

Auswirkung geringer pränataler Chlorpyrifos-Dosen auf die Gehirnentwicklung bei Kindern wissenschaftlich fragwürdig

Stellungnahme Nr. 021/2012 des BfR vom 16. Mai 2012

In einer aktuellen Studie US-amerikanischer Wissenschaftler wird über strukturelle Veränderungen des Gehirns bei Kindern berichtet, die im Mutterleib gegenüber geringen Chlorpyrifos-Dosen exponiert waren. Chlorpyrifos ist ein insektizider Wirkstoff aus der Gruppe der organischen Phosphorsäureester, der weltweit in Pflanzenschutzmitteln in der Landwirtschaft und in verschiedenen Ländern, nicht jedoch in Deutschland, auch als Biozid im häuslichen Bereich zur Bekämpfung von Insekten eingesetzt wird. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat die Ergebnisse der Studie „Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide“ geprüft. Nach Auffassung des Instituts ist jedoch ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der pränatalen Chlorpyrifos-Exposition und den beobachteten Veränderungen in der Gehirnstruktur mit den derzeit vorliegenden Untersuchungen nicht ausreichend belegt, da die betreffende Studie methodische Mängel aufweist.

1. Gegenstand der Bewertung

In einer aktuellen Studie (Rauh et al., 2012) wird berichtet, der Pestizid-Wirkstoff Chlorpyrifos könne bei Kindern, die im Mutterleib gegenüber geringen Chlorpyrifos-Dosen exponiert waren, mittels Magnetresonanztomographie (MRT) feststellbare strukturelle Veränderungen des Gehirns bewirken.

2. Ergebnis

Der in der Studie von Rauh et al. (2012) konstatierte Befund, eine pränatale Chlorpyrifos-Exposition habe zu nachweisbaren Veränderungen der Gehirnstruktur bei Kindern geführt, ist nach Auffassung des BfR nicht ausreichend belegt, da eine Exposition der Kinder gegenüber Chlorpyrifos nur zu einem einzigen Zeitpunkt - am Tag der Geburt - ermittelt wurde. Es wird jedoch nicht berichtet, ob eine Exposition gegenüber Chlorpyrifos zu früheren Zeitpunkten der vorgeburtlichen Entwicklung oder in der peri- und postnatalen Entwicklungsphase stattgefunden hat. Darüber hinaus wird in der Studie der mögliche Einfluss anderer neurotoxischer Stoffe und relevanter Faktoren - wie maternaler Stress, Mangel- oder Überernährung sowie genetische Ursachen - auf die Gehirnentwicklung nicht berücksichtigt.

In Anbetracht der oben angeführten methodischen Mängel der epidemiologischen Studie ist die Aussage, die beobachteten Veränderungen in der Gehirnstruktur seien auf eine pränatale Chlorpyrifos-Exposition zurückzuführen, nach Auffassung des BfR mit den derzeit vorliegenden Untersuchungen nicht ausreichend belegt.

3. Begründung

3.1 Informationen zum Wirkstoff Chlorpyrifos

Chlorpyrifos (chemische Bezeichnung: O,O-Diethyl-O-(3,5,6-trichlor-2-pyridyl)thiophosphat) ist ein organischer Phosphorsäureester, der zur Bekämpfung von Insekten eingesetzt wird. Seine toxikologische Wirkung beruht auf einer Hemmung des Enzyms Acetylcholinesterase, das im Nervensystem für die Spaltung des Neurotransmitters Acetylcholin verantwortlich ist. Die Enzymhemmung führt zu einer übermäßigen Anhäufung von Acetylcholin an cholinergen Rezeptoren, mit der Folge einer typischen Vergiftungssymptomatik (u. a. Tränen- und Spei-

chelfluss, erhöhte Bronchialsekretion, Pupillenverengung, Erbrechen, Durchfall und Muskelzuckungen). Todesursache bei Vergiftungen ist meist eine zentrale Atemlähmung.

Der Wirkstoff Chlorpyrifos wurde am 1. Juli 2007 in den Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG aufgenommen. Gemäß "Review report for the active substance chlorpyrifos" (SAN-CO/3059/99 – rev. 1.5, 2005-06-03) wurden im Rahmen der EU-Bewertung folgende toxikologische Grenzwerte abgeleitet:

Toxikologische Grenzwerte für Chlorpyrifos

	Wert	Studie	SF
ADI *	0,01 mg/kg KG/Tag	2-Jahre, Ratte, Maus und Hund	100
ARfD **	0,1 mg/kg KG/Tag	Akute and verzögerte Neuro- toxizitätsstudien, Ratte	100

* ADI steht für „Acceptable Daily Intake“ (duldbare tägliche Aufnahmemenge) und gibt die Menge eines Stoffes an, die ein Verbraucher täglich und ein Leben lang ohne erkennbares Gesundheitsrisiko mit der Nahrung aufnehmen kann. Der ADI-Wert wird zur Bewertung des chronischen Risikos verwendet.

** Die Akute Referenzdosis (ARfD) ist als die Substanzmenge definiert, die ein Verbraucher im Verlauf eines Tages bei einer Mahlzeit oder bei mehreren Mahlzeiten ohne erkennbares Gesundheitsrisiko mit der Nahrung aufnehmen kann.

Diese Werte werden auch von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) im Zusammenhang mit der Festsetzung von Rückstandshöchstgehalten für Chlorpyrifos in / auf Lebensmitteln verwendet (siehe EFSA-Liste mit den toxikologischen Grenzwerten unter http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm) und wurden auch vom WHO Panel des JMPR 2004 abgeleitet.

Die US EPA hat 2011 eine aktuelle Bewertung der Risiken von Chlorpyrifos für die menschliche Gesundheit vorgelegt. Die dort abgeleiteten Grenzwerte wurden aus entwicklungstoxikologischen Studien an Muttertieren und deren Nachkommen abgeleitet und liegen mit 0,0036 mg/kg KG/Tag für die ARfD und 0,0003 mg/kg KG/Tag für die ADI deutlich unter den in Europa abgestimmten ADI- und ARfD - Werten aus dem Jahre 2006.

<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2008-0850-0025>

In Deutschland sind nach Kenntnis des BfR derzeit nur zwei chlorpyrifoshaltige Pflanzenschutzmittel mit wenigen Anwendungen im Zierpflanzenbau sowie im Gemüsebau zugelassen. Genauere Auskünfte erteilt das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) als Zulassungsstelle:

http://www.bvl.bund.de/DE/04_Pflanzenschutzmittel/01_Aufgaben/02_ZulassungPSM/01_ZugelPSM/psm_ZugelPSM_node.html

Chlorpyrifoshaltige Biozidprodukte sind in Deutschland seit dem 22.08.2008 nicht mehr verkehrsfähig, da der Wirkstoff nicht in Anhang I der Richtlinie 98/8/EG unter Produktart 18 (Insektizide) aufgenommen wurde; genauere Auskünfte erteilt die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA, Zulassungsstelle Biozide).

<http://www.baua.de/de/Chemikaliengesetz-Biozidverfahren/Biozide/Wirkstoff/Wirkstoffe.html>
http://ec.europa.eu/environment/biocides/pdf/list_dates_product_phasing_out.pdf

3.2 Einschätzung der Studie von Rauh et al. (2012)

Die Teilnehmer an der Studie wurden aus einer im Jahr 1997 initiierten und am Columbia Center for Children's Environmental Health, New York, durchgeführten prospektiven Kohortenstudie zur Bewertung der Auswirkung pränataler Expositionen gegenüber Luftschadstoffen auf die Entwicklung des Nervensystems von Kindern aus städtischen Gemeinschaften mit niedrigem Einkommen rekrutiert (Rauh et al., 2012; Perera et al., 2002). An der Studie nahmen afroamerikanische oder dominikanische Mütter im Alter von 18-35 Jahren teil, die nicht rauchten und keine Anhaltspunkte für Diabetes, Bluthochdruck, HIV-Infektion oder Drogenmissbrauch zeigten.

Für die Studie wurden 40 Kinder aus einer Kohorte von 369 Kindern ausgewählt, für die Daten zur pränatalen Exposition gegenüber Chlorpyrifos, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und Zigarettenrauch vorlagen (Rauh et al., 2012). Die hoch bzw. niedrig gegenüber Chlorpyrifos exponierte Gruppe bestand aus jeweils 20 Kindern, die im Nabelschnurblut (am Tag der Geburt entnommen) eine Chlorpyrifos-Konzentration von $\geq 4,39$ pg/g Plasma ("hoch exponiert") bzw. $< 4,39$ pg/g Plasma ("niedrig exponiert") aufwiesen; die gemessenen Konzentrationen wurden jedoch in der Veröffentlichung nicht näher charakterisiert. Mittels Magnetresonanztomographie (MRT) wurde die Gehirnstruktur der 40 Kinder im Alter von 5,9-11,2 Jahren untersucht. Der Vergleich der beiden Gruppen ergab bei Kindern mit höherer Chlorpyrifos-Exposition eine signifikante Vergrößerung bestimmter Großhirnrinden-Areale, eine Veränderung der geschlechtsspezifischen Ausprägung bestimmter Großhirnregionen sowie eine Verminderung der Großhirnrinden-Dicke in bestimmten Gehirnregionen. Unter Bezugnahme auf eine Reihe von früheren Veröffentlichungen – teilweise von derselben Arbeitsgruppe – vermuten die Autoren auch einen möglichen Zusammenhang zwischen diesen strukturellen Unterschieden und dem Intelligenzquotienten der Kinder.

Der in der Studie von Rauh et al. (2012) konstatierte Befund, die pränatale Chlorpyrifos-Exposition habe zu messbaren Veränderungen der Gehirnstruktur bei Kindern geführt, ist nach Auffassung des BfR wissenschaftlich fragwürdig, da eine Exposition der Kinder gegenüber Chlorpyrifos nur zu einem einzigen Zeitpunkt - am Tag der Geburt - nachgewiesen wurde. Ob eine Exposition der Kinder gegenüber Chlorpyrifos zu anderen Zeitpunkten der vor- oder nachgeburtlichen Entwicklung stattgefunden hat, wird dagegen nicht berichtet. Laboranalysen werden ebenfalls nicht aufgeführt. Ebenso finden sich in der Veröffentlichung keine Angaben darüber, ob und gegebenenfalls welche anderen Pestizide im Blut der Probanden nachweisbar waren.

Aus einer früheren Veröffentlichung derselben Arbeitsgruppe (Whyatt et al., 2002) über die oben angeführte Kohortenstudie ist jedoch zu entnehmen, dass 266 der 314 (85 %) befragten Frauen Pestizidanwendungen in der Wohnung während der Schwangerschaft bestätigten; die Mittel wurden zumeist zur Schabenbekämpfung eingesetzt. Zudem ergab die Analyse von Raumluft-Proben, die bei 72 Frauen im letzten Drittel der Schwangerschaft über eine Zeitspanne von 48 Stunden entnommen wurden, dass alle Proben nachweisbare Mengen von 4 Wirkstoffen enthielten: die Organophosphate Diazinon ($2,0$ – $6,0$ ng/m³) und Chlorpyrifos ($0,7$ – 193 ng/m³), das Carbamat Propoxur ($3,8$ – 1380 ng/m³) und das Fungizid *o*-Phenylphenol ($5,7$ – 743 ng/m³). Außerdem wurden 4 Insektizide in 47-83 % der Proben, aber in geringeren Konzentrationen nachgewiesen: das Pyrethroid Permethrin, Piperonylbutoxid (als Indikator für Pyrethrin-Anwendung) sowie die Organochlorverbindungen 4,4'-DDT und Chlordan. In 30 % der Proben waren alle 8 Wirkstoffe nachweisbar.

Aus einer weiteren Veröffentlichung derselben Arbeitsgruppe (Whyatt et al., 2003) über die genannte Kohortenstudie ist außerdem zu entnehmen, dass die zum Zeitpunkt der Geburt

entnommenen Blutproben auf 29 ausgewählte Pestizid-Wirkstoffe und/oder ihre Metaboliten untersucht wurden. Die Analysen ergaben, dass in den 199 Blutproben der Mütter insgesamt 28 und in den 211 Blutproben der Kinder insgesamt 29 Wirkstoffe bzw. Metaboliten, jedoch in sehr unterschiedlicher Häufigkeit, nachweisbar waren. Acht Wirkstoffe bzw. Metaboliten wurden in 45-83 % der Proben gefunden, und zwar die Organophosphate Chlorpyrifos und Diazinon, die Carbamate Bendiocarb, Carbofuran und 2-Isopropoxyphenol (ein Propoxur-Metabolit) und die Fungizide Dicloran, Phthalimid (Metabolit der Fungizide Captan und Folpet und des Organophosphats Phosmet) und Tetrahydrophthalimid (Metabolit der Fungizide Captan und Folpet). Diese Ergebnisse zeigen, dass die Mehrzahl der 211 Kinder zumindest kurz vor der Geburt gegenüber einer nicht spezifizierten Anzahl von Pestizid-Wirkstoffen exponiert war. Es bleibt aber offen, wie hoch die Exposition der Kinder mit MRT-Befunden gegenüber diesen Pestiziden war.

Die Veröffentlichung von Rauh et al. (2012) enthält zudem nur sehr begrenzte Informationen zur pränatalen Exposition gegenüber diversen anderen neurotoxischen Stoffen. Es wird lediglich eine geringe Exposition gegenüber Tabakrauch und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAH) berichtet, die durch Analysen des Nikotin-Metaboliten Cotinin im Nabelschnurblut (<15 ng/ml) oder der PAH in der Raumluft (<2,26 ng/m³) bestätigt wurde. Außerdem wird die Blei-Konzentration im Nabelschnurblut berichtet, die im Mittel bei 0,8 bzw. 1,4 µg/dl in der niedrig bzw. hoch gegenüber Chlorpyrifos exponierten Gruppe lag. Ob jedoch eine Exposition gegenüber sonstigen Stoffen (wie z.B. Arzneimittel, Alkohol, Drogen) stattgefunden hat, wird dagegen nicht berichtet, es werden keine Daten aus Untersuchungen mit entsprechenden Laboranalysen vorgelegt. Darüber hinaus fehlen Angaben, inwieweit andere für die Gehirnentwicklung relevante Faktoren wie maternaler Stress, Mangel- oder Überernährung sowie genetische Ursachen die Ergebnisse beeinflusst haben könnten.

Im Übrigen wurde in der Studie von Rauh et al. (2012) auch die mögliche Exposition gegenüber diversen Umwelt-Schadstoffen während der peri- und postnatalen Phase der Gehirnentwicklung nicht berücksichtigt. Es ist hinreichend bekannt, dass etwa 200 Chemikalien zumindest bei Erwachsenen neurotoxische Effekte auslösen können; einige dieser Stoffe, wie z.B. Blei, Methylquecksilber, polychlorierte Biphenyle, Arsen und die Lösungsmittel Alkohol und Toluol, sind zudem als Ursache für Entwicklungsstörungen des Nervensystems anerkannt (Grandjean & Landrigan, 2006; Winneke, 2011). Zu einer möglichen Exposition gegenüber diesen neurotoxischen Stoffen während der peri- und postnatalen Phase werden jedoch in der Veröffentlichung von Rauh et al. (2012) keine Angaben gemacht.

4. Schlussfolgerung

Die Autoren der Studie (Rauh et al., 2012) räumen ein, dass die Studie diverse Einschränkungen hat ("*Our study has several limitations.*"); an erster Stelle wird die geringe Anzahl von 40 untersuchten Kindern genannt. In Anbetracht dieser Tatsache und der oben genannten methodischen Mängel der Studie ist die Aussage, die beobachteten Veränderungen in der Gehirnstruktur seien auf eine pränatale Chlorpyrifos-Exposition zurückzuführen, nach Auffassung des BfR nicht ausreichend belegt.

5. Literatur

Grandjean P, Landrigan PJ (2006) Developmental neurotoxicology of industrial chemicals. *Lancet* 368:2167-2178.

Perera FP, Illman SM, Kinney PL, Whyatt RM, Kelvin EA, Shepard P, Evans D, Fullilove M, Ford J, Miller RL, Meyer IH, Rauh VA (2002) The challenge of preventing environmentally related disease in young children: Community-based research in New York City. *Environ Health Perspect* 110:197–204.

Rauh VA, Perera FP, Horton MK, Whyatt RM, Bansal R, Hao X, Liu J, Barr DB, Slotkin TA, Peterson BS (2012) Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organo-phosphate pesticide. *Proc Nat Acad Sci*, Early Edition, April 30, 2012.

www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1203396109

www.pnas.org/lookup/suppl/doi:10.1073/pnas.1203396109/-/DCSupplemental.

Whyatt RM, Camann DE, Kinney PL, Reyes A, Ramirez J, Dietrich J, Diaz D, Holmes D, Perera FP (2002) Residential pesticide use during pregnancy among a cohort of urban minority women. *Environ Health Perspect* 110:507–514.

Whyatt RM, Barr DB, Camann DE, Kinney PL, Barr JR, Andrews HF, Hoepner LA, Garfinkel R, Hazi Y, Reyes A, Ramirez J, Cosme Y, Perera FP (2003) Contemporary-use pesticides in personal air samples during pregnancy and blood samples at delivery among urban minority mothers and newborns. *Environ Health Perspect* 111:749–756.

Winneke G (2011) Developmental aspects of environmental neurotoxicology: Lessons from lead and polychlorinated biphenyls. *J Neurol Sci* 308:9-15.