

Zeitschrift: Mitteilungen aus Lebensmitteluntersuchungen und Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène
Band: 97 (2006)
Heft: 5

Artikel: Toxikologie von Pflanzenschutzmitteln = Toxicology of pesticides
Autor: Zarn, Jürg A. / Schlatter, Josef R.
DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-982034>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 15.10.2024

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Toxikologie von Pflanzenschutzmitteln*

Toxicology of Pesticides

Jürg A. Zarn und Josef R. Schlatter

Bundesamt für Gesundheit, Abteilung Lebensmittelsicherheit,
Sektion Ernährungs- & Toxikologische Risiken, Zürich

Einleitung

Der Einsatz von Pflanzenschutzmitteln (PSM) zur Nahrungsmittelproduktion bringt teils unüberwindbar erscheinende Widersprüche mit sich. Einerseits sollen PSM effizient wirken gegen unerwünschte Organismen und damit Ertrag und Qualität steigern, andererseits sollen sie im genussfertigen Lebensmittel möglichst nicht mehr vorhanden sein. Allein schon das Wissen, dass ein Lebensmittel mit PSM produziert wurde oder der Nachweis von noch so geringen Rückständen wird vielfach als Qualitätsminderung oder sogar Gesundheitsgefährdung verstanden. Um die gesundheitliche Bedeutung solcher Rückstände zu qualifizieren und zu quantifizieren werden PSM heute nach international weitgehend harmonisierten Prinzipien bewertet. Die grundlegenden Aspekte der Lebensmittelsicherheit und -toxikologie (1) und einer Risikoanalyse (2) können anderweitig nachgelesen werden.

Das gesundheitliche Risiko jeder Substanz setzt sich zum einen aus stoffinhärenten Eigenschaften in Form von Schädwirkung (Toxizität) und zum andern aus der aufgenommenen Dosis (Exposition) zusammen. Dies bedeutet, dass der betroffene Organismus biochemische oder physiologische Eigenschaften aufweisen muss, die mit einer bestimmten chemischen Struktur derart interagieren können, dass dosisabhängig nachteilige Effekte auftreten. Sind der Stoff und der Organismus gegeben und die Dosis-Wirkungsbeziehung für dieses System bekannt, kann der gesundheitliche Schutz über eine Beschränkung der Exposition gewährleistet werden. Zudem kann bei der Entwicklung von neuen PSM auf hohe Zielorganismustoxizität und -spezifität, niedrige allgemeine Toxizität und möglichst geringe Rückstände in der Zielkultur geachtet werden.

Es ist die Aufgabe des Bundesamts für Gesundheit in der Risikoanalyse, die den Zulassungsprozess von PSM begleitet, das gesundheitliche Risiko nach dem heuti-

*Vortrag gehalten an der 118. Jahresversammlung der SGLUC vom 14./15. September 2006

gen Wissensstand und nach international vereinbarten Richtlinien zu bewerten und daraus geeignete Massnahmen wie der Festlegung von Höchstkonzentrationen (HK) in Lebensmitteln und eventuell weiterer Auflagen zum Schutz des Konsumenten abzuleiten.

Die zugelassenen PSM und ihre Anwendung werden regelmässig durch das Bundesamt für Landwirtschaft publiziert (3).

Im vorliegenden Beitrag sollen Prinzipien der gesundheitlichen Risikobewertung von PSM zusammen mit der gesundheitlichen Bedeutung von PSM Mehrfachrückständen in Lebensmitteln diskutiert werden, sowie Aspekte der Beziehung zwischen Wirkmechanismus und dem toxikologischen Mechanismus und die Grundsätze der Festlegung von PSM HK in Lebensmitteln. Im Folgenden verstehen wir unter PSM hauptsächlich den Wirkstoff und nicht das formulierte Produkt.

Risikobewertung nach dem NOAEL/ADI Konzept

Gemäss der WHO besteht die Risikobewertung von Chemikalien aus den Teilprozessen Gefährlichkeitsermittlung (Hazard Identification), Gefährlichkeitscharakterisierung (Hazard Characterisation), Expositionsbeurteilung (Exposure Assessment) und Risikocharakterisierung (Risk Characterisation) (4). Das Ziel ist, die für den Menschen aus toxikologischer Sicht vertretbare tägliche Aufnahmemenge während der gesamten Lebensspanne (bezeichnet als ADI von acceptable daily intake) mit der tatsächlichen Aufnahme zu vergleichen.

Das NOAEL/ADI Konzept gilt als anwendbar für Stoffe, bei denen die Toxizität nicht über eine Schädigung des Erbmaterials erfolgt und für die damit nach heutiger Sicht Schwellendosen der Effektauslösung existieren. Obwohl Schwellendosen weder tierexperimentell noch theoretisch bewiesen werden können, sind die experimentelle und die theoretische Evidenz für deren Existenz gross. Bei solchen Substanzen wird im Tierversuch unter Annahme einer Schwellendosis die höchste Dosis ohne nachteiligen Effekt (NOAEL von no observable adverse effect level) als Ausgangspunkt (POD von point of departure) für die Ableitung eines ADI (mg/kg Körpergewicht (KG)) für den Menschen gewählt. Um den Unsicherheiten bezüglich unterschiedlicher Empfindlichkeiten von Tier und Mensch einerseits und den individuellen Empfindlichkeiten beim Menschen andererseits Rechnung zu tragen, wird mittels standardisiertem Sicherheitsfaktor (SF) von 100 ein Abstand zwischen den NOAEL (mg/kg KG) aus der Tierstudie und den ADI beim Menschen gelegt. Die Beziehung lautet $ADI (mg/kg KG) = NOAEL (mg/kg KG) : SF$.

Der SF kann auch erhöht werden, wenn die Natur der Effekte bei der tiefsten Effektdosis (LOAEL von lowest observable adverse effect level) oder die Art, die Qualität und der Umfang der beurteilten Studien dies notwendig erscheinen lassen (5).

Liegt die Exposition unterhalb des ADI, ist nach heutigem Wissensstand kein quantifizierbares Risiko vorhanden. Meist ist zudem auch bei einer kurz andauernden und mässigen Überschreitung des ADI nicht mit gesundheitlichen Folgen zu rechnen.

Substanzen, die Tumore aufgrund eines genotoxischen Mechanismus auslösen können, werden nach andern Kriterien beurteilt, da oft aus prinzipiellen Gründen keine Dosis ohne Effekt angenommen wird und es somit keine Schwellendosis gibt. Gegenwärtig findet allerdings ein Haltungswechsel statt und die Europäische Lebensmittelsicherheitsbehörde (EFSA) geht mittlerweile in einer veröffentlichten Opinion von einer «praktischen» Schwellendosis auch für genotoxische Kanzerogene aus (6). Die heute zugelassenen PSM fallen jedoch alle nicht in diese Kategorie und deshalb werden diese speziellen Bewertungsstrategien in diesem Beitrag nicht weiter verfolgt.

Bei der PSM Bewertung gewinnt seit einiger Zeit das so genannte benchmark dose (BMD) Konzept neben dem NOAEL/ADI Konzept eine gewisse Bedeutung. Hierbei wird durch ein mathematisches Modell aus Tierversuchsdaten eine Dosis mit vordefinierter Effekttinzidenz als POD der Extrapolation berechnet. Ausgehend von diesem POD wird anschliessend ebenfalls unter Anwendung von SF ein ADI ermittelt. Gegenüber dem NOAEL/ADI Konzept fließen beim BMD Konzept Informationen aus dem gesamten Dosisbereich des Experiments in das mathematische Modell der Dosis-Wirkungsbeziehung ein und beeinflussen so die Extrapolation (7) (siehe Abbildung 1).

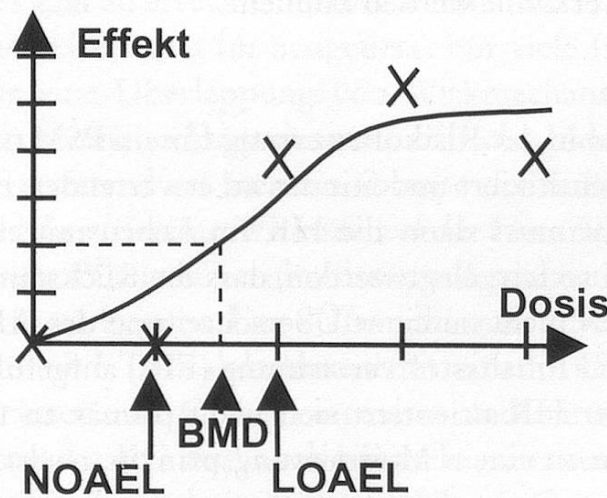


Abbildung 1 Schematische Darstellung einer Dosis-Wirkungsbeziehung mit den Messpunkten (X) und einem mathematischen Modell der Beziehung (ausgezogene Linie). Dargestellt sind diejenigen Dosen, die gerade keinen Effekt (NOAEL) oder gerade einen minimalen Effekt (LOAEL) hervorrufen und diejenige Dosis, die im mathematischen Modell ein festgelegtes Effektausmass hervorruft (BMD)

Im Moment setzen die meisten Behörden zur Stoffbewertung das NOAEL/ADI Konzept (oder eng verwandte Konzepte) ein, während das BMD Konzept noch in der Evaluation ist.

Neben dem ADI, der ein Referenzwert für die mittlere akzeptierbare lebenslange Aufnahmemenge angibt, hat sich in den letzten Jahren die Akute Referenz Dosis (ARfD) für solche PSM etabliert, bei denen das toxikologische Profil ein gesundheitliches Risiko schon bei kurzzeitiger Aufnahme bestimmter Dosen erwarten lässt. Liegen beispielsweise Hinweise vor, dass einmalige Gaben eines PSM die embryonale/fötale Entwicklung schädigen können oder Neurotoxizität, Schädigung des Blut-, Immun- oder des hormonellen Systems ausgelöst werden können, ist die Ableitung einer ARfD notwendig. Aus den toxikologischen Studien wird diejenige Dosis eruiert, die den fraglichen Effekt gerade nicht mehr auslöst und durch einen SF von üblicherweise 100 dividiert um die ARfD zu erhalten. Die ARfD kann höchstens gleich sein wie der ADI, ist aber in den meisten Fällen grösser (8).

PSM Risikobewertungen der WHO (9) und der EU (10) sind im Internet abrufbar.

Alle hier diskutierten Konzepte gehen von der Annahme aus, dass die gewählte Tierspezies ein geeignetes Modell für den Menschen sei und die Unterschiede sich nur durch unterschiedliche Empfindlichkeit rein quantitativ ausdrücken und durch die Wahl von SF berücksichtigt werden können. Hier muss einschränkend erwähnt werden, dass der eigentliche grundlegende Mechanismus, der zur Humantoxizität von PSM führt, im Gegensatz zu demjenigen der zur Zielorganismustoxizität führt, oft unbekannt ist und mögliche qualitative Unterschiede zwischen Modelltier und Mensch nicht einfach erkannt werden können.

HK und Rückstände

Mit dem ADI wird in der Risikobewertung für ein PSM die aus toxikologischer Sicht sichere Dosis identifiziert und mit der zu erwartenden Exposition verglichen. Im Risikomanagement muss dann die HK im Lebensmittel für die vorgesehene Anwendung des PSM so festgelegt werden, dass die Rückstände bei mittlerem Verzehr des Lebensmittels nicht zu einer Überschreitung des ADI führen. Diese HK sind in der Fremd- und Inhaltsstoffverordnung (FIV) aufgeführt (11).

Die Festlegung der HK orientiert sich nicht primär an toxikologisch vertretbaren Werten sondern an einem Minimierungsprinzip, nach dem so wenige Rückstände als möglich aber maximal nur so viel wie gesundheitlich vertretbar auftreten sollten. Treten bei guter landwirtschaftlicher Praxis tiefere Rückstände auf als toxikologisch vertretbar wären, wird der tiefere Wert in der FIV als Toleranzwert festgelegt, oft entsprechen sie der analytischen Nachweis- oder Quantifizierungsgrenze der betreffenden Substanz. Wie unten am Beispiel des Herbizids Sulfosulfuron dargestellt, könnten aus toxikologischer Sicht viele Toleranzwerte um Größenordnungen angehoben werden ohne gesundheitlich bedenklich zu sein. Deshalb verfolgen die vorgesehenen abgestuften Massnahmen bei einer kleinen und zeitlich klar begrenzten Überschreitung eines Toleranzwertes eher Aspekte der Rechtsgleichheit für die Produzenten und der Verhinderung unnötiger Exposition des Konsumenten. In den wenigen Fällen, in denen die beantragte Anwendung eines PSM Rück-

stände erwarten lässt, die nahezu zu einer ADI Ausschöpfung führen, wird ein Grenzwert als HK festgelegt dessen Überschreitung zu einer umgehenden Entfernung betroffener Lebensmittel vom Markt zur Folge hat. Obwohl auch in diesen Fällen meist noch grosse Abstände zu den Effektdosen bestehen und der ADI auf lebenslanger Exposition basiert und derartige Verstösse zeitlich begrenzt sind, werden die Massnahmen mit gesundheitlicher Vorsorge begründet.

Studien zeigen, dass bei den meisten PSM Rückständen der ADI zu wenigen Promillen bis zu wenigen Prozenten ausgeschöpft wird (12) und damit Abstände in der Grössenordnung von 10^4 bis 10^6 zu denjenigen Dosen bestehen, die im Tierversuch bei lebenslanger Anwendung Effekte gezeigt haben. Das gesundheitliche Risiko für den Menschen ist damit nach obigen Überlegungen zu Schwellendosen nicht mehr quantifizierbar.

Wirkmechanismus und Schadmechanismus

Die Tatsache, dass PSM gegen lebende Organismen eingesetzt werden um sie zu töten mag ohne genauere Betrachtung auf besonders hohe Toxizität auch gegenüber andern Organismen schliessen lassen. Durch die angestrebte Spezifität beruht jedoch der Wirkmechanismus zum Abtöten der unerwünschten Zielorganismen idealerweise auf biologischen Mechanismen, die bei andern Organismen nicht vorkommen. Je geringer der biologische Verwandtschaftsgrad zwischen zwei Spezies ist, umso eher ist dieses Ziel zu erreichen und eine hohe Wirksamkeit bedeutet nicht zwingend auch eine hohe Toxizität für Säugetiere. Für viele Insektizide, Herbizide und Fungizide gibt es eine Überlappung von Wirkmechanismus und toxischem Mechanismus nicht, da solche zielorganismusspezifische Mechanismen ausgenützt werden können. Stellvertretend sei hier die Gruppe der Sulfonylharnstoff Herbizide dargestellt, deren sehr effiziente Wirkung auf der Hemmung des Enzyms Acetolactatsynthase (ALS) in Pflanzen beruht, das zur Aminosäurensynthese benötigt wird und in Tieren nicht vorkommt. Der Sulfonylharnstoff Sulfosulfuron beispielsweise wird in Weizen- und Triticalekulturen mit einer Aufwandmenge von nur 10–20 g/ha gegen Kräuter und Gräser eingesetzt und hat einen vergleichsweise hohen ADI von 0,24 mg/kg KG und auch bei mehreren tausend mg/kg KG wird keine Letalität bei Säugern beobachtet. In der FIV ist für Getreide ein Toleranzwert von 0,05 mg/kg festgelegt (Tabelle 1).

Tabelle 1
Aufwandmengen, gesundheitliche Referenzdosen und gesetzliche HK von Diazinon und Sulfosulfuron

	<i>Diazinon</i>	<i>Sulfosulfuron</i>
Aufwandmenge (g/ha)	240 (Spinat)	10–20 (Weizen, Triticale)
ADI (mg/kg KG)	0,002	0,24
LD ₅₀ (mg/kg KG)	ca. 200	>5000
HK (mg/kg)	0,5	0,05

Eine sehr enge Korrelation zwischen Wirksamkeit und Toxizität besteht aber naturgemäss bei PSM, bei denen der Wirkmechanismus gegen den Zielorganismus und der Schadmechanismus (Toxizität) auf demselben biologischen Prinzip basieren. Dies ist ausgeprägt der Fall bei Insektiziden vom Organophosphat- (OP) oder Carbamattyp, die sowohl beim Insekt als auch beim Säuger zu einer Hemmung des Enzyms Acetylcholinesterase (AChE) führen, das notwendig ist für eine kontrollierte Impulsweiterleitung an den Synapsen zwischen Nervenzellen. Die sichere Anwendung solcher Substanzen ist anspruchsvoll, da die Spezifität für den Zielorganismus fehlt. Als Beispiel seien hier einige Daten vom OP Diazinon angeführt (Tabelle 1). In Spinatkulturen wird dieses Insektizid in einer Aufwandmenge von ca. 240 g/ha gegen die Rübenfliege eingesetzt, der ADI liegt bei 0,002 mg/kg KG und eine einmalige Dosis von weniger als 200 mg/kg KG kann zum Tod führen. In der FIV ist für Spinat ein Toleranzwert von 0,5 mg/kg festgelegt.

Während beim unspezifischen OP Diazinon die Aufwandmenge relativ hoch ist, sind die gesundheitlichen Referenzdosen eher tief, genau umgekehrt verhalten sich die Werte dagegen beim spezifischen Sulfonylharnstoff Sulfosulfuron. Dennoch zeigt Sulfosulfuron mit steigender Dosis natürlich auch nachteilige Effekte, die aber eher als Ausdruck einer substanzspezifischen Toxizität zu verstehen sind, die nicht aus seiner Zugehörigkeit zu den Sulfonylharnstoffen abgeleitet werden kann.

Eine gute Spezifität für Substanzgruppen kann auch erreicht werden, wenn zwar der molekulare Mechanismus des Zielorganismus auch beim Menschen vorhanden ist, dieser aber deutlich weniger empfindlich reagiert. Als Beispiel seien hier Fungizide aus der Gruppe der Azole (Demethylaseinhibitoren) erwähnt, die den Pilz zerstören indem sie dessen Synthese des Zellmembranbausteins Ergosterol aus Vorläufersteroiden verhindern. Der zugrunde liegende Mechanismus beruht auf der Hemmung des aktiven Zentrums eines dazu notwendigen Enzyms. Dieses aktive Zentrum ist aber auch Bestandteil vieler Cytochrom P450 Enzyme im Menschen, die neben dem Fremdstoffmetabolismus auch eine wichtige Rolle spielen bei der Synthese von Sexualhormonen der Steroidklasse (13). Da bei der Entwicklung von Azolfungiziden auf speziesspezifische Empfindlichkeiten der Enzyme Rücksicht genommen werden kann, basiert der kritische Effekt beim LOAEL meist eher auf substanzspezifischer Toxizität und gruppentypische Effekte auf sexualhormonabhängige Prozesse treten erst bei Dosen deutlich oberhalb des LOAEL auf. Die speziesabhängige Empfindlichkeit der Enzyme gegenüber in der Schweiz zugelassenen Azolfungizide wurde kürzlich untersucht (14, 15).

Diese Betrachtungen lassen schliessen, dass es zwar durchaus strukturbasierte gruppentypische Effekte gibt, die PSM aber aufgrund ihrer Toxikologie nicht als homogene Gruppe eine Sonderstellung einnehmen innerhalb der Hunderttausenden von synthetischen Chemikalien. Zudem stellen in den meisten Fällen die zu erwartenden gruppentypischen Effekte nur einen Teil des toxikologischen Profils dar und sehr oft sind es nicht die zur Ableitung des ADI kritischen Effekte. Aus diesen Überlegungen sind Einzelstoffbewertungen weiterhin notwendig.

Mehrfachrückstände von PSM

Verschiedene Kreise erachten das gleichzeitige Auftreten von Rückständen mehrerer PSM (Mehrfachrückstände) prinzipiell als Hinweis auf schlechte landwirtschaftliche Technik und zweifeln die gängige Praxis der gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln mit Mehrfachrückständen an. Gelegentlich wird ein Haltungswechsel verlangt und Summenwerte der Einzelausschöpfungen von HK als Kriterium zur Bewertung von Lebensmitteln vorgeschlagen, sowie verlangt, die Anzahl der auf Lebensmitteln nachweisbarer PSM zu reglementieren.

Das gleichzeitige Auftreten von Rückständen mehrerer PSM in einem Lebensmittel kann jedoch verschiedene Gründe haben, die von sinnvollen Strategien zur Vermeidung von Resistenzentwicklung beim Zielorganismus bis hin zu schlechter landwirtschaftlicher Praxis reichen können. Für die Diskussion der landwirtschaftlichen Aspekte der Ursachen von Mehrfachrückständen muss auf die einschlägige Literatur verwiesen werden.

Die gesundheitliche Bewertung von Lebensmitteln mit Mehrfachrückständen orientiert sich an der Ausschöpfung von gesundheitlichen Referenzdosen (ADI und ARfD) der Einzelstoffe. Dies bedeutet, dass ein Lebensmittel mit mehreren PSM Rückständen solange gesetzeskonform ist als die einzelnen HK eingehalten werden. In den folgenden Abschnitten wird erläutert, weshalb diese Lebensmittel nach heutigem Wissensstand auch als sicher betrachtet werden können.

Kombinationswirkungen durch Mehrfachrückstände von PSM

Kombinationswirkungen sind ein bekanntes Problem in der Pharmakotherapie und treten oft als unerwartete Nebenwirkungen bei Patienten auf, die gleichzeitig mehrere Medikamente einnehmen müssen. In der Literatur finden sich viele Beschreibungen solcher Interaktionen und Abhandlungen über deren mechanistischen Hintergründe (16–18). Grundsätzlich sind diese Interaktionen nicht überraschend, da in der Pharmakotherapie so hoch dosiert werden muss, dass die gewünschten therapeutischen Effekte erzielt werden und die auftretenden Nebenwirkungen noch akzeptabel sind. Eine Risiko-Nutzen Analyse begleitet die Hochdosis Exposition der Pharmakotherapie.

Obwohl dagegen die Exposition gegenüber PSM Rückständen um mehrere Größenordnungen unterhalb der Effektschwelle liegen, wird gelegentlich befürchtet, dass alleine schon die Nachweisbarkeit von mehreren Stoffen ein erhöhtes gesundheitliches Risiko oder mindestens eine Qualitätsminderung mit sich bringe, da der ADI und die HK auf Einzelstoffbewertungen beruhen würden ohne Berücksichtigung von möglichen Wechselwirkungen mit andern Stoffen. Verschiedene Behörden haben diese Fragen in umfangreichen Berichten diskutiert (19, 20).

Die gegenwärtig vorhandene Literatur zu verschiedenen Aspekten der Regulation von Gemischen wurde kürzlich zusammengefasst (21).

Bevor auf die Toxikologie von Mehrfachrückständen eingegangen wird, muss nochmals darauf hingewiesen werden, dass die HK sich in vielen Fällen (Toleranz-

werte) an der guten landwirtschaftlichen Praxis orientieren und toxikologisch deutlich höhere Werte akzeptabel wären.

Um zu verstehen, wie verschiedene Stoffe sich gegenseitig in ihrer toxischen Wirkung beeinflussen können, müssen die drei möglichen Arten der Kombinationswirkungen unterschieden werden.

1. Verschiedene Substanzen führen über einen ähnlichen Mechanismus zum gleichen Effekt. Der zu erwartende Effekt durch ein Gemisch lässt sich anhand der Summe der Einzeldosen (Dosisadditivität) vorhersagen, unterschiedlich sind nur die Wirkpotenzen der einzelnen Stoffe im Gemisch. Als bekanntes Beispiel sei hier die Bewertung der Kontaminanten chlorierte Dioxine, Furane und koplanare Biphenyle erwähnt. Bei diesen Stoffen wird die Toxizität hauptsächlich über die Bindung und Aktivierung des so genannten Ah Rezeptors ausgelöst (22). Kürzlich hat die US-EPA basierend auf dem Prinzip der Dosisadditivität für gewisse Pestizide aus der Gruppe der OP, N-Methylcarbamate, Chloroacetanilide und Triazine kumulative Risikobewertungen durchgeführt oder sind geplant (23).
2. Verschiedene Substanzen mit unabhängigen toxischen Mechanismen führen zu ähnlichen Effekten. Eine Effektdadditivität ist möglich. Vermutlich sind die meisten beobachteten Effekte von Gemischen auf dieses Prinzip zurück zu führen.
3. Verschiedene Substanzen wirken nicht unabhängig voneinander, sondern beeinflussen sich gegenseitig synergistisch oder antagonistisch. Synergistische fototoxische Interaktionen sind beispielsweise von den Gemüseinhaltsstoffen Furocoumarinen und dem UVA Licht bekannt (24). Bei PSM ist die Interaktion zwischen Piperonyl Butoxid und den Phosphorothionat Insektiziden gut untersucht (25–27). Von diesen Thioanalogen OP ist bekannt, dass sie zuerst durch CYP Enzyme zum Oxonderivat aktiviert werden müssen um als AChE Inhibitoren toxisch zu wirken. Deshalb wurde erwartet, dass Substanzen, die die daran beteiligten CYPs hemmen, die Toxizität reduzieren würden. An den Beispielen Parathion-methyl, Parathion-ethyl, Azinphos-methyl und Azinphos-ethyl wurde gezeigt, dass dieser Zusammenhang für die Methylderivate zwar stimmt, nicht aber für die Ethylderivate. Die Erklärung dafür liegt in den unterschiedlichen Metabolisierungswegen und -raten der Methyl- und Ethylderivate. Die Methylderivate werden durch Esterasen sehr schnell demethyliert und stehen so der durch Piperonyl Butoxid verlangsamten Aktivierung nicht mehr zur Verfügung. Für die Methylderivate ist Piperonyl Butoxid ein Antagonist, die Toxizität wird massiv gesenkt. Die Toxizität der Ethylderivate wird durch Piperonyl Butoxid zwar verzögert, gesamthaft aber moderat gesteigert, da es neben der Aktivierungsreaktion vermutlich die oxidative Metabolisierung ebenfalls hemmt und so netto zu einer Steigerung der Toxizität führt, Piperonyl Butoxid ist in diesem Fall ein Synergist.

Experimentell lassen sich die drei Kombinationswirkungsweisen nur sauber auseinander halten, wenn von jedem Mischungspartner das gesamte toxikologische Profil und alle Mechanismen, die zu den Effekten führen, bekannt sind. Für die meisten komplexeren Gemische trifft dies nicht zu.

Es ist zu erwarten, dass ein Gemisch von Substanzen, für die Dosisadditivität angenommen werden kann, Effekte hervorruft wenn die Einzelsubstanzen nahe der Effektschwelle verabreicht werden. Für den Fall von angenommener Effektadditivität dagegen ist nicht zu erwarten, dass die Mischungspartner als Gemisch Effekte zeigen, wenn die Einzelsubstanzen unterhalb der Effektschwelle verabreicht werden. Um in diesem Fall erhöhte Toxizität zu erreichen, müssten die Mischungspartner über ihrer individuellen Effektschwelle verabreicht werden. Anders präsentiert sich die Situation für angenommene synergistische Wirkungsweise der Mischungspartner. In diesem Fall wären auch Effekte denkbar, wenn die Einzelstoffe deutlich unterhalb ihrer individuellen Wirkschwelle verabreicht würden.

Wie einleitend dargestellt, nimmt man für alle hier diskutierten PSM eine Effektschwellendosis (LOAEL) an, unterhalb derjenigen das gesundheitliche Risiko gegen Null sinkt. Zudem wurde mehrfach gezeigt, dass die PSM Exposition des Konsumenten über Lebensmittel oft um Faktoren von 10^4 bis 10^6 unterhalb denjenigen Dosen liegt, die im Tierversuch bei lebenslanger Anwendung Effekte zeigen. Aus diesen Tatsachen ist klar, dass auch für Kombinationen von gesetzeskonformen PSM Rückständen bei Annahme von Dosis- und/oder Effektadditivität kein gesundheitliches Risiko zu erwarten ist. Obwohl bei der Annahme einer synergistischen Interaktion zwar theoretisch Effekte für Substanzen denkbar sind, die um Faktoren von 10^4 bis 10^6 unterhalb der Effektschwelle liegen, bleibt dies Spekulation. Nicht einmal für Substanzkombinationen, die im Effektbereich verabreicht wurden sind derartig potente gegenseitige Verstärkungen des Effekts bekannt, es zeigten sich mehrheitlich die erwarteten Effekte (28–33). Wenige Studien wurden durchgeführt mit PSM Gemischen mit individuellen Dosen im Bereiche des ADI ohne dass Effekte gezeigt werden konnten (34, 35). Aus Sicht der realen Exposition des Konsumenten müssen auch solche Studien noch als Hochdosisexperimente eingestuft werden.

Interaktionen zwischen Kontaminanten wie Schwermetalle, Mykotoxine, Dioxine oder toxischen Inhaltsstoffen von Lebensmitteln, die teilweise in Konzentrationen nur leicht unterhalb oder sogar im Effektbereich in Lebensmitteln vorkommen können sind aus toxikologischer Sicht wahrscheinlicher als Kombinationswirkungen von PSM Rückständen.

Ausschöpfungsgrad von PSM HK

Verschiedene Kreise, denen das Auftreten von Mehrfachrückständen inakzeptabel erscheint, haben Modelle entwickelt, die die Summen der Ausschöpfungsraten von HK durch PSM Rückstände als Bewertungskriterium einführen möchten.

Wie oben dargelegt, sagen HK und ihre Ausschöpfungsraten kaum etwas aus über das gesundheitliche Risiko, da die Mehrzahl der HK sich nicht an gesundheitlichen Referenzwerten orientiert und aus toxikologischer Sicht sogar deutlich angehoben werden könnten.

Zur Verdeutlichung werden hier nochmals die beiden Beispiele des Sulfonylharnstoffs Sulfosulfuron und des OP Diazinon aufgenommen und mit theoretischen Zahlen ergänzt (Tabelle 2). Weizen mit 0,04 mg/kg Sulfosulfuron (Toleranzwert 0,05 mg/kg) und Spinat mit 0,4 mg/kg Diazinon (Toleranzwert von 0,5 mg/kg) führen je zu 80 % Ausschöpfung der individuellen HK. Unter der Annahme, eine 60 kg schwere Person konsumiere je 200 g von diesem Weizen und dem Spinat, wird der ADI von Sulfosulfuron von 0,24 mg/kg KG zu 0,06 % und derjenige von Diazinon von 0,002 mg/kg KG zu 66,7 % ausgeschöpft. Beide Situationen können gesundheitlich als akzeptabel angesehen werden, doch führen gleiche Ausschöpfungsraten der HK zu enormen Unterschieden in der Ausschöpfung des gesundheitlich relevanten ADI.

Tabelle 2
Ausschöpfung von ADI und HK anhand von zwei Beispielen

ADI	HK (mg/kg KG)	Rückstand (mg/kg)	Verzehr (mg/kg)	Ausschöpfung		
				(g)	(%)	
					ADI	HK
Diazinon	0,002	0,5	0,4	200	66,7	80
Sulfosulfuron	0,24	0,05	0,04	200	0,06	80

Aus dem obigen Beispiel wird klar, dass HK Ausschöpfungen kaum eine Aussage über die gesundheitliche Bedeutung von Rückständen zulassen. Das gleiche gilt auch für HK Ausschöpfungssummen. Bei zunehmendem Druck auf die Produzenten in Form von Produktbewertungen durch HK Ausschöpfungssummen wird zwar möglicherweise kurzfristig ein Sinken der PSM Rückstandsgehalte erfolgen. Ein Folgeszenario könnte allerdings sein, dass langfristig die gesetzlich festgelegten HK angehoben würden, da dies toxikologisch für die meisten PSM durchaus möglich wäre. Auf diese Art könnte dem Druck durch HK Ausschöpfungssummen ausgewichen werden und das ursprünglich verfolgte Ziel würde ins Gegenteil verkehrt.

Zusammenfassung

PSM gehören wohl zu den toxikologisch am besten geprüften Chemikalien überhaupt. Sowohl die Prüf- als auch die Bewertungsverfahren erfolgen nach international harmonisierten Richtlinien. In diesen Prozessen werden als gesundheitliche Referenzdosen eine akzeptierbare lebenslängliche tägliche Aufnahmemenge (ADI) und falls notwendig auch eine akute Referenzdosis (ARfD) abgeleitet. Diese gelten als eher konservativ, da ein grosser Abstand zu denjenigen Dosen besteht, die im Tierversuch Effekte gezeigt haben.

Da zudem die gesetzlichen Höchstkonzentrationen aufgrund «guter landwirtschaftlicher Praxis» meistens tiefer festgelegt werden als es aus toxikologischer Sicht notwendig wäre, ist kein gesundheitliches Risiko durch PSM Rückstände vorhanden. Dasselbe gilt auch für gesetzeskonforme Mehrfachrückstände von PSM.

Aufgrund der geringen Konzentrationen in Lebensmitteln müssten unrealistisch potente Interaktionen postuliert werden, die in der einschlägigen wissenschaftlichen Literatur nie berichtet wurden, damit ein erhöhtes gesundheitliches Risiko durch Mehrfachrückstände postuliert werden könnte.

Wenn Rückstände von PSM innerhalb der gesetzlichen Werte nachgewiesen werden können, sind die betroffenen Lebensmittel sicher. Summenwerte der einzelnen HK Ausschöpfungsraten von PSM Mehrfachrückständen sind keine geeigneten Kriterien für die gesundheitliche Bewertung der betroffenen Lebensmittel.

Résumé

Les PPS (produits phytosanitaires) font partie des produits chimiques que l'on teste le mieux toxicologiquement. Les procédures d'évaluation tout comme celles de contrôle se conforment à des directives harmonisées à l'échelle internationale. La dose journalière tolérable (DJT) ainsi que, si nécessaire, la dose de référence aiguë (ARfD) sont les doses prises pour référence dans le cadre de ces procédures. Celles-ci sont davantage utilisées par précaution étant donné qu'il y a un écart important entre elles et les doses qui ont déclenché des réactions dans le cadre de la recherche sur les animaux.

De plus, étant donné que, pour des raisons de « bonne pratique agricole », les concentrations maximales légales sont souvent fixées en deçà de ce qui s'avèrerait nécessaire d'un point de vue toxicologique, les résidus de PPS ne présentent aucun risque pour la santé. Il en est de même pour les résidus multiples de PPS répondant aux critères légaux. En raison de leur faible concentration dans les denrées alimentaires, il faudrait prouver l'existence d'interactions d'une puissance irréaliste et dont il n'est jamais fait mention dans la littérature scientifique sur le sujet pour pouvoir affirmer que des résidus multiples pourraient augmenter le risque sanitaire.

Les denrées alimentaires pour lesquelles il est prouvé que les quantités de résidus de PPS sont conformes aux valeurs légales ne présentent aucun danger. La somme de tous les taux d'épuisement des concentrations maximales des résidus multiples de PPS n'est pas un critère adapté pour évaluer le risque pour la santé des denrées alimentaires concernées.

Summary "Toxicology of pesticides"

Toxicologically, pesticides unequivocally belong to the best characterized chemicals at all and the assessment procedures are internationally highly harmonized. Acceptable daily intakes (ADI) and acute reference doses (ARfD) give conservative estimates of safe intakes since large margins exist compared to effect doses in animals.

Furthermore, in many cases legal maximum residue limits (MRL) are far lower than toxicologically acceptable levels because of the application of the "good agriculture practice principle" and health risks therefore are supposed to be negligible. This also holds for multiple residues in food if each individual component is not violating current MRL legislation. Speculations on unexpected mixture effects must

postulate very potent interactions of the individual pesticides. However, the scientific literature does not support this assumption.

Sums of MRL exhaustion rates are an inappropriate means for health risk assessment of multiple residues of pesticides.

Key words

Pesticide, ADI, maximum residue limits, multiple residues, mechanism of action

Literaturverzeichnis

- 1 Barlow S., Dybing E., Edler L., Eisenbrand G., Kroes R. and Van den Brandt P.: Food Safety in Europe (FOSIE): risk assessment of chemicals in food and diet, *Food Chem. Toxicol.*, **40**, 141–427 (2002)
- 2 Zarn J., Schlatter J. und Baumgartner A.: «Prinzipien der Risikobewertung» in Fünfter Schweizerischer Ernährungsbericht, 347–358, Bundesamt für Gesundheit Bern (2005)
- 3 Bundesamt für Landwirtschaft, Pflanzenschutzmittelverzeichnis 2004, 2004, (http://www.blw.admin.ch/pflanzenschutzverz/pb_home_d.html), access date: 17.7.2006
- 4 WHO, Assessing Human Health Risks of Chemicals: Derivation of Guidance Values for Health-based Exposure Limits, 1994, (<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc170.htm>), access date: 17.7.2006
- 5 Herrman J.L. and Younes M.: Background to the ADI/TDI/PTWI, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **30**, 109–113 (1999)
- 6 The EFSA Journal, Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to A Harmonised Approach for Risk Assessment of Substances Which are both Genotoxic and Carcinogenic, 2005, (http://www.efsa.europa.eu/science/sc_commitee/sc_opinions/1201/sc_op_ej282_gentox_en3.pdf), access date: 17.7.2006
- 7 WHO, Principles for Modeling Dose-Response for the Risk Assessment of Chemicals (Draft), 2004, (http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/dose_response/en/index.html), access date: 17.7.2006
- 8 Solecki R., Davies L., Dellarco V., Dewhurst I., Raaij M. and Tritscher A.: Guidance on setting of acute reference dose (ARfD) for pesticides, *Food Chem. Toxicol.*, **43**, 1569–1593 (2005)
- 9 WHO, JMPR-Monographs & Evaluations, 2006, (<http://www.inchem.org/pages/jmpr.html>), access date: 17.7.2006
- 10 EFSA, PRAPeR Draft Assessment Reports, 2006, (http://www.efsa.europa.eu/science/praper/draft_assessment_reports/catindex_en.html), access date: 17.7.2006
- 11 Die Bundesbehörden der Schweizersichen Eidgenossenschaft, Verordnung des EDI über Fremd- und Inhaltsstoffe in Lebensmitteln, 2005, (http://www.admin.ch/ch/d/sr/817_021_23/index.html), access date: 17.7.2006
- 12 Kuchen A., Müller F., Farine M., Zimmermann H., Blaser O. und Wüthrich C.: Die mittlere tägliche Aufnahme von Pestiziden und andern Fremdstoffen über die Nahrung in der Schweiz, *Mitt Gebiete Lebensm Hyg.*, **90**, 78–107 (1999)
- 13 Zarn J.A., Bruschiweiler B.J. and Schlatter J.R.: Azole fungicides affect mammalian steroidogenesis by inhibiting sterol 14 alpha-demethylase and aromatase, *Environmental Health Perspectives*, **111**, 255–261 (2003)
- 14 Trosken E.R., Scholz K., Lutz R.W., Volkel W., Zarn J.A. and Lutz W.K.: Comparative assessment of the inhibition of recombinant human CYP19 (aromatase) by azoles used in agriculture and as drugs for humans, *Endocr. Res.*, **30**, 387–394 (2004)

- 15 *Trosken E.R., Fischer K., Volkel W. and Lutz W.K.*: Inhibition of human CYP19 by azoles used as antifungal agents and aromatase inhibitors, using a new LC-MS/MS method for the analysis of estradiol product formation, *Toxicology.*, **219**, 33–40 (2006)
- 16 *McLeod H.L.*: Clinically relevant drug-drug interactions in oncology, *Br.J Clin.Pharmacol.*, **45**, 539–544 (1998)
- 17 *Tallarida R.J.*: Drug synergism: its detection and applications, *J Pharmacol.Exp.Ther.*, **298**, 865–872 (2001)
- 18 *Houston J.B. and Galetin A.*: Modelling atypical CYP3A4 kinetics: principles and pragmatism, *Arch.Biochem Biophys.*, **433**, 351–360 (2005)
- 19 The Danish Veterinary and Food Administration, Combined Actions of Pesticides in Food, 2002, (http://www.foedevarestyrelsen.dk/FDir/Publications/2002019/Comb_tekst.pdf), access date: 17.7.2006
- 20 UK Food Standards Agency, Risk Assessment of Mixtures of Pesticides and Similar Substances, 2002, (<http://www.foodstandards.gov.uk/science/ouradvisors/toxicity/reports/cocktailreport>), access date: 17.7.2006
- 21 *McCarty L.S. and Borgert C.J.*: Review of the toxicity of chemical mixtures: Theory, policy, and regulatory practice, *Regul.Toxicol Pharmacol.*, **45**, 119–143 (2006)
- 22 WHO, Polychlorinated dibenzodioxins, polychlorinated dibenzofurans and coplanar polychlorinated biphenyls, 2003, (http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_909.pdf), access date: 17.7.2006
- 23 US EPA, Assessing Pesticide Cumulative Risk, 2006, (<http://www.epa.gov/pesticides/cumulative/>), access date: 17.7.2006
- 24 *Schlatter J.*: Toxicological evaluation of furocoumarins in vegetable foods, *Mitt.Gebiete Lebensm.Hyg.*, **79**, 130–143 (1988)
- 25 *Levine B.S. and Murphy S.D.*: Effect of piperonyl butoxide on the metabolism of dimethyl and diethyl phosphorothionate insecticides, *Toxicol Appl Pharmacol.*, **40**, 393–406 (1977)
- 26 *Franklin M.R.*: Methylenedioxyphenyl insecticide synergists as potential human health hazards, *Environmental Health Perspectives*, **14**, 29–37 (1976)
- 27 *Mirer F.E., Levine B.S. and Murphy S.D.*: Parathion and methyl parathion toxicity and metabolism in piperonyl butoxide and diethyl maleate pretreated mice, *Chem.Biol.Interact.*, **17**, 99–112 (1977)
- 28 *Moser V.C., Simmons J.E. and Gennings C.*: Neurotoxicological interactions of a five-pesticide mixture in preweanling rats, *Toxicol Sci.*, **92**, 235–245 (2006)
- 29 *Moser V.C., Casey M., Hamm A., Carter W.H. Jr., Simmons J.E. and Gennings C.*: Neurotoxicological and statistical analyses of a mixture of five organophosphorus pesticides using a ray design, *Toxicol Sci.*, **86**, 101–115 (2005)
- 30 *Jacobsen H., Ostergaard G., Lam H.R., Poulsen M.E., Frandsen H., Ladefoged O. and Meyer O.*: Repeated dose 28-day oral toxicity study in Wistar rats with a mixture of five pesticides often found as residues in food: alphacypermethrin, bromopropylate, carbendazim, chlorpyrifos and mancozeb, *Food Chem.Toxicol.*, **42**, 1269–1277 (2004)
- 31 *Wade M.G., Foster W.G., Younglai E.V., McMahon A., Leingartner K., Yagminas A., Blakey D., Fournier M., Desaulniers D. and Hughes C.L.*: Effects of subchronic exposure to a complex mixture of persistent contaminants in male rats: systemic, immune, and reproductive effects, *Toxicol Sci.*, **67**, 131–143 (2002)
- 32 *Nellemann C., Dalgaard M., Lam H.R. and Vinggaard A.M.*: The combined effects of vinclozolin and procymidone do not deviate from expected additivity in vitro and in vivo, *Toxicol.Sci.*, **71**, 251–262 (2003)
- 33 *Birkhoj M., Nellemann C., Jarfelt K., Jacobsen H., Andersen H.R., Dalgaard M. and Vinggaard A.M.*: The combined antiandrogenic effects of five commonly used pesticides, *Toxicol Appl Pharmacol.*, **201**, 10–20 (2004)

- 34 Ito N., Hagiwara A., Tamano S., Hasegawa R., Imaida K., Hirose M. and Shirai T.: Lack of carcinogenicity of pesticide mixtures administered in the diet at acceptable daily intake (ADI) dose levels in rats, *Toxicol.Lett.*, 82–83:513–20, 513–520 (1995)
- 35 Ito N., Hagiwara A., Tamano S., Futacuchi M., Imaida K. and Shirai T.: Effects of pesticide mixtures at the acceptable daily intake levels on rat carcinogenesis, *Food Chem.Toxicol.*, 34, 1091–1096 (1996)

Korrespondenzadresse: Dr. Jürg A. Zarn, Bundesamt für Gesundheit,
Abteilung Lebensmittelsicherheit, Sektion Ernährungs- & Toxikologische Risiken,
Stauffacherstrasse 101, 8004 Zürich, E-Mail: juerg.zarn@bag.admin.ch