



© Alle rechten voorbehouden MENS 1999

Algemene informatie en coördinatie:
Prof. Dr R. Caubergs, A. Van der Auweraert
RUCA, Groenenborgerlaan, 171 - 2020 Antwerpen
Tel.: 03/218.04.21 Fax: 03/218.04.17
e-mail: mens@ua.ac.be

Onder de auspiciën van:

- Vlaamse Vereniging voor Biologie (V.V.B.)
- Belgisch Werk tegen Kanker en Vlaamse Kankerliga
- Koninklijke Vlaamse Chemische Vereniging (K.V.C.V.)
- Koninklijke Vlaamse Ingenieursvereniging (KVIV)
- Vereniging Leraars Wetenschappen (VeLeWe)
- Vereniging voor het Onderwijs in de Biologie (V.O.B.)
- Vereniging Leraars Aardrijkskunde (V.L.A.)
- Vlaamse Ingenieurskamer (V.I.K.)
- Water - Energie - Leefmilieu (WEL)
- Centrum voor Milieusanering, U. Gent
- Verbond der Vlaamse Academics (V.V.A.)
- Nederlands Instituut voor Biologen (NIBI)
- Natuur & Wetenschap
- Provinciaal Instituut voor Milieu-Educatie (PIME)
- Koninklijke Maatschappij voor Dierkunde van Antwerpen (KMDA)
- Zoo Antwerpen en dierenpark Planckendael
- Koninklijk Belgisch Instituut voor Natuurwetenschappen (KBIN)
- Koninklijk Instituut voor het duurzaam beheer van de Natuurlijke rijkdommen en de bevordering van de schone Technologie (K.I.N.T.)

Kernredactie:
R. Caubergs
C. Thoen
A. Van der Auweraert

Redactionele coördinatie:
A. Van der Auweraert, R. Caubergs

Mede-auteurs:
Ir. Willem Dhooge
Ir. Isabel D'haese
Ir. Bram Versonnen (Universiteit Gent)
Dr. ir. P. Schellekens (Janssens Pharmaceutica)
Prof. Dr F. Comhaire
Prof. Dr W. Verstraete
Prof. Dr C. Janssen (EMRGen, Universiteit Gent)

Met dank voor illustraties:
Stad Poperinge, Café De Hopduvel - Gent,
Centrum Medische Genetica - Antwerpen,
VandeMoortele, Agalev

Topic and fund raising:
Sonja De Nollin, Te Boelaarlei 23, 2140 Antwerpen
Tel.: 03 322 74 69, Fax 03 321 02 77,
e-mail: denollin@uia.ua.ac.be

Jaarabonnement door storting op naam van:
Prof. Dr R. Caubergs, "Tijdschrift MENS":
België: 700 BF op 220-0851525-95
educatief abonnement: 350 BF

Verantwoordelijke uitgever:
Prof. Dr R. Valcke (Vlaamse Vereniging voor Biologie)
Reimenhof 30, B-3530 Houthalen

Inhoud

Redactioneel: Communicatie: het woord is vanaf nu ook aan u!	2
Dossier: "Pseudo-hormonen, fictie of realiteit?"	3
Aidstelefoon	16

Redactioneel

Communicatie: het woord is vanaf nu ook aan u!

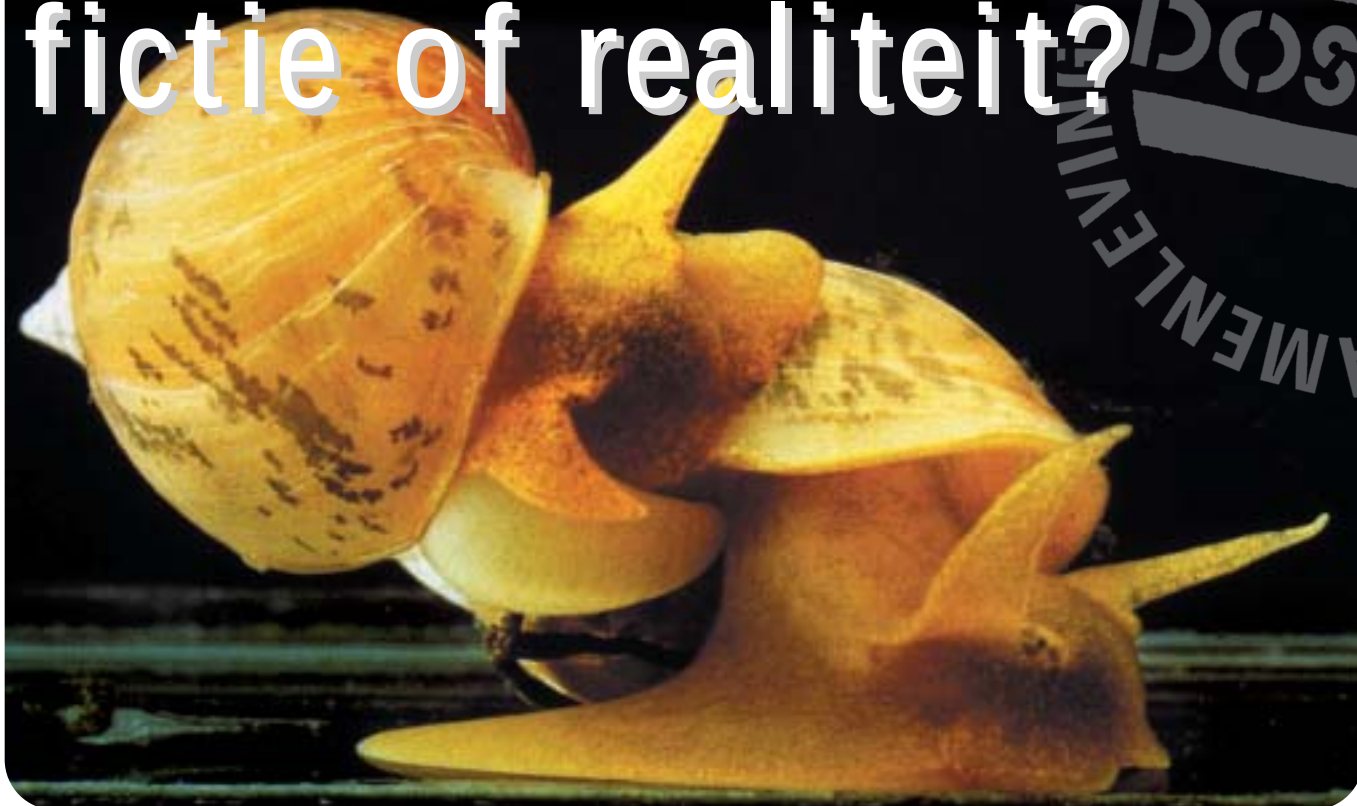
De snelle evolutie op vlak van gezondheid, milieu en technologie heeft een 'verontruste burger' opgeleverd die vragen stelt aan de wetenschap en die wenst geïnformeerd te worden. In het woelige publieke debat staan de meningen van de deelnemende partijen echter soms lijnrecht tegenover elkaar, zeker wanneer het gaat over veilige normen en graad van risico bij tal van nieuwe ontwikkelingen. Eigenlijk elk dossier van MENS, zo ook dit dossier over ontwikkeling en toepassing van pseudo-hormonen, heeft met dit complexe probleem te maken. Daarbij moeten we in elk geval constateren dat bijvoorbeeld de extreme eis dat nieuwe ontwikkelingen alleen toelaatbaar zijn bij een volledig 'nulrisico', botst met de aard van wetenschappelijk onderzoek. Wetenschappelijke resultaten hebben altijd een voorlopig karakter en zijn inherent verbonden met onzekerheden. De consument wil daarentegen simpele, snelle informatie en een duidelijk resultaat. Deze toestand heeft recent geleid tot een aantal emotionele reacties, denk maar aan de discussies over 'Frankenstein-voedsel' of de angst rond de dioxinecrisis. Angst en paniek zijn echter slechte raadgevers. Op een recente studiedag in Nederland, ingericht door de stichting WeTen, onderstreepte men de nood aan meer communicatie over risico en veiligheid, juist omdat dit uiteindelijk kan leiden tot het verbeteren van meningsvorming en de totstandkoming van beslissingen.

Ook de Vlaamse Vereniging voor Biologie, de VVB, draagt zijn steentje bij in de wetenschapscommunicatie door reeds vele jaren met het tijdschrift MENS objectieve en kwaliteitsvolle informatie te brengen naar een breed publiek. Vanaf het nieuwe millennium willen we tevens peilen naar wat er leeft bij onze lezers. Vandaar het idee om MENS uit te breiden met een extra bijlage met diverse rubrieken. Dit middenkatern, met de toepasselijke naam Van MENS tot MENS, biedt graag ruimte aan persoonlijke visies en discussies tussen onze lezers.

Zulke initiatieven vragen natuurlijk menskracht en financiële input. De menskracht zal worden geleverd door de wetenschappelijke medewerker Ann Van der Auweraert die hiervoor kort geleden werd aangeworven. Samen met een aantal vrijwilligers staat zij in voor de coördinatie en de redactie van MENS. Financiële ondersteuning krijgen we onder andere van de Universiteit van Antwerpen waar de academische overheid de trend naar meer wetenschapscommunicatie bijtreedt. Ook de bedrijfs-wereld, in casu Janssen Pharmaceutica en Solvay steunen MENS. Beide bedrijven staan volledig achter het brengen van objectieve kwaliteitsvolle wetenschappelijke informatie. Hun financiële steun is voor MENS absoluut noodzakelijk om te overleven. Sommigen zullen hierbij denken: 'wiens brood men eet...', en zulke houding is niet verwonderlijk, aangezien velen oordelen dat ondernemingen hun winst boven het belang van de consument stellen. Voor MENS is hun steun echter geen probleem, omdat objectiviteit als strikte voorwaarde werd gesteld bij de onderhandelingen en vervolgens ook door alle betrokkenen werd geaccepteerd. Als u die objectiviteit in twijfel trekt, biedt ons middenkatern u de mogelijkheid om te reageren...!

Prof. Dr R. Caubergs, redactie

Pseudo-hormonen, fictie of realiteit?



*De Noordzee doet zijn gore golven dreunen (...)
En schuim en zwart waaronder schelpen kreunen.*

Dichter Verweij

In de natuur worden bij bepaalde diersoorten een verlaagde vruchtbaarheid, een vervrouwelijking van de mannetjesdieren en storingen in de seksuele identiteit vastgesteld. Bij de mens stelt men een toename van borst-, baarmoeder-, teelbal- en prostaatkanker vast alsook een geleidelijke vermindering van de kwantiteit en de kwaliteit van het sperma.

Onlangs werd een hypothese naar voren gebracht als zouden al die verschijnselen een gemeenschappelijke milieugebonden oorzaak hebben. Hierbij wordt de rol van de zogenaamde pseudo-oestrogenen onderstreept. Deze stoffen worden zo genoemd omdat ze de werking van natuurlijke oestrogenen (vrouwelijke geslachtshormonen) kunnen nabootsen. Men vindt ze zowel onder producten die aanwezig zijn in onze voeding, detergenten, pesticiden, verpakkingsmateriaal en zelfs in gezuiverd afvalwater, als onder de door planten geproduceerde natuurlijke stoffen, de fyto-oestrogenen.

De wetenschappelijke wereld blijft echter zeer voorzichtig over de oestrogeen-hypothese en haar werkelijke gevolgen

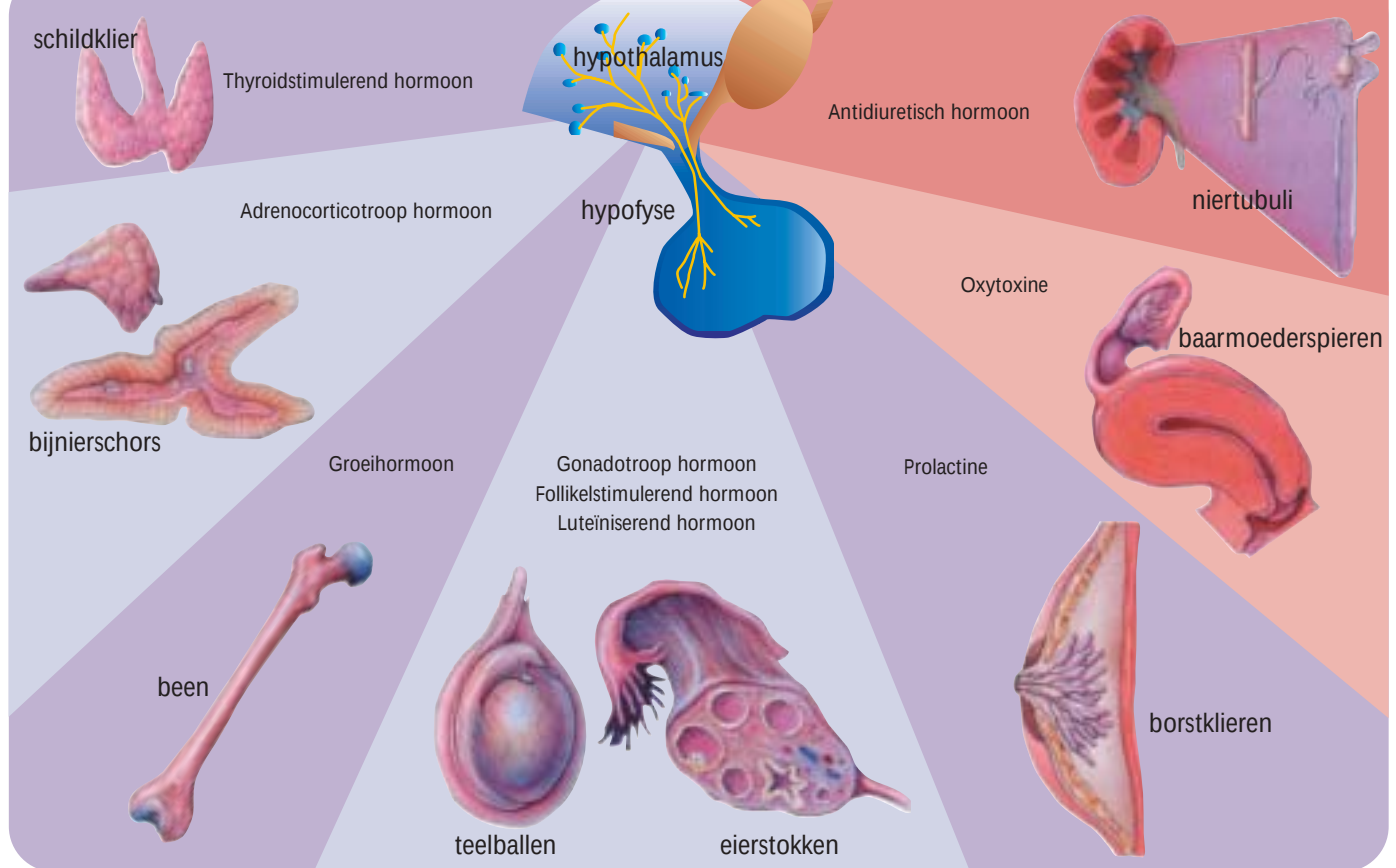
voor de voortplanting. De thans beschikbare gegevens over de ongewenste werking van sommige pseudo-oestrogenen in het milieu, met betrekking tot de voortplanting van wilde diersoorten, lijken goed onderbouwd. Daarentegen schijnen de gegevens over de effecten op de gezondheid van de mens onzeker, fragmentarisch of twijfelachtig.

De zaak heeft in de media wel een groeiende belangstelling gekregen, omdat al wat in verband staat met de voortplanting zeer gevoelig ligt. De discussie is niet louter beperkt gebleven tot wetenschappers, maar heeft ook bij de man in de straat veel interesse opgewekt via televisieprogramma's zoals "Assault on the Male" (BBC, 1993) en de publicatie begin 1996 van een boek getiteld "Our Stolen Future", gevolgd door artikelen in de populaire pers. Ook meerdere milieu-organisaties hebben opgeroepen om, in toepassing van het voorzorgsprincipe, de betrokken producten te weren.

Met dit dossier hebben we getracht de huidige stand van zaken samen te vatten zodat u als lezer de discussie kritisch kan volgen.

Pseudo-hormonen in het milieu...

- De jaren tachtig: onderzoekers constateren "vervrouwelijking" bij vissen die zwemmen in de nabijheid van installaties voor het zuiveren van afvalwater. De mannetjesdieren gaan een dooier-eiwit produceren dat normaal alleen bij vrouwtjes voorkomt.
- In 1986: de bioloog Peter Reijnders legt een verband tussen het PCB-gehalte bij vissen in de Waddenzee en de verminderde vruchtbaarheid bij zeehonden aldaar.
- Begin jaren negentig: de Deense onderzoekers Carlsen en Skakkebaek constateren een afname van de hoeveelheid zaadcellen bij de mens sinds 1983. Zij leggen een verband met de oestrogeenachtige stoffen in het milieu.
- 1993: de BBC brengt de documentaire "Assault on the Male".
- Begin 1996: publicatie van een boek getiteld "Our Stolen Future", gevolgd door artikelen in de populaire pers.
- Wereldwijd starten onderzoeksprogramma's gesteund door overheid, industrie en universiteiten.



Hormonen worden rechtstreeks in het bloed uitgescheiden door endocriene klieren o.a. hypofyse, bijnier, geslachtsorganen en schildklier. Deze klieren hebben geen speciale afvoerkanalen voor hun producten. Zij secreteren hun producten rechtstreeks in het bloed, dit in tegenstelling tot klieren met uitwendige afscheiding, de exocriene klieren zoals melkklieren, zweetklieren en darmsapklieren.

Hormonen: chemische boodschappers

"Pseudo-oestrogenen. Endocriene verstoorders. Endocriene-modulatoren. Xeno-oestrogenen". Het zijn allemaal termen die duiden op scheikundige stoffen, zowel synthetische als natuurlijke, die in staat zijn het delicate evenwicht van het hormonale systeem te ontregelen. Sommigen zijn in verband gebracht met ontwikkelings-, reproductieve en andere gezondheidsproblemen, bij zowel laboratoriumdieren als natuurlijke populaties.

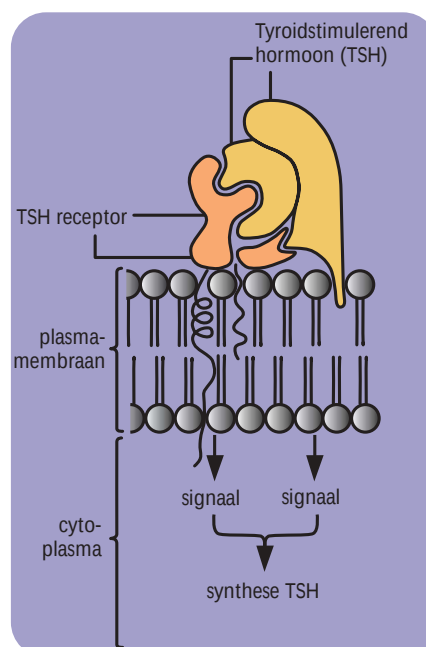
Hoe kunnen scheikundige stoffen het hormoonstelsel beïnvloeden? Alle organismen reageren op hun omgeving. De coördinatie van deze reacties gebeurt bij dieren en mensen door twee systemen: het zenuwstelsel en het hormoonstelsel. Terwijl het zenuwstelsel zorgt voor een vrij snelle berichtgeving zoals de reactie op een pijn prikkel, zorgen hormonen voor een tragere overdracht van informatie maar met een langduriger effect. Ze regelen essentiële levensfuncties zoals ontwikkeling, groei, voortplanting, afweer en energiehuishouding. Het schildklierhormoon thyroxine bijvoorbeeld is nodig voor de ontwikkeling van de hersenen; adrenaline is essentieel bij de vluchtreactie; insuline voor de regulatie van de bloedsuikerspiegel en hormonen zoals testosteron en oestradiol zijn

"seks-hormonen". Hormonen spelen eveneens een belangrijke rol tijdens het embryonale en foetale stadium bij o.a. de ontwikkeling van de seksuele kenmerken, het afweersysteem, het zenuwstelsel, de hersenen, het gedrag en de groei van de foetus.

Hormonen worden rechtstreeks aan de bloedbaan afgegeven. Deze inwendige of endocriene secretie zorgt ervoor dat hormonen alle levende cellen bereiken. Daar de doelwitcellen beschikken over een receptor of ontvanger kunnen ze de boodschap van een hormoon vastleggen en doorgeven. Receptoren zijn

plaatsen op de celmembraan of in de cel, waarop het hormoon bindt als onderdeel van de signaaloverdracht. Zij moeten in staat zijn om, ten eerste de juiste hormonen te onderscheiden uit miljoenen andere moleculen waaraan ze zijn blootgesteld, en ten tweede het bindingssignaal over te dragen naar de cel, waarna een cascade van processen wordt op gang gezet.

Wanneer het hormonale systeem (of endocriene systeem) normaal functioneert, zullen de juiste boodschappen doorgegeven worden aan de doelcellen. Bij storingen worden foute signalen doorgegeven. Daarom zijn er gesofisticeerde en gevarieerde mechanismen nodig die de synthese en vrijstelling van hormonen, hun transport in de bloedcirculatie, hun stofwisseling en de binding op de cellen van het doelorgaan activeren en regelen. Het meest bekende systeem van regulatie is het zogenaamde feedback-mechanisme, bijvoorbeeld tijdens de menstruatiecyclus, waarbij een hormoon zijn eigen aanmaak afremt (inhibeeft) indien de concentratie ervan te hoog oploopt. Tenslotte bestaan er complexe interacties tussen het hormonale systeem, het afweersysteem en het zenuwstelsel. Het zal daarom niemand verwonderen dat er vele ontregelingsmogelijkheden zijn.



Het hormoon en zijn receptor passen precies op elkaar. Wetenschappers dachten dat er maar één specifiek hormoon kon binden op één welbepaalde receptor zoals er maar één sleutel past in een slot. Pseudo-hormonen bewijzen het tegendeel.

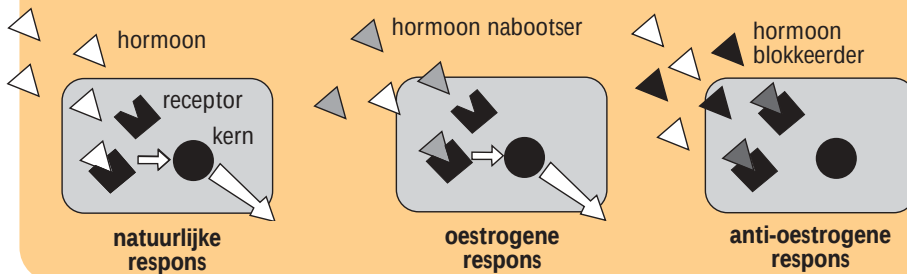
Storingen...

Endocriene verstoorders kunnen de hormonale functies op verschillende manieren beïnvloeden:

- nabootsen van natuurlijke hormonen door te binden op exact dezelfde receptoren. Hierdoor is er een overproductie aan boodschappen of worden er op de verkeerde ogenblikken boodschappen doorgegeven.
- blokkeren van de receptoren met als resultaat dat de natuurlijke hormonen niet meer kunnen binden. Een chemische stof die bijvoorbeeld testosteron verhindert zijn receptoren te bereiken, door zelf de receptor-plaats te bezetten, kan een vervrouwelijking tot gevolg hebben omdat er hierdoor niet genoeg mannelijke hormoonboodschappen doorgegeven worden.

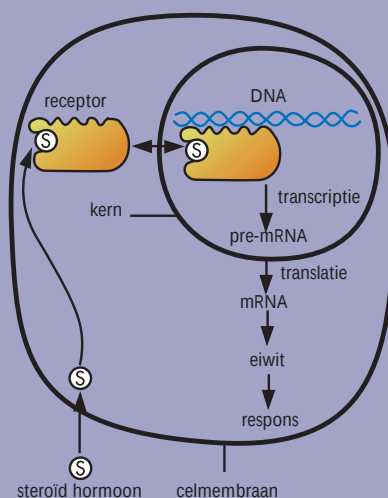
Anti-hormonen verhinderen dus de werking van de natuurlijke hormonen.

- stimuleren van de aanmaak van meer hormoonreceptoren.
- wijzigen of vernietigen van natuurlijke hormonen.
- deactivatie van de enzymen die de natuurlijke hormonen moeten elimineren.
- rechtstreekse interactie in de hormoonproductie waardoor de hormonale structuur wijzigt.
- beïnvloeden van de secretie van de hormonen en het transport doorheen het bloed.
- interactie met het gebonden hormoon, met als gevolg een storing in het signaal dat door het hormoon wordt gegeven.



Zenuwcellen en klieren signaleren aan de endocriene klieren over temperatuurwijzigingen, honger, angst, groeibehoefte of andere prikkels. In antwoord hierop produceren de endocriene klieren hormonen die rechtstreeks uitgescheiden worden in de bloedstroom.

Vervolgens bindt het hormoon op de receptor van de doelcellen. Ofwel worden hierdoor in de cel bepaalde genen geactiveerd met als gevolg de productie van nieuwe eiwitten. Hormonen wijzigen of beschadigen geen genen, ze vertellen de cel enkel wanneer bepaalde genen aan of uitgezet moeten worden. Het gevolg is een effect op langere termijn. Ofwel worden bestaande cellulaire processen beïnvloed: vb. het versnellen van de hartslag in antwoord op het hormoon adrenaline of de opname van suiker door aanwezigheid van insuline.



Lesbische meeuwen en onvruchtbare alligators

De huidige interesse in endocriene verstoorders startte enkele jaren geleden naar aanleiding van een aantal grote studies rond de problemen die werden opgemerkt in de nabijheid van bepaalde Noord-Amerikaanse meren. In deze studies werd de vervuiling (met gechlorreerde koolwaterstoffen) in verband gebracht met voortplantingsafwijkingen bij alligators, vogels en zoogdieren. Verder wereldwijd onderzoek legde eveneens verbanden bloot tussen enerzijds in het milieu voorkomende natuurlijke of door de mens gemaakte chemicaliën en anderzijds hormonale verstoring bij in het wild levende en gedomesticeerde dieren.



Meestal is het zeer moeilijk om een rechtstreeks verband aan te tonen tussen waargenomen effecten en één bepaalde scheikundige stof. Het is wel aannemelijk te veronderstellen dat hormonale storingen kunnen veroorzaakt worden door een veelheid aan chemicaliën. Maar naast stoffen met een endocrien verstorend effect spelen veranderingen in omgevingsfactoren zoals voedselaanbod, verstoringdruk, habitatversnippering en vernietiging eveneens een essentiële rol. Voor de bewijskracht is het dus nodig om effecten die zijn waargenomen in het veld multifactorieel te interpreteren.

Waarnemingen in veldonderzoeken:

Effecten op de voortplanting

- Eieren van vogels die broeden in het gebied van de Great Lakes vertonen een belangrijke verdunning van de schaal. Hierdoor vergroot de kans dat de eischaal breekt vóór de jongen zich volledig kunnen ontwikkelen in het ei.
- Tussen de jaren '85 en '90 werden in Florida bij de sterk met uitsterven bedreigde populatie panthers, verstoorde hormoonverhoudingen aangetroffen. Eveneens werden in die periode 67% van de mannelijke panthers geboren met een niet-voldoende ingedaalde teelbal, terwijl dit tien jaar eerder slechts 14% was.
- Eén van de bekendste voorbeelden zijn de effecten op het alligatorsbestand in het Apopka-meer in de Verenigde Staten. Onderzoekers van de universiteit van Gainesville constateerden dat het percentage van alligators dat uit de eieren kwam (hatching) slechts 5 tot 20% bedroeg, tegenover 70 tot 80% in andere meren. De alligators die er toch in slaagden om uit de eieren te komen, hadden 10 keer meer kans te sterven dan deze in andere meren. Later onderzoek toonde aan dat de wijfjes van de alligators die overleefden, een twee maal hogere concentratie aan oestradiol (een oestrogeen) hadden dan normaal. Mannetjes hadden bovendien bijna geen testosteron. Ook andere afwijkingen kwamen voor. Zo legden de wijfjes abnormale eitjes, hadden zeer hoge oestradiol/testosteron verhoudingen ("over-feminisatie"), bezaten de mannetjes vrouwelijke geslachtskenmerken (ovariumachtige structuren) en hadden de mannetjes penissen die slechts de helft tot één derde van de normale lengte bereikten. Resultaat van deze verstoring was dat het aantal juveniele alligators in het meer tussen 1980 en 1987 met 90% daalde.



- Mannelijke vissen in Engeland bleken vitellogenine te produceren (vervrouwelijking). Dit is een levereiwit dat in normale omstandigheden enkel door wijfjes wordt aangemaakt en dient voor de aanmaak van dooier-materiaal voor de eitjes. Regenboogforellen dichtbij waterzuiveringsinstallaties, hebben een tot 100.000 keer hogere concentratie aan vitellogenine in hun bloed dan de controles.
- Ook bij mariene slakken werden eind jaren '80 effecten vastgesteld. Ondermeer toonden Reijnders en Brasseur in veldstudies aan dat wijfjes van mariene slakken ook mannelijke kenmerken (zoals een penis en een zaadleider) vertonen (vermannelijking).
- Dichter bij huis was er de spectaculaire achteruitgang van zeehonden in het westelijke deel van de Waddenzee. Tussen 1950 en 1975 daalde hun aantal van 3.000 naar 500. Dit westelijke deel is zwaar vervuild met stoffen die meegevoerd worden door de Rijn.
- Recenter in 1995 werd een achteruitgang van beluga-walvissen in Canada opgemerkt van 5.000 naar 500 exem-



plaren. Ook hier wordt verondersteld dat vervuiling de oorzaak is van de abnormale reproductie en schildklier-aandoeningen.

- Bij een aantal vrouwelijke beren in Canada en ijsberen in Noorwegen werd vastgesteld dat, hoewel hun inwendige genitaliën volledig normaal leken, ze uitwendig mannelijke kenmerken vertoonden, gaande van kleine afwijkingen tot een volledig gevormde penis.

Effecten op gedrag

- Lesbische gedrag bij meeuwen en nestverwaarlozing op het eiland St. Barbara aan de kust van Californië.
- Geen interesse voor baltsgedrag en paren bij volwassen exemplaren van de Amerikaanse visarend in Florida.

Effecten op de schildklier

- Onderzoekers van de Guelph University in Canada hebben vastgesteld dat alle 2 tot 4 jaar oude zalmen die ze onderzochten in de Great Lakes een vergrote schildklier hadden. Bijna al deze zalmen hadden bovendien hermafrodiete (tweeslachtige) voortplantingsorganen. De schildklier is van groot belang bij o.a. het metabolisme en de groei (bij vissen vooral de skeletgroei).
- Ook vogels blijken afwijkende schildklieren te hebben in het Grote Meren gebied, vooral de meeuwenkolonies in de vervuilde gebieden.





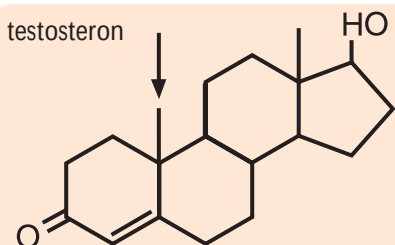
Mensen denken wel graag dat ze erg verschillend zijn van dieren, maar op cellulair vlak zijn er veel overeenkomsten. Zo is oestradiol, verantwoordelijk voor seksuele ontwikkeling en gedrag, chemisch identiek bij de meeste gewervelde dieren.

De oestrogeenhypothese

Ook bij de mens nemen een aantal voortplantingsafwijkingen toe. Samen met de waarneming van afwijkingen bij in het wild levende dieren, én het gegeven dat de hormoonsystemen van de mens veel gelijkenis vertonen met die van de dieren, heeft dit geleid tot het in 1993 lanceren van de oestrogeenhypothese.

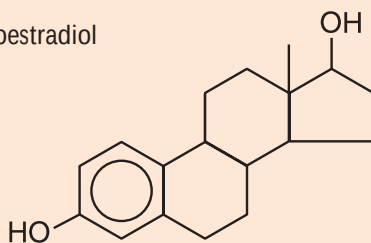
Deze werd geformuleerd door Sharpe en Skakkebaek die stelden dat de toename van abnormaliteiten aan de voortplantingsorganen bij de man in relatie zou staan met een gestegen blootstelling aan oestrogenen in de baarmoeder. Deze hypothese is zeer aantrekkelijk wegens het feit dat ze één enkele, biologisch plausibele verklaring geeft voor de oorzaak van de verschillende fenomenen bij de man.

Deze stelling is in de daaropvolgende jaren sterk aangevochten. Andere hypothesen zoeken eerder verklaringen in de evolutie van onze levenswijze zoals het gebruik van tabak, alcohol, voorbehoedsmiddelen, kleding... of de voeding. In elk geval schijnt de negatieve evolutie wel een uiting te zijn van veranderde omgevingsfactoren of levensgewoonten en kan ze niet verklaard worden door veranderingen in het genetisch materiaal van mens en dier.



Zodra testosteron, het mannelijk geslachtshormoon, geproduceerd wordt, ontwikkelt de foetus zich tot een mannelijk individu.

oestradiol



Mannelijk of vrouwelijk?

Oestrogenen, de vrouwelijke geslachtshormonen, worden door vele diersoorten alsook door de mens afgescheiden. Ze veroorzaken de "oestrus": bij het dier de periode van loopsheid en bij de vrouw de maandelijkse eicelrijping. Bij een meisje in de puberteit verhoogt de hoeveelheid oestrogenen plots en dit zorgt voor de ontwikkeling van de baarmoeder, de eileiders, de vagina, de borsten en de vrouwelijke morfologie in het algemeen. Daarna, en zolang de volledige vrouwelijke genitale activiteit duurt, dragen de oestrogenen er toe bij om de menstruele cyclus te regelen. Tijdens de zwangerschap tenslotte wordt de afscheiding van oestrogenen sterk verhoogd, waardoor de baarmoeder en borsten zich fel ontwikkelen.

De belangrijkste oestrogenen zijn 17- β -oestradiol, oestron en oestriol. Het zijn scheikundige stoffen die verwant zijn met cholesterol. Ze hebben slechts een korte levensduur in het organisme. Ze worden door de lever omgezet en met de urine verwijderd. Erg kleine hoeveelheden kunnen reeds een duidelijke invloed hebben op het lichaam. Oestradiol, het belangrijkste vrouwelijke geslachtshormoon, is reeds werkzaam in concentraties van ng tot μ g/liter omgevingsvocht of bloed (een nanogram is één miljoenste van een milligram).

Oestrogenen spelen eveneens een belangrijke rol bij het ontwikkelen van het geslacht. Al zeer vroeg in de embryonale ontwikkeling zal bij een mannelijke



foetus het TDF-gen (Testis Determinerende Factor) op het Y-chromosoom ervoor zorgen dat de teelballen zich ontwikkelen. Zodra deze zijn gevormd, wordt er testosteron (mannelijk geslachtshormoon) geproduceerd die de ontwikkeling van vrouwelijke geslachtskenmerken tegengaat. Wanneer er geen testosteron wordt geproduceerd, ontwikkelt een embryo zich verder tot een vrouwelijk individu. Het onderscheid en de ontwikkeling van het geslacht wordt dus bepaald door de verhouding tussen oestrogenen en androgenen (mannelijke geslachtshormonen).

Te veel... is te veel?

Een te hoge verhouding oestrogenen/androgenen kan bij het mannelijk embryo een afwijking geven in het geslachtsonderscheid en later storingen in de geslachtsrijping (geen of vertraagde indaling van de teelballen, vertraagde rijpheid,...). Een teveel aan oestrogenen kan ook een nefaste invloed hebben op de ontwikkeling van de spermatocyten (voorlopers van zaadcellen), waardoor op latere leeftijd teelbalkanker kan ontstaan. Een ander mogelijk effect heeft betrekking op het aantal zaadcellen. De teelballen bestaan uit een groot aantal buisjes bekleed met Sertoli-cellen die fungeren als voedstercellen voor de zaadcellen. Een overmaat aan oestrogenen tijdens de foetale ontwikkeling, kan de vorming van deze cellen afremmen. Dit resulteert in een lager aantal zaadcellen en dus een verminderde vruchtbaarheid.

Bij het begin van de puberteit zorgt de stijgende productie van het mannelijk geslachtshormoon testosteron ervoor dat de man geslachtsrijp wordt en dat er zich secundaire geslachtskenmerken ontwikkelen. De productie van testosteron is echter gekoppeld aan die van oestradiol. Wanneer er teveel van dit oestrogeen aanwezig is, kan de productie van testosteron verminderen. Het gevolg kan zijn dat de kwaliteit en de hoeveelheid zaadcellen vermindert. Deze verschillende effecten kunnen ook veroorzaakt worden door stoffen die geen rechtstreeks oestrogeeneffect hebben, maar de werking van androgenen tegengaan, het zogenoemde anti-androgeen effect.

Tenslotte kan bij de vrouw een verhoogde oestrogene activiteit, naast het verstoren van de menstruele cyclus, verantwoordelijk zijn voor een verhoogde kans op borstklier- en baarmoederkanker.



Vervrouwelijking van vissen die leven in de buurt van lozingen van afvalwater, wordt veroorzaakt door de aanwezigheid van natuurlijke oestrogenen uitgescheiden door (zwangere) vrouwen. Dit is het besluit van een studie uitgevoerd in Engeland waarbij het afvalwater werd onderzocht op stoffen met een oestrogeen potentieel. Wetenschappers verwachtten hormonen te vinden afkomstig van de pil of hormoon-nabootsende chemicaliën. Zij vonden echter slechts drie oestrogeen actieve bestanddelen nl. de twee natuurlijk oestrogenen (oestron en 17 β -oestradiol), en in veel minder mate en niet altijd het synthetische oestrogeen (ethinyloestradiol) afkomstig van de pil.

Oestrogenen in het milieu

De door de zoogdieren en de mens geproduceerde natuurlijke geslachtshormonen worden deels uitgescheiden in de urine en de feces. Dit geldt ook voor de synthetische hormonen in de anticonceptiepil. Via rioolwaterzuiveringssystemen komen ze zo vooral in het water terecht.

Oestrogenen werden altijd al door mens en dier in het milieu uitgescheiden maar door het ontstaan van grote steden en het gebruik van de pil kunnen concentraties in het afvalwater plaatselijk wel erg oplopen.

Hoewel de literatuur beperkt is, zou de afbraak van natuurlijke hormonen in het milieu in het gunstigste geval enige dagen vergen. Onder minder gunstige omstandigheden zoals zuurstofgebrek en onvoldoende micro-organismen, zal de afbraak aanzienlijk trager gaan. Uit recente studies blijkt dat het farmaceutische hormoon ethinyloestradiol, een geringe biologische afbreekbaarheid vertoont in vergelijking met het natuurlijke hormoon

oestradiol. Sommige farmacologen beweren zelfs dat er steeds een 20% in het milieu aanwezig blijft.

Fyto-oestrogenen, vriend of vijand?

Veel planten blijken eveneens stoffen te bevatten die de hormoonhuishouding van mensen en dieren kunnen verstoren. Er zijn op zijn minst 20 verschillende stoffen gevonden met oestrogene activiteit. Vooral de plantensoorten die met behulp van bacteriën stikstof uit de lucht kunnen opnemen, zoals klavers en luzerne, bevatten hoge concentraties van deze stoffen. Fitooestrogenen treft men ook aan o.a. in soja, kool, broccoli, paddestoelen, erwten, bonen, spinazie en granen. Ze zijn net zoals de natuurlijke oestrogenen gemakkelijk afbreekbaar in het lichaam, stapelen niet op in vetweefsel en vertoeven slechts korte tijd in het lichaam.

Het oestrogeenpotentieel van plantaardige stoffen varieert, maar is meestal enkele tientallen tot enkele honderden

keren lager dan die van het natuurlijke oestradiol. De hoeveelheden waarin ze genuttigd worden kunnen in sommige omstandigheden echter groot zijn, waardoor ze wel degelijk effect kunnen hebben. Australische schapen lijden meer aan onvruchtbaarheid en voortplantingsstoornissen als ze op weiden grazen met *Trifolium subterraneum*, een klaversoort met hoge concentraties fitooestrogenen. Dat het eten van sommige planten effect heeft op de vruchtbaarheid weten de vrouwen van de



De belangrijkste fitooestrogenen in soja zijn daïdzeïne en genisteïne. Hun concentratie hangt sterk af van het deel van de plant en de wijze waarop de soja is bewerkt. Men vindt concentraties van 50-300 milligram fitooestrogenen per 100 gram sojabonen en lagere concentraties in producten zoals miso, sojamelk en tofu. De olie die geperst wordt uit de zaden bevat daarentegen nauwelijks fitooestrogenen, terwijl de eiwitrijke fracties die als veevoeder worden gebruikt weer hoge concentraties bevatten. De laatste jaren neemt het aandeel aan (gefermenteerde) sojaproducten in ons Westers dieet gestaag toe daar ze mogelijk een beschermende werking zouden hebben tegen bepaalde soorten kankers en osteoporose. Dit vermoeden is gebaseerd op de vaststelling dat bij Aziatische bevolkingsgroepen, die grote hoeveelheden sojaproducten nuttigen, deze ziekten veel minder voorkomen.

Categorie	Uitgescheiden oestrogenen per dag	Type oestrogeen
Zwangere vrouwen in de laatste periode van de zwangerschap	3000 mg	β -oestradiol, oestriol en oestron
Vruchtbare vrouwen	50 mg	idem
Post-menopauzale vrouwen	5-10 mg	idem
Man	2-25 mg	idem
Vrouwen die de anticonceptiepil nemen	35 mg	Ethinyloestradiol



Menstruele stoornissen kwamen destijds vaak voor bij vrouwelijke hoppluksters. Hop is één van de rijkste natuurlijke bronnen van fyto-oestrogenen, tenminste evenwaardig aan sojabonen en slechts voorafgegaan door klaver. Sinds hop mechanisch wordt geoogst, is de consumptie van bier de enige natuurlijke blootstelling voor mensen. Maar zelfs de meest oestrogeenrijke bieren hebben wellicht weinig effect op de menselijke gezondheid, gezien de zeer lage concentraties actieve stoffen.



Het begrip 'Hopduivel' ligt reeds eeuwen in de mond van de hopboeren uit de streek van Aalst-Asse. Hij is de verpersoonlijking, het zinnebeeld en het symbool van al het kwaad en de tegenslag die de hopboeren ondervinden tijdens de hopteelt.

Cherokee stam in Noord-Amerika reeds eeuwenlang. Ze kauwden nl. op de bladeren van de "spotted cowbane" (een kervelssoort) als voorbehoedsmiddel.

De gegevens over mogelijke gezondheidsrisico's voor de mens bij consumptie van planten met fyto-oestrogenen zijn controversieel. De oestrogene werking zou relatief belangrijk zijn in geval de eigen vrouwelijke hormoonspiegel laag is, zoals bij meisjes vóór de puberteit, bij vrouwen na de menopauze, en bij mannen. Bij vrouwen in de reproductieve leeftijd echter, die zelf veel actief oestradiol produceren, zouden de fyto-oestrogenen uit bijvoorbeeld spruitjes en kool eerder een anti-oestrogene werking vertonen. Op die manier zouden ze bijvoorbeeld bescherming bieden tegen borstkanker waarvan geweten is dat ze gestimuleerd wordt door oestrogenen. Dit zou ook de verklaring kunnen zijn waarom borstkanker en osteoporose (botontkalking) veel minder frequent voorkomt bij de Aziatische bevolking. Zij eten immers veel sojaproducten en deze bevatten hoge concentraties aan fyto-oestrogenen. Naast de verminderde kans op borstkanker worden fyto-oestrogenen ook in verband gebracht met verminderde kans op hart- en vaatziekten, prostaatkanker en post-menopauzale symptomen.

"Man made" pseudo-hormonen

Dat een aantal door de mens gesynthetiseerde chemicaliën kunnen interageren met het hormonale systeem is reeds lang gekend. Een doelbewust gebruik zijn de hormonale anticonceptiva, die juist bedoeld zijn om bij lage concentraties de voortplanting te verhinderen, of andere farmaca zoals menopauzale hormoonsubstituten, ovulatie-inductie middelen (op gang brengen van de

eisprong), anabolica bij sportbeoefenaars en producten gebruikt bij de behandeling van sommige kankers.

Een nieuw en verontrustend gegeven is echter dat een aantal veel gebruikte synthetische chemicaliën het hormonale evenwicht eveneens kunnen beïnvloeden. Echt ingewikkeld wordt het met het gegeven dat deze stoffen elkaar ook kunnen tegenwerken. Sommige hebben nl. geen oestrogeeneffect maar een anti-oestrogeeneffect. Om de zaak nog complexer te maken, zijn vele van deze moleculen, afhankelijk van hoe ze worden bestudeerd, zowel pseudo-oestrogeen als anti-oestrogeen. Bij andere

Chemische verbinding	Oestrogeenpotentieel
Oestradiol (natuurlijk oestrogeen)	1
DES (Medicijn tegen miskramen, nu verboden)	0. 64 (iets meer dan de helft zo potent als oestradiol)
Coumestrol (een fyto-oestrogeen)	0. 01 (1/77) dwz. 77 keren minder potent dan oestradiol
p-Nonylphenol (in sommige plastics)	0. 0002 (1/5000)
Bisphenol A (in sommige plastics)	0. 0007 (1/1500)
Methoxychloor (in pesticides)	0. 000002 (1/5000000)
DDT (een pesticide verboden in 1970)	0. 0000001 (1/8000000)
DDE (afbraakproduct van DDT)	0. 00000004 (1/24000000)

In de tabel zijn enkele pseudo-hormonen vergeleken met oestradiol op basis van hun affiniteit om te binden met de oestrogeen receptor in gistcellen. Hieruit blijkt dat de affiniteit van de meeste synthetische pseudo-hormonen voor de humane oestrogeen receptor veel kleiner is dan deze van het natuurlijke oestradiol. Daarentegen staat echter dat gewasbeschermingsmiddelen bijvoorbeeld gemakkelijker en in hogere beschikbare dosissen de hormonale receptor kunnen bereiken. De fysiologische werking van de pseudo-oestrogenen zou dus wel eens groter kunnen zijn dan de verwachte activiteit op basis van de receptoraffiniteit alleen.

stoffen o.a. dioxine, zouden de toxische gevolgen voor het mannelijk voortplantingsorganisme te wijten zijn aan een mechanisme dat eerder te maken heeft met een androgeen effect. Het is evident dat er nog veel onderzoek nodig is om duidelijkheid te brengen in deze complexe materie.

Een complete lijst van mogelijke endocriene verstoorders is o.a. te vinden op de website wwfcanada.org/hormone-disruptors/science/edclist.html. Hierbij is sprake van herbiciden, fungiciden, insecticiden en allerlei industriële chemische verbindingen en contaminanten die een mogelijk endocrien verstoring karakter hebben, gebaseerd op in vitro en in vivo studies. Het is evenwel niet duidelijk aan welke criteria deze stoffen moeten beantwoorden om op deze lijst te verschijnen.

Momenteel wordt er ook door de Europese Commissie gewerkt aan een lijst van potentiële pseudo-hormonen. Deze lijst is nog niet beschikbaar maar wordt vrij vlug verwacht en zal dus aangeven welke stoffen prioriteit verdienen voor nader onderzoek op o.a. oestrogeen, anti-oestrogeen, androgeen of anti-androgeen effect.

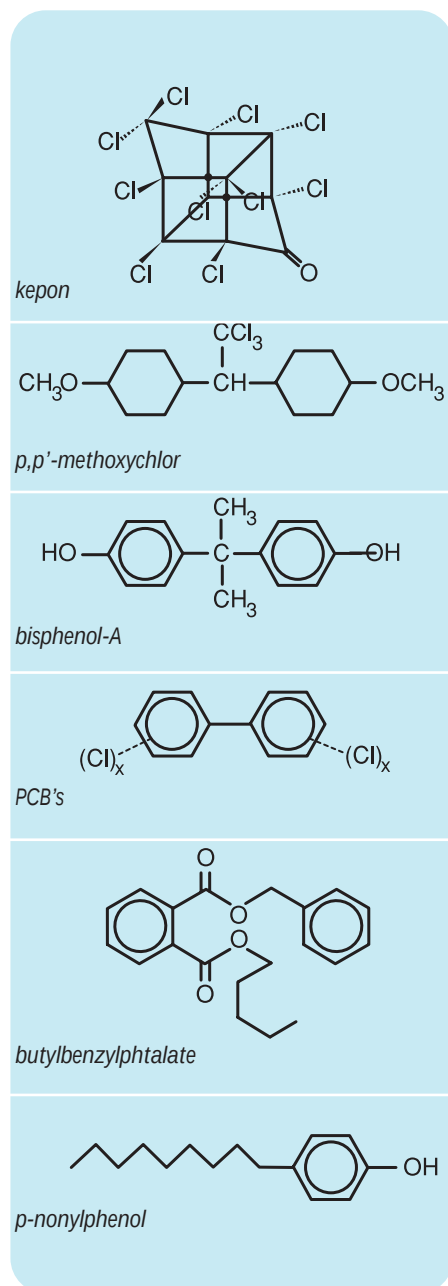
Stoffen met mogelijke endocrien verstoring werking die op de hierbij vermelde lijsten voorkomen:

Rattenwijfjes die voor de geboorte waren blootgesteld aan PCB's vertonen als volwassen ratten minder neiging tot paren. De Amerikaanse onderzoekers wijten dit aan de oestrogeenachtige werking van de PCB's. New Scientist, aug 1999.



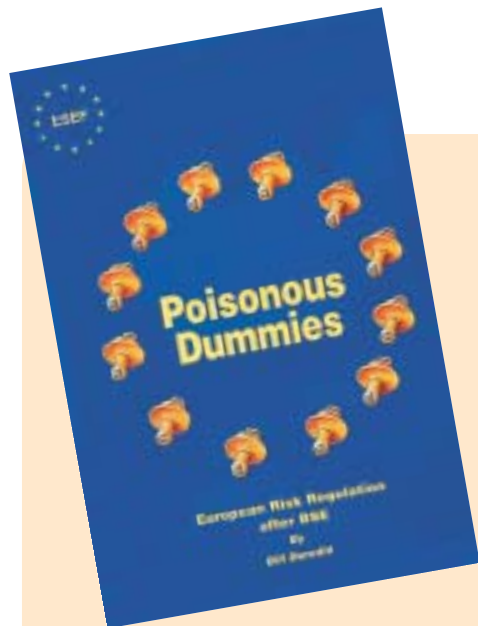
- Organochloorpesticiden o.a. DDT, hexachloorbenzeen, lindaan, diëldrin, methoxychloor (via bladgroenten, oppervlakte en -grondwater).
- Herbiciden (gewasbeschermingsmiddelen) zoals simazine en atrazine.
- Dioxines (gevormd tijdens verbrandingsprocessen en hieropvolgend terechtkomend in de voedselketen), vooral gekend omwille van zijn anti-oestrogeen effect.
- PCB's of polychloorbifenylen (via vette vis, vlees en melkproducten).
- PAK's of polycyclische aromatische koolwaterstoffen (op granen, fruit en groenten).
- Alkylfenolethoxylaten (APE's) (bvb. nonylfenolpolyethoxylaten) die de oppervlaktespanning van water en andere vloeistoffen verlagen (o.a. in was- en schoonmaakmiddelen, verf, bestrijdingsmiddelen) en de alkylfenolen als afbraakproducten van de voornoemde APE's in waterzuiveringsinstallaties.
- Bisfenol A (in zeer veel producten o.a. harsen, plastics).
- TBT of tributyltin (in verf voor de behandeling van zeeschepen).
- Ftalaten (weekmakers in PVC).
- Hormonen in vlees van met hormonen behandelde dieren.

In vergelijking met de fyto-oestrogenen is de blootstelling van mens en dier aan synthetische (door de mens vervaardigde) pseudo-hormonen zeer recent. Terwijl de hoeveelheden fyto-oestrogenen in milligrammen gemeten worden, komen synthetische hormoonverstoorders in zeer lage concentraties voor in het milieu (micro- en nanogrammen). De meeste zijn weinig of niet-wateroplosbaar maar vetminnend (lipofiel). Ook zijn ze meestal moeilijk afbreekbaar, en kunnen sommige stoffen bioaccumuleren waardoor er biomagnificatie kan optreden in de voedselketen. Hierdoor kunnen ze in relatief hoge concentraties in dier en mens voorkomen.



Pseudo-hormonen behoren tot sterk uiteenlopende chemische structuren en komen overal in ons leefmilieu voor. De grote structuurdiversiteit toont aan dat het op dit ogenblik moeilijk is om louter op structuurbasis te voorspellen of een verbinding een endocriene verstoorder is. Eén van de grootste mysteries blijft hoe stoffen met zo'n verschillende structuur toch gelijkaardige fysiologische reacties kunnen teweegbrengen.

Tributyltinverbindingen worden in grote hoeveelheden gebruikt als aangroeiwerend biocide in verven voor de ondergedompelde gedeelten van schepen en als hout-beschermingsmiddel. Daarnaast zijn nog andere toepassingen in de textielindustrie, als verpakkingsmateriaal, als plasticstabilisator en in isolatie. Het massaal gebruik van deze verbindingen heeft tot een sterke bio-accumulatie in het aquatische milieu geleid. Binnenkomende scheepvaart en vroegere scheepswerken hebben havens zwaar vervuild. Hierdoor is de gezondheid en de voortplanting van verschillende zeedieren, van oesters en purperslakken tot zeeotters bedreigd.



Wetenschap en emoties: het debat over ftalaten

- 1996: Greenpeace wijst op de aanwezigheid van de weekmaker di-isononylftalaat (DINP) in bijtringen van zacht plastic. Een miniem deel van de weekmaker zou in het speeksel van sabbelende kinderen lekken met mogelijk neurologische en immunologisch reproductieve schade.
- In april '97 ontstond er in Denemarken grote beroering. Volgens het Deens Environmental Research Institute konden ftalaten vrijkomen in grotere hoeveelheden dan aanvaardbaar voor baby's. Een Nederlandse groep bootst het sabbelen na bv. door middel van vibraties van 55.000 Hz in een ultrasoon bad. De hoge Deense waarden konden niet worden bevestigd.
- Het Wetenschappelijk Comité voor Toxiciteit, Ecotoxiciteit en Leefmilieu (CSTEE) komt begin 1998 tot een voorlopig standpunt gebaseerd op o.a. de Deense analyseresultaten. Er werd geconcludeerd door de Commissie dat er redenen waren tot bezorgdheid.
- Uitgaande van de bestaande onzekerheden formuleert de Europese Commissie in juli 1998 een aanbeveling over zacht PVC in bijtringen. De lidstaten krijgen de raad passende veiligheidsmaatregelen te treffen.
- In september 1998 concludeert een Nederlandse consensusgroep van onafhankelijke onderzoekers, overheidsdeskundigen, vertegenwoordigers van het bedrijfsleven en afgevaardigden van kritische consumenten-organisaties dat kinderen ouder dan één jaar geen gevaar lopen, alsook 99% van de jongere zuigelingen.

Echter bij baby's met een te laag lichaamsgewicht kan niet worden uitgesloten dat ze in geval van meer dan drie uur per dag sabbelen de toelaatbare dagelijkse dosis overschrijden.

- In maart 1999 publiceert een werkgroep van het CSTEE een eigen opinie over de vermeende risico's van endocriene verstoorers. Ze gaan vooral in op de effecten die bij diersoorten worden waargenomen. Het document stelt dat alhoewel er bij de mens nog geen oorzakelijke verbanden zijn aangetoond (wat voor de meeste schadelijke stoffen geldt: van pesticiden tot dioxines) er toch geopteerd wordt voor het "nul risico". Dit is een zeer stricte interpretatie van het voorzorgsprincipe nl. elk product waarover nog maar een zweem van twijfel hangt, dient geweerd te worden totdat de laatste twijfel is weggenomen.
- Ondertussen kunnen nog steeds geen in vivo effecten van ftalaten worden aangetoond. de meeste in vitro onderzoeken vinden voor de ftalaten DBP (dibutylftalaat) en BBP (butylbenzylftalaat) echter een zwak doch duidelijk positief oestrogeen effect.
- Ook PVC-huishoudartikelen en het gebruik van DEHP (di-ethylhexyl ftalaat) in PVC in de medische sector komt onder vuur te staan.
- Een rapport van de "American Council on Science and Health" concludeert na een onafhankelijk onderzoek door experts dat er geen risico's verbonden zijn aan het gebruik van DEHP in medische toepassingen en DINP in speelgoed.
- Op 28 september '99 concludeert het CSTEE dat de methodes die worden gebruikt in laboratoriumtests om het ftalaatniveau te meten dat uit producten vrijkomt, niet geschikt zijn voor controle instanties. De tests zijn volgens de wetenschappers niet geschikt om veilig speelgoed van onveilig te onderscheiden.

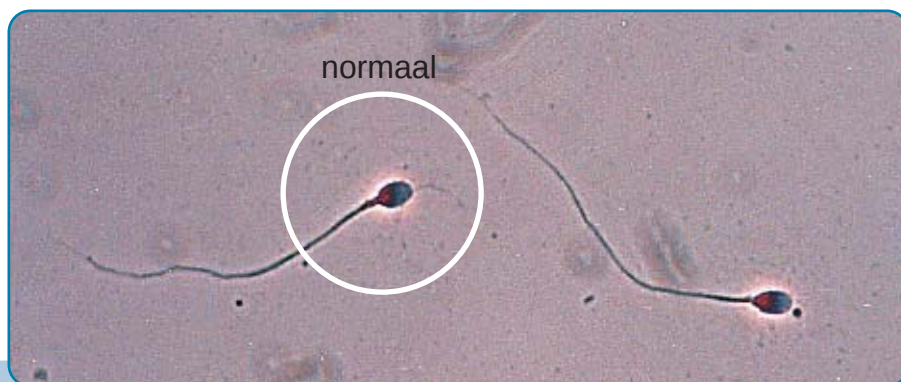
- 10 november '99: In afwachting van geschikte methodes vraagt de Europese Commissie aan de lidstaten het gebruik van ftalaten in "sabbel" speelgoed bestemd voor kinderen jonger dan drie jaar te verbieden. De risico's die worden vernoemd zijn schade aan lever, nieren en teelballen.

- Vele instanties reageren op het feit dat er slechts beperkte wetenschappelijke bewijzen zijn voor het bestaan van een ernstig en onmiddellijk gevaar. Zo ook Bill Durodié van het European Science and Environment Forum die op 16 november reageert in the Times met de stelling dat er helemaal geen wetenschappelijke bewijzen zijn voor schade aan lever, nieren en teelballen bij de mens. Het onderzoek is steeds uitgevoerd op ratten waarbij duizenden stoffen (waaronder ook koffie) carcinogeen bleken. De dosissen die effecten bij ratten veroorzaken zijn zeer hoog. Experimenten op ratten kunnen niet zomaar worden geëxtrapoleerd naar mensen.

- Op 22 november '99 wordt het Urgentie-comité geconsulteerd door de Europese Commissie. De beslissing ivm. een ban op PVC in "sabbel" speelgoed onder de drie jaar wordt uitgesteld omwille van het ontbreken van overtuigend wetenschappelijk bewijsmateriaal. Er is onvoldoende kennis i.v.m. de mogelijke risico's.

- De Nederlandse en Engelse autoriteiten dringen er sterk op aan om hun voorgestelde testmethoden terug te evalueren. Het wetenschappelijk Comité komt op 25 november '99 opnieuw bijeen om zijn opinie eventueel te herzien op grond van nieuwe gegevens.

- Uiteindelijk beslist de Europese Commissie toch om alle nieuwe zachte PVC speelgoed te bannen van de Europese markt.



De kwaliteit van sperma wordt vastgesteld aan de hand van de hoeveelheid, de beweeglijkheid en de vorm van de spermacellen.

Een aantal oorzaken voor de dalende zaadkwaliteit zijn gekend o.a. professionele blootstelling aan chemische substanties zoals ethyleen glycol esters bij industriële schilders. Ook de levensstijl kan een ongunstige invloed hebben op de spermatogenese o.a. het regelmatig en excessief gebruiken van alcohol of tabak, de combinatie van alcohol- met tabakgebruik van meer dan 20 sigaretten per dag, het gebruik van cocaïne en andere drugs maar ook fysieke overtraining. Spannende spijkerbroeken kunnen eveneens leiden tot verminderde vruchtbaarheid. De teelballen koelen hierdoor niet voldoende af, net zoals bij niet-ingedaalde teelballen, wat onvruchtbaarheid tot gevolg kan hebben. Al deze factoren geven echter geen voldoende verklaring. Milieufactoren zijn waarschijnlijk van doorslaggevend belang. Eén van de gangbare hypothesen is de toename van stoffen met een oestrogeen effect.

Blootstelling aan pseudo-hormonen

De opname gebeurt in het lichaam langs verschillende routes: via de voeding, beroepsmatig, in het woon- en leefmilieu en door een geneeskundige behandeling. Een speciale vorm van blootstelling is deze van de foetus aan chemicaliën en medicijnen ingenomen door de moeder.

Hoe groot de blootstelling is, hangt af van een aantal individuele factoren. Liefhebbers van de Aziatische keuken zullen automatisch meer blootgesteld worden aan fyto-oestrogenen, evenals vegetariërs. Mensen met een vetrijk dieet lopen meer kans op opstapeling van organische verbindingen zoals sommige pesticiden en PCB's. Kinderen vormen duidelijk een bevolkingsgroep met een verhoogd risico. Zij worden blootgesteld aan dioxines en PCB's in de moedermelk, ftalaten in babyspeelgoed en in het algemeen komen zij meer in directe aanraking met vervuiling wegens hun minder hygiënisch gedrag.

Naast voeding zijn er nog factoren zoals woon- en werkplaats die tot grote verschillen in blootstelling kunnen leiden. Mensen in een agrarische omgeving zullen meer in contact komen met pesticiden, terwijl stadsmensen hogere concentraties PAK's te verwerken krijgen. Het stadseffect in de Westerse wereld in het algemeen, en in België in het bijzonder, komt echter minder en minder tot uiting wegens de mobiliteit van het

overgrote deel van de landelijke bevolking, en het verkleinen van de niet bebouwde oppervlaktes. Het toenemend autogebruik leidt ook tot een grotere blootstelling aan polyaromatische koolwaterstoffen omdat de gemiddelde concentratie binnenin de auto kan oplopen tot tien maal de concentratie buiten.

Ook kunnen we niet verhinderen dat we nog jaren worden blootgesteld aan persistente (moeilijk afbreekbare) verbindingen uit het verleden. Voor het overgrote deel van deze verbindingen hebben we geen idee wat hun invloed is op het endocrien systeem en in welke concentraties ze toxisch zijn. Al in de 16de eeuw stelde de arts Paracelsus vast dat "het de dosis is dat het gif maakt"; m.a.w. alle stoffen zijn toxisch als de dosis maar voldoende groot is. Voor pseudo-oestrogenen is hierover (dosis-effect) heel weinig bekend. Ook is voor de meeste chemicaliën de mate van blootstelling onbekend.

Naar effecten van gecombineerde blootstelling aan meerdere stoffen is nog weinig onderzoek gedaan. Eén van de weinige dergelijke studies is uitgevoerd door een Amerikaanse onderzoekster Ana M. Soto waarin de combinatie-effecten van tien bestrijdingsmiddelen bestudeerd werden. De oestrogene werking bleek inderdaad groter, maar een versterkt (synergetisch) effect werd niet aangetoond.

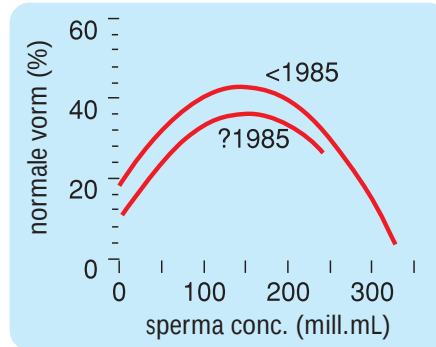
Menselijke soort in gevaar?

De beschikbare gegevens ivm. de mogelijke impact van hormoonverstorende stoffen, hebben reeds felle discussies doen ontstaan. Niet alleen bij academici maar ook bij het grote publiek heeft deze materie reeds veel stof doen opwaaien.

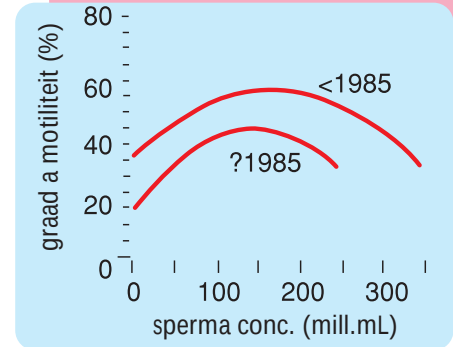
De bezorgdheid is niet onterecht. Het toedienen van het synthetisch oestrogeen diethylstilbestrol (DES) aan zwangere vrouwen ter voorkoming van spontane abortus heeft aangetoond dat foetale blootstelling aan deze medicatie resulteerde in het zeer frequent optreden van een zeldzame vaginale kanker (clear-cell adenocarcinoma) tijdens de puberteit van de dochters. Bij de mannelijke nakomelingen werden structurele afwijkingen van de voortplantingsorganen zoals hypospadie (waarbij het uiteinde van de urinebuis zich niet aan het uiteinde van de penis bevindt maar op een andere plaats), cysten op de bijbal en een verminderde spermaconcentratie en kwaliteit gerapporteerd. Deze gegevens, tezamen met de alarmerende waarnemingen bij dieren, hebben wetenschappers er toe aangezet om bepaalde trends in het voorkomen van reproductieve afwijkingen bij de mens anders te bekijken. Ofschoon er nog geen éénduidig wetenschappelijk verband is gelegd, is het duidelijk dat kleine interferenties in het broze endocriene evenwicht, vooral tijdens bepaalde fasen in het leven (o.a. embryogenese, zwangerschap en borstvoeding) een belangrijke en blijvende impact kan hebben op de gezondheid van de mens.



Wie in een museum oog in oog komt te staan met Apollo, Zeus of Dionysus, krijgt er meestal een overtuigende illustratie van de mannelijke vruchtbaarheid bij. Veel mannen van vandaag zijn misschien even goed geschapen als deze Griekse goden, maar voor hen is de link met goede vruchtbaarheid heel wat minder evident. De oorzaak vinden we in onze onmiddellijke omgeving: allerlei chemische stoffen brengen mogelijk onze hormonenhuishouding in de war.



Evolutie van het percentage spermatozoa bij 462 gezonde kandidaat-spermadonoren in de loop van de laatste decennia, uitgevoerd door het medisch centrum voor andrologie van het Universitair ziekenhuis Gent. Er is een duidelijke verschuiving waar te nemen naar een lager percentage zaadcellen met goede morfologie en motiliteit voor eenzelfde spermaconcentratie in de groep na 1985 in vergelijking met de groep voor 1985.



Mannelijke vruchtbaarheid

De kwaliteit van sperma wordt vastgesteld door bepaling van de hoeveelheid, de beweeglijkheid en de vorm van de spermacellen. Rapporten over een achteruitgang van de spermakwaliteit werden reeds gepubliceerd in de jaren '70. Aan die eerste rapporten werd weinig of geen aandacht besteed omdat men niet dacht dat het over een tijdsgebonden biologisch fenomeen ging.

In 1992 ontstond er heel wat controverse rond de publicatie van een overzichtsstudie van de Deense onderzoekers Carlsen en Skakkebaek waarin meerdere epidemiologische onderzoeken over de menselijke vruchtbaarheid zijn opgenomen, evenals verscheidene studies die recent in Europese spermacellen uitgevoerd werden. Deze meta-analyse concludeerde dat sinds de jaren '40 er een wereldwijde daling van 40% in de spermaconcentratie opgetreden was. De auteurs verzamelden 61 studies over bijna 15.000 mannen uit 23 landen. Over de interpretatie van deze resultaten bestaat er echter geen eensgezindheid.

De vraag is of die gegevens uit alle onderzoeken op dezelfde manier zijn verkregen. Zijn de mannen uit de steekproeven vergelijkbaar? Zijn het allemaal jonge mannen of zijn er ook oudere bij? Zijn de stalen op een vergelijkbare manier verkregen? Zo wordt de hoeveelheid sperma sterk beïnvloed door de tijd die verstreken is sinds de vorige zaadlozing. Zijn dezelfde telmethoden gebruikt?

Spermakwaliteit verschilt ook van land tot land. Zo ligt de gemiddelde spermaconcentratie in Kopenhagen op 40 miljoen per milliliter, in België op een kleine 60 miljoen, terwijl de Finnen met 80 tot 100 miljoen spermacellen per milliliter Europees koploper zijn. Een deel van de wetenschappelijke wereld denkt daarom dat er in de epidemiologische gegevens van Carlsen en Skakkebaek heel wat tekortkomingen zitten.

Er zijn inmiddels ook andere onderzoeken die beter onderbouwd zijn: uitgevoerd in één laboratorium, met dezelfde analysemethodologie en een geselecteerde populatie. Zo is er een onderzoek gepubliceerd in 1995, waarbij de kwantiteit en de kwaliteit van spermacellen van 1.350 Franse donoren is onderzocht over de periode van 1973 tot 1992. Hieruit blijkt dat het niet zozeer de hoeveelheid sperma is maar wel de kwaliteit die achteruitgaat. Zelfde conclusies kwamen naar voor in een Vlaamse studie uitgevoerd in 1996 aan de Gentse universiteit waarbij het sperma van 456 niet geselecteerde kandidaat donoren werd onderzocht en waarbij bleek dat niet de hoeveelheid spermatozoa was gedaald maar wel het percentage met een goede beweeglijkheid en vorm. De vraag is wel of verminderde kwaliteit leidt tot verminderde vruchtbaarheid.

Daarnaast zijn er ook onderzoeken die een stagnatie of een verhoging van de kwaliteit van het sperma vaststellen! Zo is in Finland de concentratie iets toegenomen in de periode van 1958 tot 1992 (landelijke bevolking). Hier tegenover

staat een Fins onderzoek dat wijst op een daling van de kwaliteit zoals gevonden door post mortem analyse van de teelballen bij een stadspopulatie (Helsinki).

De belangrijkste achteruitgang van de spermakwaliteit van de doorsnee bevolking in een groot deel van de wereld, en de daarmee geassocieerde mannelijke subfertiliteit, staat naar alle waarschijnlijkheid in verband met ongunstige invloeden van het milieu op de spermatogenese. Of pseudo-oestrogenen hierbij een rol spelen is echter niet duidelijk.

Teelbalkanker

Deze kanker is thans de meest voorkomende kwaadaardige tumor bij jonge mannen in de Westerse wereld. In Denemarken benadert het risico op het ontwikkelen van teelbalkanker tijdens de volledige levensduur 1%. De toename van teelbalkanker, in tegenstelling tot de verslechtering van de spermakarakteristieken, staat vast. Het vermoeden bestaat dat dit verschijnsel verband zou houden met een overmatige blootstelling aan oestrogenen, vooral tijdens de foetale periode.

Naast teelbalkanker zouden ook enkele andere afwijkingen veroorzaakt worden door blootstelling aan pseudo-oestrogenen tijdens de zwangerschap o.a. cryptorchidie, dit is het niet indalen van de teelballen uit de buik naar de balzak (bij 1 procent van al de jongetjes) en hypospadie (bij 14 op 10.000 jongetjes die geboren worden). Zekerheid als zouden deze verschijnselen te wijten zijn aan pseudo-hormonen is er niet.

Borstkanker

In de meeste landen vertoont het percentage borstkankers bij vrouwen een constante stijging. Volgens de gegevens van het Nationaal Kankerregister bedraagt het risico 7% om borstkanker te ontwikkelen voor een vrouw in België tussen 0 en 74 jaar. Dit zijn betrouwbare statistieken die door niemand meer in twijfel worden getrokken. Ook in andere landen neemt het aantal vrouwen die behandeld worden voor borstkanker toe. Voor een deel is dit te verklaren aan een betere diagnose maar er zijn ook andere oorzaken in het spel en daarover zijn de meningen verdeeld. De bekende risicofactoren zoals erfelijkheid, voeding en het tijdstip van menstruatie en menopauze verklaren maar een deel. Een andere mogelijke oorzaak is de blootstelling aan pseudo-oestrogenen.

Andere

Een aantal minder genoemde aandoeningen die in relatie gebracht worden met endocriene verstoring veroorzaakt door milieufactoren, zijn prostaatkanker en borstkanker bij de man. Een zeer recente epidemiologische studie legde ook een verband tussen een sterk verhoogd voorkomen van endometriose (soort goedaardige vorm van tumor waarbij het baarmoederslijmvlies groeit buiten de baarmoeder) bij volwassen vrouwen en blootstelling aan milieuvervuiling (dioxines) tijdens de puberteit van de vrouwen. Tijdens de laatste tien jaar zou het aantal vrouwen met deze aandoening sterk zijn gestegen, terwijl het verschijnsel vroeger relatief zeldzaam was. Mogelijke oorzaken zouden ook hier kunnen gezocht worden bij stoffen met pseudo-oestrogene werking.

Testmethodes voor endocriene verstoring

Hoe komt men te weten of bepaalde chemicaliën endocriene verstoorers zijn? Welke methodes moet men gebruiken om de effecten op de gezondheid te onderzoeken?

Antwoorden op deze vragen kunnen slechts gevonden worden door fundamenteel en toegepast onderzoek. Dit betekent laboratoriumexperimenten, observaties, studies op in het wild levende dieren, verzamelen en interpreteren van klinische gegevens en trends in de gezondheidstoestand van mensen. Door de complexiteit van het endocriene systeem is dit een lange en moeilijke weg.

Ondertussen is het belangrijk na te gaan of de producten die worden vervaardigd en die in het milieu terug te vinden zijn, endocrien versturende eigenschappen bezitten. Men ontwikkelt momenteel testen die de oestrogeeneffecten van chemicaliën aantonen, maar ook analysemethodes die androgeen effecten (nabootsen van mannelijke geslachtshormonen) of effecten op de schildklier kunnen opsporen.



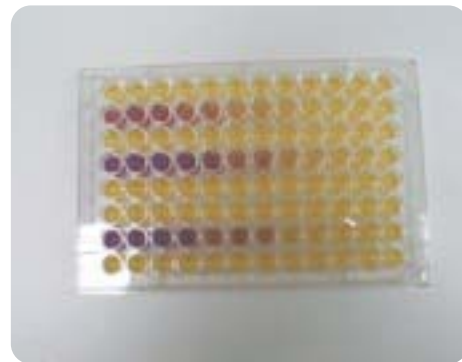
Vissen worden blootgesteld aan verschillende concentraties van een effluent van een industriële waterzuiveringsinstallatie om de lange termijn effecten te kunnen evalueren.

Toen in de jaren tachtig in het Verenigd Koninkrijk werd vastgesteld dat mannelijke vissen vrouwelijke kenmerken vertoonden, werd gezocht naar technieken om deze verstoring op te sporen. Eén van de methodes die werd ontwikkeld, is het opsporen van vitellogenine bij mannelijke vissen. Vitellogenine is een levereiwit dat nodig is voor de aanmaak van dooiermateriaal van de eitjes. In normale omstandigheden wordt dit eiwit enkel aangemaakt door vrouwelijke vissen. Wanneer mannelijke vissen echter blootgesteld worden aan oestrogenen of pseudo-oestrogenen, gaan ook zij vitellogenine aanmaken. Er werden in de loop van de laatste jaren een aantal methodes ontwikkeld om de productie van dit eiwit na te gaan bij zowel vissen (in laboratoriumomstandigheden en in de natuur) als in celsystemen (levercellen in vitro gekweekt). Deze testmethodes hebben toegelaten endocriene verstoring op te sporen bij vissen in rivieren in de buurt van industriële effluënten en afvalwaterzuiveringsinstallaties in een aantal landen.

Andere testmethodes zijn gebaseerd op gisten die genetisch werden gemanipuleerd. Hierbij werd de DNA-code voor de menselijke oestrogeenreceptor ingebracht in de gist, tezamen met een systeem dat ervoor zorgt dat er een enzym door de gist wordt aangemaakt wanneer oestrogene verbindingen aan-

wezig zijn in het groeimedium. Dit enzym zorgt dan voor een kleuromslag (dosis-afhankelijk) in het medium. Met deze technieken kan zowel de oestrogene als anti-oestrogene activiteit van componenten worden aangetoond.

Nog een andere methode is gebaseerd op de oestrogeen gevoelige groei van borstkankercellen. Zo is er de in vitro test op de cultuur van borstkankercellen van menselijke oorsprong (MCF7-cellen). Deze cellen vermenigvuldigen zich



Resultaat van een gisttest.

wanneer ze in een oestrogeen milieu geplaatst worden. De test is gevoelig gebleken voor een tamelijk breed gamma pseudo-hormonen. Een nadeel is dat het hier gaat om "een model" van de werkelijkheid, nl. een celweek. De resultaten zijn niet zomaar eenvoudig te vertalen naar het complex menselijk lichaam. Hetzelfde geldt voor een andere test in vivo waarbij men gebruik maakt van vrouwelijke ratten waarbij de eierstokken zijn verwijderd zodat ze zelf geen oestradiol kunnen produceren. Het oestrogeeneffect van een stof wordt bij deze experimenten geëvalueerd a.d.h.v. de mate waarin deze stof in staat is om de baarmoeder van deze rat aan te zetten tot celdeling (stijging gewicht baarmoeder). Dat de resultaten niet "zomaar" naar de mens geëxtrapoleerd kunnen worden is te wijten aan het feit dat een rat een korte levensduur heeft (vijf generaties in twee jaar) en dat de mens daarentegen een zeer lange generatietijd en zwangerschapsperiode heeft. De grootste omzichtigheid is dus geboden bij extrapolatie en interpretatie van de resultaten van dergelijke testen naar mensen toe.

Chemicaliën die met bovenstaande testsystemen een endocrien verstrend effect blijken te hebben zullen dan verder moeten onderzocht worden op testorganismen met methodes waarbij meerdere generaties kunnen gevolgd worden.

Hoe het probleem aanpakken?

Hoewel er dus verschillende testen voorhanden zijn, is er internationaal geen consensus omtrent de methodes die aangewend dienen te worden voor de evaluatie van de endocrien versturende werking van chemicaliën. Verschillende factoren zoals de complexiteit van de endocriene werking, de mogelijke effecten over verschillende generaties heen,



en de verschillen in gevoeligheid tussen de verschillende species, illustreren de moeilijkheid.

Algemeen wordt verwacht dat de eerste gestandaardiseerde methodes er zijn binnen de twee jaar. In de toekomst zullen ze zeker worden toegevoegd aan de bestaande, erkende (eco-) toxicologische testen. Door het groot aantal te onderzoeken producten heeft men ook nood aan snelle en eenvoudige methodes (screening).

Diverse internationale workshops werden georganiseerd waarbij wetenschappelijke experts, samen met vertegenwoordigers van overheden en industrie hun visie op deze problematiek alsook de meest dringende onderzoeks-noden formuleerden. Deze discussies zijn momenteel nog steeds aan de gang. De milieu-administratie van de VS is voorlopig het verst gevorderd in het formuleren van een mogelijke teststrategie om de werkelijke bedreiging voor mens en milieu te evalueren (ideaal gezien zouden er 87.000 chemicaliën getest dienen te worden).

Omgaan met risico's en onzekerheden

Hoe moet de samenleving omgaan met deze informatie? Ook daarover zijn de meningen verdeeld. Diegenen die het "voorzorgsprincipe" ondersteunen willen

elk synthetisch pseudo-hormoon bannen uit het milieu. Zij vertrekken dus van het principe dat voorkomen beter is dan genezen. Een van hun argumenten is dat het hier gaat om stoffen die zich ophopen in het milieu, nl. in het vetweefsel van mensen en dieren. Verder betreft het stoffen die in relatief kleine hoeveelheden reeds werkzaam zijn. Bovendien zijn er de mogelijke combinatie-effecten van verschillende stoffen.

Anderen staan achter het "niet-bewezen principe". Zij verwachten dat effecten van blootstelling aan scheikundige stoffen met een hormoonversturende werking zeer gering zijn, zeker in vergelijking met de blootstelling aan natuurlijke oestrogenen die uitgescheiden worden door mens en dier, naast oestrogenen die via medicijnen en plantaardige voeding in het milieu terecht komen. Zij vrezen dat bij een verbod op alle verdachte stoffen de samenleving knarsend tot stilstand zal komen.

De meesten zullen zich tussen deze twee uitersten bevinden. De oestrogeenhypothese is tot nu toe slechts in zeer beperkte mate wetenschappelijk onderbouwd maar dit impliceert niet automatisch dat de problematiek niet bestaat. Dus meer onderzoek is nodig. Om de juiste antwoorden te vinden zullen naast dierexperimenten ook grote groepen van mensen moeten gevolgd worden vanaf de bevruchting tot volwassenheid en misschien wel tot in de volgende generatie.

Anderzijds moeten we alert blijven hoe we omgaan met risico's en welke proporties we ze laten aannemen. Zoals John Graham van het Harvard Center for Risk Analysis samenvatte: "Het is een schande dat moeders zich zorgen maken over mogelijke toxische stoffen terwijl hun kinderen niet-gevaccineerd en zonder fietshelmen de straat oprennen..."

Een feit is dat de consument blijft zitten met de vraag of hij zich al dan niet zorgen moet maken over de lucht die hij inademt, het voedsel dat hij eet, het water dat hij drinkt en de plastics die hij gebruikt.

Is de wereld nu in gevaar?

Zeer veel vragen blijven momenteel onbeantwoord. Hoeveel scheikundige verbindingen kunnen het endocriene systeem verstoren? Welke dosissen resulteren in effecten? Hebben ze een grotere impact wanneer de testorganismen worden blootgesteld tijdens de embryonale ontwikkeling? Welke rol spelen leeftijd,

werkomgeving, voeding, genetische factoren en duur van de contaminatie? Wat is het effect van meerdere chemische verbindingen tezamen? Is het effect van één stof in een grote dosis hetzelfde als de som van vele kleine dosissen of van vele kleine besmettingen met verschillende chemicaliën? Bestaat er synergisme (de som is groter dan de delen)? Maken hormoonverstoorders organismen gevoeliger voor andere chemicaliën? Welke impact hebben ze op latere generaties?

Eigenlijk weten we nog zo weinig over endocrien versturende stoffen dat simpele uitspraken niet mogelijk zijn. Wel stelt men vast dat bij hoge concentraties aan chemicaliën met hormoonversturende werking, er waarneembare effecten op de gezondheid en de vruchtbaarheid van dieren optreden. Niemand weet op dit moment wat de lange termijn-effecten zullen zijn van een langdurige blootstelling aan lage concentraties. Of wat de effecten op de mens zullen zijn. Een feit is dat toxiciteitstesten van chemische verbindingen niet enkel rekening dienen te houden met risico's op kanker maar ook met de lange termijn-effecten op vruchtbaarheid en ontwikkeling. Het probleem blijft dat we nu nog niet weten hoe we dit moeten meten en evalueren. En als we in staat zijn om de effecten eenduidig vast te stellen in cellculturen of bij dieren, kunnen we die resultaten dan zomaar extrapoleren naar de mens?

Is de menselijke soort in gevaar of niet? Het vinden van het antwoord in deze zeer complexe materie (met ecologische, economische en politieke consequenties) is zeker geen gemakkelijke opdracht.

Een referentielijst wordt u op aanvraag toegestuurd. Enkele interessante internetsites met diverse standpunten over endocrine disruptors :

<<http://www.fcanada/hormone-disruptors/>>www.fcanada/hormone-disruptors/

<<http://www.nationalacademies.org>>www.nationalacademies.org.

<<http://www.tmc.tulane.edu/ECME/eehome/basics/>>www.tmc.tulane.edu/ECME/eehome/basics/

<<http://www.cefic.be/lri/emsg>>www.cefic.be/lri/emsg