



scaht

Swiss Centre for Applied Human Toxicology
Schweizerisches Zentrum für Angewandte Humantoxikologie
Centre Suisse de Toxicologie Humaine Appliquée
Centro Svizzero di Tossicologia Umana Applicata

Beurteilung des Gesundheitsrisikos von Pflanzenschutzmitteln

6. Nationale Ackerbautagung

Eine Landwirtschaft ohne Pflanzenschutzmittele- realistisch oder utopisch?

Lothar Aicher

SCAHT, Universität Basel, Missionsstrasse 64, 4056 Basel

lothar.aicher@unibas.ch



Humantoxikologen beurteilen das Gesundheitsrisiko von Chemikalien und erarbeiten Richtlinien zum sicheren Umgang mit Chemikalien



Grundsatz der Risikobeurteilung

Das Gesundheitsrisiko besteht aus zwei unabhängigen Komponenten

Gefahrenpotential	x	Exposition	=	Risiko
Giftigkeit		Aufnahmemenge		

stoff-
spezifisch



situations-
spezifisch



stoff- und
situations-
spezifisch



Das Gesundheitsrisiko besteht aus zwei Komponenten

Fall 1: «Chemikalie» sehr giftig, aber Exposition sehr klein

Gefahrenpotential **x** **Exposition** **=** **Risiko**



Kein Gesundheitsrisiko solange keine Radioaktivität austritt

Das Gesundheitsrisiko besteht aus zwei Komponenten

Fall 2: Chemikalie weniger giftig, aber Exposition hoch

Gefahrenpotential **x** **Exposition** **=** **Risiko**



Gesundheitsrisiko bei chronischem Alkoholmissbrauch

Das Gesundheitsrisiko besteht aus zwei Komponenten

Fall 2: Chemikalie weniger giftig, aber Exposition hoch

Gefahrenpotential **x** **Exposition** **=** **Risiko**



Gesunde Leber

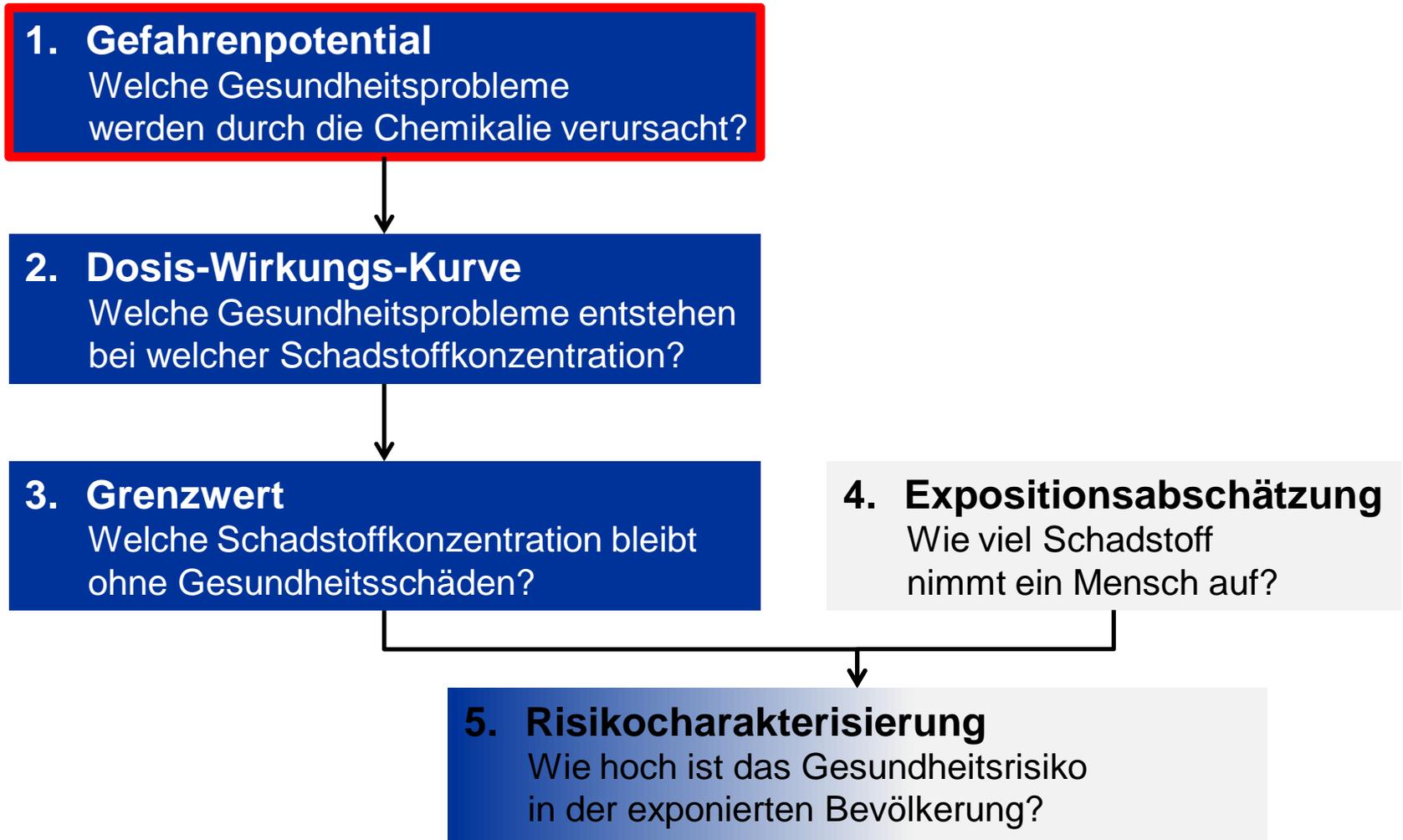


Leberzirrhose

Gesundheitsrisiko bei chronischem Alkoholmissbrauch

Humantoxikologische Risikobeurteilung ist ein Mehrstufenprozess

Welches Gesundheitsrisiko besteht und wie gross ist es?



Gefahrenpotential aus standardisierten toxikologischen Studien

Tierstudien werden gegenüber Untersuchungen am Menschen bevorzugt



Gefahrenpotential abhängig von der Dauer der Aufnahme

Ist eine hohe Dosis gefährlicher als viele niedrige Dosen?

1x

Akute Toxizität

**Tage
Wochen
Monate**

Sub-Chronische Tox



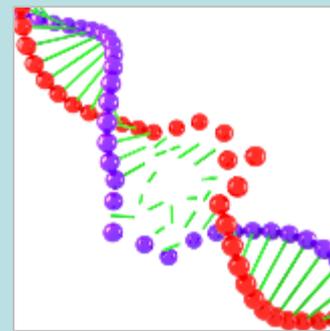
Lebenslänglich

Chronische Tox



Mehrgenerationen

Reproduktions-Tox



Genotoxin, Mutagen

Gefahrenpotential abhängig vom Aufnahmeweg / Expositionspfad

Sind alle drei Aufnahmewege für Chemikalien in den Körper gleich gefährlich?



Oral



Inhalation



Dermal

Die Entgiftung kann sich je nach Expositionspfad unterscheiden

Bsp.: Cr^{VI} Entgiftung zu Cr^{III} im Magen-Darm-Trakt aber nicht in der Lunge.

Gefahrenpotential abhängig vom Zeitpunkt der Aufnahme

Wirkt ein Gift zu jedem Zeitpunkt der Entwicklung als Gift?

“Contergan” – Das “Timing” macht das Gift



Contergan Opfer



Bassbariton Thomas Quasthoff

Contergan (Thalidomid) hemmt das Wachstum von Blutgefäßen:

Jene Gefäße, die den knospenden Armen und Beinen des Embryos Blut zuführen, aber auch jenen Gefäßen, die einen Tumor versorgen.

Toxikologische Studien für alle möglichen Expositionsarten

Überwiegend Tierstudien seltener „Versuche im Reagenzglas“

Akute Tox <i>in vivo</i>	Subchronische Tox <i>in vivo</i>	Chronische Tox <i>in vivo</i>	Repro Tox <i>in vivo</i>
Einmalige Exposition	Mehrmalige Exposition	Lebenslange Exposition	Eltern & Kind Exposition
Maus, Ratte, Meerschwein	90 Tage Ratte, Hund	2 Jahre Ratte & Maus	1-2 Generationen Ratte & Kanninchen
Relevante Expo. & Art der Effekte	Zielorgane & Zeitverlauf	Krebs	Fruchtbarkeit & Entwicklung
Oral, dermal, Inhalation Haut, Auge, Körper	Kumulative Effekte Reversible Effekte	Krebsrate, Latenzzeit Gutartig, bösartig	Fruchtbarkeit Eltern Entwicklung Kinder
Klassifizierung & Kennzeichnung	Dosis-Wirkungs-Kurve		
GHS EU CLP & US CLP	Schwellenwert NOEL, NOAEL, LOAEL		

Genotoxizität, Mutagenität: Veränderungen des Erbguts, evt. vererbbar
in vitro

Beispiel: Untersuchungen zur Toxikologie

Datenanforderungen laut Pflanzenschutzmittelverordnung, Anhang 5

	Ratte	Maus	Hund	Kaninchen	Meerschw	Zellkultur
Akute Toxizität (auch Produkt)	✓			✓	✓	
Erbgutveränderung (Genotox)		✓				✓
Metabolismus und Aufnahme	✓					
Kurzzeittoxizität: 90 Tage	✓	✓	✓			
Kanzerogenität: 1-2 Jahre	✓	✓				
Entwicklungsstörungen	✓			✓		
Fortpflanzung: Mehrgenerationenstudie	✓					
Akute- und Kurzzeitneurotox (bei Verdacht)	✓					
Total	ca. 26 Studien					

Referenz: Emanuel Hänggi, BLV

Kennzeichnung durch Gefahrensymbole

schärft das Bewusstsein und unterstützt den sicheren Umgang mit Chemikalien



Oxidizers



Flammables



Explosives



Corrosives



Gases under pressure



Acute toxicity (severe)



Irritant



Environmental toxicity



Carcinogen

WHO stuft Glyphosat neuerdings als krebserregend ein

Die Experten sind aber unterschiedlicher Meinung



Die Klassifizierung ist eine gefahrenbasierte / qualitative Einschätzung

Sie macht keine Angaben zur Wahrscheinlichkeit des Risikos

WHO-Behörde stuft rotes Fleisch und Wurst als krebserregend ein

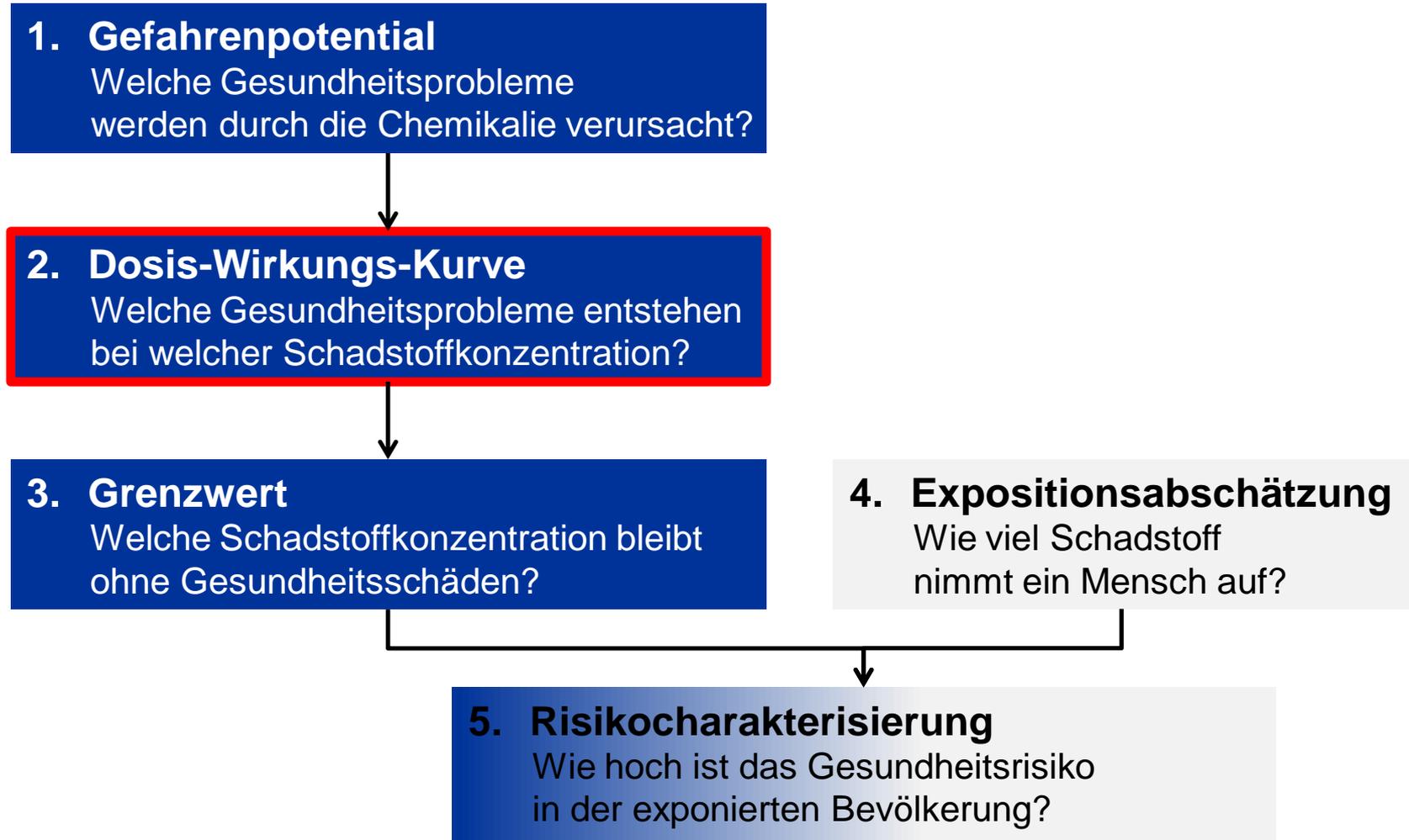
Montag, 26. Oktober 2015



Lyon – Die Internationale Agentur für Krebsforschung ([IARC](#)), eine Einrichtung der Weltgesundheitsorganisation ([WHO](#)), stuft den Verzehr von rotem Fleisch in einer neuen Monographie als „wahrscheinlich karzinogen für den Menschen“ (Gruppe 2A) ein. Fleischwaren werden sogar als definitives Gruppe 1-Karzinogen (qualitativ, aber nicht quantitativ) in die gleiche Kategorie wie Tabakrauchen eingestuft.

Humantoxikologische Risikobeurteilung ist ein Mehrstufenprozess

Welches Gesundheitsrisiko besteht und wie gross ist es?



Dosis-Wirkungs-Kurve

Zusammenhang zwischen verabreichter Dosis und resultierender Wirkung

**Schwere
des Effektes**

Steigt der Schweregrad des Schadens mit steigender Dosis?

- Bin ich nur angeschlagen oder ernsthaft krank?
- Klassifizierung der Schäden im Tierversuch nach Schweregrad

**Häufigkeit
des Effektes**

Steigt die Häufigkeit der Erkrankung mit der Dosis?

- Erkranken mehr Personen? (Inzidenz)
- Anzahl der Tiere mit dem gleichen Schweregrad des Schadens

Dosis-Wirkungskurve

Gruppen von Tieren werden mit unterschiedlichen Dosen behandelt



Kontrolle

Unbehandelt

Nicht
behandlungs-
bedingte Effekte



Gruppe 1

Niedrige Dosis

Max. Sicherheit!
„Grenzwert“



Gruppe 2

Mittlere Dosis

Dosis-Trend?
Relevanzkriterium



Gruppe 3

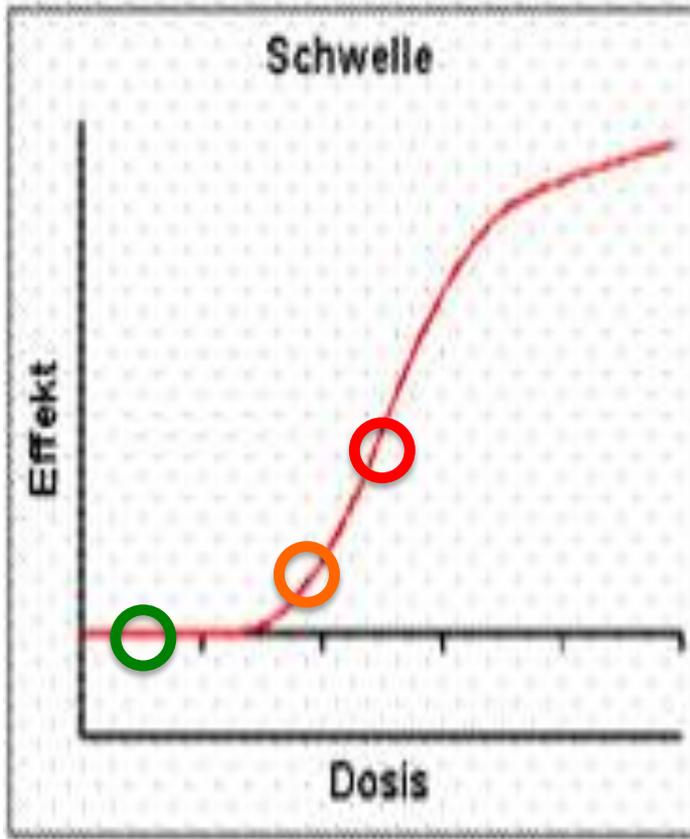
Hohe Dosis

Max. Gewissheit!
“Proof of hazard”

Mehr Schäden mit steigender Dosis?

Dosis-Wirkungskurve

Meist existiert ein Schwellenwert ohne Gesundheitsschäden (NOAEL)



LOAEL: Lowest Observed Adverse Effect Level
Niedrigste gemessene Dosis
mit gesundheitsrelevanten Effekten.



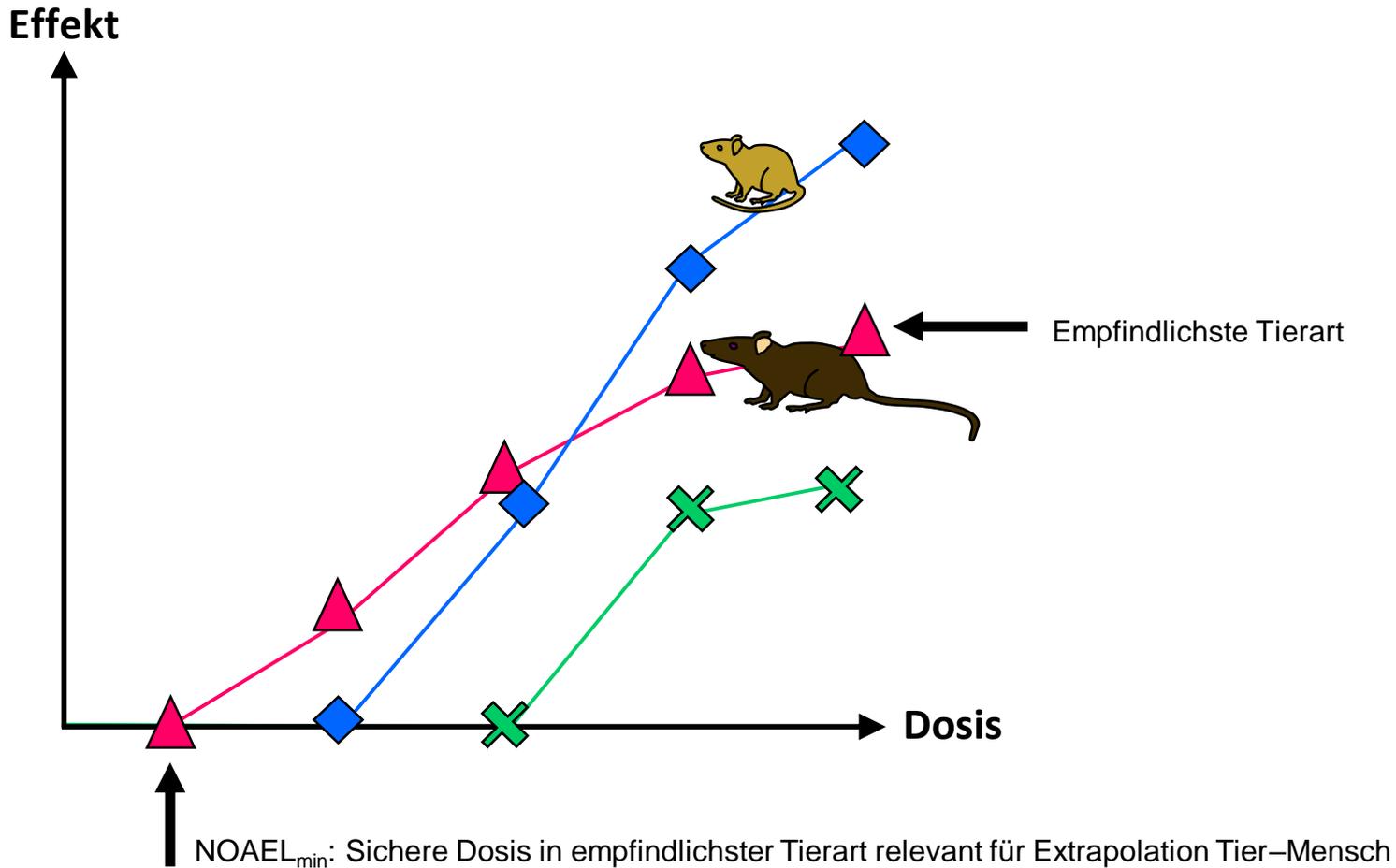
NOAEL: No Observed Adverse Effect Level
Dosis mit Effekten,
aber die Effekte sind nicht gesundheitsrelevant.
„Sichere Dosis“



NOEL: No Observed Effect Level
Dosis ohne Effekte.

Für jede Studie gibt es eine Dosis-Wirkungskurve

Entscheidend für die Risikobewertung ist der niedrigste NOAEL (NOAEL_{\min})



Auswählen des NOAEL_{min}

Beispiel

Studien	Sichere Dosis NOAEL	Effekte bei der nächsthöheren Dosis
90 Tage oral, Ratte	148 mg/kg KG	Leber bei 500 mg/kg KG
90 Tage oral, Hund	9 mg/kg KG	Niere bei 30 mg/kg KG
1 Jahr oral, Hund	5 mg/kg KG	Niere bei 30 mg/kg KG
2 Jahre Kanzerogenitätsstudie Ratte	12.5 mg/kg KG	Niere bei 50 mg/kg KG
1.5 Jahre Kanzerogenitätsstudie Maus	1022 mg/kg KG	Keine Effekte

Referenz: Emanuel Hänggi, BLV

Humantoxikologische Risikobeurteilung ist ein Mehrstufenprozess

Welches Gesundheitsrisiko besteht und wie gross ist es?



Grenzwert auf der Basis von Sicherheitsfaktoren (SF)

Standardsicherheitsfaktor: $10 * 10 = 100$

$$\text{Zulässiger Grenzwert} = \frac{\text{Dosis ohne Schäden im Tier (NOAEL}_{\min})}{\text{SF}_1 * \text{SF}_2 * \text{SF}_3}$$



Empfindlichkeitsunterschiede
zwischen Mensch und Tier

↓

SF₁ = 10



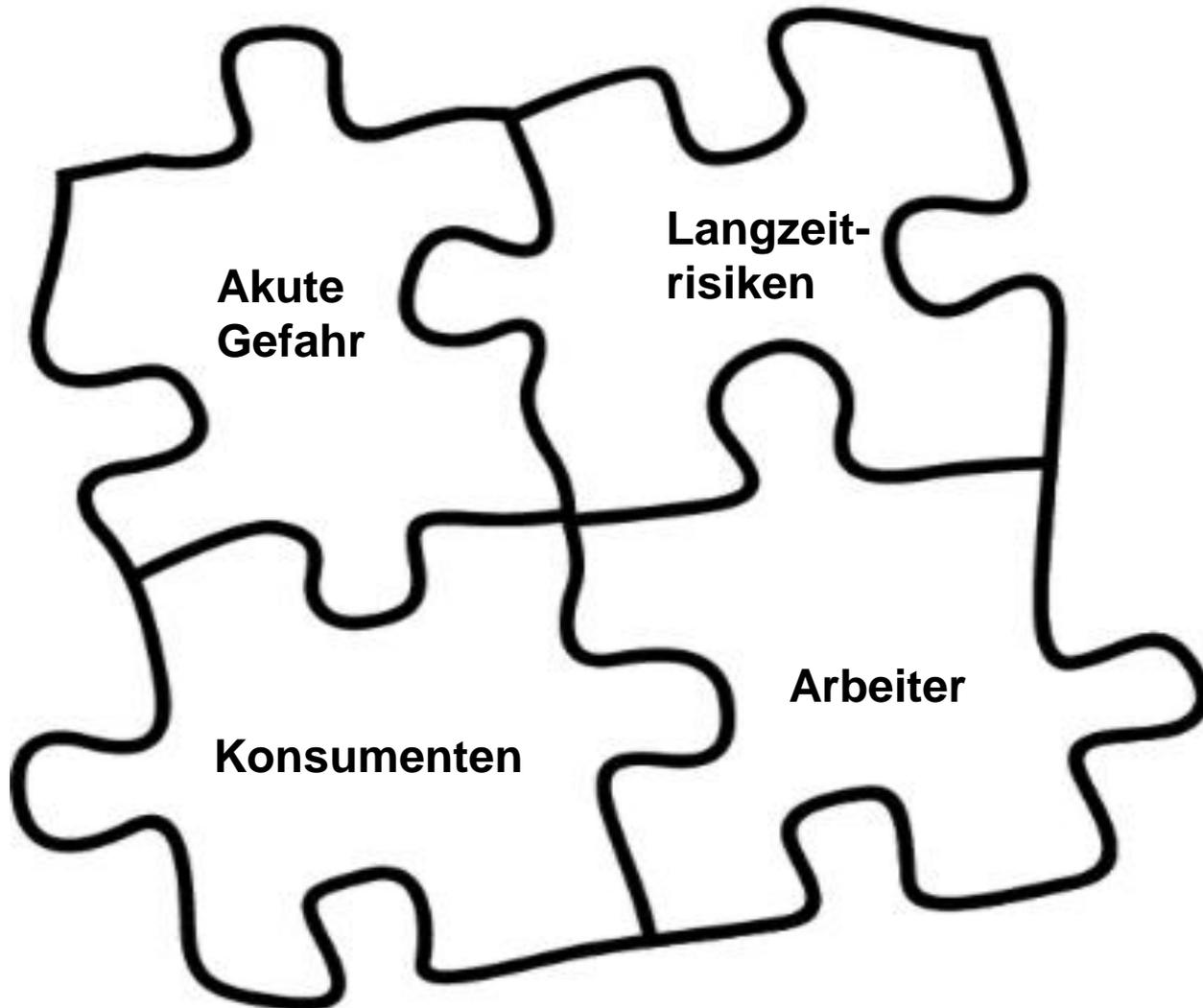
Empfindlichkeitsunterschiede
innerhalb einer Spezies

↓

SF₂ = 10

Es gibt viele verschiedene Grenzwerte für die gleiche Substanz

Das Schutzziel und dessen Exposition ist ausschlaggebend



Anwenderschutz

Unterschiedliche Expositionsszenarien, je nach Art der Tätigkeit

Operator mit/ohne Schutz
Exposition während der Anwendung



Worker mit/ohne Schutz
Exposition nach der Anwendung (re-entry)



By-stander ohne Schutz
Exposition durch Sprühnebel



Resident ohne Schutz
Sprühnebel & Hand-zu-Mund-Aktivitäten



Konsumentenschutz

vor Pestizidrückständen in Nahrung, Futtermitteln und Wasser

Rückstände in Obst und Gemüse



Rückstände im Trinkwasser



Rückstände in Futtermitteln



Rückstände im Fleisch



Es gibt viele verschiedene Grenzwerte für die gleiche Substanz

Das Schutzziel und die Expositionsdauer sind ausschlaggebend

Konsumentenschutz

ARfD: Acute Reference Dose

ARfD aus akuten Studien abgeleitet

Höchstmenge, die wir **ausnahmsweise** aufnehmen können, ohne dass Gesundheitsschäden zu erwarten sind.

Konsumentenschutz

ADI: Acceptable Daily Intake (Zulässige Tagesdosis)

ADI aus chronischen Studien abgeleitet

Höchstmenge, die wir **täglich & lebenslang** aufnehmen können, ohne dass Gesundheitsschäden zu erwarten sind.

Anwenderschutz

AOEL: Acceptable Operator Exposure Level

AOEL aus subchronischen Studien abgeleitet

Höchstmenge, der ein Arbeiter **8h/Tag** ausgesetzt sein darf, ohne dass Gesundheitsschäden zu erwarten sind.

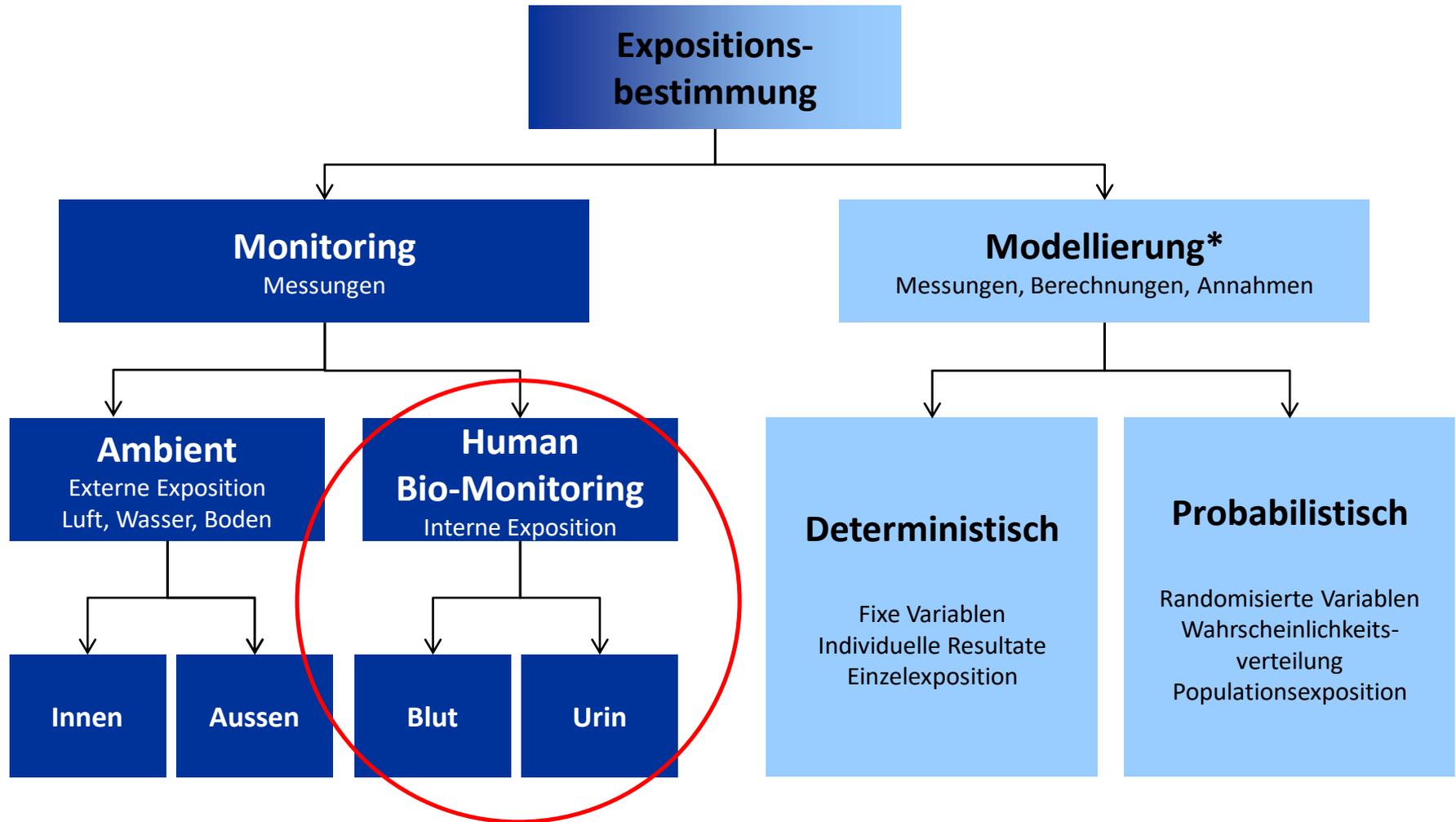
Humantoxikologische Risikobeurteilung ist ein Mehrstufenprozess

Welches Gesundheitsrisiko besteht und wie gross ist es?



Es gibt verschieden Methoden zur Expositionsbestimmung

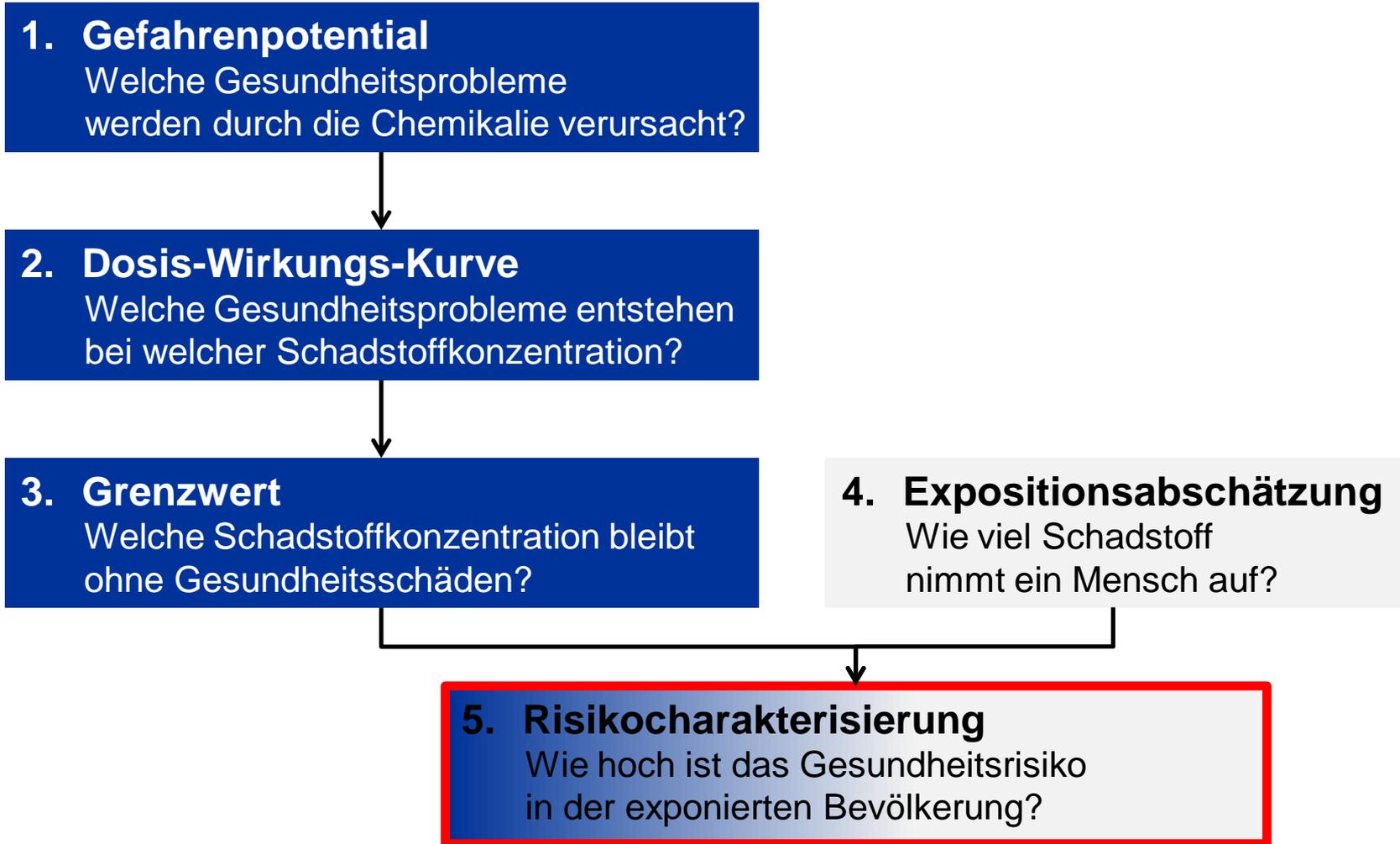
Interne Exposition am relevantesten für die Risikobeurteilung



* Vorteile gegenüber dem Monitoring: Scheller & billiger, auf grosse Populationen anwendbar, Vergangenheit und Zukunft und Alternativszenarien können modelliert werden.

Humantoxikologische Risikobeurteilung ist ein Mehrstufenprozess

Welches Gesundheitsrisiko besteht und wie gross ist es?



Risikocharakterisierung

Vergleich des zulässigen Grenzwertes mit der geschätzten Exposition



Exposition < Grenzwert

Risiko unwahrscheinlich



Exposition > Grenzwert

Risiko möglich, dosisabhängig

Wie sind wir gegenüber Pflanzenschutzmitteln exponiert?

Drei verschiedene Expositionspfade sind möglich

verschlucken, einatmen und Aufnahme über die Haut



Oral



Inhalativ



Dermal

Die Gefährlichkeit eines Stoffes ist abhängig vom Aufnahmeweg.

Bsp.: Im Menschen verursacht Arsen hauptsächlich nach inhalativer Aufnahme Krebs.
Arsen-Entgiftung im Magen-Darm-Trakt, aber nicht in der Lunge.

Pestizidexposition

Verschlucken



Unbeabsichtigte Vergiftungsfälle durch Verschlucken sind selten

Selbstmordversuche sind die häufigste Vergiftungsursache

Akute Vergiftungen durch Pestizide sind in Industrieländern selten, obwohl dort 80% der weltweit produzierten Pestizide eingesetzt werden.



Paraquat (Herbizid) verursacht irreversible Lungenfibrose
Tod durch Ersticken nach Tagen – Wochen

Exposition der Konsumenten durch pestizidbelastete Lebensmittel

Exposition = Verzehrsmenge x Rückstandskonzentration

Szenario 1: Akute Exposition, Vergiftung bei Überschreiten der ARfD

Kurzzeitiger Verzehr grosser Mengen eines einzelnen stark belasteten Lebensmittels

Akute Exposition

=

Hochverzehr
(EU Daten)

x

Hoch pestizidbelastet:
Rückstandshöchstgehalt



Szenario 2: Chronische Exposition, Vergiftung bei Überschreiten des ADI

Kontinuierlicher Verzehr üblicher Mengen verschiedener, unterschiedlich stark belasteter Lebensmittel

Chronische Exposition

=

Mittlerer Verzehr
(EU Daten; Menu.CH)

x

Mittlere Rückstände
aus Feldstudien

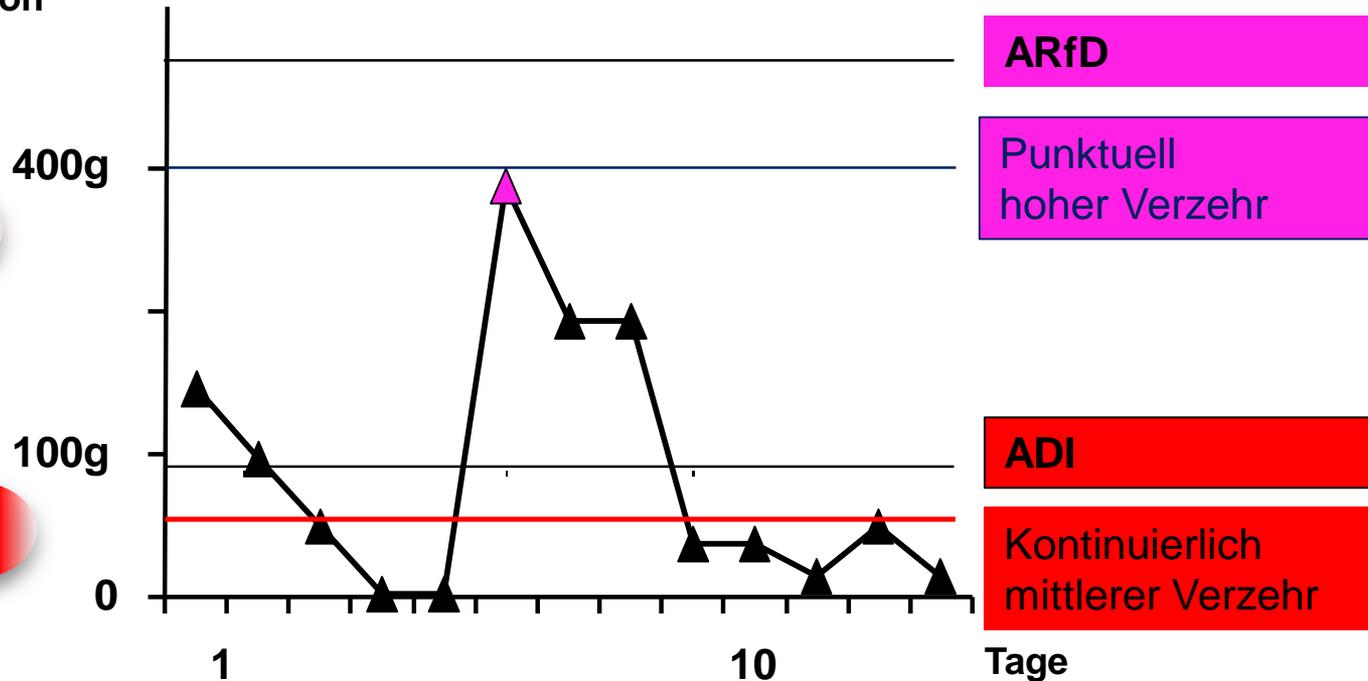
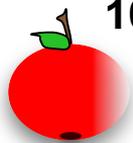
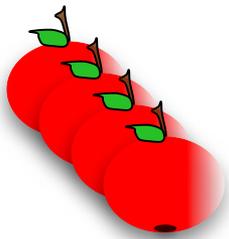


Referenz: Emanuel Hänggi, BLV

Exposition der Konsumenten durch pestizidbelastete Lebensmittel

Unterschiedliches Essverhalten bestimmt die Exposition

Verzehr pro Person



Referenz: Emanuel Hänggi, BLV

ARfD: Acute Reference Dose; ADI: Acceptable Daily Intake

Pestizidexposition

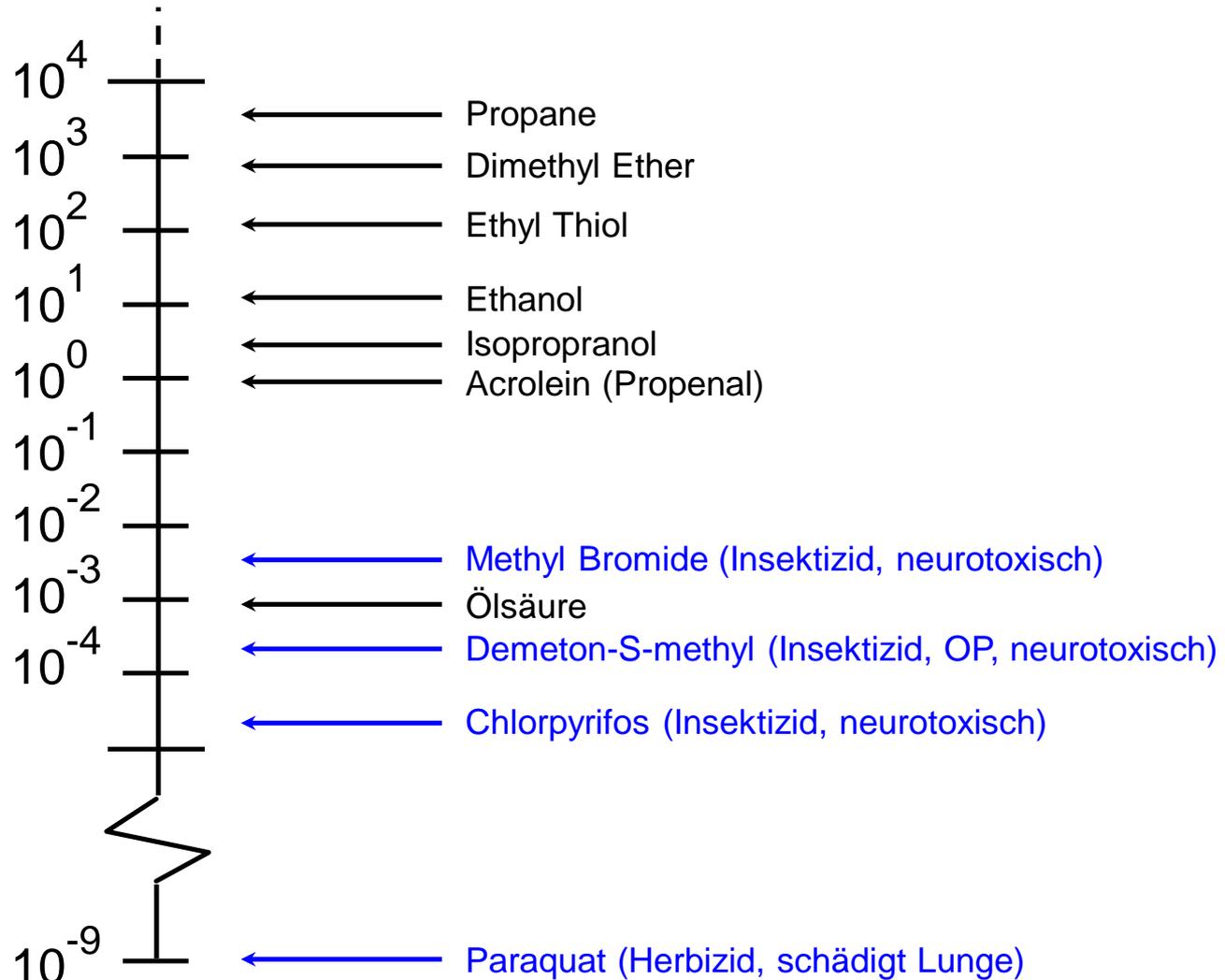
Einatmen



Der Dampfdruck ist entscheidend für die Inhalation

aber die meisten Pestizide haben einen niedrigen Dampfdruck/verdampfen schlecht

Dampfdruck: mm/Hg (20-25°C)



Die Teilchengröße ist entscheidend für die Inhalation aber nur die kleinsten Partikel gelangen in die Lungenbläschen

Teilchengröße

> 7 μm^*
'einatembar'

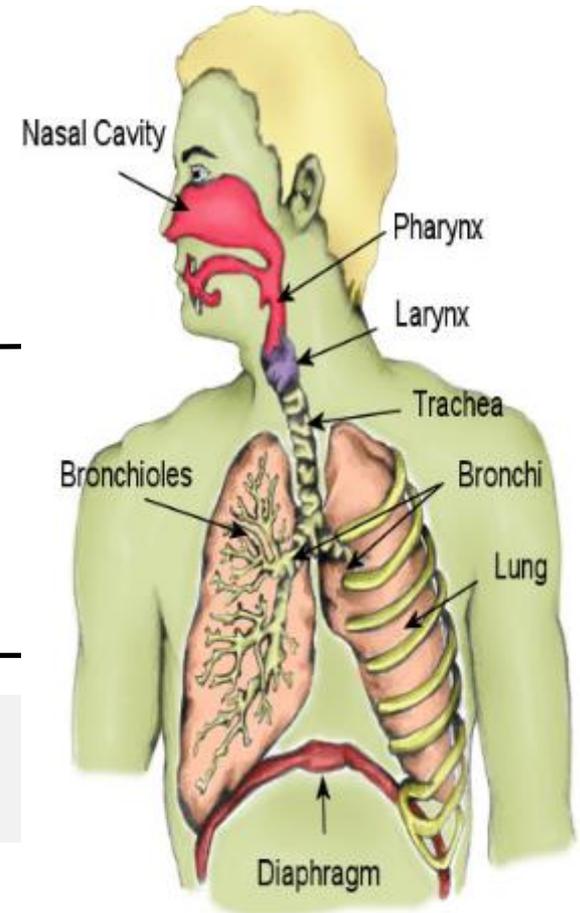
Wird zurückgehalten in Nase, Mund & Rachen
Kann verschluckt werden

2 – 7 μm

Wird zurückgehalten in der Luftröhre
Kann nach Abhusten verschluckt werden

< 2 μm
'lungengängig'

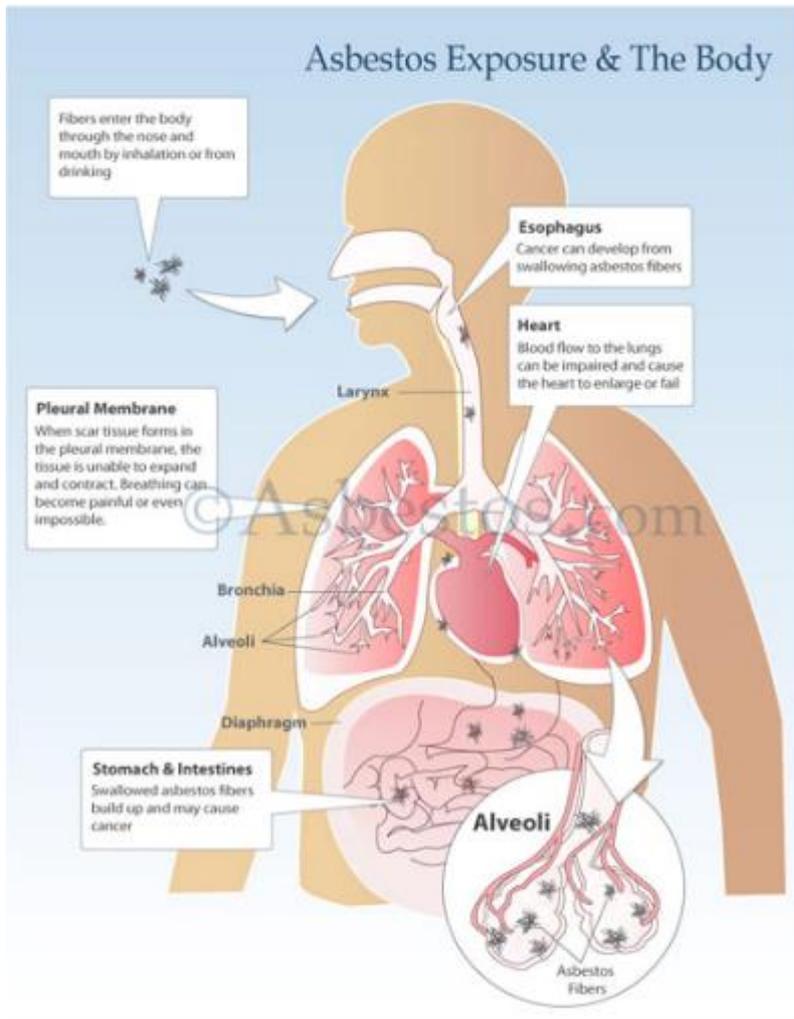
Kann eindringen in die Lungenbläschen
Kann ausgeatmet werden oder in den Blutkreislauf gelangen



*1 μm = 1-tausenstel Millimeter, 1-millionstel Meter

Size matters

Erfahrungen mit Asbestfasern und Feinstaub

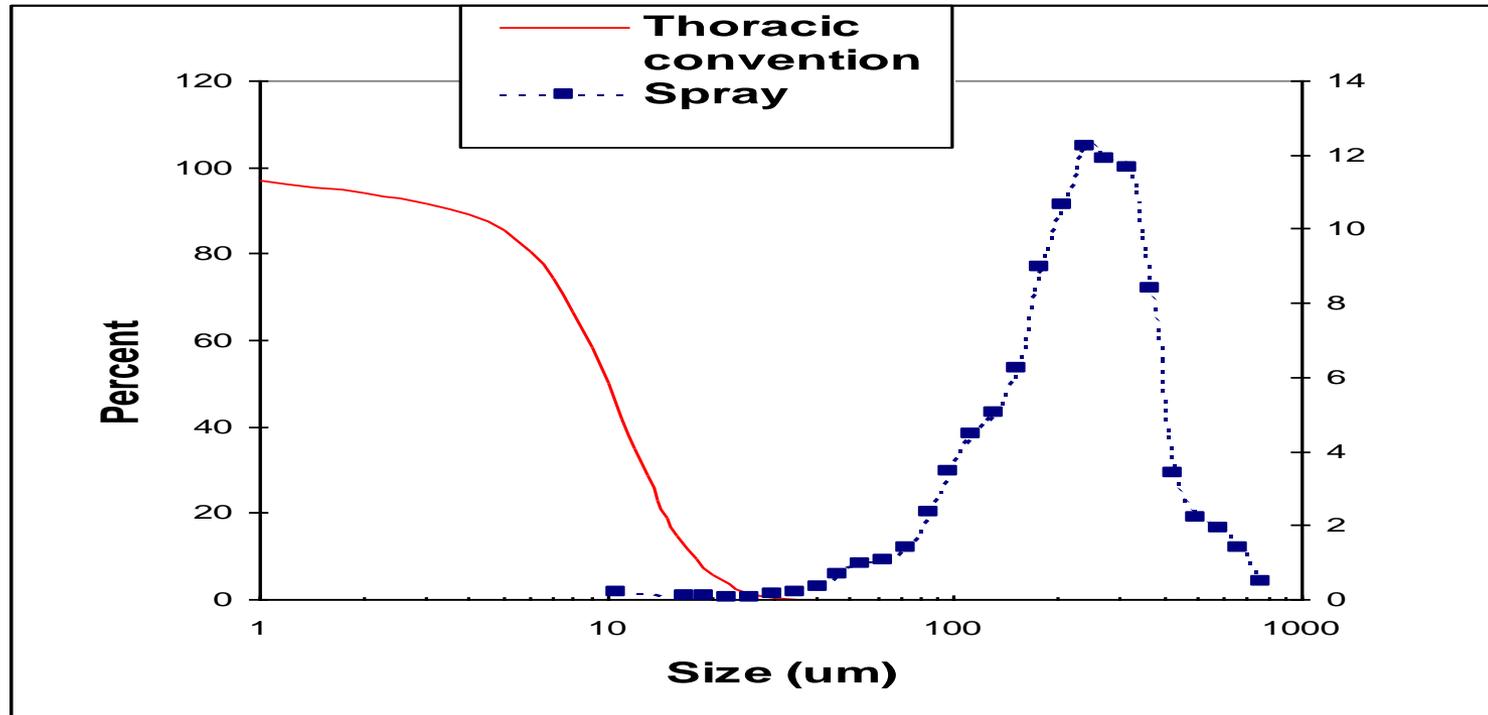


Feinstaub in Chinas Grossstädten
Auswirkungen auf Atemwege und das Herz-Kreislaufsystem

Inhalation von Pestiziden ist unwahrscheinlich

Sprühnebeltröpfchen zu gross und deshalb nicht lungengängig

Partikelgrössenverteilung einer typischen Knapsack-Applikation im Vergleich zu der **Grösse lungengängiger Teilchen**



Praktisch keine Überlappung,
Der toxikologisch relevante Anteil ist $< 0,2\%$

Pestizidexposition Über die Haut



Aufnahme über die Haut abhängig von der Stoffart

Kleine, fett- und wasserlösliche Stoffe durchdringen die Hautschichten am besten

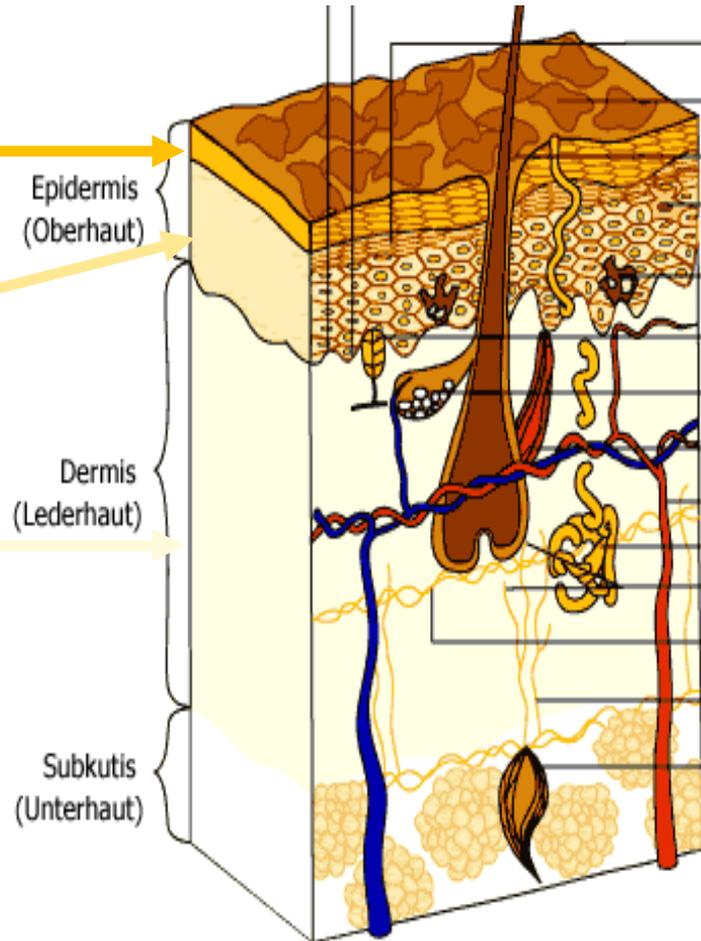
Die tote Schicht der **Oberhaut** (Hornhaut), ist gut durchlässig für fettlösliche Substanzen.

Die lebende Schicht der **Oberhaut** ist durchlässig für wasserlösliche Substanzen.

Reservoir-Effekt für fettlösliche Stoffe

In der **Lederhaut** findet der Übergang von nicht durchbluteten zu gut durchbluteten Bereichen statt.

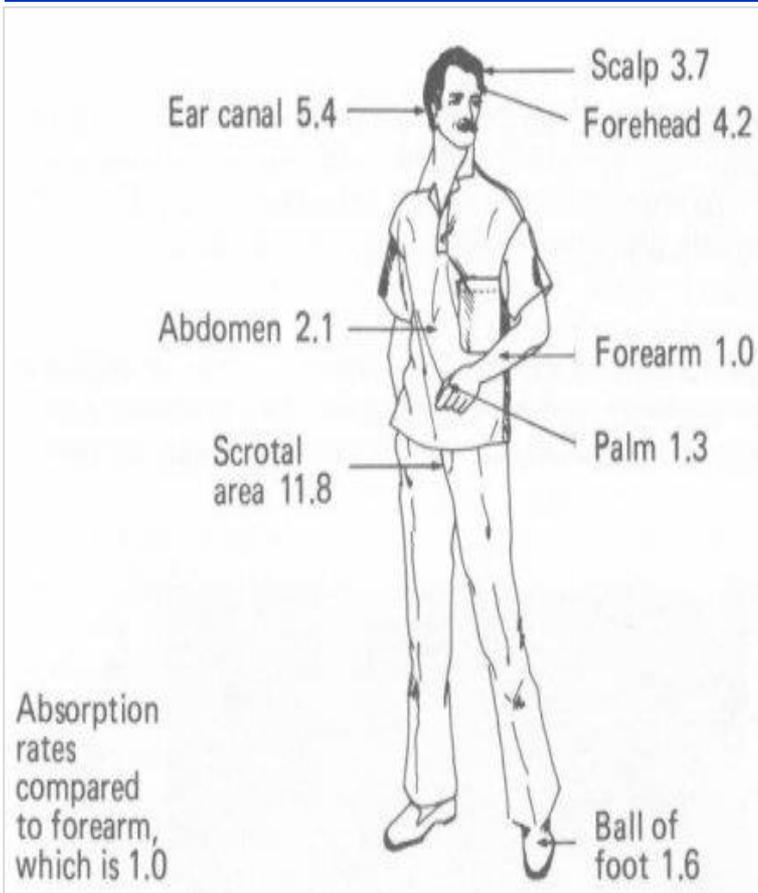
Die Stoffe gelangen in den Blutkreislauf und zu Organen.



Arbeiter nehmen die Pestizide meist über die Haut auf

Unterschiedliche Empfindlichkeit verschiedener Hautregionen

Anatomie



Andere Faktoren

Alter:

- Veränderte Struktur und Funktion der Haut

Hautschäden durch:

- Chemikalien: Waschmittel, Alkohol
- Physikalisch: Sonnenschutz
- Pathologisch: Wunden, Krankheiten

Spezies:

- Ratte nicht repräsentativ für den Menschen

Stoffwechsel:

- Relevant, für grosse Hautstellen

Wassergehalt:

- Je höher der Feuchtigkeitsgehalt der Haut desto grösser die Durchlässigkeit

Unterschiedliche Aufnahme an unterschiedlichen Körperstellen

Die Dicke der Haut und der Hornschicht ist entscheidend

Fazit: Die Toxizität alleine bestimmt nicht das Gesundheitsrisiko

Die Exposition kann durch Schutzmassnahmen minimiert werden

Gefahrenpotential Giftigkeit	x	Exposition Aufnahmemenge	=	Risiko
--	---	------------------------------------	---	---------------

Möglichkeit eines Gesundheitsrisikos	≠	Wahrscheinlichkeit eines Gesundheitsrisikos
--	---	---



Fazit: Jede toxische Substanz kann sicher gehandhabt werden
wenn die Aufnahme des Gifts in den Körper verhindert/reduziert wird

Paracelus (1493 – 1541):

„Die Dosis macht das Gift“

- Wenn wir einer Substanz nicht ausgesetzt sind
→ keine Gesundheitsschäden
- Wenn wir einer Substanz ausgesetzt sind,
aber nichts/wenig davon in den Körper gelangt
→ keine Gesundheitsschäden

