAT-Wertes kann eine Schädigung der Leibesfrucht auftreten.
B	Risiko der Fruchtschädigung wahrscheinlich. Auch bei Einhaltung des MAK- oder BAT-Wertes kann eine Schädigung der Leibesfrucht auftreten.
C	Risiko der Fruchtschädigung ist bei Einhaltung des MAK- und BAT-Wertes nicht zu befürchten.
D	Eine Einstufung in die Gruppen A bis C ist noch nicht möglich, weil die vorliegenden Daten hierzu nicht ausreichend sind.
Ilc	Untersuchungen zur Frage möglicher Fruchtschädigung liegen nicht vor.

## Bestehende nationale Vorschriften und EU-Regelungen und Überlegungen für die Zukunft

kungs-Beziehungen ermitteln und Grenzwerte ableiten lassen. Da auch hier häufig geeignete Untersuchungen fehlen, die eine Bewertung des Endpunktes „fertilitätsschädigend“ ermöglichen, kann der festgelegte MAK-Wert möglicherweise auch nicht vor einer fertilitätsschädigenden Wirkung des Arbeitsstoffes schützen. Dies ist jedoch nicht erkennbar, wie z.B. bei der fruchtschädigenden Wirkung.

Im Auftrag des Bundesministeriums für Arbeit und Sozialordnung hat eine Projektgruppe im Ausschuß für Gefahrstoffe untersucht, wie ein Schutzkonzept für den Umgang mit reproduktionstoxischen Gefahrstoffen aussehen könnte. Hier möchte ich kurz die Ergebnisse der Projektgruppe vorstellen:

Im Hinblick auf die fertilitätsschädigende Wirkung sollte der Schutz über die Festlegung von Grenzwerten, die am Arbeitsplatz einzuhalten sind, erfolgen. Da die bislang als fertilitätsschädigend eingestuft Stoffe – soweit mir bekannt ist – auch gleichzeitig eine fruchtschädigende Wirkung aufweisen, sollte der aufgestellte Grenzwert möglichst vor Fertilitätsschädigungen und Fruchtschädigungen schützen und damit für Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmer gelten. Die Projektgruppe hat hier jedoch die Frage nicht beantwortet, welche Maßnahmen oder Beschränkungen gelten sollen, wenn aufgrund der Datenlage für einen fertilitätsschädigenden Stoff kein Grenzwert aufgestellt werden kann.

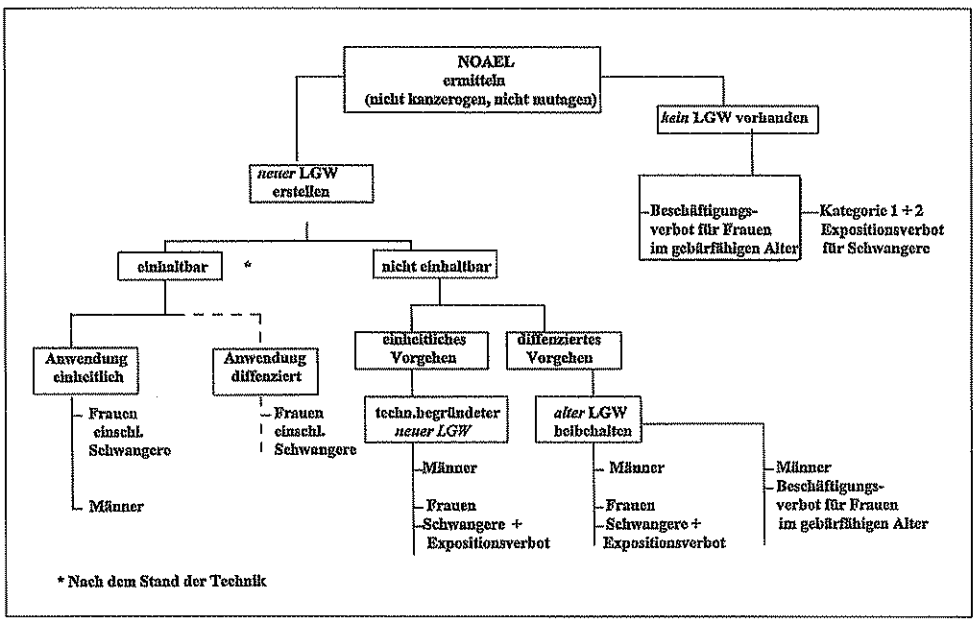
Im Hinblick auf die fruchtschädigende Wirkung ist das in Abbildung 4 dargestellte Schutzkonzept mit mehreren Varianten entwickelt worden.

Variante 1: Ein Luftgrenzwert (LGW), der das fruchtschädigende Potential berücksichtigt (optimal wäre es, wenn auch das fertilitätsschädigende Potential mit abgedeckt wäre), kann festgesetzt und in den Betrieben nach dem Stand der Technik eingehalten werden. Wird dieser Luftgrenzwert an den Arbeitsplätzen eingehalten, sind alle beschäftigten Männer und Frauen einschließlich werdender Mütter geschützt. Theoretisch denkbar ist jedoch noch eine weitere Variante: Der Gefahrstoff ist nur fruchtschädigend, und der festgelegte Grenzwert gilt nur für Frauen und ist nur an Frauenarbeitsplätzen einzuhalten.

Variante 2: Ein Luftgrenzwert, der das fruchtschädigende Potential berücksichtigt, kann festgelegt werden, aber nach dem Stand der Technik in den Betrieben nicht eingehalten werden. Hier schlägt die Projektgruppe zwei Varianten vor:

a) Es wird ein technisch begründeter neuer Luftgrenzwert festgelegt, der an allen Arbeitsplätzen einzuhalten ist. Dadurch besteht jedoch ein Risiko für den Fall einer Schwangerschaft. Deshalb muß für werdende Mütter das Expositionsverbot beibehalten werden.

Abbildung 4:  
Schutzkonzept: Entwicklungsschädigende Stoffe



b) Es wird der alte MAK-Wert, der das fruchtschädigende Potential nicht berücksichtigt, beibehalten. In diesem Fall besteht kein ausreichender Schutz mehr für das ungeborene Leben. Als zusätzliche Maßnahme wäre ein Expositionsverbot für werdende Mütter zwingend. Wegen der Gefährdung des ungeborenen Lebens in den ersten Schwangerschaftswochen wäre alternativ auch ein Beschäftigungsverbot für gebärfähige Frauen in Betracht zu ziehen.

Variante 3: Aufgrund der Datenlage kann kein Luftgrenzwert, der das fruchtschädigende Potential berücksichtigt, aufgestellt werden. Die Projektgruppe schlägt als Mindestmaßnahme hier das Expositionsverbot für werdende Mütter vor. Aus Vorsorgegründen sollte jedoch bereits im Vorfeld einer möglichen Schwangerschaft ein Beschäftigungsverbot für gebärfähige Frauen gelten.

# Bestehende nationale Vorschriften und EU-Regelungen und Überlegungen für die Zukunft

Diese Varianten sind unter den folgenden Gesichtspunkten diskutiert worden (Abbildung 5):

- Schutz des ungeborenen Lebens
- Gleichberechtigung von Mann und Frau
- Kosten

Abbildung 5:  
Abwägung der Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Schutzmaßnahmen

Maßnahmen	Schutz des ungeborenen Lebens	Gleichberechtigung Männer/Frauen	Ökonomie
Einheitlicher neuer LGW	+++	+++	-
Technisch begründeter neuer LGW für Frauen und Männer sowie Expositionsverbot für werdende Mütter	-	+-	-
Alter LGW – Expositionsverbot für werdende Mütter	-	+-	++
Alter LGW – Beschäftigungsverbot für Frauen im gebärfähigen Alter	+++	-	+-
Kein LGW – Beschäftigungsverbot für Frauen im gebärfähigen Alter	+++	-	+-

## 6 Ausblick

Die sogenannte Agenzien-Richtlinie soll mit Änderung der Gefahrstoffverordnung in deutsches Recht umgesetzt werden. In diesem Zusammenhang wäre es auch möglich, zusätzliche Arbeitsschutzmaßnahmen für den Umgang mit reproduktionstoxischen Gefahrstoffen in die Gefahrstoffverordnung aufzunehmen. Die Projekt-

gruppe des Ausschusses für Gefahrstoffe hat die möglichen Varianten eines Schutzkonzeptes für den Umgang mit reproduktionsgefährdenden Gefahrstoffen in ihrem Abschlußbericht dargestellt. Die Projektgruppe hat keine Empfehlung oder Wertung der verschiedenen Varianten eines Schutzkonzeptes für den Umgang mit fruchtschädigenden Gefahrstoffen abgegeben.

Auffällig ist, daß für den Umgang mit fertilitätsschädigenden Gefahrstoffen nur die Variante, daß ein Grenzwert unter Berücksichtigung der fertilitätsschädigenden Wirkung aufgestellt und nach dem Stand der Technik an den Arbeitsplätzen eingehalten werden kann, diskutiert wurde. Welche Maßnahmen zu ergreifen sind, wenn aufgrund einer unzureichenden Datenlage kein Luftgrenzwert unter Berücksichtigung der fertilitätsschädigenden Wirkung aufgestellt oder der festgelegte Grenzwert nach dem Stand der Technik nicht eingehalten werden kann, wurde nicht erörtert. In diesen Fällen sollte m.E. vorrangig über Ersatzstoffe, technische Maßnahmen zur Verringerung der Exposition sowie Herstellungs- und Verwendungsbeschränkungen nachgedacht werden. Vielleicht würden dann auch weitere Anstrengungen zur Verbesserung der Datenlage hinsichtlich der fertilitätsschädigenden Wirkung veranlaßt werden.

Für den Umgang mit fruchtschädigenden Stoffen kommen aus meiner Sicht die dargestellten Varianten 3 für eine Umsetzung nur eingeschränkt und Variante 2 nicht in Frage. Wenn kein Grenzwert, der das fruchtschädigende Potential berücksichtigt, aufgestellt werden kann (Variante 3), oder wenn der festgelegte neue Luftgrenzwert nach dem Stand der Technik nicht eingehalten werden kann (Variante 2), sollte nicht automatisch ein Expositionsverbot für gebärfähige Frauen

bzw. Expositionsverbot für Schwangere gelten. Es sollte vielmehr vorrangig über eine Substitution dieses Stoffes bzw. Weiterentwicklung der technischen Möglichkeiten zur Verringerung der Exposition nachgedacht werden oder Herstellungs- und Verwendungsbeschränkungen für diesen Stoff diskutiert werden. Diese Maßnahmen bzw. Beschränkungen sollten an allen Arbeitsplätzen, d.h. für alle Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmer, gelten. Differenzierte Grenzwerte mit unterschiedlichen Konsequenzen für die Gestaltung von Arbeitsplätzen einerseits für Frauen und andererseits für Männer halte ich bereits auf der Grundlage des Minimierungsgebotes nach der Gefahrstoffverordnung nicht für tragbar und aus Gleichberechtigungsgründen für sozialpolitisch nicht vertretbar. Es besteht die Gefahr, daß die Frauen aufgrund der höheren Kosten zur Einhaltung niedrigerer Grenzwerte aus dem Arbeitsprozeß gedrängt werden. Eine Minimierung der Exposition beim Umgang mit fruchtschädigenden Gefahrstoffen am Arbeitsplatz schützt nicht nur das ungeborene Leben, sondern verringert auch die Gefahrstoffbelastung und die damit verbundene Gefährdung von Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmern.

Aus meiner Sicht ist der Variante 1 (einheitlicher Grenzwert für Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmer) der Vorzug zu geben. Hier ist das Schutzniveau für das ungeborene Leben hoch und die Gleichberechtigung von

## Bestehende nationale Vorschriften und EU-Regelungen und Überlegungen für die Zukunft

Frauen und Männern im Arbeitsleben gewährleistet. Die möglicherweise hiermit verbundenen Kosten für die Forschung zur Festlegung der Grenzwerte und für die technischen Maßnahmen, die zur Einhaltung des Grenzwertes führen, sind m.E. aus gesellschaftspolitischen Gründen vertretbar. Ich bin der Auffassung, daß die Erhaltung unserer Fortpflanzungsfähigkeit und gesunde Nachkommen in unserer Gesellschaft

nach wie vor einen hohen Stellenwert einnehmen. Deshalb müssen alle Anstrengungen unternommen werden, um die Datenlage zu reproduktionstoxischen Stoffen zu verbessern. Dies gilt insbesondere für Daten zu Dosis-Wirkungs-Beziehungen, damit für mehr Stoffe Luftgrenzwerte aufgestellt werden können, die sowohl die fruchtschädigende als auch die Fruchtbarkeitsschädigende Wirkung von Stoffen berücksichtigen.



# Zusammenfassung des abschließenden Rundtischgesprächs „Was kann die Wissenschaft zu diesen Fragen leisten?“

H.W. Rüdiger

Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Abteilung für Arbeitsmedizin, Wien

Teilnehmer: alle Referenten und Vorsitzenden unter Einbeziehung des Auditoriums

Zur Strukturierung dieses Rundtischgesprächs waren alle Teilnehmer aufgefordert worden, nach Möglichkeit zu den nachfolgend genannten sieben Fragen Stellung zu nehmen. Diese Fragen beziehen sich auf die folgende Ausgangssituation in Deutschland, welche im Verlauf des Workshops von mehreren Rednern auch wiederholt angesprochen worden war:

- ca. 15 % aller Paare sind ungewollt kinderlos,
- ca. 50 % aller Konzeptionen führen nicht zu einem lebend geborenen Kind,
- ca. 4 % aller lebend geborenen Kinder haben eine ernstzunehmende Fehlbildung.

## *Welche Ursachen halten Sie dafür am ehesten für maßgebend?*

Es wäre falsch, aus den Referaten den Eindruck mitzunehmen, daß die Ursachen für Kinderlosigkeit ganz überwiegend beim Mann zu suchen sind, weil die männliche Fertilität viel komplexer und komplizierter ist. Hier sei in der Betrachtung möglicherweise die Neuroendokrinologie mit der Konsequenz von Zyklusstörungen und hormonellen Störungen bei der Frau etwas zu kurz gekommen. Diese Störungen werden aber in erster Linie psychisch getriggert. Der Einfluß genetischer Faktoren auf die Fertilität

wird besonders hervorgehoben. Eine der wichtigsten praktischen Faktoren reduzierter Fertilität ist, daß in westlichen Ländern die Frauen immer älter werden, bevor sie einen Kinderwunsch realisieren. Im Vorderen Orient beispielsweise ist die Infertilitätsrate nicht 15 %, wie bei uns, sondern nur ca. 5 %. Das liegt ganz wesentlich daran, daß die Mädchen sehr früh heiraten und sehr früh Kinder bekommen. Ein weiterer Grund ist, daß die hohe Promiskuität in unserer Gesellschaft das Risiko von genitalen Infektionen erhöht. Auch dies stellt einen bedeutenden Faktor für Infertilität dar.

Es wird bezweifelt, daß toxische Einflüsse einen wesentlichen Anteil an der hohen Spontanabortrate oder an einer Mißbildungsrate um 4 % beim Menschen haben.

## *Halten Sie toxische Einflüsse am Arbeitsplatz quantitativ für bedeutsam?*

Von allen Gesprächsteilnehmern wurde übereinstimmend die Ansicht vertreten, daß toxischen Einflüssen für die im Eingangstatement genannten Zahlen eine eher geringe Bedeutung zukommt, unbeschadet der Tatsache, daß es einzelne Arbeitsstoffe gibt, für die solche Effekte eindeutig nachgewiesen sind. Diese spielen aber in der Allgemeinbevölkerung quantitativ kaum eine Rolle.

## Zusammenfassung des abschließenden Rundtischgesprächs „Was kann die Wissenschaft zu diesen Fragen leisten?“

*Wie beurteilen Sie die Erfolgsaussichten verschiedener methodischer Ansätze zur Erkennung toxischer Ursachen (Epidemiologie, Tierversuche, In-vitro-Toxikologie)?*

Vor allem von Klinikern wurde bemängelt, daß die experimentelle Toxikologie mit Expositionshöhen arbeite, die weit oberhalb dessen liegen, was praxisrelevant sei. Dem wird von den Toxikologen die Notwendigkeit entgegengehalten, anhand von eindeutigen Modellen zu wissenschaftlichen Aussagen, insbesondere über den Mechanismus einer toxischen Wirkung, zu kommen.

Eine noch weitgehend ungenützte Chance der Erkenntnisgewinnung wird in der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Toxikologie und Klinik gesehen. In der klinischen Medizin hat die Beschäftigung mit der weiblichen Fertilität eine viel längere Tradition als die Andrologie. Letztere ist aber nur vereinzelt in Zentren organisiert und integriert. Es wird vermutet, daß hierin eine wesentliche Ursache für die relativ spärliche Datenlage über die Bedingungen männlicher Infertilität im Vergleich zu den Verhältnissen bei der Frau liegt.

Von mehreren Diskutanten wird die Vermutung geäußert, daß vor allem in den toxikologischen Labors der Industrie mehr Daten zur Verfügung stehen, als publiziert sind.

*Wie beurteilen Sie bisher zu dieser Thematik durchgeführte epidemiologische Untersuchungen mit der Frage adverser Einflüsse am Arbeitsplatz?*

Die außerordentliche Komplexität des Phänomens Infertilität beim Menschen stellt besonders hohe Anforderungen an die Methodik epidemiologischer Untersuchungen. Vor allem seitens eines der anwesenden Epidemiologen wird festgestellt, daß diese Anforderungen bisher nur von wenigen Studien erfüllt werden.

*Halten Sie die gegenwärtig gültigen einschlägigen Vorschriften und Grenzwerte im Hinblick auf die angesprochene Thematik nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis für ergänzungsbedürftig?*

Die gegenwärtigen Vorschriften zum Schutz von Arbeitnehmern im Hinblick auf toxische Wirkungen auf die Reproduktion sind sicherlich noch unvollkommen. Der Versuch einer Erweiterung und Verbesserung sollte aber erst dann unternommen werden, wenn erweiterte wissenschaftlich erhobene Daten und Erkenntnisse vorliegen, um ein solches Regelwerk auf eine wissenschaftlichen Basis stellen zu können. Einzelne Ursachen, die vorwiegend die männliche oder vorwiegend die weibliche Fertilität beeinträchtigen können, werden gegenwärtig nicht als ausreichend angese-

hen, um daraus grundsätzlich Schlüsse hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede abzuleiten.

***Welche Teilbereiche der bei dieser Tagung angesprochenen Thematik sollten aus Ihrer Sicht besonders dringlich wissenschaftlich bearbeitet werden?***

Mehrfach wurde die Notwendigkeit angesprochen, die interdisziplinäre Arbeit zwischen Grundlagenforschung und Klinik zu verbessern. Speziell sorgfältig erhobene anamnestiche Daten in reproduktionsmedizinischen Zentren über Arbeitsplatzbelastungen, Umweltbelastungen, Medikamenteneinnahme, Ernährungsgewohnheiten etc. könnten unter Einbeziehung von Epidemiologen Hinweise auf Zusammenhänge geben, denen dann im Rahmen der experimentellen Toxikologie und Grundlagenforschung gezielt nachgegangen werden kann. Alle Diskutanten sind sich darüber einig, daß besonders große Wissenslücken auf dem Gebiet der

toxischen Wirkung auf die männliche Fertilität bestehen.

Zusammenfassend haben sowohl die Referate dieses Workshops als auch die Diskussion und das abschließende Rundtischgespräch den Eindruck ergeben, daß der Einfluß toxischer Expositionen aus der Arbeitswelt für die männliche und für die weibliche Fertilität insgesamt als gering einzuschätzen ist. Das darf nicht darüber hinwegtäuschen, daß eine Reihe von Arbeitsstoffen ein erhebliches und gut belegtes reproduktionstoxisches Potential haben, dem durch den Verordnungsgeber im Einzelfalle auch Rechnung getragen werden muß. An dieser Stelle muß betont werden, daß toxische Einflüsse auf die männliche und weibliche Fertilität bei der Festlegung von MAK-Werten durch die Arbeitsstoff-Kommission in jedem Falle Berücksichtigung finden. Es wurde auch vereinzelt bedauert, daß psychische Faktoren und ihr Einfluß auf die Fertilität im Rahmen dieses Workshops nicht besonders dargestellt wurden, und es wurde angeregt, dieses noch einmal zum Gegenstand einer eigenen wissenschaftlichen Veranstaltung zu machen.