



Pflanzenschutzmittel im Fokus des Berufskrankheitenrechts und des Umweltschutzes

IPA entwickelt neue Biomonitoring-Verfahren zur Gefährdungs-
und Risikobeurteilung von Neonikotinoiden



Heiko U. Käfferlein, Thomas Brüning,
Sonja A. Wrobel

Derzeit wird das Thema „Parkinson durch bestimmte Pestizid-Inhaltsstoffe“ im Ärztlichen Sachverständigenbeirat Berufskrankheiten beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales als mögliche neue Berufskrankheit beraten. Gleichzeitig stehen Pflanzenschutzmittel auch auf der Prioritätenliste der Europäischen Union zur Entwicklung von Humanbiomonitoring-Verfahren. Ziel ist es, vorhandene Expositionen der Allgemeinbevölkerung zu minimieren, um so gesundheitliche Beeinträchtigungen von Menschen und Umwelt zu verhindern. Vor diesem Hintergrund hat sich das IPA mit der Gefährdungs- und Risikobeurteilung durch Pflanzenschutzmittel intensiver befasst.

Kurz gefasst

Pestizide sind in der Umwelt weit verbreitet

Das IPA hat Humanbiomonitoring-Verfahren zur Erfassung der Belastung durch die Pestizidgruppe der Neonikotinoide entwickelt

Humanbiomonitoring unterstützt die Gefährdungs- und Risikobeurteilung beruflich exponierter Personengruppen

Neurodegenerative Erkrankungen wie das Parkinson-Syndrom sind vor dem Hintergrund der steigenden Lebenserwartung eine der wichtigsten Erkrankungen in Deutschland. Beim Menschen steht unter anderem auch eine Exposition gegen Pflanzenschutzmittel, auch Pestizide genannt, im Verdacht, ein Parkinson-Syndrom auszulösen. Neben einer Vielzahl an außerberuflichen Expositionen wie der Aufnahme über die Nahrung und das Trinkwasser, der Schädlingsbekämpfung in Haus und Garten sowie dem Abdrift in der Nähe landwirtschaftlich intensiv genutzter Flächen können auch berufliche Quellen von Bedeutung sein. Hierbei ist insbesondere die industrielle Herstellung von Pflanzenschutzmitteln sowie das professionelle Ausbringen in der Landwirtschaft zu nennen. Da Pflanzenschutzmittel nahezu überall in unserer Umwelt auftreten, ist eine klare Abgrenzung beruflicher von außerberuflichen Einflüssen auf die Entstehung von Parkinson oder anderer neurodegenerativer Erkrankungen nahezu unmöglich.

Pflanzenschutzmittel und Parkinson

Bereits 2020 hat das IPA in einer umfangreichen Literaturrecherche zeigen können, dass neuere epidemiologische Studien und Meta-Analysen den grundsätzlichen Verdacht eines Zusammenhangs zwischen einer Exposition gegenüber den in den Pflanzenschutzmitteln enthaltenen Pestiziden und dem Parkinson-Syndrom belegen (Käferlein et al. 2020). In der Gesamtschau aller Studien ist dieser Zusammenhang größtenteils schwach bis moderat ausgeprägt. Jedoch waren die vorhandenen epidemiologischen Studien, die zur Auswertung vorlagen, durch erhebliche methodische Unsicherheiten geprägt. So konnten zum Teil beträchtliche Ergebnisverzerrungen nicht ausgeschlossen werden, unter anderem durch bewusste

oder unbewusste Beeinflussung der Personen im Rahmen der Befragungen, wie sich Erkrankte an vergangene Ereignisse zur Pestizidexposition erinnern können oder durch eine fehlerhafte Zuweisung der Teilnehmenden zur Gruppe der Parkinson-Erkrankten. Erschwerend kam hinzu, dass der eigentliche für den Pflanzenschutz notwendige Wirkstoff nur einen geringen Prozentsatz an der gesamten Pflanzenschutzformulierung einnimmt. In Abhängigkeit vom Hersteller unterscheiden sich die Zusammensetzungen der einzelnen Formulierungen erheblich, so dass nur unzureichend zwischen den gesundheitlichen Effekten des eigentlichen Wirkstoffs, der jeweils restlichen Komponenten sowie – nach Aufnahme in den Körper des Menschen – potentiellen Wechselwirkungen zwischen den Stoffen untereinander unterschieden werden kann.

Beruflich Exponierte und Allgemeinbevölkerung betroffen

Aus den bis 2020 vorliegenden Studien konnte in der Gesamtschau keine konsistente Verdopplung des Erkrankungsrisikos abgeleitet werden, bei der ein verstärktes Auftreten von Parkinson sicher angenommen werden kann. So wurden insgesamt keine signifikanten Unterschiede im relativen Risiko oder in anderen Effektschätzern zwischen Personen der Allgemeinbevölkerung mit einer rein umweltbezogenen Exposition gegenüber Pflanzenschutzmitteln als auch Personen mit gewerblichem Umgang beobachtet. Weiterhin konnte in keiner der Studien eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Exposition und Auftreten einer Parkinson-Erkrankung ermittelt werden. Damit ist auch die im Jahre 2006 vom Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) verabschiedete Stellungnahme zu Pestizidexpositionen und Parkinson weiterhin als aktuell anzusehen, in der das BfR lediglich eine Assoziation, jedoch keinen kausalen Zusammenhang sieht (BfR 2006).

Expositionserfassung weiterhin unzureichend

Die mangelhafte Expositionserfassung bleibt auch derzeit eine der großen Herausforderungen in epidemiologischen Studien zum Zusammenhang zwischen Pflanzenschutzmitteln und den durch sie potentiell verursachten neurodegenerativen und neurotoxischen Effekten. Zusätzlich stehen bei Gefahrstoffen mit neurodegenerativer und neurotoxischer Wirkung auch weibliche Beschäftigte



Pestizide sind in der Umwelt weit verbreitet. Das IPA hat Humanbiomonitoring-Verfahren zur Erfassung der Belastung durch die Pestizidgruppe der Neonikotinoide entwickelt.

im gebärfähigen Alter besonders im Fokus, da derartige Gefahrstoffe ihre gesundheitsgefährdende Wirkung bereits auf das sich entwickelnde Nervensystem im Fötus ausüben können. Ein aktuelles Beispiel, welches wie Pestizide ebenfalls schädigend auf das sich entwickelnde Nervensystem im Fötus wirkt, ist das neurotoxische Blei. So hat die Europäische Kommission kürzlich im Rahmen eines Änderungsvorschlags der Richtlinie 2004/37/EG nicht nur eine allgemeine Absenkung des biologischen Grenzwerts für Blei von derzeit 700 auf 150 µg/L Blut für alle Beschäftigten sondern – beim Fehlen nationaler Referenzwerte – einen nochmals deutlich niedrigeren Leitwert von 45 µg/L spezifisch für Arbeitnehmerinnen im gebärfähigen Alter vorgeschlagen (EC 2023). Der Vorschlag zeigt die grundsätzliche Bedeutung des Humanbiomonitorings zur Expositionsüberwachung systemisch toxisch wirkender Gefahrstoffe am Arbeitsplatz, welches im Falle des Bleis auch durch die Europavertretung der Deutschen Sozialversicherung ausdrücklich unterstützt wird (DSV-Europa 2023).

Humanbiomonitoring auch bei Pflanzenschutzmitteln dringend notwendig

Wie Blei sind auch Pflanzenschutzmittel systemisch wirkende Gefahrstoffe. Auch sie entfalten ihre gesundheitlichen Wirkungen beim Menschen entfernt von Ihrem Aufnahmeort. Für derartige Gefahrstoffe ist damit nicht nur deren Gehalt in der Atemluft maßgeblich, sondern die gesamte aufgenommene Menge (inhalativ, dermal und oral) für die gesundheitliche Wirkung verantwortlich. Entsprechend sollte die Exposition auch für Pflanzenschutzmittel am besten über ein Humanbiomonitoring bestimmt werden. Dazu sind entsprechende Analyseverfahren

notwendig, die es jedoch in noch nicht ausreichendem Maße für die verschiedenen Klassen an Pflanzenschutzmitteln gibt. Mit der Aufnahme von Pflanzenschutzmitteln auf die Prioritätenliste zur Entwicklung von Humanbiomonitoring-Verfahren ist es damit erklärtes Ziel der Europäischen Kommission die notwendigen Voraussetzungen zu schaffen, Arbeitsplatz- und Umweltexpositionen gegenüber Pflanzenschutzmitteln zukünftig – ihrer systemischen Wirkung entsprechend – zielführender und effektiver überwachen und interpretieren zu können.

IPA entwickelt Biomonitoring-Verfahren für Neonikotinoide

Weltweit stellen Pyrethroide und Neonikotinoide die mit Abstand größten Gruppen von Pflanzenschutzmitteln mit neurotoxischer Wirkung dar. Während es für den arbeits- und umweltmedizinischen Nachweis von Pyrethroiden bereits robuste und qualitätsgesicherte Humanbiomonitoring-Verfahren gibt (Andersen et al. 2022), war dies für Neonikotinoide bisher nicht der Fall. Das IPA schließt diese Lücke nun mit der Entwicklung zweier analytischer Verfahren zum Nachweis einzel- und gruppenspezifischer Stoffwechselprodukte von Neonikotinoiden im Urin (Wrobel et al. 2023a, b). Damit wird es zukünftig möglich, arbeits- und umweltbedingte Expositionen gegenüber dieser Stoffklasse sicherer und zuverlässiger in unterschiedlich exponierten Bevölkerungsgruppen zu erfassen. Erste Untersuchungen am IPA an beruflich nicht exponierten Personen zeigen, dass die deutsche Allgemeinbevölkerung ubiquitär gegenüber ausgewählten Neonikotinoiden wie dem Acetamiprid exponiert ist, so dass die entwickelten Verfahren sensitiv genug sind, arbeits- wie umweltbedingte Expositionen erfassen zu können.

Risikobeurteilung mittels Humanbiomonitoring möglich

Das IPA ging jedoch noch einen Schritt weiter. In experimentellen Untersuchungen konnten für eine Reihe von Neonikotinoiden auch die entsprechenden Konversionsfaktoren bestimmt werden, mit denen die aufgenommenen Neonikotinoide wieder in Form ihrer Stoffwechselprodukte im Urin ausgeschieden werden (Wrobel et al. 2023c). So können Ergebnisse des Humanbiomonitoring aus Messungen in Spontanurinproben unmittelbar in tatsächlich aufgenommene Mengen an Neonikotinoiden zurückgerechnet werden. Im Anschluss kann das Ergebnis mit der akzeptablen täglichen Aufnahmemenge (ADI-Werten) von Neonikotinoiden verglichen werden. Diese wurden von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit abgeleitet und können nach derzeitigem Kenntnisstand als sicher für die menschliche Gesundheit angesehen werden. Mit dieser Kenntnis wird aus dem Humanbiomonitoring, das primär eigentlich „nur“ ein Instrument der Gefährdungsbeurteilung (Expositionsermittlung) ist, auch ein Werkzeug der Risikobeurteilung, indem aus der Höhe der ermittelten Expositionen auch Aussagen zu deren gesundheitlicher Relevanz getroffen werden können.

Ausblick

Derzeit werden die entwickelten Biomonitoring-Verfahren zur Gefährdungs- und Risikobeurteilung beruflich exponierter Personengruppen wie auch der Allgemeinbevölkerung eingesetzt und stehen selbstverständlich auch interessierten Unfallversicherungsträgern zur Verfügung.

Die Autorin und die Autoren:

Prof. Dr. Thomas Brüning

Dr. Heiko U. Käfferlein

Sonja A. Wrobel M. Sc.

IPA

Literatur

Andersen HR, Rambaud L, Riou M, Buekers J, Remy S, Berman T, Goverts E. Exposure levels of pyrethroids, chlorpyrifos and glyphosate in EU – an overview of human biomonitoring studies published since 2000. *Toxics* 2022; 10: 789

BfR, Bundesinstitut für Risikobewertung. Pestizidexposition und Parkinson. Stellungnahme Nr. 033/2006 vom 27. Juni 2006; https://www.bfr.bund.de/de/publikation/bfr_stellungnahmen-70243.html.

DSV-Europa, Deutsche Sozialversicherung Europavertretung. Vorschlag zur Änderung der Richtlinie 98/24/EG und der Richtlinie 2004/37/EG zum Schutz von Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmern vor der Gefährdung durch chemische Arbeitsstoffe (Blei und Diisocyanate). Stellungnahme der Deutschen Sozialversicherung vom 25.05.2023.

EC, European Commission. Proposal for a directive of the European Parliament and of the council amending Council Directive 98/24/EC and Directive 2004/37/EC of the European Parliament and of the Council as regards the limit values for lead and its inorganic compounds and diisocyanates, Brussels, February 13th 2023; <https://ec.europa.eu/social/main.jsp?langId=en&catId=89&furtherNews=yes&newsId=10512>

Käfferlein HU, Eisenhawer C, Pallapies D, Brüning T. Parkinson-Syndrom nach Einwirkung von Pflanzenschutzmitteln. Erfahrungen mit der Anwendung von § 9 Abs. 2 SGB VII (7. Erfahrungsbericht). Eine Auswertung der Erkrankungsfälle von 2012 bis 2017 sowie ausgewählte Themen. www.dguv.de/publikationen; Webcode: p021512.

Wrobel SA, Bury D, Belov VN, Klenk JM, Hauer B, Hayen H, Martino-Andrade AJ, Koch HM, Brüning T, Käfferlein HU. Rapid quantification of seven major neonicotinoids and neonicotinoid-like compounds and their key metabolites in human urine. *Anal Chim Acta* 2023a; 1239: 340680.

Wrobel SA, Koslitz S, Belov VN, Bury D, Hayen H, Brüning T, Koch HM, Käfferlein HU. Quantitation of 6-chloronicotinic acid and 2-chloro-1,3-thiazole-5-carboxylic acid and their glycine conjugates in human urine to assess neonicotinoid exposure. *Environ Res* 2023b; 226: 115609.

Wrobel SA, Bury D, Koslitz S, Hayen H, Koch HM, Brüning T, Käfferlein HU. Quantitative metabolism and urinary elimination kinetics of seven neonicotinoids and neonicotinoid-like compounds in humans. 2023c; submitted for publication.