

Journal für

# Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik  
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



**Die Xenobiotika-Exposition stellt ein zu wenig  
beachtetes Risiko der Embryonalentwicklung vor der  
Implantation dar**

Fischer B, Navarrete Santos A, Ramin N, Schmidt T  
*J. Reproduktionsmed. Endokrinol* 2008; 5 (1), 4-9

[www.kup.at/repromedizin](http://www.kup.at/repromedizin)

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz



ENDO FERTI FORUM

ENDOKRINOLOGIE & FERTILITÄT  
FÜR KLINIK & PRAXIS

20.-21. März 2026

Universitätsmedizin Mainz

## Einladung zu unserer wissenschaftlichen Veranstaltung Endo-Ferti-Forum

Brücke(n) zwischen Unikliniken und Praxen an Rhein und Main(z)

– die aus dem bisherigen Format „Ferti Forum“ ab 2026 hervorgeht –



Freuen Sie sich auf spannende Vorträge und den lebendigen Austausch mit Kolleg:innen und Expert:innen aus Klinik und Praxis. Freitagabend laden wir Sie herzlich zu einem entspannten Empfang ein – eine perfekte Gelegenheit, Kontakte zu knüpfen und den Tag genussvoll ausklingen zu lassen.

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Professorin Annette Hasenburg, Dr. Susanne Theis, Universitätsmedizin Mainz, Sanitätsrat Dr. Werner Harlfinger, BVF Rheinland-Pfalz Dr. Rüdiger Gaase, BVF Hessen Dr. Klaus J. Doubek

Schirmherrschaften: Prof. Nicole Sänger, Uniklinik Bonn, Prof. Jan-Steffen Krüssel, Uniklinik Düsseldorf, Dr. Annette Bachmann, Uniklinik Frankfurt am Main, Prof. Christine Skala, Uniklinik Köln

Weitere Informationen  
& Anmeldung unter



# Die Xenobiotika-Exposition stellt ein zu wenig beachtetes Risiko der Embryonalentwicklung vor der Implantation dar

B. Fischer\*, A. Navarrete Santos, N. Ramin, T. Schmidt

Xenobiotika sind Umweltkontaminanten mit toxischen und/oder endokrinen Wirkungen. Sie umfassen eine große Gruppe von Stoffen, die sich in ihrer chemischen Natur, toxikologischen Wirkung und effektiven Dosis unterscheiden. Sie können die Gesundheit schädigen, also auch die Fortpflanzung (Reproduktionstoxizität) und die Entwicklung von Embryonen (Embryotoxizität). Gesicherte Aussagen zur Schädigung von Präimplantationsembryonen durch Xenobiotika in umweltrelevanten Konzentrationen liegen nicht vor. Dies ist mehreren Faktoren geschuldet: Art und Ausmaß der induzierten toxischen oder entwicklungsverändernden Wirkungen, das kritische Zeitfenster für die Exposition und Zielgewebkonzentrationen sind für fast alle der (vielen) in Frage kommenden Xenobiotika nicht bekannt. Gerade die beiden letzten Punkte, Expositionszeit und Konzentration, erfordern dringlich eine Abklärung. Dabei kommt erschwerend hinzu, dass die Xenobiotikakonzentrationen in einfach zu gewinnenden Körperflüssigkeiten, wie Blut oder Urin, häufig nicht die Zielgewebkonzentrationen in Eileiter und Uterus repräsentieren. Ein zunehmend in den Mittelpunkt wissenschaftlicher Untersuchungen tretender Angriffspunkt für Xenobiotika ist der Stoffwechsel von Präimplantationsembryonen. Viele von adulten Zellen bekannte Stoffwechselwege sind bereits in dieser frühen Entwicklungsphase im Embryo aktiv. Dies betrifft alle elementaren Stoffwechselprozesse, so auch den Energie- und Fettsäurestoffwechsel. Eine Störung hat z. T. deletäre Folgen für die weitere Embryonal- und Fötalentwicklung. Mittlerweile liegen experimentell gesicherte Belege dafür vor, dass pränatal erfolgte Fehlsteuerungen von Stoffwechselwegen langfristige Gesundheitsschäden verursachen können („metabolic programming/imprinting“). Daraus ergibt sich zwingend, dass ein besonderes Augenmerk der Embryotoxikologie auf Präimplantationsembryonen zu richten ist, auch deshalb, weil während und nach der Blastozystenbildung elementare Weichenstellungen für die weitere Ontogenese erfolgen.

**Schlüsselwörter:** Xenobiotika, Umweltkontaminanten, Präimplantationsembryonen, Blastozysten, Embryotoxikologie, Zielgewebkonzentrationen, embryonaler Stoffwechsel, metabolisches Imprinting

**Xenobiotics and Preimplantation Embryo Development.** Environmental contaminants with toxic and/or endocrine effects are called xenobiotics. They are a heterogeneous group of compounds with different chemical structures, toxicological effects and effective concentration levels. Xenobiotics can impair reproduction (reproductive toxicity) and embryo development (embryo toxicity). Experimental evidence for damage of preimplantation embryos by xenobiotics in environmentally relevant concentrations (real life exposure) is sparse. Neither mechanisms of action and extent of induced embryo toxicity or retardation in development nor tissue target concentrations and critical windows of exposure are known for most xenobiotics. Assessment of tissue target concentrations in the oviduct and uterus is impeded by the low or non-existent correlation between concentrations in the genital tract and in blood or urine. There is increasing evidence that xenobiotics alter vital metabolic pathways in embryos as early as in preimplantation embryos. Energy and lipid metabolism seem to be one of the primary targets with deleterious effects for further embryo and foetal development. Also long term implications on health later in life have recently been described, termed prenatal metabolic programming. Thus, embryotoxicological studies have to put a focal emphasis on preimplantation embryos as perturbation of blastocyst formation, differentiation and development have a long lasting impact on further ontogenesis and health. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2008; 5 (1): 4–9.

**Key words:** xenobiotics, preimplantation embryo, blastocyst, embryo toxicology, critical window of exposure, tissue target concentration, embryo metabolism, metabolic programming

Umweltkontaminanten mit toxischen und/oder endokrinen Wirkungen (Xenobiotika) können alle Phasen der Fortpflanzung beeinträchtigen: Transformation und Sekretion der Eileiter- und Uteruschleimhaut, Gametogenese, Befruchtung, Furchung, Embryonal- und Fetalentwicklung, Geschlechtsdifferenzierung und das Endokrinium,

das von Pubertät über Zyklizität, Ovulation bis hin zum Menopauseneintritt wichtige Fortpflanzungsprozesse steuert. Die Fülle an möglichen Symptomen bzw. toxikologischen Endpunkten erschwert reproduktions- und embryotoxikologische Aussagen über Xenobiotika. Die Komplexität dieses Problems wird dadurch noch größer, dass Xenobiotika von ihrer chemischen Natur, toxikologischen Wirkung und effektiven Dosis höchst unterschiedlich sind. Sie haben verschiedene physikalische, chemische und/oder endokrine Eigenschaften. Grob unterscheiden wir Pestizide (Sammel-

begriff für Fungizide, Herbizide, Insektizide), die vor allem in der Landwirtschaft eingesetzt werden und zu denen beispielsweise DDT,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -Hexachlorcyclohexan (HCH), Organophosphate wie Parathion oder Dieldrin zählen, von Industriechemikalien wie polychlorierte Biphenyle (PCB), polybromierte Diphenylether (PBDE), Dioxine, polychlorierte Dibenzofurane (PCDF), Alkylphenole, Bisphenole und Phthalatester. Von den PCB sind 209 Kongenere bekannt. Es gibt 135 PCDF und 75 Kongenere von den chlorierten Dibenzodioxinen, von denen das TCDD das toxischste ist. Diese Fülle an Mitglie-

\* Gewidmet meinem verehrten Lehrer und Freund, Professor Henning M. Beier, dem langjährigen Direktor des Instituts für Anatomie, Lehrstuhl für Anatomie und Reproduktionsbiologie, der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen, Ehrenmitglied der DGRM.

Eingegangen: 17.01.2008; akzeptiert nach Revision: 30.01.2008.

Aus dem Institut für Anatomie und Zellbiologie, Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. med. Dr. agr. Bernd Fischer, Institut für Anatomie und Zellbiologie, Lehrstuhl für Anatomie und Reproduktionsbiologie, Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, D-06097 Halle (Saale), E-Mail: bernd.fischer@medizin.uni-halle.de

dern kennen wir auch von den Pestiziden, Phthalatestern und Schwermetallen. Bei Industriekontaminanten fällt der Trend zu kürzeren Halbwertszeiten auf.

Besondere Beachtung erfordern Xenobiotika, die anti-/östrogene und/oder anti-/androgene Wirkungen entfalten. Die Gesundheit, insbesondere die reproduktive Gesundheit („reproductive health“) ist durch sie gleich zweifach bedroht: prä- (Geschlechtsdifferenzierung) und postnatal [1, 2]. Auch den diffizilen embryo-maternalen Interaktionen in der Frühschwangerschaft, die hormonell eng kontrolliert und störanfällig sind, kommt hier eine besondere Bedeutung zu.

Dauer, Dosis und Art einer Xenobiotika-Exposition sind höchst unterschiedlich. Die sogenannte „real world“-Belastung ist meist eine langfristig chronische Belastung mit einem Gemisch verschiedener Xenobiotika jeweils in niedriger Dosis. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, haben sich mittlerweile Ausdrücke wie „summary phthalate score“ oder „total estrogenic load“ bei Umweltkontaminanten mit östrogenartiger Wirkung eingebürgert. Neben der Frage nach möglichen additiven Wirkungen innerhalb eines Xenobiotika-Gemisches stellt sich die Frage, ob die Ausgangssubstanzen oder Metaboliten embryo- bzw. reproduktionstoxisch(er) sind. Aber weder (häufig kontrovers diskutierte) Zweifel an der Übertragbarkeit von Tiermodellen oder In-vitro-Daten auf die In-vivo-Risiken noch die Suche nach geeigneten Biomarkern und toxikologischen Endpunkten kann uns trotz der gerade geschilderten Komplexität von der Aufgabe entbinden, die (1) „real world“-Belastung an Xenobiotika in (2) den relevanten Kompartimenten (sog. „target tissue concentration“) während (3) besonders sensibler Entwicklungs- und damit Expositionszeiten („critical windows of exposure“) zu untersuchen.

### **Gestörte Fruchtbarkeit und Lebensumstände (Lifestyle-Faktoren)**

Bevor die Frage der Zielgewebskonzentrationen und der Störung der frühen Embryonalentwicklung durch

Xenobiotika näher betrachtet wird, soll eine kürzlich publizierte Literaturrecherche zitiert werden, deren Ziel es war, Beziehungen zwischen gestörter Fruchtbarkeit und Lifestyle-Faktoren aufzudecken und zu analysieren [3]. Die Autoren sehen eine schlüssige Evidenz für eine reduzierte Fruchtbarkeit bei 3 Lifestyle-Faktoren: Alter, Rauchen, Gewicht. Mögliche Effekte könnten psychologischer Stress, der Verzehr von Koffein und Alkohol und Umweltkontaminanten haben. Diese Literaturstudie, die Veröffentlichungen auswertete, die z. T. über 100.000 Probanden und Probandinnen enthielten, verweist auf die aufgrund der Komplexität auch zu erwartenden uneinheitlichen Aussagen von Studien, die die Reproduktionstoxizität von Xenobiotika untersucht haben. Sie kommt zu dem Schluss, dass es Hinweise auf solche Effekte für einige Umweltkontaminanten gibt, dass aber insgesamt die Datenlage derzeit kein sicheres Resümee zulässt. Angesichts dieser Sachlage sollte eine jeweils individuelle Beratung von Kinderwunschpatienten erfolgen, bei der auch die berufliche oder alltägliche Exposition gegenüber potentiell reproduktionstoxischen Stoffen anamnestisch berücksichtigt werden muss.

### **Kritisches Zeitfenster für eine Xenobiotika-Exposition**

Gibt es einen kritischen Zeitpunkt für eine Exposition mit Xenobiotika für die frühe Embryonalentwicklung? Studien der Arbeitsgruppe um Arbuckle bejahen dies. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine 4-monatige Periode, beginnend 3 Monate vor der Konzeption, als besonders kritisch angesehen werden muss. Sie fanden in ihren Studien, in denen die Exposition mit Pestiziden untersucht wurde, ein 20–40 % höheres Risiko, wenn in dieser Zeit Frauen mit gewissen Pestiziden in Kontakt gekommen waren [4]. In einer Folgearbeit [5] betonten sie, dass dabei auch eine Exposition des Vaters beachtet und stärker als bisher in die Risikoabwägung einbezogen werden muss.

### **Zielgewebskonzentration**

Für die Risikobewertung für den Präimplantationsembryo ist entschei-

dend, ob die Xenobiotika die reproduktionsrelevanten Organe und Sekrete vor und bei der Konzeption und Implantation erreichen. Die Zielgewebskonzentrationen („target tissue concentrations“) der Ausgangssubstanzen und Metaboliten von potenziell embryotoxischen Substanzen sind größtenteils unbekannt. Es stellen sich deshalb 2 Fragen: Erreichen diese Substanzen Eileiter und Uterus in schädigenden Konzentrationen? Lassen die relativ einfach möglichen Untersuchungen in Blut, Urin und/oder bestimmten Geweben Aussagen über diese Zielgewebskonzentration zu?

Bekannt ist, dass sich beispielsweise bei Schafen, die auf mit Klärschlamm gedüngten Flächen grasen, bestimmte PCB-Kongenere und Phthalate in fötalem Gewebe stärker als in mütterlichem Gewebe anreichern [6]. Bezüglich PCBs haben wir in einer der früheren Studien nachweisen können, dass sie nach oraler Applikation niedriger Dosen eines PCB-Gemisches über 3–4 Monate in Blastozysten und in der Spülflüssigkeit aus implantationsbereiten Uteri nachweisbar sind [7]. In einer retrospektiven Analyse fanden Köller und Koautoren [8] ein spezifisches PCB-Muster im Serum und Endometrium, konnten aber keine deutlichen Unterschiede zwischen Frauen, die bereits geboren hatten, und Kinderwunsch-Patientinnen finden. Wichtige Unterschiede bestehen zwischen einem graviden und nicht-gravidem Uterus, wie Untersuchungen am Kaninchen, die vor über 30 Jahren durchgeführt wurden, belegen (Tab. 1). Nikotin reichert sich, bezogen auf die Plasmakonzentrationen, um den Faktor 1,8 im Uterussekret bei nicht-gravidem Kaninchen an, jedoch um den Faktor 11 bei gravidem Kaninchen. Eine vergleichbar hohe Anreicherung fand sich zwar in Blastozysten, die aus diesen Uteri gewonnen wurde, nicht; die Nikotinanreicherung war jedoch um den Faktor 2 erhöht. Ein Abbauprodukt des Nikotins, das Kotinin, war in deutlich geringerer Konzentration als die Muttersubstanz in den Blastozysten nachweisbar (Tab. 1).

Aber selbst „Blastozyste“ und „Gravidität“ bedürfen noch einer weiteren Detailanalyse. Ist das Zielgewe-

be der Embryoblast (der „embryo proper“), ermöglichen vermutlich erst Xenobiotika-Konzentrationen in der Blastozystenhöhlenflüssigkeit relevante Aussagen, da der Trophoblast-Zellverband die Passage von Stoffen aus dem Uterus in die unmittelbare Umgebung des Embryoblasten verändern kann. Bezüglich der Gravidität sind kürzlich publizierte Studien von Hugentobler und Koautoren [12, 13] zu beachten. Sie haben die Konzentrationen von Energiesubstraten (Glukose, Laktat, Pyruvat), Aminosäuren und Ionen in Eileiter- und Uterusflüssigkeit und im Blutplasma beim Rind in verschiedenen Graviditätsstadien untersucht. Als Resümee dieser Studien zeigt sich, dass (1) die Konzentrationen während der verschiedenen Graviditätstage und (2) zwischen Eileiter und Uterus deutlich variieren, also in jedem Organ individuell gemessen werden müssen, um eine Aussage über die Zielgewebkonzentration vornehmen zu können. Ferner ließen (3) die Blutplasmawerte bei fast keinem der untersuchten Stoffe einen Rückschluß auf die Konzentrationen in Eileiter und Uterus zu. Will man eine allgemeingültige Aussage zu Zielgewebkonzentrationen treffen, dann die, dass von den meisten Xenobiotika keine Zielgewebkonzentrationen bekannt sind und dass Blut-/Urinwerte wichtige Warnhinweise sind, aber für eine Dosis-Wirkungs-Beziehung vor Ort und für eine Risikobewertung (während der Furchungsphase im Eileiter, für Blastozysten im Uterus) nicht ausreichen. Longitudinale und Querschnittsstudien [14] und insbesondere Kohorten- (Mutter-Kind-) und

Nachbeobachtungsstudien sind nötig.

### Störung der frühen Embryonalentwicklung durch Umweltkontaminanten

Aus der Fülle der Xenobiotika wurden die embryotoxischen Wirkungen der polychlorierten Biphenyle (PCB) bisher recht gut untersucht. Hintergrund dafür war die Erkenntnis, dass PCB Präimplantationsembryonen *in utero* erreichen und in adulten Zellen die Genexpression und wichtige zelluläre Prozesse (Kalzium<sup>2+</sup>-Homöostase, Zellmembranfunktion, vitale Signaltransduktionsabläufe) beeinflussen. Aufgrund von Studien im Kaninchen, bei denen koplanae Kongenere die Blastozystenentwicklung stärker schädigten als nicht-koplanae PCB [15], rückte der Arylhydrocarbon-Rezeptor (Ah-Rezeptor), an den nur die koplanae Kongenere binden, in den Mittelpunkt weiterführender Studien. Der Ah-Rezeptor ist ein evolutionär alter Rezeptor, der mit ARNT dimerisiert als Ligand-aktiver Transkriptionsfaktor wirkt und dessen Zielgene ein „xenobiotic response element“ (XRE) in ihren Promotoren aufweisen. Er ist ein sog. „orphan“-Rezeptor, d. h. wichtige endogene Liganden wurden bisher nicht gefunden. Als physiologische Liganden binden Tryptophanabkömmlinge, wie Indirubin, Indigo oder Prostaglandine, an den Ah-R. Toxikologisch wichtig sind jedoch seine unphysiologischen exogenen Liganden, wie die koplanae PCB, das Dioxin TCDD oder polybromierte Diphenylether und Benzo-

pyrene. Der Ah-/ARNT-Komplex wird bereits während der Eizellreifung im Ovar von Oozyten und Kumluszellen exprimiert [16, 17]. Die bei Blastozysten induzierten Gene unterschieden sich nach einer Exposition mit koplanae und nicht-koplanae PCB nicht wesentlich [18]. Da die Ah-Rezeptor-Expression streng stadienspezifisch erfolgt und im Embryoblasten erst kurz vor der Implantation nachweisbar ist [19], untersuchten wir die zelllinienspezifische Genexpression durch koplanae und nicht-koplanae PCB. Auch hier ist festzustellen, dass sich die Genexpressionsveränderungen im Embryoblast und Trophoblast zwischen den beiden Kongenergruppen nicht merklich unterscheiden, also AhR-abhängige und unabhängige Mechanismen in Blastozysten wirken [20].

Was haben die PCB-Expositionstudien gezeigt? PCB verändert in umweltrelevanten Konzentrationen die Genexpression von Präimplantationsembryonen. Die veränderte Expression ist abhängig von der PCB-Konzentration, stadien- und zelllinienspezifisch und betrifft entwicklungsrelevante Gene, ein Befund, der angesichts der vielfältigen Wirkungen von PCB zur Vorsicht mahnt. Dass sich der AhR-Signalweg bisher nicht, wie aufgrund der Vorbefunde zu erwarten gewesen wäre, als plausibles mechanistisches embryotoxisches Modell erwies, zeigt, dass während der Embryonalentwicklung auch andere Mechanismen als aus der Toxikologie adulter Zellen/Gewebe bekannte und gut beschriebene Schädigungswege in die Über-

**Tabelle 1:** Übertritt von maternal applizierten radioaktiv markierten Pharmaka in Uterussekret und Blastozysten beim Kaninchen (relative Radioaktivität [Plasma = 1] 6 Stunden nach Applikation)

	Uterussekret	Blastozyste
Nicht-gravide Kaninchen (n = 6) [9]		
<sup>14</sup> C-Barbital	1,2	
<sup>3</sup> H-Nikotin	1,8	
Gravide Kaninchen (Tag 6 p. c.; n = 3) [9]		
<sup>14</sup> C-Barbital	1	1,5
<sup>3</sup> H-Nikotin	11	2
<sup>3</sup> H-Nikotin [10]	5–11	
5 und 6 Tage alte Kaninchenblastozysten (jeweils n = 6) [11]		
<sup>14</sup> C-Barbital		1
<sup>3</sup> H-Nikotin		1,7
<sup>3</sup> H-Nikotin		0,5

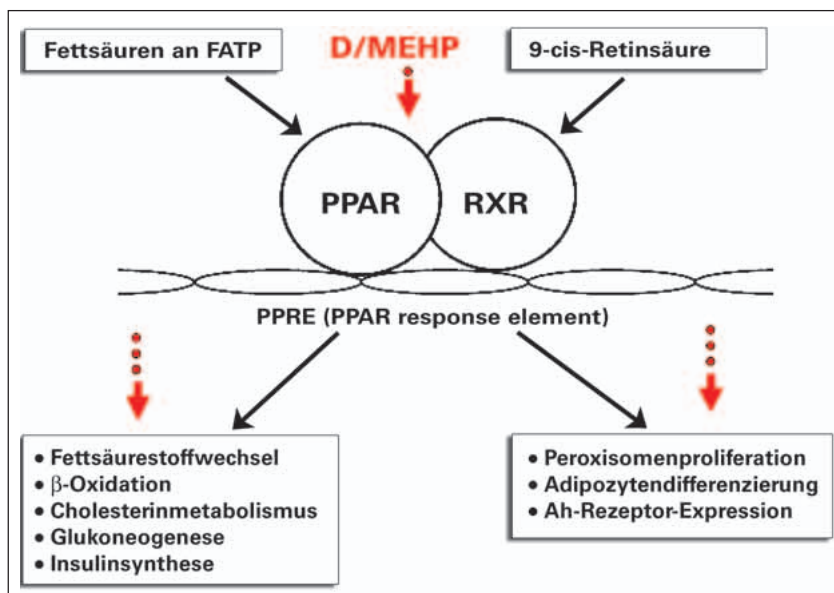
**Tabelle 2:** Aktive Stoffwechselwege in Präimplantationsembryonen verschiedener Säugetierspezies

Pentosephosphatzyklus	Kaninchen [21], Maus [22–25], Schaf [26], Schwein [27]
Glykolyse (aerob)	Kaninchen [21], Maus [22, 28–30]
Glykolyse (anaerob, Laktatbildung)	Kaninchen [31], Maus [23, 30, 32]
Citratzyklus	Maus [27], Kaninchen [21]
Proteinsynthese	Maus [33], Ratte [34], Kaninchen [35]
Proteinkatabolismus	Maus [36]
Aminosäuremetabolismus	Maus [37, 38], Rind [30], Schaf [39]
Triglyzeridkatabolismus	Schwein [40]
Triglyzeridsynthese	Mensch [41, 42]
Fettsäuresynthese	Mensch [41, 42]
Cholesterinsynthese	Goldhamster [43], Kaninchen [44], Meerschweinchen [45], Mensch [46], Ratte [47], Schaf [48]

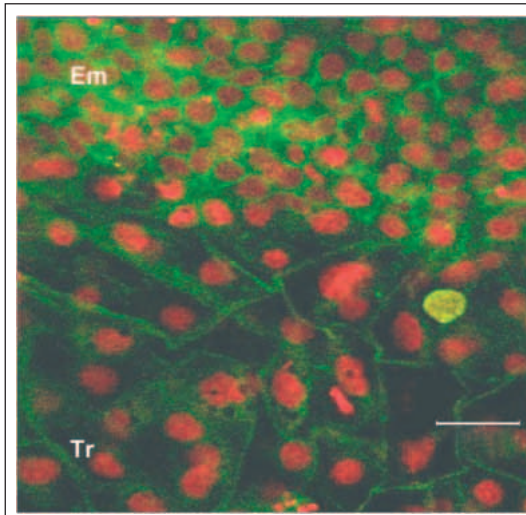
legungen zur Embryotoxizität von Xenobiotika einbezogen werden müssen.

## Der embryonale Stoffwechsel als Ziel von Xenobiotika

Xenobiotika können alle Stoffwechselwege im Embryo (Tab. 2) direkt oder indirekt verändern. Gut beschrieben ist der Einfluss auf den Glukosestoffwechsel. So vermindert beispielsweise TCDD auf eine bisher nicht bekannte Weise die Glukoseaufnahme in embryonalen Zellen. Tonack und Koautoren [49] konnten zeigen, dass die Anordnung von Glukosetransportermolekülen (GLUT) in der Zellmembran durch TCDD gestört wird. Da TCDD ein Ligand des Ah-Rezeptors ist, ist die Aktivierung dieses Kernrezeptors vermutlich an der Fehlregulation beteiligt [49]. Relativ neu beschriebene Zielmoleküle für Xenobiotika sind die Peroxisomproliferator-aktivierten Rezeptoren  $\alpha$  und  $\gamma$  (Peroxisomproliferatoren, PPAR- $\alpha$ , - $\gamma$ ). Sie dimerisieren mit 9-cis-Retinsäure und bilden einen Transkriptionsfaktor, der auf verschiedene vitale Stoffwechselwege Einfluss nimmt, wie Fettsäurestoffwechsel, Cholesterin-Metabolismus und Energiestoffwechsel. Aber auch die Peroxisomenproliferation und Adipozytendifferenzierung oder die Expression des Ah-Rezeptors [50, 51] werden durch PPAR- $\alpha$  und - $\gamma$  verändert (Abb. 1). Wenn man bedenkt, dass die meisten der genannten Stoffwechselwege bereits in der Blastozyste nachgewiesen und aktiv sind, wird die potentielle Gefährdung der embryonalen Frühentwicklung durch diese Xenobiotika deutlich. Dazu ein Beispiel: Blastozysten von Kaninchen und Maus exprimieren sowohl die Adipokine (Fettgewebshormone) Leptin und Adiponektin und ihre Rezeptoren als auch PPAR- $\alpha$  und - $\gamma$  sowie Fettsäuretransporter (FATP1-6) [52], die die klassischen Liganden des PPAR-RXR-Dimers sind. Eine Stimulation dieses Transkriptionskomplexes durch ein Xenobiotikum wie das Diethylhexylphthalat (DEHP), einer ubiquitären Umweltkontaminante [53], führt zu einer Expressionsverstärkung von PPAR- $\gamma$  [52], einem von adulten Zellen bereits bekannten positiven Feedbackmechanismus. Die denkbaren Auswirkungen dieser „Fehlaktivierung“ können alle genannten Stoff-



**Abbildung 1:** Wirkmechanismen von Peroxisomproliferator-aktivierten Rezeptoren (PPAR) und mögliche Störungen durch Phthalate (DEHP, Diethylhexylphthalat; MEHP, Monoethylhexylphthalat; RXR, Retinsäure X-Rezeptor)



**Abbildung 2:** Nachweis des Insulinrezeptors in einer 6 Tage alten Kaninchenblastozyste. Der Insulinrezeptor kommt in Embryoblastzellen (Em) und, vorwiegend, Trophoblastzellen (Tr) vor. Da Embryoblastzellen kleiner und daher zahlreicher als der angrenzende Trophoblast auf der Abbildung zu sehen sind, zeigt der Bildausschnitt diese Rezeptorverteilung nicht. Der Insulinrezeptor ist meist in der Membran lokalisiert, liegt jedoch teilweise auch zytoplasmatisch. „Whole mount“-Immunhistochemie mit Fluoreszenz-markiertem Sekundärantikörper (grün) und Kernfärbung durch 7-AAD (rot). Maßstab = 40  $\mu$ m. Nachdruck mit Genehmigung aus [63]. © 2008, The Endocrine Society.

wechselwege betreffen und so die Embryonalentwicklung fehlerhaft (Abb. 1). Auch Störungen des Adipokinsystems mit nachfolgenden Fruchtbarkeits- und Stoffwechselstörungen (Adipositas) [54] sind denkbar.

Besondere Beachtung muss die Frage finden, ob durch Veränderungen von Stoffwechselwegen während der Embryonalperiode langfristige Weichenstellungen erfolgen [55–59]. Epigenetische Veränderungen durch pränatal einwirkende exogene Faktoren („metabolic programming“) sind experimentell belegt [60–62] und wären ein plausibler Wirkmechanismus für Pathologien, die postnatal, zum Teil erst im höheren Alter, manifest werden. Die „Fristigkeit“ reproduktionstoxischer Effekte ist diesbezüglich noch unbekanntes Terrain.

## Zelllinienspezifischer Stoffwechsel in Blastozysten

Neben toxischen Einflussnahmen sind entwicklungsverändernde Wirkungen von Xenobiotika sehr wahrscheinlich. Die Rezeptoren von wichtigen Stoffwechselwegen, beispielsweise der Insulin- und IGF1-Rezeptor, werden bei Blastozysten des Kaninchens zelllinienspezifisch exprimiert [63]. In Abbildung 2 sind Vorkommen und Lokalisation des Insulinrezeptors bei einer Kaninchenblastozyste exemplarisch gezeigt. Spezifische Wirkungen durch Substrat- und/oder Hormonüberschüssen/-mängel auf Implantation und Plazentation (als Trophoblastfunktion) oder Differenzierung, Gastrulation und weitere Embryonalentwicklung (über den Embryoblasten/

die innere Zellmasse) sind möglich, ja sogar wahrscheinlich. Dass sich die Signaltransduktion zwischen den Zelllinien unterscheidet, konnten wir am Beispiel des Insulinrezeptors zeigen. Insulin hemmt das Schlüsselenzym der Glukoneogenese, die Phosphoenolpyruvatdecarboxykinase (PEPCK). Werden Kaninchenblastozysten *in vitro* mit Insulin oder IGF1 behandelt, wird die PEPCK-Transkription durch Insulin und im Trophoblasten, in dem deutlich mehr Insulin- als IGF1-Rezeptoren vorkommen, vermindert. Die IGF-Familie ist bekannt für ihre Wachstumsregulation. Über den zellspezifischen Rezeptorbesatz mit seiner nachfolgenden Signalweiterleitung können Schwangerschaftspathologien, beispielsweise bei Diabetikerinnen [64], eine Erklärung finden.

### Die Frühschwangerschaft als äußerst sensible und vulnerable Phase der Ontogenese – eine Warnung vor einfachen Lösungen

Häufig wird der öffentlichen Besorgnis über durch Xenobiotika hervorgerufene gesundheitliche Schäden und Subfertilität dadurch entgegengetreten, dass die Befürchtungen als angstbeladen und emotional gesteuert bezeichnet werden. Für die meisten Xenobiotika fehlen derzeit Experimentaldaten, um die Befürchtungen zu bestätigen oder zu entkräften. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass Stoffe, die in der unmittelbaren Umgebung der Blastozyste, also im Eileiter- und Uterussekret und im Endometrium, vorkommen, Auswirkungen auf Embryonalentwicklung und embryo-maternale Interaktionen nehmen. Diese Auswirkungen müssen nicht unmittelbar toxisch sein, sondern können subtile Veränderungen der Embryonalentwicklungen bewirken. Diese können aber auch, kurz- oder langfristig, Embryonen schädigen. Zudem sind viele Xenobiotika lipophil und reichern sich im Fettgewebe an. Fettgewebismetabolismus und -veränderungen können dazu führen, dass die schädigenden Wirkungen von Xenobiotika erst später als zur „aktuellen“ Expositionszeit zustande kommen können.

Die Frühschwangerschaft ist eine äußerst sensible und vulnerable Phase

der Ontogenese. Wir wissen von den meisten Xenobiotika nicht, ob und ggf. wie und wann sie die Embryonalentwicklung verändern. Wenn man das hochwahrscheinliche Szenario einer existenten „real life“-Exposition bedenkt, dann wird deutlich, dass eine Risikobewertung für Xenobiotika für diese Reproduktionsphase unerlässlich ist. Neben temporär erhöhten Konzentrationen („Unfallszenario“) bedürfen insbesondere die Auswirkungen einer Exposition mit chronisch niedrigen (= umweltrelevanten) Konzentrationen und die wahrscheinlichen additiven Effekte von Xenobiotika-Gemischen dringend einer Abklärung.

Geklärt werden müssen die potentiellen Angriffspunkte im Embryo für die Xenobiotika, die im Umgebungsmilieu der Blastozyste vorkommen. Sensitive Biomarker müssen gefunden werden, die helfen, potentielle Wirk- und Schädigungsmechanismen von Xenobiotika aufzudecken. Dabei kann auf bekannte Stoffwechselwege, molekulare und zelluläre Schädigungsmechanismen und mechanistische Wirkmodelle, die aus der Toxikologie von adulten Zellen bekannt sind, zurückgegriffen werden. Nur in wenigen Fällen kennen wir sie bisher bei Embryonen. Bekannte Stoffwechselwege aus adulten Zellen müssen in Präimplantationsembryonen verifiziert werden. Das besondere Augenmerk auf die Frühschwangerschaft ist deshalb gerechtfertigt, weil zum Zeitpunkt der Blastozystenbildung und in den darauf folgenden Tagen der Blastozystendifferenzierung die entscheidenden Weichen für die weitere Embryonal- und spätere Fötalentwicklung gestellt werden und Prädispositionen für Erkrankungen im späteren Leben erfolgen.

#### Literatur:

1. Bretveld RW, Thomas CM, Scheepers PT, Zielhuis GA, Roeleveld N. Pesticide exposure: the hormonal function of the female reproductive system disrupted? *Reprod Biol Endocrinol* 2006; 4: 30.
2. Buck Louis GM, Lynch CD, Cooney MA. Environmental influences on female fecundity and fertility. *Semin Reprod Med* 2006; 24: 147–55.
3. Homan GF, Davies M, Norman R. The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: a review. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 209–23.
4. Arbuckle TE, Lin Z, Mery LS. An exploratory analysis of the effect of pesticide exposure on

the risk of spontaneous abortion in an Ontario farm population. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 851–7.

5. Wigle DT, Arbuckle TE, Walker M, Wade MG, Liu S, Krewski D. Environmental hazards: evidence for effects on child health. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2007; 10: 3–39.
6. Rhind SM, Kyle CE, Mackie C, Telfer G. Effects of exposure of ewes to sewage sludge-treated pasture on phthalate and alkyl phenol concentrations in their milk. *Sci Total Environ* 2007; 383: 70–80.
7. Seiler P, Fischer B, Lindenau A, Beier HM. Effects of persistent chlorinated hydrocarbons on fertility and embryonic development in the rabbit. *Hum Reprod* 1994; 9: 1920–6.
8. Köller S, Seliger E, Kaltwasser P, Röpke F. Untersuchungen zum Einfluss ökologisch relevanter Wirkstoffe auf Primärzellkulturen des humanen Endometriums. *J Fertil Reprod* 2004; 14: 7–12.
9. Sieber SM, Fabro S. Identification of drugs in the preimplantation blastocyst and in the plasma, uterine secretion and urine of the pregnant rabbit. *J Pharmacol Exp Ther* 1971; 176: 65–75.
10. McLachlan JA, Dames NM, Sieber SM, Fabro S. Accumulation of nicotine in the uterine fluid of the six-day pregnant rabbit. *Fertil Steril* 1976; 27: 1204–13.
11. Thithapandha A, Maling HM. Determination of theophylline and caffeine from biological materials. *J Med Assoc Thai* 1971; 54: 385–391.
12. Hugentobler SA, Diskin MG, Leese HJ, Humpherson PG, Watson T, Sreenan JM, Morris DG. Amino acids in oviduct and uterine fluid and blood plasma during the estrous cycle in the bovine. *Mol Reprod Dev* 2007; 74: 445–54.
13. Hugentobler SA, Humpherson PG, Leese HJ, Sreenan JM, Morris DG. Energy substrates in bovine oviduct and uterine fluid and blood plasma during the oestrous cycle. *Mol Reprod Dev* 2008; 75: 496–503.
14. Chapin RE, Robbins WA, Schieve LA, Sweeney AM, Tabacova SA, Tomashek KM. Off to a good start: the influence of pre- and periconceptional exposures, parental fertility, and nutrition on children's health. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 69–78.
15. Küchenhoff A, Seliger G, Klonisch T, Tscheudschilsuren G, Kaltwasser P, Seliger E, Buchmann J, Fischer B. Arylhydrocarbon receptor expression in the human endometrium. *Fertil Steril* 1999; 71: 354–60.
16. Pocar P, Brevini TA, Perazzoli F, Cillo F, Modena S, Gandolfi F. Cellular and molecular mechanisms mediating the effects of polychlorinated biphenyls on oocyte developmental competence in cattle. *Mol Reprod Dev* 2001; 60: 535–41.
17. Pocar P, Augustin R, Fischer B. Constitutive expression of CYP1A1 in bovine cumulus oocyte-complexes *in vitro*: mechanisms and biological implications. *Endocrinology* 2004; 145: 1594–601.
18. Kietz S, Fischer B. Polychlorinated biphenyls affect gene expression in the rabbit preimplantation embryo. *Mol Reprod Dev* 2003; 64: 251–60.
19. Tscheudschilsuren G, Küchenhoff A, Klonisch T, Tetens F, Fischer B. Induction of arylhydrocarbon receptor expression in embryoblast cells of rabbit preimplantation blastocysts upon degeneration of Rauber's polar trophoblast. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999; 157: 125–33.

20. Clausen I, Kietz S, Fischer B. Lineage-specific effects of polychlorinated biphenyls (PCB) on gene expression in the rabbit blastocyst. *Reprod Toxicol* 2005; 20: 47–56.
21. Fridhandler L. Pathways of glucose metabolism in fertilized rabbit ova at various preimplantation stages. *Exp Cell Res* 1961; 22: 303–16.
22. O'Fallon JV, Wright RW Jr. Calculation of the pentose phosphate and Embden-Myerhoff pathways from a single incubation with [U-14C]- and [5-3H]glucose. *Anal Biochem* 1987; 162: 33–8.
23. Leese HJ, Barton AM. Pyruvate and glucose uptake by mouse ova and preimplantation embryos. *J Reprod Fert* 1984; 72: 9–13.
24. Gardner DK, Leese HJ. Non-invasive measurement of nutrient uptake by single cultured pre-implantation mouse embryos. *Hum Reprod* 1986; 1: 25–7.
25. Houghton FD, Leese HJ. Metabolism and developmental competence of the preimplantation embryo. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 115 (Suppl 1): S92–S96.
26. Wales RG, Du ZF. Contribution of the pentose phosphate pathway to glucose utilization by preimplantation sheep embryos. *Reprod Fert* 1993; 5: 329–40.
27. Flood MR, Wiebold JL. Glucose metabolism by preimplantation pig embryos. *J Reprod Fert* 1988; 84: 7–12.
28. Martin KL, Leese HJ. Role of glucose in mouse preimplantation embryo development. *Mol Reprod Dev* 1995; 40: 436–43.
29. Brinster RL. Studies on the Development of Mouse Embryos in Vitro. II. The Effect of Energy Source. *J Exp Zool* 1965; 158: 59–68.
30. Gopichandran N, Leese HJ. Metabolic characterization of the bovine blastocyst, inner cell mass, trophoctoderm and blastocoel fluid. *Reproduction* 2003; 126: 299–308.
31. Robinson DH, Benos DJ. Glucose metabolism in the trophoctoderm and inner cell mass of the rabbit embryo. *J Reprod Fert* 1991; 91: 493–9.
32. Downs SM, Humpherson PG, Leese HJ. Pyruvate utilization by mouse oocytes is influenced by meiotic status and the cumulus oophorus. *Mol Reprod Dev* 2002; 62: 113–23.
33. Harvey MB, Kaye PL. Insulin stimulates protein synthesis in compacted mouse embryos. *Endocrinology* 1988; 122: 1182–4.
34. Tsujii H, Nakamura Y, Hamano K. In vitro effects of insulin on glucose and lipid metabolism in rat embryos. *Animal Sci J* 2002; 73: 185–9.
35. Jung T, Fischer B, Beier HM. Quantitative aspects of protein synthesis in non-cultured and cultured rabbit blastocysts. *Hum Reprod* 1987; 2: 23–7.
36. Brinster RL. Protein content of the mouse embryo during the first five days of development. *J Reprod Fert* 1967; 13: 413–20.
37. Houghton FD. Energy metabolism of the inner cell mass and trophoctoderm of the mouse blastocyst. *Differentiation* 2006; 74: 11–8.
38. Lamb VK, Leese HJ. Uptake of a mixture of amino acids by mouse blastocysts. *J Reprod Fert* 1994; 102: 169–75.
39. Wales RG, Du ZF. The metabolism of glutamine by the preimplantation sheep conceptus and its interaction with glucose. *Reprod Fert Dev* 1994; 6: 659–67.
40. Sturmey RG, Leese HJ. Energy metabolism in pig oocytes and early embryos. *Reproduction* 2003; 126: 197–204.
41. Dunlop M, Court JM. Lipogenesis in developing human adipose tissue. *Early Hum Dev* 1978; 2: 123–30.
42. Roux JF, Grigorian A, Takeda Y. In vitro "lipid" metabolism in the developing human foetus. *Nature* 1967; 216: 819–20.
43. Woollett LA. Origin of cholesterol in the fetal golden Syrian hamster: contribution of de novo sterol synthesis and maternal-derived lipoprotein cholesterol. *J Lipid Res* 1996; 37: 1246–57.
44. Dietschy JM, Kita T, Suckling KE, Goldstein JL, Brown MS. Cholesterol synthesis in vivo and in vitro in the WHHL rabbit, an animal with defective low density lipoprotein receptors. *J Lipid Res* 1983; 24: 469–80.
45. Yount NY, McNamara DJ. Dietary regulation of maternal and fetal cholesterol metabolism in the guinea pig. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1085: 82–90.
46. Carr BR, Simpson ER. Cholesterol synthesis in human fetal tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 447–52.
47. Belknap WM, Dietschy JM. Sterol synthesis and low density lipoprotein clearance in vivo in the pregnant rat, placenta, and fetus. Sources for tissue cholesterol during fetal development. *J Clin Invest* 1988; 82: 2077–85.
48. Cavender CP, Turley SD, Dietschy JM. Sterol metabolism in fetal, newborn, and suckled lambs and their response to cholesterol after weaning. *Am J Physiol* 1995; 269: E331–E340.
49. Tonack S, Kind S, Thompson J, Wobus A, Fischer B, Navarrete Santos A. Dioxin affects glucose transport via the arylhydrocarbon receptor signal cascade in pluripotent embryonic carcinoma cells. *Endocrinology* 2007; 148: 5902–12.
50. Lovekamp-Swan T, Davis BJ. Mechanisms of phthalate ester toxicity in the female reproductive system. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 139–45.
51. Villard PH, Caverni S, Baanannou A, Khalil A, Martin PG, Penel C, Pineau T, Seree E, Barra Y. PPARalpha transcriptionally induces AhR expression in Caco-2, but represses AhR pro-inflammatory effects. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 364: 896–901.
52. Schmidt T, Fischer S, Tsikolia N, Navarrete Santos A, Ramin N, Fischer B. Expression and role of adipokines in preimplantation rabbit and mice embryos. *Histochem Cell Biol* 2008: under revision.
53. Kavlock R, Boekelheide K, Chapin R, Cunningham M, Faustman E, Foster P, Golub M, Henderson R, Hinberg I, Little R, Seed J, Shea K, Tabacova S, Tyl R, Williams P, Zacharewski T. NTP Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction: phthalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate. *Reprod Toxicol* 2002; 16: 529–653.
54. Mitchell M, Armstrong DT, Robker RL, Norman RJ. Adipokines: implications for female fertility and obesity. *Reproduction* 2005; 130: 583–97.
55. Fleming TP, Kwong WY, Porter R, Ursell E, Fesenko I, Wilkins A, Miller DJ, Watkins AJ, Eckert JJ. The embryo and its future. *Biol Reprod* 2004; 71: 1046–54.
56. McMillen IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev* 2005; 85: 571–633.
57. Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ. Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences. *Physiology (Bethesda)* 2006; 21: 29–37.
58. Watkins AJ, Platt D, Papenbrock T, Wilkins A, Eckert JJ, Kwong WY, Osmond C, Hanson M, Fleming TP. Mouse embryo culture induces changes in postnatal phenotype including raised systolic blood pressure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 5449–54.
59. Watkins AJ, Ursell E, Panton R, Papenbrock T, Hollis L, Cunningham C, Wilkins A, Perry VH, Sheth B, Kwong WY, Eckert JJ, Wild AE, Hanson MA, Osmond C, Fleming TP. Adaptive responses by mouse early embryos to maternal diet protect fetal growth but predispose to adult onset disease. *Biol Reprod* 2008; 78: 299–306.
60. Lillycrop K, Phillips E, Jackson A, Hanson M, Burdge G. Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *J Nutr* 2005; 135: 1382–6.
61. Waterland RA. Epigenetic mechanisms and gastrointestinal development. *J Pediatr* 2006; 149: S137–142.
62. Blewitt M, Vickaryous N, Paldi A, Koseki H, Whitelaw E. Dynamic reprogramming of DNA methylation at an epigenetically sensitive allele in mice. *PLoS Genet* 2006; 2: e49.
63. Navarrete Santos A, Ramin N, Tonack S, Fischer B. Cell lineage-specific signalling of insulin and insulin like growth factor (IGF) 1 in rabbit blastocysts. *Endocrinology* 2008; 149: 515–24.
64. Doblado M, Moley KH. Glucose metabolism in pregnancy and embryogenesis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14: 488–93.

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

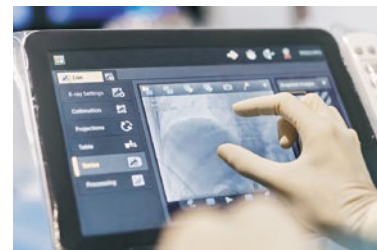
## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)