



# Mehrfachbelastungen durch Pestizide auf Mensch und Umwelt

GREENPEACE

## ➔ **Kein Geld von Industrie und Staat**

**Greenpeace ist international, überparteilich und völlig unabhängig von Politik, Parteien und Industrie. Mit gewaltfreien Aktionen kämpft Greenpeace für den Schutz der Lebensgrundlagen. Mehr als eine halbe Million Menschen in Deutschland spenden an Greenpeace und gewährleisten damit unsere tägliche Arbeit zum Schutz der Umwelt.**

**Die Studie wurde im Auftrag von Greenpeace durchgeführt von Wolfgang Reuter, ForCare Freiburg**

# **Mehrfachbelastung durch Pestizide auf Mensch und Umwelt**

**Die kombinierte Wirkung von Pestiziden**

**Studie im Auftrag von Greenpeace e.V.**

**Herausgeber: Greenpeace e.V., Hamburg**

**Autor:**

**Wolfgang Reuter, ForCare, Freiburg**

**V.i.S.d.P.:**

**Manfred Santen, Greenpeace e.V.,  
Große Elbstraße 39, 22767 Hamburg**

**24. August 2012**

## Der Autor

Wolfgang Reuter, ForCare, Freiburg

Dipl.-Biol., Fach-Toxikologe

Seit Jahren in der toxikologischen Bewertung von Chemikalien, insbesondere Pestiziden tätig. Autor weiterer Greenpeace-Veröffentlichungen (z.B. „Die Schwarze Liste der Pestizide“). Forschung und Arbeiten zu Nachhaltigkeitsbewertungen im Bereich Ernährung. [www.for-care.de](http://www.for-care.de)

## Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung .....	4
2.	Vorwort des Herausgebers .....	6
3.	Einführung und Ziel der Studie.....	8
4.	Belastungen pflanzlicher Lebensmittel mit Pestiziden.....	9
4.1.	Belastungen mit mindestens einem Pestizid.....	9
4.2.	Mehrfachbelastungen .....	10
4.3.	Anzahl Wirkstoffe in einer Probe.....	12
5.	Häufig vorkommende Pestizide in Lebensmitteln.....	15
6.	Kombinierte Wirkung von Pestizid-Wirkstoffen.....	18
4.4.	Pestizid-Wirkstoffe mit additiver oder synergistischer Wirkung.....	20
	Mischungen von Pestiziden mit Pestiziden .....	20
	Pestizide und Formulierungs-Hilfsstoffe in kommerziellen Zubereitungen .....	32
	Mischungen von Pestiziden mit (Nicht-Pestizid-) Chlororganika .....	34
	Mischungen von Pestiziden mit Weichmachern.....	34
	Mischungen von Pestiziden mit Alkylphenolen .....	34
	Mischungen von Pestiziden mit PAKs .....	35
	Mischungen von Pestiziden mit Schwermetallen und Organometallen .....	35
	Pestizide und Düngemittel.....	36
	Pestizide und Nanopartikel.....	36
	Pestizide und Hormone .....	37
	Pestizide und andere Stoffe bzw. Bedingungen.....	37
7.	Pestizide und andere Fremdstoffe im Menschen .....	43
8.	Pestizide und andere Fremdstoffe in der Umwelt.....	46
9.	Regulation von Pestizidgemischen und Stand der Wissenschaft .....	49
10.	Fazit und Ausblick.....	54
11.	Literatur .....	56
12.	Anhang .....	65

# 1. Zusammenfassung

Seit 2005 sind um die 40 Prozent der pflanzlichen Lebensmittel in Deutschland mit mehr als nur einem Pestizidwirkstoff belastet. In nahezu allen untersuchten Proben einzelner Obstsorten werden mindestens zwei Pestizide gefunden; bis zu 19 verschiedene Stoffe wurden 2010 in einer einzigen Probe gefunden. Zu den stark mehrfach belasteten Erzeugnissen (über 50% aller Proben) gehören auch solche, die in Deutschland besonders häufig verzehrt werden, z.B. Äpfel und Bananen. Von einer regelmäßigen Aufnahme mehrerer verschiedener Pestizide durch die Konsumenten muss daher ausgegangen werden. Zur wahren Exposition liegen allerdings keine quantitativen Daten vor. Auch zur möglichen Wirkung von solchen Mehrfachbelastungen auf Menschen gibt es nur wenige gesicherte Erkenntnisse. In der vorliegenden Studie werden in wissenschaftlichen Studien beobachtete Wirkungen von Pestizidmischungen recherchiert, ausgewertet, zusammengefasst dargestellt und bewertet.

Die durchgeführte Datenbankrecherche ergab, dass in zahlreichen wissenschaftlichen Studien Effekte von Pestizidwirkstoffen beschrieben werden, die sich in ihrer Ausprägung addieren (Additivität) oder sogar potenzieren (Synergismus). Hierbei handelt es sich nicht nur um Wechselwirkungen unter Pestizidwirkstoffen, sondern auch um solche mit einer Reihe anderer Stoffe und Stoffgruppen. Hierzu gehören synthetische Stoffe wie zum Beispiel Weichmacher, Bisphenol A oder Chlororganika, aber auch natürliche Stoffe wie Pflanzenhormone oder Nährstoffe. Darüber hinaus werden in der Literatur auch kombinatorische Wirkungen von Pestiziden mit Organismen (wie z.B. Viren) beschrieben. In der Umwelt können veränderte Umgebungsbedingungen wie die Temperatur oder der Salzgehalt von Gewässern kombinatorische Effekte mit Pestiziden an Organismen haben.

Bei den beobachteten additiven und synergistischen Effekten von Pestiziden auf Lebewesen sind auch besonders empfindliche Endpunkte betroffen, wie die Störung hormoneller Prozesse oder Entwicklungsprozesse neugeborenen Lebens, insbesondere am Zentralnervensystem - mit möglicherweise weit reichenden Folgen in Bezug auf Fruchtbarkeit, Verhalten und Wachstum. Es wird berichtet über Erkrankungen, deren Häufigkeit in den letzten Jahrzehnten zum Teil stark angestiegen ist wie z.B. Brust- und Prostatakrebs, Parkinson, ADHS<sup>1</sup> oder Autismus. Vor allem in Sachen Parkinson ist die Datenlage mittlerweile so dicht, so dass man davon ausgehen kann, dass Pestizid-Exposition das Parkinson-Risiko erhöht.

Im Menschen und in der Umwelt werden eine ganze Reihe Pestizid-Wirkstoffe und andere Schadstoffe gefunden, die in wissenschaftlichen Studien additive oder synergistische Wirkungen gezeigt haben. Die Stoffmengen, die hierbei in wissenschaftlichen Untersuchungen Schäden gezeigt haben, liegen in einigen Fällen auf der Höhe von den in Menschen und in der Umwelt gefundenen Konzentrationen.

---

<sup>1</sup> Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom

Wir haben es bei der kombinatorischen Wirkung von Pestiziden auf Mensch und Umwelt, auch zusammen mit weiteren Schadstoffen, mit einem multifaktoriellen Risiko zu tun, das durch die derzeitigen Testmethoden zur Zulassung von Pestizidwirkstoffen und ihrer Formulierungen<sup>2</sup> und der Festlegung der Höchstgehalte für Lebensmittel nicht berücksichtigt wird. Diese Methoden testen die Wirkstoffe nur einzeln, also weder untereinander, noch mit anderen Stoffen; die kompletten, ausgebrachten Formulierungen werden nur sehr eingeschränkt geprüft. So ist es möglich, dass kombinierte Wirkungen Erkrankungen und Schäden verursachen, die ihnen bisher nicht zugeordnet worden sind. Eine ganze Reihe Wissenschaftler fordert die Ausweitung der Tests auf kombinatorische Wirkungen, mittlerweile aber auch der Europarat.

Verschiedene Regulierungsbehörden (z.B. EFSA, BfR) standen seit Jahren auf dem Standpunkt, dass Mischungen von verschiedenartig wirkenden Stoffen sicher seien, wenn jeder einzelne Stoff unterhalb der Menge bleibt, bei der in Einzelversuchen noch keine Wirkung festgestellt wurde. Dieser Schluss wird von einer Reihe von Wissenschaftlern bezweifelt, da Studien Beweise dafür geliefert haben, dass Wirkungen von Stoffgemischen auch in diesen Fällen beobachtet werden. Nun nimmt sich zumindest die EFSA dieses Problems an.

Daten zur gesamten Exposition des Menschen mit Pestiziden über alle Expositionspfade und zum Gehalt von Pestiziden und vielen anderen Schadstoffen im Menschen fehlen derzeit. Auch Daten zur Belastung der Umwelt mit Pestiziden und anderen Schadstoffen, die hier zumeist in vielfältigen Mischungen vorkommen, liegen nicht vor. In einigen Bereichen, zum Beispiel zu Auswirkungen nicht zeitgleicher, sondern sequenzieller Belastung, weiß man nahezu nichts.

Derzeit werden in der EU erste Methoden zur Bewertung von Mehrfachrückständen von Pestiziden entwickelt. Ob und wann solche Methoden verpflichtend bei der Zulassung von Pestizidwirkstoffen wie auch bei der Festlegung ihrer Höchstmengen in Lebensmitteln werden, steht in den Sternen, denn die Integration einer abgestimmten, umfassenden Test- und Bewertungsmethodik dauert erfahrungsgemäß Jahre bis Jahrzehnte. Die Effekte weiterer Kombinationswirkungen (mit anderen Schadstoffen; zeitlich versetzte Wirkungen) werden derzeit von den Regulierungsbehörden nicht thematisiert.

Um (weitere) fatale Kombinationswirkungen an Mensch und Umwelt zu vermeiden, sollten so bald wie möglich Maßnahmen im Sinne des Vorsorgeprinzips ergriffen werden. Eine solche Maßnahme wäre die Einführung eines zusätzlichen Faktors („Vorsorgefaktor“) für Kombinationswirkungen in der Risikobewertung, der den Abstand der im Tierversuch beobachteten unwirksamen Dosis (z. B. NO-AEL) bis zum Grenzwert (ARfD, ADI) vergrößert und damit die Sicherheit gegenüber Schädigungen durch Mehrfachbelastungen erhöhen würde.

---

<sup>2</sup> Die Handelsprodukte der Pestizidwirkstoffe; sie enthalten neben dem Wirkstoff noch Hilfsmittel wie z.B. Emulgatoren, Wirkverstärker oder Schaumverhüter

## 2. Vorwort des Herausgebers

Täglich kommen wir mit unterschiedlichsten Chemikalien in Kontakt: Mit chemisch behandelter Kleidung, mit Gebrauchsgegenständen und Spielwaren, die zum Beispiel Weichmacher enthalten, und nicht zuletzt mit Nahrungsmitteln, die mit Zusatzstoffen und Pestiziden belastet sind. Insektizide, Herbizide und Fungizide sollen unerwünschte Insekten, Wildkräuter oder Pilzbefall in Schach halten. Pestizide sind also giftig, und das nicht immer nur für die Zielorganismen.

Manche Pestizide können Allergien auslösen. Andere haben Fruchtbarkeits- oder Erbgutschädigende, einige auch krebserzeugende Eigenschaften. Manche Pestizide können das Hormonsystem schädigen. In vielen Gemüse- und Obstsorten aus konventionellem Anbau ist die Konzentration einzelner Wirkstoffe zwar geringer als noch vor wenigen Jahren. Aber der Erfolg hat einen Beigeschmack: die Anzahl der in Obst und Gemüse identifizierten Substanzen stieg stetig an. Einige Zahlen aus dem aktuellen Greenpeace-Ratgeber<sup>3</sup> „Essen ohne Pestizide“ belegen, dass der Trend zur mehrfachen Belastung mit Pestizidwirkstoffen anhält. Herkunftsbezogen enthielten Tafeltrauben im Schnitt bis zu neun Pestizide, Erdbeeren sieben, Kopfsalat sechs. Spitzenreiter im Jahr 2010 waren eine Johannisbeer-Probe aus Deutschland mit 17 Pestiziden und eine Probe türkischer Tafeltrauben mit 24 Pestiziden. Die Lebensmittelüberwachung Nordrhein-Westfalen hat vor wenigen Tagen die Auswertung der 2011 untersuchten Obst- und Gemüse veröffentlicht, Tafeltrauben enthielten bis zu 13 Pestizid-Wirkstoffe.

Die vorliegende Studie zeigt deutlich, dass die Entwicklung hin zu steigender Mehrfachbelastung vorher nicht gekannte Probleme in der Bewertung von Pestizid-Wirkstoffen nach sich zieht. Bislang werden fast alle Pestizidwirkstoffe in Deutschland und in der EU einzeln bewertet. Bei der Festsetzung von Pestizid-Grenzwerten wird das Risiko durch die Kombination verschiedener Chemikalien viel zu wenig beachtet. Die staatliche Risikobewertung hat dafür bisher keine Grenzwerte für Lebensmittel abgeleitet. Die Studie zeigt jedoch, dass sich die Wirkungen mehrerer gleichzeitig vorhandener Chemikalien verstärken können auch schon in geringen Konzentrationen, wie sie in der Umwelt oder in menschlichem Blut gefunden werden.

Wie eingangs erwähnt, ist der Mensch jedoch nicht nur einer Vielzahl von Pestizid-Wirkstoffen ausgesetzt. Die Studie zeigt, dass sich die gesundheitsschädigende Wirkung von Pestiziden zum Beispiel auch in Kombination mit Weichmachern, erhöhen kann. Weichmacher werden in Verpackungen von Fleisch und Käse eingesetzt.

Die Wissenschaft kann experimentell keinen eindeutigen Beleg für Kombinationswirkungen von Mehrfachbelastungen im Niedrigdosisbereich liefern. Die Studie zeigt aber, dass ausreichend Verdachtsmomente für ein solches Risiko vorliegen. Nach Auffassung von Greenpeace dürfen in solch einer Situation keine Kompromisse zu Lasten der Gesundheit und der Umwelt gemacht werden. Der vorbeugende Gesundheits- und Verbraucherschutz lässt nur eine Regel zu: Es gelten das Vorsorgeprinzip und das Minimierungsgebot. Die Belastung mit Pestizid-Cocktails muss so gering wie

---

<sup>3</sup> [http://www.greenpeace.de/fileadmin/gpd/user\\_upload/themen/chemie/Essen\\_ohne\\_Pestizide.pdf](http://www.greenpeace.de/fileadmin/gpd/user_upload/themen/chemie/Essen_ohne_Pestizide.pdf)



irgend möglich sein. Greenpeace hat für den Pestizid-Ratgeber daher ein Bewertungssystem für Rückstände von Pestizid-Wirkstoffen eingeführt, das Mehrfachbelastungen anhand eines Summengrenzwertes berücksichtigt.<sup>4</sup>

Ein weiterer Aspekt ist der Umweltschutz: Auch heute noch landen ca. 30.000 Tonnen Pestizidwirkstoffe allein auf deutschen Äckern. Manche Substanzen sind ökotoxisch, das heißt, sie schädigen das Ökosystem in besonderem Maße. Der Pestizideinsatz der vergangenen 50 Jahre hat die Artenvielfalt in Europa bereits um die Hälfte verringert. Pestizide werden weltweit eingesetzt und können sich im globalen Warenhandel weit verbreiten. Spuren von Pestiziden lassen sich überall finden: Im Boden, im Wasser und in der Luft, sogar im Fett der arktischen Eisbären. Das besonders häufig in Obst und Gemüse gefundene umweltschädliche Insektizid Chlorpyrifos kam in 64 Lebensmitteln aus 45 Ländern vor.<sup>5</sup> Erst kürzlich wurde nachgewiesen, dass deutlich mehr Insektizide in deutschen Gewässern landen, als von den Behörden für die Zulassungsberechnung angenommen wird.<sup>6</sup> Die vorliegende Studie zeigt, dass Effekte kombinatorischer Wirkungen auch im Ökosystem vorliegen.

Maßnahmen im Sinne des Vorsorgekonzepts sind dringend geboten. Greenpeace fordert:

- Bewertung von Pestizidrückständen nach dem Vorsorgeprinzip
- Keine Risikobewertung nur auf Grundlage von Einzelstoffkonzentrationen
- Berücksichtigung des Risikos gesundheitsschädlicher Wirkungen bei Kombination von mehreren Schadstoffen auch im Niedrigdosisbereich; insbesondere wenn hormonell wirksame Schadstoffe vorliegen
- Das Aufstellen eines Summengrenzwertes für Pestizide in Lebensmitteln, analog zum schon lange bestehenden Summengrenzwert für Trinkwasser
- Ein Pestizidreduktionsprogramm, das diesen Namen verdient; das heißt, die konsequente Förderung der Umstellung auf biologische Pflanzenschutz-Methoden beinhaltet.

Manfred Santen,

Hamburg, 24.08.2012

---

4

[http://www.greenpeace.de/fileadmin/gpd/user\\_upload/themen/chemie/FS\\_Greenpeace\\_Bewertungssystem\\_fuer\\_Pestizide\\_neu2012.pdf](http://www.greenpeace.de/fileadmin/gpd/user_upload/themen/chemie/FS_Greenpeace_Bewertungssystem_fuer_Pestizide_neu2012.pdf)

5

[http://www.greenpeace.de/fileadmin/gpd/user\\_upload/themen/chemie/Ratgeber\\_Essen\\_ohne\\_Pestizide/Hintergrundinfo\\_Greenpeace-Pestizid-Ratgeber\\_2012\\_0204.pdf](http://www.greenpeace.de/fileadmin/gpd/user_upload/themen/chemie/Ratgeber_Essen_ohne_Pestizide/Hintergrundinfo_Greenpeace-Pestizid-Ratgeber_2012_0204.pdf)

<sup>6</sup> <http://www.uni-koblenz-landau.de/aktuell/archiv-2012/pm-eu-zulassung-pflanzenschutzmittel>

### 3. Einführung und Ziel der Studie

Die Belastung pflanzlicher Lebensmittel mit einem oder mehreren Pestiziden in Deutschland liegt seit Jahren auf einem hohen Niveau: fast zwei Drittel aller analysierten Obst- und Gemüseproben waren 2010 mit mindestens einem Pestizid, 40% der pflanzlichen Lebensmittel mit mindestens zwei Pestiziden belastet.

Eine Mahlzeit besteht zumeist aus mehreren Erzeugnissen. Sind die einzelnen Erzeugnisse mit Pestiziden belastet, werden von den Konsumenten verschiedene Pestizidwirkstoffe zur gleichen Zeit aufgenommen.

Auch die Umwelt und ihre Organismen sind durch die derzeit eingesetzten, mehrere hundert verschiedenen Pestizide oft ganzen Cocktails von Stoffen ausgesetzt.

Zusätzlich zu der kombinierten Exposition durch Pestizide werden auch regelmäßig ubiquitär vorhandene, weitere Fremdstoffe wie z.B. Weichmacher, Schwermetalle oder Chlororganika aufgenommen. So vervielfacht sich die Kombination von Stoffen, die auf Mensch und Umwelt einwirkt.

Gleichzeitig mehren sich wissenschaftliche Erkenntnisse, dass sich Wirkungen von Pestiziden auf Mensch und Umwelt addieren ( $1+1 = 2$ ) oder sogar potenzieren ( $1+1 = 3$  oder mehr) können. Dies gilt für Pestizidwirkstoffe untereinander, aber auch für Pestizidwirkstoffe mit anderen Fremdstoffen.

In der vorliegenden Studie wird anhand einer Datenbankrecherche der aktuelle wissenschaftliche Kenntnisstand zu kombinierten Wirkungen von Pestizid-Wirkstoffen und zur Wirkung von Pestizidgemischen überblickartig wiedergegeben. Um die Belastung von Lebensmitteln mit Pestizid-Wirkstoffen, für die eine kombinierte Wirkung festgestellt wurde, zu ermitteln, werden Rückstandsuntersuchungen von Obst und Gemüse ausgewertet.

Inwieweit solche Pestizide und weitere Fremdstoffe im Menschen nachweisbar sind, wird anhand entsprechender Analysedaten dargestellt. Auch Daten zum Vorkommen von Pestiziden in der Umwelt, die kombinatorische Wirkungen zeigen, werden ausgewertet.

Für die Einschätzung, Bewertung und Kontrolle der Belastungen von Mensch und Umwelt sind die hoheitlichen Risikoüberwachungsbehörden zuständig. Es wird erläutert, wie diese Problematik der Mehrfachrückstände und Kombinationswirkungen bei der Zulassung von Pestiziden und der Festlegung von Höchstmengen berücksichtigt wird.

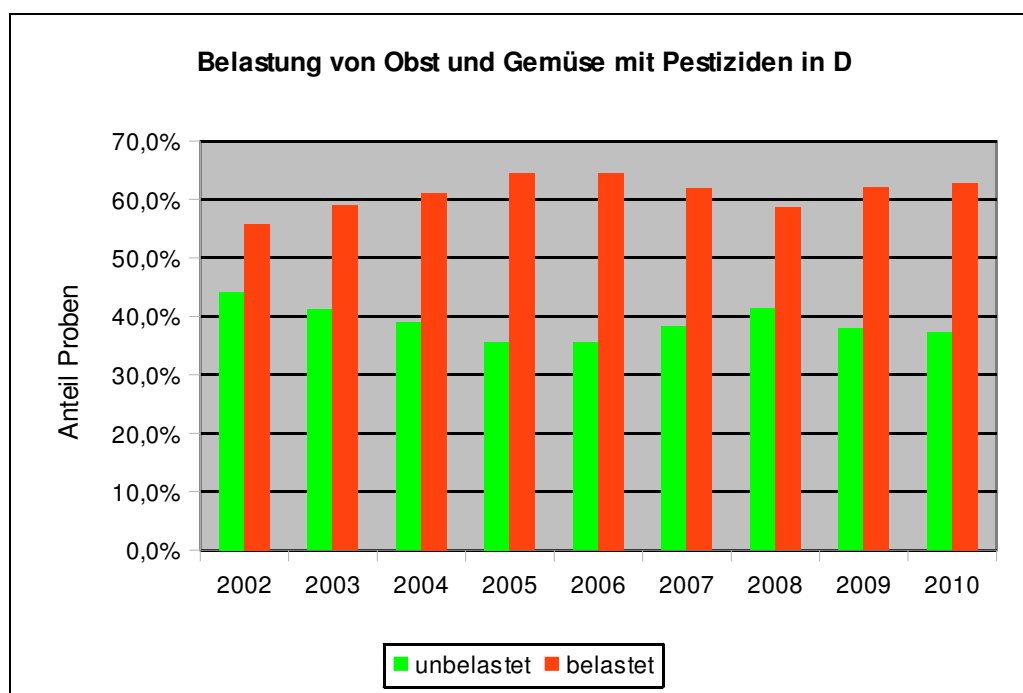
Zuletzt werden, ausgehend von der derzeitigen Situation, ein Fazit gezogen und Handlungsoptionen aufgezeigt.

## 4. Belastungen pflanzlicher Lebensmittel mit Pestiziden

### 4.1. Belastungen mit mindestens einem Pestizid

Der Anteil der Obst- und Gemüseproben in Deutschland, in denen Pestizidrückstände gefunden werden, stieg von 2002-2005 und von 2008 bis 2010 an: Lag im Jahr 2002 der Anteil der belasteten Proben noch bei 55,8 Prozent (BVL 2002-2010), waren 2005 nahezu zwei Drittel (62%) aller gemessenen Proben mit Pestiziden belastet. Nach einem Absinken der Belastung auf knapp unter 60% in 2008 steigt die Quote wieder, bis aktuell 63%. (vgl. Abb.1; BVL 2002-2010).

Abb. 1 Belastungsquote pflanzlicher Lebensmittel in Deutschland (BVL 2002-2010)



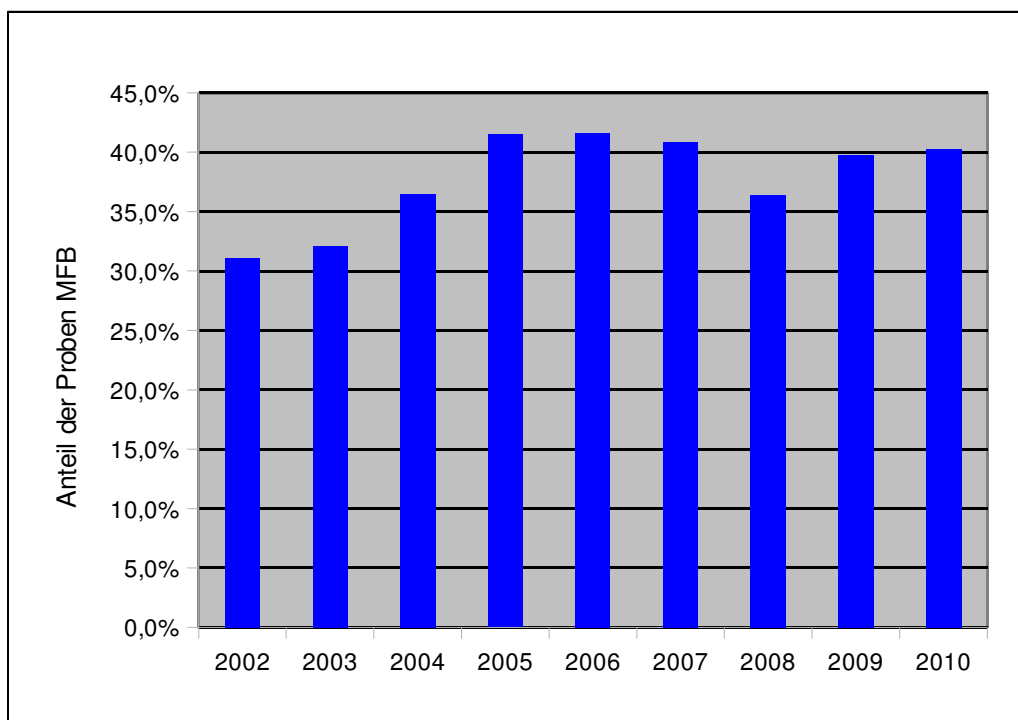
Das Chemische und Veterinär-Untersuchungsamt (CVUA) des Landes Baden-Württemberg in Stuttgart weist für 2011 bei Obst eine Belastungsquote von 91% und bei Gemüse von 83% auf (CVUA 2012).

Ein Grund für die höheren Quoten gegenüber dem BVL könnte sein, dass die Überwachungsbehörden der Länder risikoorientierter beproben, das heißt dass viele „belastungsverdächtige“ Proben analysiert werden. Ein anderer Grund könnte aber auch sein, dass das CVUA im Schnitt nach über 500 Stoffen sucht, im Bundesdurchschnitt (BVL-Zahlen) aber nur 290 gesucht werden.

## 4.2. Mehrfachbelastungen

Analog zur Belastungsquote stieg in Deutschland auch der Anteil der pflanzlichen Lebensmittelproben, in denen mehr als ein Pestizidrückstand gefunden wird und die damit eine Mehrfachbelastung (MFB) aufweisen, von 2002 bis 2005 an: Waren 2002 noch 31,1% der Proben mit mindestens zwei Pestizidwirkstoffen belastet, waren es 2005 41,5% aller Proben; eine Mehrfachbelastungsquote von um die 40% ist (bis auf 2008) weitgehend konstant, 2010 waren es 40,3% (vgl. Abb.2; BVL 2002-2010).

Abb. 2 Mehrfachbelastungsquote pflanzlicher Lebensmittel in Deutschland (BVL 2002-2010)



Das CVUA in Stuttgart gibt für 2011 hingegen eine wesentlich höhere MFB-Quote von 76% für Obst und 73% für Gemüse an (CVUA 2012). Ursache hierfür können auch hier die im vorigen Kapitel genannten Gründe sein.

Die Ursachen für den Anstieg der Mehrfachbelastungsquoten können laut Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL 2005, neueste verfügbare Informationen, abgerufen 02.05.2012) sein:

- Verbesserte Analytik
- Durchmischung von Produktionschargen.

Als in der Anwendung begründete, mögliche Ursachen für Mehrfachbelastungen werden vom BVL (2005) wie folgt angegeben:

- Anwendung von Kombinationspräparaten mit mehreren Wirkstoffen
- Anwendung unterschiedlicher Wirkstoffe während der Wachstumsphase für die Bekämpfung verschiedener Schadorganismen
- Gezielter Wirkstoffwechsel, um der Entwicklung von Resistenzen bei Schaderregern entgegen zu wirken
- Verbotenes Verschneiden mit dem Ziel, Rückstände unter die geltende Höchstmenge zu drücken.

Hinsichtlich der einzelnen Erzeugnisse fallen bestimmte Obstsorten aufgrund ihrer hohen Mehrfachbelastungsquote auf. Hierzu gehörten 2010 besonders Johannisbeeren (85%), Grapefruit (81%), Erdbeeren, Mandarinen, Tafeltrauben und Orangen mit Quoten von jeweils über 70 Prozent; Insgesamt sind mehr als 50% aller Proben von 12 Sorten mit mehr als einem Pestizid belastet (BVL 2002-2010, vgl. Tab.1).

Betrachtet man die maximal gefundene Anzahl von Stoffen *in einer Probe*, zeigt sich, dass hier Johannisbeeren (mit bis zu 17 Stoffen) weit oben in der Liste stehen (BVL 2002-2010, vgl. Tab.1).

Tab. 1 Mehrfachbelastungsquote >50% und maximale Anzahl Rückstände pflanzlicher Lebensmittel in Deutschland 2010 gemäß BVL (2002-2010)

Lebensmittel	Proben mit Mehrfachrückständen in %	Max. Anzahl der Rückstände
Johannisbeeren	84,8	17
Grapefruit, Pomelo	80,9	12
Erdbeeren	76,2	13
Mandarinen	75,1	12
Tafeltrauben	73,4	19
Orangen	73,2	12
Ananas	67,8	6
Aprikosen	67,5	13
Himbeeren	63,8	13
Grüner Salat	60,2	15
Birnen	59,7	15
Pfirsiche	58,7	15

Im Jahr 2010 wurden in Obst, Gemüse und Getreide insgesamt 371 verschiedene Wirkstoffe gefunden (BVL 2002-2010).

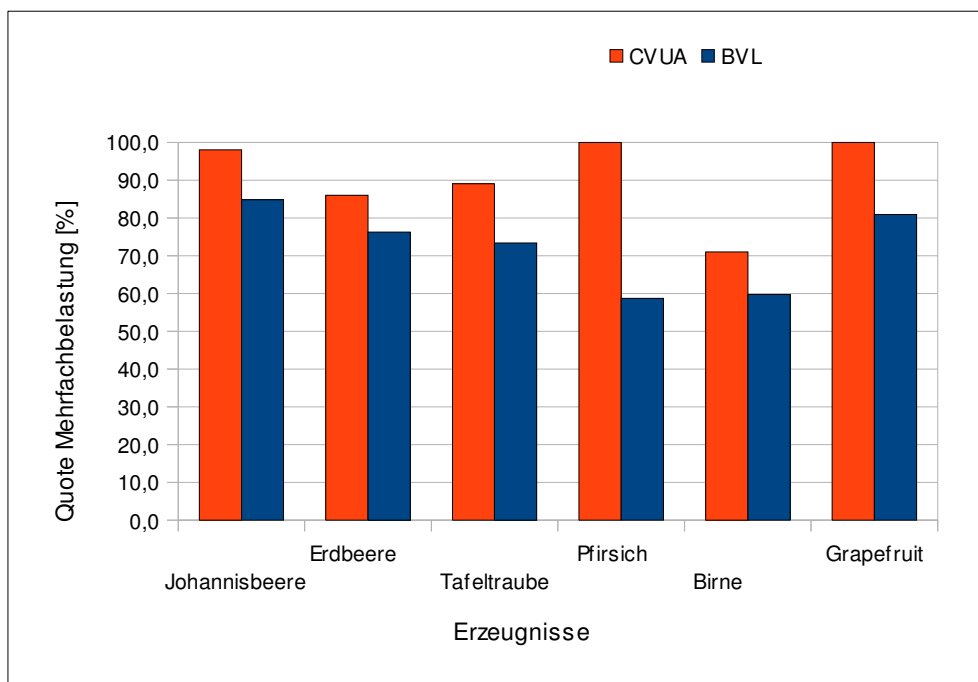
Das CVUA in Stuttgart fand auch für die Einzelerzeugnisse 2010 deutlich höhere Belastungs- und Mehrfachbelastungsquoten als vom BVL ausgewiesen. So liegen die von der CVUA gefundenen Mehrfachbelastungsquoten für einzelne Erzeugnisse um bis zu 68 Prozent höher als die vom BVL

ausgewiesenen (CVUA 2011; BVL 2002-2010; vgl. Tab.2 und Abb.3).

Tab. 2 Belastungs- und Mehrfachbelastungsquote ausgewählter pflanzlicher Lebensmittel in Deutschland 2010 gemäß CVUA 2011 und BVL 2002-2010

Lebensmittel	Proben mit Rückständen	CVUA	BVL	Unterschied zum BVL-Wert
Johannisbeere	100,0	98,0	84,8	+16%
Erdbeere	92,0	86,0	76,2	+13%
Tafeltraube	96,0	89,0	73,4	+21%
Pfirsich	100,0	100,0	58,7	+70%
Birne	83,0	71,0	59,7	+19%
Grapefruit	100	100	80,9	+24%
Kirsche	97	91	54,1	+68%

Abb. 3 Mehrfachbelastungsquote ausgewählter Erzeugnisse gemäß CVUA (2011) und BVL (2002-2010)



### 4.3. Anzahl Wirkstoffe in einer Probe

Es werden vielfach deutlich mehr als nur zwei Wirkstoffe in einer Probe gefunden. Mehr als jede zehnte analysierte Probe (11,9% = 2079 Proben) enthielt 2010 mindestens fünf Pestizide. 192 Proben waren mit zehn und mehr Pestiziden belastet. In folgenden 32 Erzeugnissen wurden 2010 zehn und mehr verschiedene Pestizide gefunden (vgl. Tab.3). 2009 waren dies noch 26 Produkte.

Tab. 3 Erzeugnisse, in denen 2010 zehn und mehr Pestizide gefunden wurden (BVL 2010)

Erzeugnis
Äpfel
Aprikosen
Birnen
Chinakohl
Erbsen
Erdbeeren
Frische Kräuter
Granatapfel
Grapefruit
Gurken
Himbeeren
Johannisbeeren
Keltertrauben
Kirschen
Limetten
Mandarinen
Maracuja
Melone
Orange
Paprikas
Pfirsiche
Porree
Salat
Stachelbeere
Stangensellerie
Tee
Tomaten
Trauben
Zitronen
Zucchini
Chilis
Paprikapulver

Vom CVUA sind entsprechende Daten nicht veröffentlicht.

Betrachtet man die am meisten verzehrten Obst- und Gemüsesorten in Deutschland, ergeben sich folgende Mehrfachbelastungs-Quoten (vgl. Tab.4).

Tab. 4 Mehrfachbelastungsquoten der am meisten verzehrten ( $\geq 3$  kg/Kopf/Jahr) Obst- und Gemüsearten in Deutschland (BMELV 2009; BVL 2010)

Erzeugnis	Konsum/Kopf (kg) 2007/8	MFB-Quote
Äpfel	28,5	54,5%
Tomaten	23,4	39,8%
Bananen	10,5	51,9%
Möhren	7,2	23,8%
Zwiebeln	7,3	10,6%
Birnen	3,2	59,3%
Apfelsinen/Orangen	5,8	72,1%
Weiß-/Rotkohl (Kopfkohl)	5,1	8,4%
Tafeltrauben	6,2	73,4%
Pfirsiche	3,6	59,5%
Erdbeeren	3,3	76,1%
Clementinen/Mandarinen	3,4	74,8%
Gurken	6,3	38,2%

Unter diesen Sorten befinden sich auch einige, die von Kleinkindern relativ häufig gegessen werden, wie Möhren, Bananen und Äpfel. Bis auf Möhren sind diese Sorten in über 50% der Fälle mit mehreren Pestiziden gleichzeitig belastet.

Obwohl hierzu konkrete Daten fehlen, kann aufgrund dieser Mehrfachbelastungen davon ausgegangen werden, dass bei vielen Mahlzeiten oder während eines Tages mehrere Pestizide gemeinsam aufgenommen werden.



## 5. Häufig vorkommende Pestizide in Lebensmitteln

Es gibt eine Reihe von Pestizid-Wirkstoffen, die deutlich häufiger gefunden werden als andere. Bei der CVUA sind es von 2006 bis 2011 (aktuellste verfügbare Daten) 18 Wirkstoffe, die die Listen der am häufigsten in Lebensmitteln gefundenen Wirkstoffe anführen (CVUA 2012; vgl. Tab. 5).

Tab. 5 Die von der CVUA 2006-2011 in Obst und Gemüse am häufigsten gefunden Wirkstoffe (CVUA 2012)

Wirkstoff	Wirkklasse	Klasse	Letzte „Top10“-Listung
Cyprodinil	Fungizid	Pyrimidine	2011
Myclobutanil	Fungizid	Azole	2011
Fludioxonil	Fungizid	-	2010
Chlorpyrifos	Insektizid	Organophosphate	2010
Boscalid	Fungizid	Anilide	2011
Fenhexamid	Fungizid	Anilide	2011
Pirimicarb	Insektizid	N-Methyl-Carbamate	2008
Trifloxystrobin	Fungizid	Strobine	2011
Captan	Fungizid	Thiophthalimide	2008
Carbendazim	Fungizid	Carbamate	2010
Tolyfluanid	Fungizid	-	2006
Kresoxim-Methyl	Fungizid	Strobine	2006
Imazalil	Fungizid	Azole	2011
Iprodion	Fungizid	Dicarboximide	2011
Thiacloprid	Insektizid	Neonikotinoid	2010
Azoxystrobin	Fungizid	Strobine	2011
Imidacloprid	Insektizid	Neonikotinoid	2011
Linuron	Herbizid	Harnstoffe	2009

Vom BVL werden für 2010 folgende weitere neun, mehr als 400 Mal gefundene, in den obigen Listen nicht geführte Stoffe, ausgewiesen (BVL 2010; vgl. Tab.6).

Tab. 6 Wirkstoffe, die 2010 bundesweit mehr als 400 Mal in pflanzlichen Lebensmitteln gefunden wurden (zusätzlich zu den CVUA- Listen, s.o.; BVL 2010)

Wirkstoff	Gruppe
Dithiocarbamate	Dithiocarbamate
Fenhexamid	-
Lambda-Cyhalothrin	Pyrethroid
Metaxyl	-
Propamocarb	Carbamate
Pyraclostrobin	Strobine
Pyrimethanil	Pyrimidine
Tebuconazol	Azole
Thiabendazol	Azole

Somit sind es insgesamt 27 Wirkstoffe, die in den Jahren 2006-2011 mindestens 400 Mal in pflanzlichen Lebensmitteln gefunden wurden. Hinter der Gruppe der Dithiocarbamate stehen allerdings weitere 14 Einzelstoffe wie Ziram, Metiram oder Maneb, die analytisch nicht einfach zu trennen sind. Reuter und Neumeister (2010) fanden bei der Analyse von Rückstandsdaten aus 2008 sechs DTC-Einzelstoffe, die in mehr als 5% aller Proben gefunden wurden. Somit sollte man bei der Anzahl der häufig gefundenen Einzelwirkstoffe von ca. 35 ausgehen. 2012 können noch weitere Wirkstoffe hinzukommen, weil sich z.B. durch veränderte Befallssituationen, analytische Fortschritte, Anwendungsänderungen oder Zulassungsstopps das Profil der eingesetzten bzw. gefundenen Pestizide ändern kann.

Dennoch werden die meisten der 35 Wirkstoffe regelmäßig jedes Jahr gefunden. Bei diesen Wirkstoffen kann daher davon ausgegangen werden, dass sie relativ häufig miteinander oder zusammen mit anderen Pestizidwirkstoffen aufgenommen werden.

Die VerbraucherInnen sind aber neben Pestizidmischungen auch Kombinationen von Pestiziden mit anderen Stoffen und Schadstoffen exponiert. Zu diesen Stoffen gehören u.a.:

- Chlororganika (die keine Pestizide sind, z.B. PCBs, Dioxine)
- Weichmacher (Phthalate; u.a. in Kunststoffen und Farben)
- Schwermetalle
- Alkylphenole (u.a. Bestandteile von Reinigungsmitteln)
- Zinnorganika (u.a. Antifoulingstoff in Anstrichen; Stabilisator)
- Nanopartikel

Weiterhin treffen in Lebensmitteln, im Menschen und in der Umwelt Pestizide auch auf natürliche Stoffe, deren Gehalte zudem, je nach Umweltbedingungen, variieren können, so dass mannigfaltige

Wirkkombinationen entstehen können. Zu diesen Naturstoffen gehören beispielsweise Pflanzenhormone oder Dünger. Nicht zuletzt sind es auch Organismen wie z.B. Viren, die durch den Einfluss von Pestiziden in ihrer Wirkung verstärkt werden können, so dass Abwehrmechanismen überfordert sein können. Auch veränderte Temperaturen und Salzgehalte können zusammen mit Pestiziden Wirkungen in Ökosystemen hervorrufen.

## 6. Kombinierte Wirkung von Pestizid-Wirkstoffen

In der wissenschaftlichen Literatur und in der Fachwelt besteht kein allgemeingültiger Konsens über die Terminologie von kombinierten Wirkungen. So werden beispielsweise für eine mehr als additive Wirkung von Einzelstoffen unter anderen die Begriffe overadditivity, synergism, synergy oder interaction verwendet.

Bei der kombinierten Wirkung von Stoffen müssen zwei Prinzipien unterschieden werden: Die additive Wirkung (Non-interaction) und die Interaktion.

### Additive Wirkung

Die Wirkung zweier oder mehr Stoffe in einer Mischung summiert sich. Dies entspricht dem Konzept der Wirkungs-Additivität oder „Nicht-Interaktion“: Kein Stoff in der Mischung verstärkt die Wirkung eines anderen Stoffes oder schwächt sie ab. Voraussagen über die Ausprägung der Gesamtwirkung können über folgende zwei Konzepte berechnet werden:

Dosis/Konzentrations-Additivität/(DA/CA):

Die Stoffe wirken in gleicher Weise, gleicher kritischer Effekt, gleiche oder ähnliche Wirkungsweise oder

Effekt-Additivität (Response Addition, RA; Unabhängige Wirkung/Independent Action, IA):

Die Stoffe wirken in unterschiedlicher Weise, sie haben verschiedene kritische Effekte, Zielorgane und Wirkungsweisen.

### Interaktion, Synergismus, Antagonismus

Zwei oder mehr Stoffe ergänzen sich in ihrem Effekt, so dass ihre Gesamtwirkung stärker oder schwächer ist als die Summe der Wirkungen der Einzelstoffe. Ist die Gesamtwirkung stärker, spricht man von überadditiver oder synergistischer Wirkung, ist sie schwächer, spricht man von antagonistischer Wirkung.

Da die Erkenntnisse zu kombinierter Wirkung von Chemikalien in den letzten Jahren immer zahlreicher geworden sind, hat die DG Environment der EU-Kommission 2007 eine Studie zum Stand der Wissenschaft und der Regulierung der Toxizität von Gemischen in Auftrag gegeben. Diese „State of the art“ genannte Studie wurde im Dezember 2009 vorgelegt (Kortenkamp 2009). Es wurden wissenschaftliche Studien zu Kombinationswirkungen von Chemikalien ausgewertet, Methoden zur Bewertung von Gemischen analysiert und der Stand der Regulierung von Stoffgemischen beschrieben. Zentrale Aussagen dieser Studie sind:

- Wir wissen sehr wenig über die Fähigkeit von Stoffen, die Toxizität anderer Komponenten des Stoffgemischs zu beeinflussen.
- Studien haben sichere Beweise dafür geliefert, dass Wirkungen von Stoffgemischen entstehen, wenn verschiedene Chemikalien in Dosen oder Konzentrationen um oder unterhalb der PODs<sup>7</sup> kombiniert werden.

---

<sup>7</sup> POD = Point of Departure: Punkt auf der Dosis-Wirkungs-Kurve, von dem aus bestimmte Schwellenwerte abgeleitet

- Entscheidende Beweise gibt es auch für Chemikalien mit verschiedener Wirkungsweise: Wirkungen von Stoffgemischen mit verschiedener Wirkungsweise können nicht ausgeschlossen werden, auch wenn alle Einzelstoffe unterhalb ihrer individuellen NOAELs oder NOAECs<sup>8</sup> liegen. Dies steht im Gegensatz zu der weitläufig verbreiteten Ansicht, dass Mischungen von verschiedenartig wirkenden Stoffen sicher seien. NOAELs weisen eine Reihe von Mängeln auf. Sie sind keine festen Werte; vielmehr reflektieren sie die Eigenschaften des speziellen experimentellen Ansatzes. Breiter angelegte Studien zeigen Effekte bei geringeren Konzentrationen und damit auch niedrigere NOAELs.
- Ob Risiken durch Stoffgemische vorliegen, kann nur auf Basis besserer Informationen zu relevanten Expositionen von Mensch und Tier bewertet werden. Diese Informationen gibt es derzeit nicht. Sie stellen eine hohe Herausforderung für den Risikobewertungsprozess dar.
- Stoffgemische in der Umwelt bestehen gewöhnlich aus einer großen Zahl von Stoffen, mit verschiedenen Strukturen und Wirkungsweisen. Leider ist dies genau der Typ von Stoffgemischen, der am wenigsten untersucht ist.

Die Kortenkamp-Studie fokussiert nicht auf Pestizide, sondern bezieht sich generell auf Chemikalien. Einige Beispiele für kombinatorische Wirkungen erwähnen aber auch Pestizide.

In einer aktuellen Veröffentlichung (Kortenkamp 2012) für die European Food Safety Authority (EFSA) wird der Stand der Forschung zu Chemikalien mit verschiedenartiger Wirkung in Lebensmitteln untersucht. Hierbei kommen die Autoren zu dem Ergebnis: Es wäre machbar und gerechtfertigt, Methoden der kumulativen Risikobewertung (CRA), die ursprünglich für ähnlich wirkende Mischungen entwickelt wurden, auch für Kombinationen von unähnlich wirkenden Chemikalien zu nutzen. Dies könne ein einheitlicher Ansatz für den regulatorischen Umgang mit Mischungen sein, der als pragmatisch und vorsorgend bezeichnet wird.

### **Ergebnisse der vorliegenden Studie**

Die Beteiligung der Pestizide an den kombinatorischen Wirkungen von Chemikalien wird anhand einer Literaturrecherche analysiert: Welche Kombinationseffekte von Pestiziden werden beobachtet, welche Stoffe und andere Bedingungen treten mit Pestiziden in Wechselwirkung und welche Hinweise gibt es zu den Stoffmengen, die Effekte hervorrufen.

Die Recherche wurde zu Kombinationseffekten (und Synonyme) UND Pestiziden (und Synonyme) ODER den 39 am häufigsten nachgewiesenen Wirkstoffen in Lebensmitteln (siehe Kapitel ) durchgeführt, die in wissenschaftlichen Studien der letzten fünf Jahre (31.1.2007 bis 03.05.2012) beschrieben wurden. Es wurde die Datenbank PubMed verwendet. Der Suchalgorithmus der Literaturrecherche findet sich im Anhang.

---

werden, z.B. der NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) = die Stoffmenge im Testsystem, unterhalb der keine Schäden mehr beobachtet wurden. Vom NOAEL ausgehend werden mit bestimmten „Sicherheitsfaktoren“ toxikologische Aufnahmegrenzwerte wie der ARfD oder der ADI festgesetzt.

<sup>8</sup> No Observed Adverse Effect Concentration/Level = die Stoffmenge im Testsystem, unterhalb der keine Schäden mehr beobachtet wurden

Mit dieser Recherche wurden 1173 Studien gefunden. Im nächsten Schritt wurde mit einer Analyse der Titel und Abstracts gemäß des Ziels der vorliegenden Arbeit Studien zu nicht recherchierten Themen wie zum Beispiel Methoden (Analytik, Abbau, Toxtests), pharmazeutischen Anwendungen, Wirksamkeiten/Wirkeffizienzen, Stofftransport in der Umwelt und Verminderung von Wirkungen (Antagonismus) aus den Treffern aussortiert; Referenzen aus diesen Studien, die für den Recherchrahmen relevant waren, wurden ebenfalls in die Trefferliste aufgenommen; so verblieben letztlich 126 Studien. Diese Studien umfassen Ergebnisse aus Labortests, epidemiologische Studien<sup>9</sup> und *in situ*-Studien<sup>10</sup>, aber auch Studien, die nicht explizit die Kombinationswirkung von Pestiziden nachweisen, sondern Effekte von Pestizidgemischen beschreiben. Die Studien wurden ausgewertet und zusammengefasst ins Deutsche übersetzt. Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Studien, geordnet nach der Stoffgruppe, mit der die beschriebenen Pestizide eine kombinierte Wirkung gezeigt haben, wiedergegeben. Hervorgehoben sind hierbei die Effekte (fett) und Stoffe, die gemäß Kap. 5 am häufigsten in Lebensmitteln gefunden werden (unterstrichen).

## 6.1. Pestizid-Wirkstoffe mit additiver oder synergistischer Wirkung

### Mischungen von Pestiziden mit Pestiziden

#### Hormonelle/reproduktive Wirkungen

Eine Mischung von Vinclozolin, Flutamid und Procymidon verursachte bei Ratten eine **Fehlbildung der männlichen Geschlechtsorgane** (Hypospadie<sup>11</sup>). Diese Effekte wurden bei Konzentrationen der Einzelstoffe beobachtet, die bei keiner der individuellen Stoffe allein einen Effekt hervorriefen (Christiansen 2008).

62 Milchproben von Müttern mit Kindern mit **Kryptorchismus**<sup>12</sup> in Dänemark wurden auf Organochlor-Pestizide untersucht. Statistische Analysen zeigten, dass für die einzelnen Chemikalien (mit Ausnahme von Chlordane) zwar kein Zusammenhang zu Kryptorchismus bestand, bei den Jungen mit Kryptorchismus war aber der Pestizidgehalt der acht am meisten vorhandenen Wirkstoffe signifikant höher als bei den Kontrollen (Damgaard 2006).

In Spanien wurden 50 Neugeborene mit **Kryptorchismus** und/oder **Hypospadie**<sup>13</sup> mit 114 Jungen ohne Missbildungen verglichen. Die östrogene Belastung (ein Risikofaktor für männliche Genitaltraktmissbildungen) durch 16 verschiedene Organochlorpestizide, die in der Plazenta der Mütter gefunden wurden, war in den missgebildeten Jungen deutlich erhöht. Bei diesen Jungen wurden

---

<sup>9</sup> Studien zu Erkrankungsraten und Gesundheitsstörungen in der Bevölkerung

<sup>10</sup> In situ = vor Ort, in der Natur oder am Expositionsort

<sup>11</sup> Schaftwärtige Verlängerung der Öffnung der Harnröhre am Penis

<sup>12</sup> Bauchhoden aufgrund gestörter Geschlechtsdifferenzierung

<sup>13</sup> Fehlmündung der Harnröhre an der Unterseite des Gliedes; meist mit unterentwickeltem Penis

auch mehr Pestizide (DDT, Endosulfan, Mirex, Lindan) gefunden. Ebenso war bei diesen Jungen die Rate von Müttern, die in der Landwirtschaft arbeiteten, die Exposition des Vaters gegenüber Fremdhormonen und die Rate früherer Totgeburten der Mütter erhöht. Das Fazit der Autoren: Wir haben ein mit dem Kombinationseffekt von Umweltöstrogenen in der Plazenta einhergehendes, erhöhtes Risiko für männliche Genitaltraktmissbildungen festgestellt (Fernandez 2007).

Phoxim und Fenvalerat bewirkten eine Zeit- und dosisabhängige, synergistisch toxische Wirkung auf die **Reproduktion**, auf ein männliches Geschlechtshormon (luteinizing hormone) und auf ein Hodenhomogenisat von Ratten (Hu 2008).

Ein Gemisch von 2,4-D und seinem Abbauprodukt, 2,4-Dichlorphenol, zeigte, bei fehlender androgener<sup>14</sup> Aktivität der Einzelsubstanzen, synergistische Wirkungen mit Testosteron in zwei verschiedenen Zellsystemen, darunter auch eine Prostatakrebszelllinie (Kim 2005).

Die Herbizide Chlortoluron und Atrazin verursachten erhebliche, dosisabhängige Veränderungen und **Schädigungen von Gewebestrukturen in den Hoden** von Mäusen. Zusammen verabreicht, waren die Effekte der beiden Stoffe synergistisch (Mu 2008).

Wurde Vinclozolin alleine an junge Ratten verabreicht, wurde das **Eintrittsalter in die Pubertät verzögert**. Gab man Iprodion dazu, wurde diese Verzögerung erhöht (Blystone 2009).

Additive, die **Östrogensynthese hemmende**, Effekte wurden in einem *in vitro*<sup>15</sup>-Test nicht nur für eine Mischung von drei Wirkstoffen, die auf den Androgenrezeptor (AR)<sup>16</sup> wirken (Flutamide, Procymidon und Vinclozolin), sondern auch für eine Mischung von vier Wirkstoffen mit und ohne Effekt auf den AR (Finasteride<sup>17</sup>, Mono-(2-ethylhexyl)phthalate<sup>18</sup>, Prochloraz and Vinclozolin) festgestellt (Kjærstad 2010). Damit wurde gezeigt, dass endokrin wirksame Stoffe mit verschiedener Wirkungsweise den gleichen Effekt hervorrufen können.

## Wirkungen auf das Nervensystem

### Parkinson

In einer Literatur-Review bewerten Brown et al. (2006), ob es eine Verbindung zwischen Pestizidexposition und **Parkinson** gibt. Ihr Ergebnis: Die epidemiologischen Studien weisen einen relativ konsistenten Zusammenhang für ein erhöhtes Parkinson-Risiko aus, vor allem für bestimmte Klassen wie Herbizide, insbesondere Paraquat, und Insektizide; eine Exposition über mehr als 10 oder 20 Jahre ist ein Risiko-Faktor für die Entwicklung von Parkinson. Es gibt einige Beweise, dass auch

---

<sup>14</sup> Androgene = Männliche Keimdrüsenhormone

<sup>15</sup> *In vitro* – im Reagenzglas; Tests nicht am lebenden Organismus (*in vivo*); Tests an Mikroorganismen und Pilzen werden aber auch zu den *in vitro*-Tests gezählt

<sup>16</sup> Androgene: Männliche Keimdrüsenhormone; Androgenrezeptor: Bindungsstelle für männliche Hormone wie Testosteron; durch die Bindung werden geschlechtsspezifische Prozesse beeinflusst

<sup>17</sup> Arzneistoff für das Hormonsystem

<sup>18</sup> Ein Weichmacher in Kunststoffen

die neurotoxischen Mechanismen der Pyrethroide hier eine Rolle spielen. Eine Exposition während der Entwicklung, z.B. durch Maneb und Paraquat, könne zu Parkinson-ähnlichen toxischen Effekten im Alter führen. Es gibt Hinweise, dass diese Exposition die betreffende Hirnregion empfindlicher gegenüber späteren Expositionen mit Pestiziden macht (Cory-Slechta 2005). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass das Gewicht der Beweise hinreichend genug sei, zu schließen, dass es einen Zusammenhang gebe, aber es sei nicht hinreichend für den Schluss, dass dies eine „kausale Beziehung“ sei oder dass eine solche Beziehung für jedes Pestizid oder für eine mit anderen Toxinen kombinierte Exposition gelte.

Aufgrund ihrer Erfahrungen mit kombinierten Expositionen mit Maneb und Paraquat und ihrer **potenzierenden neurotoxischen Effekte**, wie bereits unter Brown (2006) dargestellt, schreibt Cory-Slechta (2005), dass die Fähigkeit der derzeitigen Gefahrenidentifikation und Risikobewertungsansätze, solche Effekte entsprechend zu erkennen und zu umfassen, eine wichtige unbeantwortete Frage bleibe. Das Gehirn kann Effekte einzelner individueller Chemikalien, die auf ein bestimmtes Ziel einwirken, eventuell kompensieren. Doch wenn mehrere Ziele über verschiedene Mechanismen (Mehrfachexpositionen oder Expositionen von Stoffen mit anderen Risikofaktoren) angegriffen würden, könnte die Fähigkeit zur Beibehaltung der Homöostase<sup>19</sup> überfordert sein und bleibender oder kumulierter Schaden entstehen.

Auch Costello et al. (2009) kommen nach einer Analyse von 369 Parkinson-Fällen von 1998 bis 2007 in Kalifornien zu dem Ergebnis, dass eine Exposition gegenüber Maneb und Paraquat in weniger als 500 Meter vom eigenen Heim das **Parkinsonrisiko** (um 75%) erhöhte. Für jüngere Menschen oder solche, die in jüngeren Jahren exponiert waren, war das Risiko noch einmal höher. Das Fazit der Autoren: Diese Studie hat einen Beweis erbracht, dass die Exposition gegenüber Maneb und Paraquat das Parkinsonrisiko erhöhe, besonders bei jungen Menschen oder bei Exposition in jüngerem Alter.

In einer weiteren Untersuchung der Daten aus Kalifornien kommt die Arbeitsgruppe um Costello (Wang 2011) zu dem Ergebnis, dass kombinierte Expositionen an Arbeitsplätzen gegenüber Ziram, Maneb und Paraquat mit einem dreifach erhöhten **Parkinson (PD)-Risiko** und eine kombinierte Exposition gegenüber Ziram und Paraquat, ohne Maneb, mit einer 80% Erhöhung des Risikos verbunden waren. Kombinierte Exposition gegenüber Ziram und Paraquat sowie gegenüber Maneb und Paraquat an Arbeitsplätzen und in Wohnungen erhöhten das PD-Risiko erheblich; wer Ziram, Maneb und Paraquat zusammen ausgesetzt war, war dem größten Risiko ausgesetzt. Diese Ergebnisse deuteten darauf hin, dass Pestizide, die über verschiedene Mechanismen zu dopaminergen Neuronenabsterben beitragen, gemeinsam das Risiko für PD deutlich steigern.

Die Ko-Exposition von Paraquat (10 mg/kg) und Maneb (30 mg/kg) konnte an Ratten ähnliche Symptome wie beim **Parkinson-Syndrom** auslösen und die kombinierte Exposition hatte eine gewisse verstärkte Wirkung im Vergleich zur alleinigen Paraquat-Exposition. Im Vergleich zur Kontrollgruppe stieg sowohl die Anzahl der Ratten, die von einer geneigten Ebene abrutschten als auch die

---

<sup>19</sup> Funktionsprinzip der Selbstregulation im Körper



Verweilzeit der sich an einem senkrechten Gitter bewegenden Tiere; auch die autonomen Bewegung der Tiere war deutlich zurückgegangen. Die synergistische Toxizität von Paraquat und Maneb gegenüber der grauen Substanz im Gehirn sei verwandt mit der Parkinson-Erkrankung (Xu 2011).

An 153 Parkinson-Patienten in Südkorea wurde anhand zweier Gene untersucht, ob die individuell unterschiedlich genetische Ausstattung (Polymorphismus) bei zwei Genen in Kombination mit der gewerblichen Exposition gegenüber Pestiziden eine Ursache für **Parkinson** darstellen kann. Signifikante Unterschiede in der Verteilung des Polymorphismus zeigten sich nicht zwischen Parkinson-Patienten und der Kontrollgruppe (155 gesunde Patienten), aber zwischen pestizidbelasteten und nicht belasteten Patienten. Das Vorhandensein beider Gene war signifikant mit einem mehr als vierfachen Parkinson-Risiko verbunden. So folgern die Autoren, dass empfindliche Varianten der Gene für die beiden untersuchten Enzyme mit einer gewerblichen Exposition gegenüber Pestiziden in Verbindung stehen könnte, was mit einem erhöhten Parkinson-Risiko verbunden sei (Fong 2007).

Bei der Erforschung der Ursachen von **Parkinson** wurde im Gehirn verstorbener Patienten eine Anreicherung von Lindan und Dieldrin festgestellt. Diese beiden Pestizide initiierten synergistisch die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) in Nervenbahnzellen. Die ROS haben eine Schlüsselfunktion bei der Degeneration von Nervenzellen; diese Ergebnisse erhellten die Rolle von Chlororganika-Pestiziden bei der Entwicklung von Parkinson (Mao 2008).

Sharma (2010) berichtet zu Dieldrin und Lindan, dass diese, zusammen verabreicht, eine höhere Toxizität in bestimmten Nervenzellen von Ratten im Vergleich zu den Einzelstoffen bewirken. Dies zeige die kombinierte Neurotoxizität<sup>20</sup> von Chlororganika und könne helfen, die Ursache von Parkinson zu verstehen.

In einer Übersichtsarbeit untersuchten Shaw und Höglinger (2008), ob genetische Faktoren allein **neurodegenerative Erkrankungen wie Parkinson** erklären könnten und kamen zu dem Schluss, dass dies nur für einen kleinen Teil der Fälle gelten könne. Vielmehr gebe es zahlreiche Hinweise und Zusammenhänge, die auf Umweltkontaminanten zusammen mit genetischen Faktoren, z.B. einer besonderen genetischen Empfindlichkeit, als Ursache hinweisen. Für solche Empfindlichkeiten gebe es zahlreiche Beispiele, unter anderem eines für den Cholesteroll-Transport zuständigen Gens, das in Mäusen mit einer bestimmten Parkinsonerkrankung assoziiert sei.

In einer Untersuchung von 319 Parkinsonfällen zwischen 2000 und 2006 in Durham, USA, war bei Patienten mit Pestizidexposition die **Parkinsonrate** höher. Auch Häufigkeit, Dauer und kumulative Exposition war dosisabhängig mit Parkinson assoziiert. Vor allem Herbizide und Insektizide, hier Organochlorverbindungen und Organophosphate, hingen signifikant mit Parkinson zusammen (Hancock et al. 2008).

Als in den USA erstmalig Pestizidanwendungsdaten ausgewertet wurden, um einen Zusammenhang zwischen dem Konsum von kontaminiertem Brunnenwasser und Parkinson zu untersuchen, stellten Gatto et al. (2009) fest, dass eine Kontamination mit Methomyl, Chlorpyrifos und Propargit

---

<sup>20</sup> Giftigkeit gegenüber dem Nervensystem

eine 70-90%ige **Erhöhung des relativen Parkinson-Risikos** mit sich brachte. Einen deutlichen Zusammenhang zwischen Parkinson und mindestens 10 Jahre langem Konsum von Brunnenwasser in ländlichen Regionen fanden auch Cho et al. (2008) in Südkorea.

Ältere Ratten waren in einer Untersuchung zur Erforschung toxischer Ursachen von **Parkinson** gegenüber einer Kombination von Paraquat und Maneb empfindlicher als junge Ratten (Degeneration von Nervenzellen in der grauen Substanz des Gehirns; Saint-Pierre 2006).

#### Andere neurotoxische Effekte

Es wurde eine Mischung aus fünf Organophosphaten (Chlorpyrifos, Diazinon, Dimethoat, Acephat, Malathion) auf das **Verhalten** von Ratten getestet und signifikante, synergistische Wirkungen auf alle Verhaltensendpunkte festgestellt (Moser 2006).

Einen signifikanten Zusammenhang zwischen **Autismus** und Chlororganika (Dicofol und Endosulfan) haben erstmals Roberts et al. (2007) gefunden: Kinder, deren Mütter während einer bestimmten Zeit der Schwangerschaft, der Entstehung des Zentralnervensystems im Embryo, in einer Nähe von bis zu 500 Metern durch landwirtschaftliche Applikation mit Chlororganika-Pestiziden belastet waren, entwickelten eine statistisch signifikant höhere Rate an Autismus-Syndrom-Erkrankungen (ASD) als nicht belastete. Diese Rate stieg mit der aufgenommenen Dosis und sank mit der Entfernung von den Feldern.

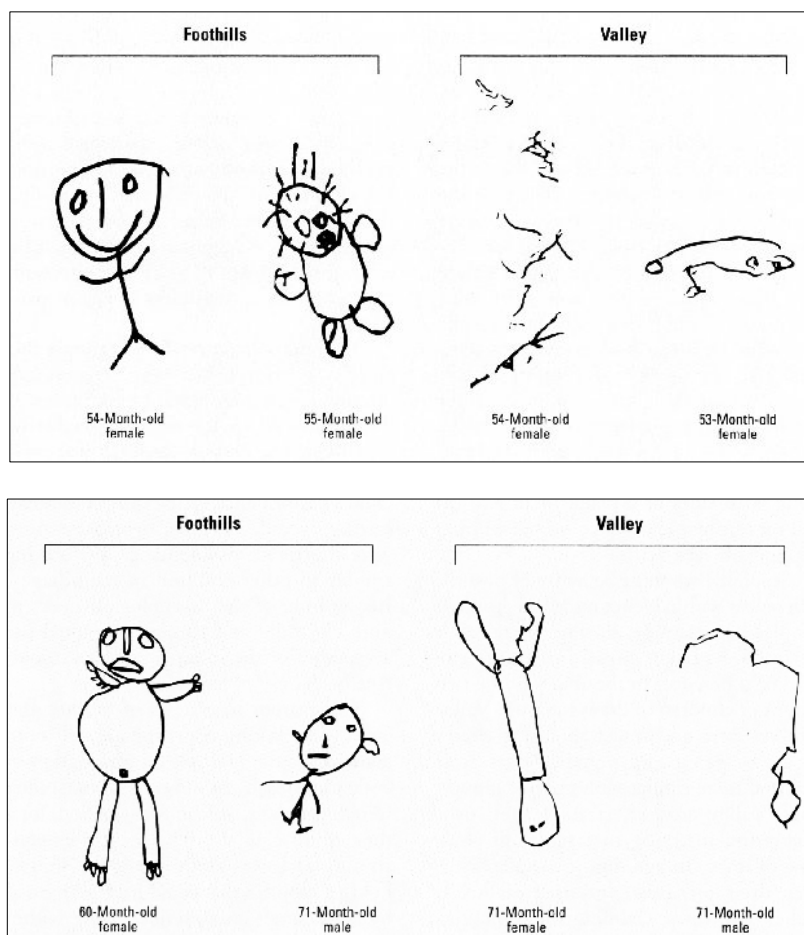
Es wird erstmalig berichtet, dass eine Mischung von 11 Pyrethroiden eine signifikante, kumulative Reduzierung der **Bewegungsfähigkeit** von Ratten verursachte. Es zeigte sich eine additive Wirkung, die der mit Dosis-Addition berechneten entsprach (Wolansky 2009).

In einer Übersichtsarbeit zur Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Pestizidexposition vor der Geburt und während der Kindheit mit der **Entwicklungs-Neurotoxizität** kommen Jurewicz und Hanke (2008) nach der Analyse von 18 epidemiologischen Studien zu folgenden Ergebnissen bezüglich Organophosphaten: Alle Studien zeigten, dass solchermaßen exponierte Kinder Störungen in der Entwicklung des Nervensystems haben, angezeigt durch signifikant schlechtere Ergebnisse in einem Fingertipp- und Gedächtnistest. Mit Chlorpyrifos und Methylparathion hatten Kinder mehr Schwierigkeiten beim Kurzzeitgedächtnis und der Aufmerksamkeit. Andere Studien zeigten verminderte geistige Entwicklung, längere Reaktionszeiten, mehr abnormale Reflexe bei Neugeborenen und geistige und emotionale Probleme im Jugendalter. Vier von sieben Studien zu Organochlorverbindungen zeigten ebenfalls Störungen bei der Entwicklung des Nervensystems. Als Fazit ihrer Analysen schreiben die Autoren: Bezüglich der Exposition gegenüber Pestiziden und der Beeinträchtigung der neurologischen Entwicklung sollte das Prinzip der Vorsicht zur Regel werden.

Jurewicz und Hanke verwiesen in ihrer Studie auch auf eine Untersuchung an mexikanischen Kindern, die systematisch den Zusammenhang zwischen Pestizidexposition und **neuromotorischen Fähigkeiten** untersucht haben. Es wurden zwei Gruppen mexikanischer Schulkinder verglichen, die sehr ähnliche Test-Vorbedingungen aufwiesen (genetischer Hintergrund, Ernährung, Wassermenge, kulturelle Muster, Sozialverhalten), sich aber durch die Exposition gegenüber Pestiziden

unterschieden: Schulkinder aus dem Yaqui-Tal, in dem seit den vierziger Jahren Pestizide in der Landwirtschaft eingesetzt werden (bis zu 45 Anwendungen von der Saat bis zur Ernte; überwiegend Anwendung von Organophosphaten, Chlororganika und Pyrethroiden) gegenüber Kindern aus der Vorgebirgsregion, wo Pestizide vermieden werden. Die exponierten Kinder zeigten eine Verminderung in der Ausdauer, der Grob- und Feinmotorik der Augen-Hand-Koordination, des 30-Minuten-Gedächtnisses und der Fähigkeit, eine Person zu zeichnen, siehe hierzu . Einige „Tal-Eltern“ betonten ihren Frust bei den Versuchen, ihren Kindern das Zeichnen beizubringen. Die Kinder aus dem Tal zeigten sich weniger kreativ beim Spielverhalten, bewegten sich ziellos im Raum und zeigten geringere Gruppeninteraktion. Einige dieser Kinder wurden beobachtet, wie sie ihre Geschwister schlugen, wenn diese sich näherten und dass sie leicht aufgeregt oder wütend wurden (Guillette 1998).

Abb. 4 Vergleich der Versuche von pestizidexponierten (Valley) und nicht pestizidexponierten (Foothills), 4,5-6 Jahre alten, mexikanischen Kindern, einen Menschen zu zeichnen (Guillette 1998)



119 von 1139 Kindern zeigten bei jüngsten Untersuchungen in den USA Symptome des **Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS)**. Der Urin dieser Kinder wurde auf Metabolite

von Organophosphaten (u.a. Dimethylalkylphosphate, DMAP) analysiert, um einen Zusammenhang zu ADHS zu untersuchen. Bei Kindern mit zehnfach erhöhten DMAP-Gehalten war ein signifikanter Zusammenhang mit ADHS erkennbar; bei Kindern, deren Gehalt an Dimethylthiophosphat (der häufigste DMAP-Metabolit) höher lag als bei der Durchschnittsklasse, war der Zusammenhang noch einmal deutlich stärker. Das Fazit der Autoren: Diese Befunde stärkten die Hypothese, dass eine Exposition gegenüber Organophosphaten in einer Höhe, die für US-Kinder gängig ist, zum Auftreten von ADHS beitragen könne (Bouchard et al. 2010).

### Krebs/Gentoxische Wirkungen

Cypermethrin und Quinalphos zeigten in ihrer kommerziell erhältlichen Mischungsformulierung synergistische **Gentoxizität** an Mäusen (Chauhan 2005).

Monocrotophos, Carbofuran und Endosulfan (verschiedene Wirkmechanismen) zeigten in binären Mischungen eine deutlich erhöhte Toxizität (0,7-1,0 Mikromolar) gegenüber menschlichen **Lymphozyten** *in vitro* im Vergleich zur einzelnen Verabreichung (4-7,5 Mikromolar). Die Stoffe verursachten jeweils einzeln signifikante **DNA-Schäden** in einem *in vitro*-Gentoxizitätstest bei einem Zehntel des LC50<sup>21</sup>. In binären Mischungen der drei Stoffe wurden die gleichen DNA-Schäden schon bei einer zehnfach geringeren Konzentration festgestellt (Das 2007).

In Kombination mit Carbendazim wurden **DNA-schädigende Eigenschaften** von Imazalil und Cypermethrin im Vergleich zu den Einzelbehandlungen und der Kontrolle in einer subchronischen Studie an Mäusen verstärkt. Durch Synergieeffekte hätten Imazalil und Cypermethrin, vor allem deren Mischungen mit Carbendazim, ein gentoxisches Potential, das besonders bei längerer Exposition im Säugetier-Organismus gefährlich sein könnte (Dikic 2011).

Bei Arbeitern in Beerenfeldern in Oregon wurde eine signifikant höhere Rate an **DNA-Schädigungen** in oralen Leukozyten (weiße Blutkörperchen) festgestellt (McCauley 2008).

In einer epidemiologischen Untersuchung an 657 Patienten in den USA war das Risiko der Entwicklung eines **Gehirntumors** bei Frauen mit der Dauer und der ansteigenden kumulativen Exposition gegenüber Herbiziden signifikant erhöht (Samanic 2008).

Eine Metaanalyse und systematische Übersicht von Daten zur arbeitsbedingten Pestizidexposition der Eltern und Leukämie bei deren Kindern ergab einen signifikanten Zusammenhang der **Leukämierate** mit der mütterlichen Exposition; die Rate war bei Exposition auf der Farm und bei vorgeburtlicher Exposition noch etwas höher und bei Exposition gegenüber Insektiziden und Herbiziden deutlich höher (Wigle 2009).

Um die Rolle der Chlororganika-Pestizide bei der Entstehung von Brustkrebs zu erforschen, wurden, unter anderem, Kombinationen dieser Stoffe an menschlichen **Brustgewebszellen** getestet. Gemische von Nicht-DDT-Chlororganika (Aldrin und Dieldrin) waren dabei in Konzentrationen, die

---

<sup>21</sup> LC50: Konzentration, bei der die Hälfte der Testorganismen absterben

nahe bei denen liegen, die im menschlichen Blutserum gefunden werden, zelltoxisch, und zwar stärker als Gemische von DDT-Abkömmlingen (Valeron 2009).

Mit der Dauer der Exposition gegenüber einer komplexen Mischung von Pestiziden wurde bei der Untersuchung des Blutes von 47 Pestizidanwendern ein signifikanter Zusammenhang zur **DNA-Schädigung** in einem *in vitro*-DNA-Test festgestellt (Bhalli 2009).

### Wirkungen auf das Immunsystem

Paarweise Gemische von Malathion, Lindan und Piperonylbutoxid<sup>22</sup> wirkten additiv **cytotoxisch auf Milzzellen** von Mäusen *in vitro*, verglichen mit den Einzeleffekten (Battaglia 2010).

Atrazin und Dieldrin wurden zur Erforschung ihrer **immunsuppressiven Wirkung** an Ratten verabreicht und die Interleukin<sup>23</sup>-Gehalte bestimmt. Die berechnete Wirkung der Kombination der Einzelstoffe hätte eine 20%-Unterdrückung der Interleukin-6-Produktion ergeben, die tatsächlich beobachtete lag bei 80% - eine weit mehr als additive Wirkung. Diese Ergebnisse legten nahe, dass nicht-additive Interaktionen für Stoffe mit ähnlichem Wirkmechanismus bei der Risikobewertung berücksichtigt werden sollten (Pruett 2006).

Cypermethrin und Methyl-Parathion wurden auf Auswirkungen auf die Gehalte von verschiedenen Stoffen des Immun- und Hormonsystems im Blut von Ratten getestet. Niedrigdosismischungen veränderten den Hormongehalt von Estradiol additiv bei Männchen und synergistisch bei Weibchen. Sie beeinflussten Schilddrüsenhormone, Immunglobuline und **Immunfunktionen** in additiver Weise (Liu 2006).

Oxidativer Stress (OS) spielt eine wichtige Rolle bei der **Immuntoxizität** von Stoffen. Untersuchungen an Maus-Schilddrüsenzellen ergaben, dass Lindan + Permethrin eine additive und Lindan + Malathion eine synergistische Wirkung auf die OS-Produktion im Vergleich zu den Einzelstoffen hatte. Auf die Gehalte von Antioxidantien hatten nur die Mischungen signifikante Effekte (Lindan + Malathion und Lindan + Permethrin). Der Wirkmechanismus hiervon konnte nicht geklärt werden (Olgun 2006).

### Wirkungen auf verschiedene Organe

Einige Pyrethroide zeigten eine deutlich erhöhte **dermale Toxizität** an Ratten (Sterblichkeitsrate von 45% beobachtet), wenn sie mit Piperonylbutoxid oder Tetramethrin verabreicht wurden. Die Einzelstoffe waren dabei in Konzentrationen eingesetzt, die für sich keine dermale Toxizität hervorriefen (Yavuz 2010).

Eine Mischung von sechs in Frankreich häufig mit der Nahrung aufgenommenen Pestiziden (Alachlor, Captan, Diazinon, Endosulfan, Maneb und Mancozeb) in Höhe des Acceptable Daily Intake

---

<sup>22</sup> Ein Wirkungsverstärker in Pestizidzubereitungen

<sup>23</sup> Interleukine sind Hormone des Immunsystems und spielen eine bedeutende Rolle bei Abwehr- und Entzündungsreaktionen

(ADI) verursachte **Veränderungen im Stoffwechsel und im blutbildenden System** von Mäusen; diese fielen bei weiblichen und männlichen Tieren unterschiedlich aus (Merhi 2010).

Die Ausbildung von **Lippen-Kiefer-Gaumenspalten** wurde in den USA anhand von 19 aus 230 analysierten Studien auf einen Zusammenhang zur gewerblichen Exposition der Eltern gegenüber Pestiziden untersucht. Es wurde ein schwacher Zusammenhang zur Exposition des Vaters und ein stärkerer Zusammenhang zur Exposition der Mutter festgestellt (Romitti 2007).

### Wirkungen auf die Umwelt

Anmerkung: Die Testspezies sind kursiv hervorgehoben.

Die Akarizide<sup>24</sup> Coumaphos (CP) und Tau-Fluvalinat (TF) werden in Bienenstöcken zur Bekämpfung der Varroa-Milbe verwendet, weil sie (einzeln für sich) eine geringe **Bientoxizität** aufweisen. Es wurde aber ein starker Anstieg der Toxizität von TF an drei Tage alten *Bienen* beobachtet, die zuvor mit CP in Kontakt waren und ein mittelstarker Anstieg der Toxizität von CP, wenn zuvor Kontakt mit TF bestand (Johnson 2009).

Die **Regenwurmtoxizität** eines Gemisches von Cypermethrin und Chlorpyrifos zeigte sich deutlich höher als bei beiden anderen Pestiziden individuell, vor allem auf die chronischen Effekte. Bei einer Konzentration von 5 mg/kg verursachte die Mischung eine signifikante Reduktion des Wachstums und der Reproduktionsrate, aber hatte keinen signifikanten Effekt, wenn die einzelnen Substanzen getestet wurden. Die Erhöhung der Toxizität der Pestizid-Mischung bedeute, dass die Verwendung von Daten zur Toxizität ausschließlich aus Einzel-Pestizid Experimenten die ökologischen Risiken von Pflanzenschutzmitteln, die aktuell angewendet werden, unterschätzen könnte (Zhou 2011).

Paarweise Mischungen von fünf weitläufig angewendeten Organophosphat (OP)- und Carbamat-Pestiziden (Malathion, Chlorpyrifos, Carbofuran, Diazinon und Carbaryl) wurden anhand der Aktivität der **Gehirn-Acetylcholinesterase**<sup>25</sup> bei Jungtieren des Pazifischen *Lachses* getestet. Alle beobachteten Wirkungen waren synergistisch, zwei Drittel davon waren statistisch signifikant, in stärkerem Maße bei höheren Konzentrationen. Deutliche Synergismen zeigten vor allem die Kombinationen von OPs mit OPs; einige solcher Kombinationen (die Stoffe waren in Einzelexperimenten nicht toxisch) führten zu Sterblichkeiten unter den Fischen. Einzelne Kombinationen, wie Diazinon mit Chlorpyrifos, beide in Konzentrationen, wie sie in Kalifornien in Oberflächengewässern gefunden werden (6,0 und 0,5 Mikrogramm/Liter), zeigten klaren Synergismus. Bei Diazinon mit Malathion wurde bei den kleinsten getesteten Konzentrationen (7,3 und 3,7 Mikrogramm/Liter) mehr als 90% Inhibition der AChE beobachtet. Die Autoren schließen, dass diese Ergebnisse einen große Bedeutung für die ökologische Risikobewertung haben, besonders da, wo die Toxizität gegenüber individuellen Chemikalien als Basis für die Abschätzung der Folgen auf gefährdete aquatische Organismen angesetzt wird (Laetz 2009).

Diazinon, ein neurotoxisches Insektizid, wurde zusammen mit 3,4-Dichloroanilin (3,4-DCA), einem

---

<sup>24</sup> Milbenmittel

<sup>25</sup> Enzym, das Signale im Nervensystem überträgt; Angriffspunkt vieler Insektizide wie Organophosphate

Abbauprodukt u.a. der Herbizide Propanil und Diuron, an frühen Lebensstadien des *Zebrafisches* getestet. Die beiden Wirkstoffe haben einen unterschiedlichen Wirkmechanismus; dennoch zeigten sie bezüglich der **Deformations- und der Sterblichkeitsrate** der Fische eine additive Wirkung (Scheil 2009).

Wie eine einmalige Applikation eines oder mehrerer Pestizide eine *ökologische Gemeinschaft* beeinflusst, wurde anhand eines aquatischen Freiland-Mesokosmos<sup>26</sup> untersucht. Hierzu wurden fünf Insektizide (Malathion, Carbaryl, Chlorpyrifos, Diazinon und Endosulfan) und fünf Herbizide (Glyphosate, Atrazin, Acetochlor, Metolachlor und 2,4-D) in niedrigen Konzentrationen (2-16 µg/l) einzeln, als Herbizid-Gruppe, als Insektizid-Gruppe und als komplette Gruppe (10 Stoffe) eingesetzt. Die Insektizid-Gruppe und die komplette Gruppe tötete 99% der Leopardenfrosche, aber keinen der Graufrosche. So wuchsen letztere durch die fehlende Nahrungskonkurrenz auf fast doppelte Größe heran. Der Autor folgert, dass geringe Konzentrationen von Pestiziden dramatische **Einflüsse auf Feuchtgebietgemeinschaften** haben können (Relyea 2009).

Die Einzelbestandteile (Propiconazol, Tebuconazol 3-iodo-2-propinyl butyl carbamate [IPBC], Cypermethrin), deren Mischung und die komplette kommerzielle Zubereitung eines Holzschutzmittels wurden in „umweltrealen“ Konzentrationen auf ihre Aquatoxizität gegenüber dem *Wasserfloh*<sup>27</sup> *G. pulex* getestet. Bei der Mischung der Stoffe lag die **Toxizität** in der Höhe des im Einzeltest toxischsten Stoffes, Cypermethrin. Die Zubereitung (mit Lösungsmitteln und Additiven) zeigte aber sehr viel stärkere Toxizität. Eine weitere Mischung dieser Stoffe mit Konzentrationen, die dem LC50 von Cypermethrin und dem LC5 der anderen drei Stoffe entsprach, verursachte eine Toxizität, die, je nach verwendetem Modell, 2,5- bis 18-fach höher lag als die gängigen Modelle voraussagten, also eine deutlich synergistische Wirkung. Untersuchungen zur Toxizitäten von Holzschutzmittelzubereitungen dürften gemäß den Autoren nicht bei den Toxizitäten der Einzelkomponenten ansetzen; die Daten legten deutlich nahe, dass Umwelteinflüsse solcher Zubereitungen wohl regelmäßig unterschätzt würden (Adam 2009).

Eine Mischung von Cyfluthrin und Permethrin im Wasser in Konzentrationen, wie sie in einigen natürlichen Gewässern gemessen werden (einige ng/L, WR), verursachte eine signifikant höhere **Sterblichkeitsrate bei einer Krebsart (*Hyalella azteca*; Brander 2009).**

Chlorthalonil und Atrazin zeigten synergistisch chronisch-toxische Wirkung (**Beeinträchtigung der Reproduktion** innerhalb 7 Tagen) an *Wasserflöhen* (Phyu 2011).

Epiconazol und Propiconazol werden oft gemeinsam mit Pyrethroiden versprüht. Daher wurden Mischungen dieser Stoffe am *Wasserfloh Daphnia magna* getestet. Es zeigte sich in einer 50:50-Mischung (in Bezug auf die EC50-Werte der Stoffe) mit dem Pyrethroid alpha-Cypermethrin ein synergistischer, **toxischer Effekt**, der den berechneten Effekt um das 12-fache (mit Prochloraz), das 6-fache (Epiconazol) bzw. das 7-fache (Propiconazol) überstieg (Nørgaard 2010). Die Autoren

---

<sup>26</sup> Mittelmaßstabiger Versuchsansatz, z.B. Becken im Freiland

<sup>27</sup> Wasserflöhe sind bedeutende und gesetzlich vorgeschriebene Testorganismen für Wassertoxizität

schreiben, dass erstmalig gezeigt wurde, dass einige stark produzierte Fungizide einen vielfachen Synergismus mit Cypermethrin in der aquatischen Umwelt induzieren können. Das Ausmaß des Synergismus sei vor allem vor dem Hintergrund unüblich hoch, dass 90% der anderen aktuellen Veröffentlichungen zu Mischungseffekten das maximal Zweifache der berechneten Voraussagen auswiesen. In Dänemark würden 15-20% der gesamten Weizenfläche mit den Tankmischungen Epiconazol/Propiconazol+Alpha-Cypermethrin behandelt; daher sei es eindeutig, dass diese synergistischen Mischungen auch gemeinsam in der Umwelt aufträten.

Azolfungizide können die **Toxizität** von Pyrethrum-Insektiziden auf aquatische Organismen verstärken. So wurden gegenüber Mischungen aus Prochloraz (90µg/l) und Esfenvalerat (0.17, 0.33 and 0.83µg/l) im Labor an *Wasserflöhen* eine 3-7 fache Synergie innerhalb von 2 Tagen Testdauer und in Mikrokosmen-Versuchen 8-14 fache Synergieeffekte nach 2 und 7 Tagen beobachtet. Die Ergebnisse zeigten, dass Synergien, die zuvor bereits im Labor gefunden wurden, auch unter Feldbedingungen stattfinden, und dass diese Bedingungen mehrere Wochen bestehen bleiben (Bjergager 2011a).

Bei weiteren Versuchen an natürlichen Gemeinschaften mit Vergleich von EC (20)-Werten zeigte sich, dass Prochloraz die **Toxizität** von Esfenvalerat auch gegenüber *Krebstieren* (Copepoden) und anderen *Wasserflöhen* verstärkte, und zwar um das vier- bis sechsfache bzw. um das drei- bis siebenfache (Bjergager 2011b).

Bei der Exposition gegenüber einer Mischung von Imidacloprid und Thiacloprid wurde ein synergistisches Muster bei der **Zahl der neugeborenen Wasserflöhe** beobachtet, während sich für die **Körperlänge** eine additive Wirkung zeigte. Bei einer Mischung von Imidacloprid und Nickel war eine additive Wirkung bei den **Produktionsraten für Neugeborene** zu beobachten (Pavlaki 2011).

Zugabe von geringen Mengen Atrazin (10 µg/l) erhöhte signifikant die **Toxizität** von Terbufos gegenüber *Wasserflöhen* im Vergleich zu der einzelnen Verabreichung von Terbufos. Äquitoxische Mischungen der Metaboliten von Terbufos zeigten additive Toxizität. Die hohe Toxizität von Terbufos und seine in der Umwelt persistenten, oxidativen Metaboliten lässt vermuten, dass Verunreinigungen von Gewässern mit diesem Insektizid-Gemisch und des co-applizierten Herbizids Atrazin eine größere Gefahr für Flora und Fauna darstellt als die einzelnen Stoffe (Choung 2011).

Die DNA von jungen *Lachsen* aus Flüssen im Ablauf von Weinanbaugebieten zeigte sich als signifikant geschädigt. In einem Experiment mit zwei der in diesem Fluss am häufigsten gefundenen Pestizide, Diuron (1-2 µg/l) und Azoxystrobin (0,5-1 µg/l), wurde bei den eingesetzten Fischen ein 3-5-facher Anstieg der **DNA-Schädigung** gegenüber nicht exponierten Tieren gefunden (Bony 2008).

Metalaxyl zeigte zusammen mit Kupfer einen synergistischen Effekt an *Bakterien*; andere eingesetzte Pestizide und Organismen wiesen additive oder antagonistische Wirkungen auf. Die Autoren schlossen, dass interaktive Effekte von Stoffen mit den eingesetzten Organismen, Stoffen und ihren Konzentrationen variierten und empfahlen daher eine Batterie von Biotests für die Testung von Chemikalien (Kungolos 2009).

Die **Populationen** von Bodenzersetzern (*Bakterien und Pilze*) wurde im Laborexperiment durch



Zugabe von Chlorthalonil zu einem mit Chlorpyrifos in den anwendungsempfohlenen Konzentrationen versetzten Boden um 18 bis 30%, bei den doppelten Konzentrationen um 25 bis 95% reduziert. Diese Ergebnisse sollten gemäß den Autoren bei den Untersuchungen der Folgen von Pestizidanwendungen berücksichtigt werden (Chu 2008).

Metolachlor und Alachlor verstärkten die **toxische Wirkung** von Chlorpyrifos (CPF) gegenüber *Mückenlarven*, Metolachlor schon ab 10 Mikrog/l. Die Autoren schließen, dass es wahrscheinlich ist, dass die Koexistenz von CPF und diesen Herbiziden ein erhöhtes Risiko für Mücken in aquatischen Ökosystemen darstellt (Jin-Clark 2008).

Diuron, in Kombination mit zwei seiner Abbauprodukte (DCPMU und DCA) an zwei Arten von *Phytoplankton* getestet, zeigte synergistisch-**toxische Wirkungen** in nahezu allen Testansätzen (Gatiou 2007).

Chlorpyrifos wirkte zusammen mit seinem Abbauprodukt, 3,5,6-Trichloropyridinol (TCP), additiv toxisch ab 0,5 Mikrog/l und in höheren Konzentrationen synergistisch **toxisch** gegenüber einer *Wasserflohart* (*Daphnia carinata*). Die Autoren folgern, dass diese Studie eindeutig zeigt, dass die gemeinsame Wirkung von Pestiziden und ihrer Abbauprodukte bei der Ableitung von Wasserqualitätsrichtlinien berücksichtigt werden sollten (Cáceres 2007).

Nicosulfuron (ein Herbizid) erhöhte signifikant die **Kontakttoxizität** von Diazinon (ein OP-Insektizid) gegenüber dem *Baumwollkapselwurm* (Massa 2008).

Nicht zeitgleiche, sondern **gepulste Belastungen** wurden am *Bachflohkrebs* getestet. Eine vorhergehende Exposition gegenüber Chlorpyrifos führte bei einer folgenden Exposition gegenüber Carbaryl zu einer signifikant erhöhten Sterblichkeit gegenüber den Kontrollen, was aber bei der umgekehrten Reihenfolge nicht der Fall war; die Reihenfolge von Kontaminationen spielt in der Tat eine Rolle, so die Autoren (Ashauer 2007).

Eine Mischung von 8 Pestiziden (Atrazine, Glyphosate, Alachlor, Metolachlor, Fosetyl-Al, Terbutylazine, Diuron und Carbaryl) wurde in umweltrelevanten Konzentrationen an der Pazifischen *Felsen-auster* getestet. Nach sieben Tagen war die Phagozytose der Austern signifikant reduziert und die Expression von 19 Phagozytose-Genen vermindert. Wurden die Austern dann mit einem pathogenen *Bakterium* konfrontiert, war die Mortalität der pestizidbelasteten Gruppe höher als die Kontrollen. Es wurden die Hypothesen aufgestellt, dass durch eine Interaktion von Pestiziden und Bakterien das Gewebe der Wirtstiere geschädigt wurde, was zu den höheren Sterberaten geführt hat und dass Pestizide die **Immunreaktionen** auf bakterielle Infektionen in Austern verändern (Gagnaire 2007).

Bei Resistenztestungen an der *Baumwollweißen Fliege* wurden multiple binäre Mischungen zwischen sieben Pyrethroiden und acht Organophosphaten getestet. Es zeigten sich in mehreren Kombinationen synergistische Wirkungen, z.B. Bei Quinalphos mit Cypermethrin, Fenprothrin und Lambda-Cyhalothrin oder bei Acephat mit Bifenthrin und Fenprothrin; auch wenn Methamidophos mit Bifenthrin und Fenprothrin gemischt wurde (Ahmad 2007).

Eine Mischung der Herbizide Atrazin, Simazin, Diuron und Isoproturon, deren Konzentration mindestens achtfach unterhalb der NOECs<sup>28</sup> lag, zeigte an Goldfischen Stresssymptome und eine reduzierte Resistenz gegen ein Pathogen. Diese Daten zeigten, dass Herbizide in Konzentrationen, wie sie in europäischen Gewässern vorkommen, **Immunsuppressionen** im *Goldfisch* verursachen (Fatima 2007).

Eine Mischung von neun Herbiziden, Fungiziden und Insektiziden wurden in geringen (Umwelt-) Konzentrationen (0,1 ppb) an *Leopardenfröschen* getestet. Obwohl einige individuelle Stoffe Larvenwachstum und -entwicklung einschränkten, hatte die Mischung hierbei weitaus stärkere Auswirkungen. Am signifikantesten zeigte sich aber, dass exponierte Larven, die länger für die Metamorphose brauchten, kleiner waren als die, die schneller waren. Zudem schädigte die Mischung die Schilddrüsen mit dem Ergebnis einer **Immunsuppression**. Tests am Klauenfrosch ergaben, dass diese Effekte Folgen der Erhöhung des Stresshormons Kortikosteron im Blut sein könnten. Pestizide zu untersuchen, so die Autoren, indem man nur Einzelstoffe in hohen Dosen teste, könne zu einer groben Unterschätzung der Rolle der Pestizide beim Amphibiensterben führen (Hayes 2006).

*Algen, Bakterien, Wasserlinsen und Wasserflöhe* wurden auf eine verstärkende Wirkung der Herbizide Acifluorfen, Diquat und Terbutylazine, des Fungizids Azoxystrobin und der Insektizide Chlorfenvinphos, Dimethoate, Pirimicarb und Esfenvalerat (EF) durch das Fungizid Prochloraz in binären Mischungen untersucht. Es wurden additive und (auch stark) synergistische Wirkungen beobachtet; sie variierten aber mit Spezies und Stoffkombination. Speziell die Kombination von Prochloraz mit Insektiziden wie Esfenvalerat in Wasserflöhen könnte problematisch sein, weil die Konzentration an EF, die 50% der Wasserflöhe **immobilisierte**, in Kombination mit Prochloraz um mehr als das sechsfache geringer war; damit lägen die Konzentrationen in einem Bereich, der „umweltrealistisch“ sei (Cedergreen 2006).

### **Pestizide und Formulierungs-Hilfsstoffe in kommerziellen Zubereitungen**

Anmerkung 1: Einigen Pestizidformulierungen werden gezielt Wirkverstärker (Synergists) zugesetzt, um den Wirkstoffeffekt zu erhöhen. So werden Methylendioxyphenyl-Verbindungen wie Piperonyl-butoxid und Sesamin als Synergisten für eine ganze Reihe von Wirkstoffen wie Pyrethroide und einem Teil der Organophosphat- und Carbamat-Insektizide in kommerziellen Zubereitungen eingesetzt. Die Effektivität der Synergisten variiert mit dem Wirkstoff und der Zielspezies. Dies allein zeigt, dass die Wirksamkeit von Pestizidwirkstoffen durch andere Stoffe in der Mischung erhöht werden kann (NAESI 2007). Auf diese, gezielt eingesetzten, Wirkverstärker soll hier jedoch nicht weiter eingegangen werden.

Anmerkung 2: In Pestizidzubereitungen finden sich auch die so genannten „inert ingredients“ (oder auch Adjuvantien). Auch sie können die Wirkungen von Wirkstoffen erhöhen. In einer Übersichtsarbeit führen Cox und Surgon (2006) eine ganze Reihe von Studien an, die solche Effekte beschreiben. Die Wirkstoffe in den Zubereitungen, die *alleine* eine geringere oder keine Toxizität zeigten,

---

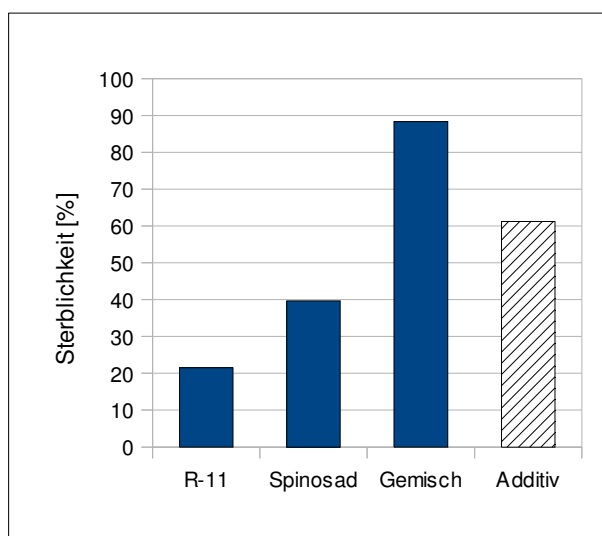
<sup>28</sup> No Observed Effect Concentration = Maximale Konzentration, bis zu der keine schädlichen Effekte beobachtet wurden

waren u.a. Bifenthrin (neurotoxisch in Nagetieren), Glufosinat (Blutparameter in Ratten), 2,4-D und Glyphosat (Verminderung der Zellatmung *in vitro*; Progesteron-Verminderung in Ratten), Atrazin (DNA-Schäden in menschlichen Lymphozyten), Vinclozolin (Intersexeffekte an Fischen) und Chlorpyrifos (neurotoxisch an Froschzellen *in vitro*).

Glyphosat ist der Wirkstoff in der Herbizid-Formulierung Roundup. Versuche an **menschlichen Plazentazellen** ergaben, dass Roundup die **endokrine Wirkung** (Störung der Aromataseaktivität<sup>29</sup>) von Glyphosat steigert, und zwar in nichttoxischen Konzentrationen. Die Autoren legen nahe, dass Roundup-Adjuvantien die Bioverfügbarkeit und/oder Bioakkumulation von Glyphosat erhöhen (Richard 2005).

Spinosad und ein Adjuvant, R-11 (enthält u.a. Alkylphenoethoxylat, WR), wurden einzeln und gemeinsam an *Wasserflöhen* getestet. R-11 hatte keinen Effekt, Spinosad zeigte bei einer Daphnienart **toxische Effekte**; an dieser Daphnienart wirkte die Mischung von Spinosad und R-11 synergistisch toxisch (vgl. Abb.5; Deardorff 2009).

Abb. 5 Überadditive/Synergistische Wirkung von Spinosad und R-11 auf die Sterblichkeitsrate von Wasserflöhen (*C. dubia*); gefüllte Bereiche: experimentell beobachtet; schraffiert: berechneter Effekt bei additiver Wirkung (eigene Darstellung, nach Deardorff 2009).



In anderen Versuchen mit kommerziellen Formulierungen von Glyphosat an präpubertären *Ratten* wurde die **Entwicklung der Pubertät** beeinflusst, eine Verminderung von Testosteron und eine Veränderung an Geschlechtsgewebszellen beobachtet, so dass geschlossen wurde, dass Glyphosat in seiner Formulierung ein potenter endokriner Disruptor ist<sup>30</sup>, wenn während der Pubertät verabreicht (Romano et al. 2010).

<sup>29</sup> Aromatase ist ein Enzym, das die Östrogensynthese fördert

<sup>30</sup> Glyphosat als Wirkstoff ist seitens der EU 2004 als für nicht endokrin wirksam befunden worden (EU 2004).

### Mischungen von Pestiziden mit (Nicht-Pestizid-) Chlororganika

Eismöwen wurden mit Futter, das eine (der Art und Höhe der arktischen Hintergrundbelastung entsprechenden) Mischung von Umweltkontaminanten (DDT, HCB, PCB, Oxychlordane) enthielt, ernährt. Nach 8 Wochen wiesen sie eine 3- bis 13-fache Menge dieser Stoffe gegenüber den Kontrollen, eine signifikant geringere Menge Antikörper gegen das Influenza-Virus und eine geringere Menge an Immunglobulinen im Blut auf. Die Autoren folgerten, dass der kombinierte Effekt der multiplen Exposition, wie sie in der Arktis auftritt, das **Immunsystem** der *Möwen* schädigt (Sagerup 2009).

Das Blut von *Inuit* wurde auf den Gehalt an **PCBs** und Pestiziden untersucht, um einen Zusammenhang zwischen der Aktivität von Sexualhormonen und den Fremdstoff-Hormonen zu erforschen. Es wurde festgestellt, dass die Fremdhormonmischungen **Sexualhormonrezeptorfunktionen** entgegenwirkten (Krüger 2008).

### Mischungen von Pestiziden mit Weichmachern

Die Gabe einer Mischung von Vinclozolin, Procymidon, Linuron, Prochloraz, Benzylbutylphthalate, Dibutylphthalat und Diethylhexylphthalat während der sexuellen Differenzierung männlicher *Ratten* zeigte eine Störung der androgenen Stoffwechselwege, obwohl die Stoffe einen verschiedenen Wirkmechanismus haben. Die Folgerung der Autoren ist, dass die derzeitigen Regelungen berücksichtigen müssten, dass Chemikalien, die bei Föten die **sexuelle Differenzierung** stören, kumulativ und dosisabhängig wirken können, unbenommen ihrer spezifischen, zellulären Wirkmechanismen (Rider 2008).

Die gleichzeitige Verabreichung von DBP<sup>31</sup> und Procymidon *in utero* vervielfachte den Anteil (27% bzw. 49%) von zwei verschiedenen **Genitaltraktdeformationen** männlicher *Ratten*. Die beiden Stoffe alleine hatten keine (0%) bzw. eine sehr geringe (1,5%) Wirkung. Ähnliches wurde von den Autoren schon zuvor für Linuron mit BBP<sup>27</sup> gezeigt. Bei der Verabreichung von Pestiziden oder Weichmachern alleine an *Ratten* wurden keine oder nur sehr geringe verweiblichende Effekte gefunden; wurden diese Stoffe aber zusammen gegeben, stieg der Effekt um ein Vielfaches an. Das Bemerkenswerte ist, dass die Stoffe in beiden Stoffpaarungen einen verschiedenen Wirkmechanismus haben, sich aber dennoch in der Wirkung mindestens additiv verstärkten (Rider 2009).

### Mischungen von Pestiziden mit Alkylphenolen

Binäre Mischungen von zwei Alkylphenoethoxylaten (R-11 und TPA) mit vier Herbiziden zeigten in Labor- und Freilandversuchen synergistische, **estrogene Effekte** an *Regenbogenforellen*. Dabei wurde in der geringsten getesteten Konzentration von TPA und 2,4-D eine synergistische, bei der höchsten Kombinations-Konzentration aber eine weniger als additive Wirkung gefunden. Kombinationen von TPA mit Triclopyr zeigten synergistische Wirkungen in zwei mittleren Konzentrationen im Vergleich zu den Einzelstoffen (Xie 2005).

---

<sup>31</sup> Phthalat-Weichmacher

Nonylphenoethoxylat (NPEO), zusammen mit Imidacloprid an *Krebstiere* verabreicht, verursachte eine mehr als additive **Populationsabnahme** (Chen 2010).

### Mischungen von Pestiziden mit PAKs

Phenanthren und Lindan zeigten in einem **Befruchtungs- und Embryonalentwicklungstest** an *Seeigeln* additive und in einem **Sterblichkeits- und Bruterfolgstest** an einer Krebsart synergistische Effekte (Evans 2007).

*Garnelenlarven* zeigten gegenüber einer Mischung aus Carbaryl, Diquatdibromid und Fluoranthren (PAK) eine additive **Sterblichkeit** (Chung 2008).

In mehreren **Gentoxizitätstests** erhöhten zwei Organophosphate (OPs), Methyl-Parathion und Methyl-Paraoxon, die gentoxische Wirkung von Polyzyklischen Kohlenwasserstoffen (**PAKs**). Dies fand zum Teil in sehr geringen Konzentrationen der OPs statt; mit Benz(a)pyren zeigte sich ein überadditiver Effekt (Hreljac 2009).

### Mischungen von Pestiziden mit Schwermetallen und Organometallen

Dimethomorph wurde als Wirkstoff (DP) und als Formulierung (DF) zusammen mit Kupfer auf seine **Wachstumshemmung** an Wasserlinsen getestet. DP und DF alleine verursachten keine Toxizität, DP zusammen mit Kupfer hatte eine additive Wirkung und DF mit Kupfer eine synergistische. So scheinen Komponenten der Zubereitung des Pestizids (u.a. Benzylalkohol, WR) eine Rolle bei der Kombinationswirkung zu spielen (Megateli 2009).

Mit Esternon (Wirkstoff: 2,4-D) wirkte Kupfer synergistisch **toxisch** auf *Embryos der Sandkröte*. Mit allen eingesetzten Konzentrationen (im Einzelexperiment mit nur geringen Effekten) zeigten sich geringere Überlebensraten der Embryonen (Perez-Coll 2006).

Cadmium und Thiram zeigten eine synergistische **Toxizität** gegenüber *Hefepilzen* in vitro; die Einzelstoffe zeigten hier keine Wirkung (Iwahashi 2007).

Obwohl es in einem Versuchsansatz mit Zebrafischen keine Hinweise auf additive oder synergistische Toxizität zwischen Kupfer und Chlorpyrifos gab, verursachte die Zugabe von Kupferchlorid zu Chlorpyrifos eine Reduktion der Anzahl der Zebrafische, die eine Erstarrungsreaktion (ein **Verhalten** bei Bejagung) zeigten (Tilton 2011).

Die Mischung von Komponenten einer Antifoulingfarbe für Schiffsanstriche (Chlorthalonil, Zink-Pyrithion und Sea-Nine) zeigte gegenüber Embryolarven von *Seeigeln* eine höhere **Toxizität** als die Einzelkomponenten; die Autoren empfahlen daher dringend, Mischungsberechnungen in die Entwicklung von Wasserqualitätskriterien für Antifoulingfaben einzubeziehen (Bellas 2008).

Alternativstoffe zu Tributylzinn (TBT) bei Antifouling-Stoffen für Bootsanstriche sind Zink-Pyrithion (ZP), Kupfer-Pyrithion (KP), Chlorthalonil und Diuron. ZP und KP hatten am *Salzkrebs* einen deutlich synergistischen Effekt, was, gemäß den Autoren, Aufmerksamkeit erfordere, weil die beiden Stoffe gemeinsam in der Umwelt auftreten könnten. Bei weiteren binären und ternären Kombinationen zeigten sich synergistische, additive und antagonistische Effekte von verschiedenem Typus, je

nach Mischungsverhältnis der Stoffe. Die Vierkomponentenmischung schließlich zeigte synergistische Effekte. Diese beobachteten Effekte unterstrichen nach Ansicht der Autoren die Notwendigkeit, bestehende Wasserqualitätsrichtlinien zu überprüfen, die wahrscheinlich die schädlichen Effekte von Kombinationswirkungen dieser Chemikalien unterschätzten (Koutsaftis 2007).

Umweltexposition gegenüber Parathion und Eisen führten bei Untersuchungen zur Ursache von **Parkinson** an dopaminergen Nervenzellen zu beschleunigter altersabhängiger Degeneration. Die Autoren schlossen, dass Umweltrisikofaktoren für Parkinson bei der Erzeugung von Neurodegenerationen möglicherweise synergistisch wirken und Eisen und Paraquat dies über den gemeinsamen Wirkmechanismus des oxidativen Stresses tun (Peng 2007).

2,4-D in seiner Handelsform „Dikamin D“ wurde allein und in Kombination mit Schwermetallen (Kupfersulfat, Cadmiumsulfat und Bleiacetat) an *Hühnerembryos* getestet. Die Mischung zeigte eine höhere **Toxizität** als Dikamin D, wobei Cd mit Dikamin D die höchste Embryonensterblichkeit und Cu mit Dikamin die höchste Rate an Entwicklungsanomalien der Embryos verursachte (Juhász 2006).

Dimethoat, Cypermethrin und Amitraz wurden mit Pb, Hg und Cd an *Ratten* auf die Beeinflussung spontaner und provozierter Reaktionen getestet. Die Effekte von Dimethoat und Amitraz wurden durch die Kombinationen mit den Metallen verstärkt, wobei die Metalle alleine für sich keinen bzw. nur einen geringen Effekt hervorriefen. Die Autopsie erbrachte teilweise reduzierte Organgewichte, hauptsächlich in den Gruppen mit kombinierter Exposition. Die Autoren folgerten, dass kombinierte Expositionen von Schwermetallen mit Pestizidrückständen unerwartet schwerwiegende Auswirkungen in der Umwelt haben könnten (Lengyel 2006).

### **Pestizide und Düngemittel**

Gegenüber Tests mit den Einzelstoffen war die **Weibchenrate** bei *Kaulquappen*, die einer Mischung von Nitrat und Atrazin ausgesetzt waren, deutlich erhöht. Zudem waren deutliche Unterschiede in den Geschlechtsorganen und -geweben zwischen den Einzelstoff-Proben und den Kombi-Proben zu beobachten (Orton 2006).

Nach einer Behandlung mit Dünger-Nährstoffen (Nitrat, Nitrit, Ammonium, Phosphat) zeigte sich auch bei wildem *Sellerie*, bezogen auf die Chlorophyll-Aktivität, eine potenzierte **Toxizität** gegenüber Atrazin (Dantin 2010).

Obwohl im Testansatz keine schadstoffbedingte Mortalität oder deutliche subletale Auswirkungen beobachtet wurden, schlüpfen *Salamander*, die gegenüber Glyphosat (aus Roundup) ausgesetzt waren, mit einer größeren **Körperlänge** als bei den Kontrollen, und dieser Effekt war besonders deutlich, wenn der Dünger Ammoniumnitrat in umweltrelevanten Konzentrationen in das Wasser gegeben wurde (Ortiz-Santaliestra 2011).

### **Pestizide und Nanopartikel**

Die Gabe von 30mg/kg Silizium-Nanopartikeln (70nm) zusammen mit 30mg/kg Paraquat an *Mäuse* ergab gegenüber der Verabreichung der Nanopartikel alleine oder Paraquat alleine eine mehr als

vierfache Erhöhung der ALAT, eines Enzyms, dessen Erhöhung im Blutserum **Leberschäden** anzeigt. Dieser Effekt wurde mit größeren (300 und 1000nm) Partikeln nicht beobachtet (Nishimori et al. 2009).

Shi et al. (2010) berichten von einer synergistisch verstärkenden, **gentoxischen Wirkung** von DDT durch Titandioxid-Nanopartikel. Zusammen verursachten diese beide Stoffe in *menschlichen, embryonalen Leberzellen in vitro* die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies, Fettoxidationen<sup>32</sup> und DNA- und Chromosomen-Schäden. Dies war beim Nano-Titandioxid, alleine verabreicht, nicht der Fall.

### **Pestizide und Hormone**

Bei der Erforschung der Ursachen von **Brustkrebs** wurde getestet, ob Östrogen zusammen mit Malathion oder Parathion menschliche Brustkrebszellen *in vitro* transformieren (Veränderung von Zellen hin zu Krebszellen) können. Man fand, dass die Kombinationen in den Zellen molekulare Veränderungen (u.a. Aktivierung spezifischer Gene, invasive Vorgänge) hervorriefen, die eine Transformation anzeigten (Calaf 2008).

Zur Erforschung, ob östrogene Stoffe eine Ursache für **Asthma** und andere immunologische Erkrankungen sein können, wurde ein natürliches Östrogen (Estradiol, E2) mit verschiedenen Umweltöstrogenen, darunter DDE, Endosulfan und Dieldrin in binären Kombinationen und Konzentrationen, die in Individuen durch typische Umweltexposition auftreten, auf ihre Wirkung an menschlichen Mastzellen getestet. Es wurden additive und synergistische Effekte auf verschiedene Mastzellfunktionen beobachtet. Die Autoren führen aus, dass wir den möglichen Einfluss von Umweltöstrogenen auf normale Immunfunktionen und auf die Entwicklung und Sterblichkeit immunologischer Erkrankungen wie Asthma, die in den letzten 30 Jahren dramatisch angestiegen sind, berücksichtigen müssten (Narita 2007).

### **Pestizide und andere Stoffe bzw. Bedingungen**

Anmerkung: Die Stoffe bzw. Bedingungen werden mit fett unterstrichen markiert.

#### Stoffe

Bei der Erforschung der zunehmenden Brustkrebsraten wurde festgestellt, dass viele Kosmetika, die im Achselbereich und auf der Brust appliziert werden, östrogen wirksame Stoffe enthalten. Gleichzeitig werden in weiblichem Brustfettgewebe und der Muttermilch Pestizide gefunden, die ebenfalls östrogene Eigenschaften besitzen. Auffällig ist, dass ein überproportional großer und steigender Anteil der **Krebsgeschwüre** im oberen, äußeren Quadranten der Brust auftreten, welches der Bereich ist, in dem viele Kosmetika appliziert werden (Darbre 2006).

Ein Zusammenhang einer zu geringen Jodaufnahme und Chlororganika-Pestiziden mit dem Auftreten von **Autismus** wird von Sullivan (2008) aufgezeigt.

---

<sup>32</sup> Einführung von Sauerstoff in Fettmoleküle; diese verändern ihre Struktur und Fähigkeit, was die aus Fetten aufgebaute Zellmembran schädigt.

Kurkumin, einem natürlichen Bestandteil von Kurkuma, und damit z.B. von Currypulver, werden antioxidative und entzündungshemmende Eigenschaften zugesprochen; daher wurde Kurkumin für eine Therapie von Parkinson getestet. In einem solchen Test wurde beobachtet, dass es in subtoxischen Konzentrationen die Paraquat-induzierte **Sterblichkeit von Zellen des Mittelhirns** fördert (Ortiz-Ortiz 2009).

Vinclozolin und Genistein (ein natürliches Pflanzenöstrogen, WR) wurden von der Geburt an bis zum Erwachsenenalter in niedriger und hoher Dosis einzeln und gemeinsam an *Ratten* verabreicht. Die signifikantesten Veränderungen im Erwachsenenalter (**Verringerte Spermienzahl und -beweglichkeit und verringerte Nachkommenzahl**) wurden bei der Hochdosis von Vinclozolin alleine, aber auch bei der Niedrigdosis-Mischung der beiden Stoffe festgestellt (Eustache et al. (2009).

Cybutrin, Wirkstoff im Antifoulingmittel Irgarol für Schiffsanstriche, wirkte zusammen mit Chlorthalonil synergistisch toxisch und mit Atrazin (gleiche Wirkstoffklasse: Triazin-Herbizide) additiv **toxisch** an einer *Phytoplanktonart* (De Lorenzo 2006).

Jede Paarung zweier ionischer Lösemittel (1-butyl-2,3-dimethylimidazoliumchlorid und 1-butylpyridiniumbromid; Ersatz für leicht flüchtige organische Lösungsmittel, WR) mit Desmethrin bzw. Dichlorvos zeigte gegenüber *Bakterien* einen additiv **toxischen Effekt** im mittleren und einen synergistisch-toxischen Effekt im hohen Konzentrationsbereich. Die zugrunde liegende Ursache ist nicht bekannt (Zhang 2009).

Ein ethoxyliertes, alkoholisches Tensid (Tomadol 23-1) wurde in subletaler Konzentration auf seine Kombinationswirkung mit Pestiziden aus sechs Insektizidklassen an der Deutschen *Schabe* und anderen Insekten untersucht. Es zeigten sich signifikant synergistische Wirkungen mit Chlorfenapyr, Clothianidin, Imidacloprid, Thiamethoxam und Pyrethrum (Sims 2007).

Die Vorbehandlung von *Nervenzellen aus dem Gehirn* mit einem Entzündungen hervorrufenden Agens (Lipopolysaccharide, LPS) sensibilisierte die Zellen gegenüber zwei Tage später verabreichtem Paraquat, so dass diese neurodegenerative Effekte zeigten. Wurde Paraquat sieben Tage nach der Vorbehandlung angewendet, schützte es hingegen vor einigen neurodegenerativen<sup>33</sup> Effekten. Nach der Gabe der LPS waren einige Cytokin-Gehalte erhöht. Diese Erkenntnisse zur „Neuroimmunsensibilisierung“ der **Neurodegeneration** könnten wichtig bei der Erforschung der Ursachen von Parkinson sein (Mangano 2009).

Subtoxische Konzentrationen von Paraquat verminderten das **Überleben unreifer Nervenzellen des Gehirns**, die durch Glutamat vorgeschädigt waren. Die Ursache ist durch Parathion verursachter oxidativer Stress, der einen wichtiger Faktor für die glutamatinduzierten Zellschäden darstellt (Stelmashook 2007).

An fünf geographisch isolierten Orten (darunter Guam, Neuguinea, Guadeloupe) wurde in den letzten

---

<sup>33</sup> Langsame, fortschreitende Verminderung von Nervenzellen; Ursache für Erkrankungen des Nervensystems wie Alzheimer oder Parkinson



60 Jahren eine atypische **Parkinson**form registriert. An vier dieser Orte wurde die Exposition gegenüber natürlichen Annonafrucht-Substanzen registriert, die eine Neurotoxizität aufweisen, die der von Rotenon (Insektizid und Akarizid) ähnelt. Simultane Expositionen gegenüber diesen beiden Stoffen zeigten eine synergistische Toxizität gegenüber Nervenzellen (Caparros-Lefebvre 2006).

### Bedingungen und Organismen

Erhöhte Wassertemperatur hatte einen synergistischen Effekt auf die Wirkung von Thiacloprid und Diazinon gegenüber der **Schlüpftrate** von Zebrafischen (Osterauer 2008).

Eine um 10°C erhöhte Wassertemperatur und ein um 10 ppt erhöhter Salzgehalt erhöhten die Toxizität von Chlothalonil gegenüber Krabben. Scourge (Resmethrin und Piperonylbutoxid) verursachte eine Erhöhung der **Toxizität** mit der höheren Temperatur (DeLorenzo 2009). Ebenfalls an Krabben wurde eine ergänzende Wirkung von verschiedenen Konzentrationen an Permethrin, Methoprene und Salzgehalt des Wassers getestet. Im Ergebnis führten chronische Niedrigdosisexpositionen gegenüber multiplen Stressfaktoren zu „weniger als additiven“ Effekten; diese waren verschiedener Art für Männchen und Weibchen (Stueckle 2009).

Der Einfluss erhöhter Temperatur auf eine stärkere Wirkung von Pestiziden am Menschen wird auch von Gordon (2005) betont, z.B. durch erhöhte Lungenventilation und Hautresorption durch vermehrten Schweiß.

Eine (gegenüber herkömmlichen Tests) um 5°C verminderte Testtemperatur von 15°C führte zu einer erhöhten **oxidativen, makromolekularen Schädigung** durch Chlorpyrifos in Gehirn und Rückenmark von *Ratten*. Darüber hinaus zeige die Studie, dass die makromolekularen, oxidativen Schäden bei Neugeborenen und Jugendlichen ausgeprägter sind als bei jungen Erwachsenen (Basha et al. 2012).

Beketov et al. (2011) beobachteten synergistische Effekte von UV-Licht und Fenoxycarb (100 µg/l) und Pirimicarb (10 µg/l) auf die kumulative Reproduktion und das Populationswachstum von *Wasserflöhen* im 21 Tage-Test. Die Ergebnisse zeigten, dass die Konzentrationen einiger Giftstoffe, die in Standard-Tests ungiftig sind, schädliche Effekte auf der **Populationsebene** verursachen können, wenn sie mit UV kombiniert sind.

Auch mit Carbendazim und UV-Licht wurde für die **Reproduktion** der *Wasserflöhe* Synergismus beobachtet, wenn die UV-Strahlung dominierte (Ribeiro 2011).

Synergistische Wechselwirkungen wurden an *Regenwürmern*, die mit Carbaryl exponiert waren, bei höherer Bodentrockenheit beobachtet (Lima 2011).

Imidacloprid verursachte bei *Honigbienen*, die mit dem Mikrosporidium Nosema infiziert waren, **erhöhte Sterblichkeiten und energetischen Stress**. Solche Wirkstoffkombinationen würden weit verbreitet gegen Schadinsekten angewandt; hiermit sei erstmalig gezeigt worden, dass auch Polleninsekten geschädigt werden könnten (Alaux 2009).

Um den Rückgang der weltweiten Amphibienpopulationen zu erforschen, wurden erstmals die Ef-

Effekte eines Virus zusammen mit zwei Pestiziden (Chlorpyrifos und Atrazin) an *Amphibienlarven* (Salamander) getestet. Bei umweltrelevanten Konzentrationen der Stoffe erhöhte Chlorpyrifos die Anfälligkeit gegenüber dem Virus mit dem Ergebnis erhöhter **Larvensterblichkeit**; bei Atrazin+Virus wurde eine leicht erhöhte Larvensterblichkeit beobachtet (Kerby 2009).

Die Auswirkungen von kombinierter Exposition von *Tigersalamanderlarven* gegenüber Jägern, 0,5µg Carbaryl und dem *Ambystoma tigrinum*-Virus (ATV) wurden von Kerby et al (2011) untersucht. Es zeigte sich ein klares Muster der reduzierten Überlebensrate unter Zugabe von Stressoren, wobei mit allen drei Stressoren die stärksten Effekte (**Abnahme der Überlebensrate** von 93 bis 60%) auftraten. Diese Ergebnisse unterstrichen die Bedeutung der kombinierten Prüfung natürlicher und eingeführter Stressoren zu möglichen Auswirkungen auf Amphibien-Arten. Solche Stressoren könnten zur Entstehung von ATV in bestimmten Regionen beitragen, was Bedenken über den Einfluss von Pestiziden auf die Krankheitsentstehungen im Allgemeinen hervorruft.

Nach Exposition mit subletalen Dosen von Fipronil oder Thiacloprid zeigte sich bei *Bienen*, die mit dem Virus *Nosema ceranae* infiziert waren, eine **höhere Sterblichkeit** als in nicht infizierten. Diese Daten unterstützten die Hypothese, dass die Kombination der zunehmenden Verbreitung von *N. ceranae* zusammen mit hohen Pestizid-Gehalten in Bienenstöcken zu Kolonie-Entvölkerungen beitragen könnte (Vidau 2011).

Je höher die Besatzdichte (einem sogenannten natürlichen Stresseffekt) von *Ochsenfrosch-Kaulquappen* war, desto mehr wurden sie von Glyphosat (in Roundup) geschädigt (der EC50 sank von 2,1 bis 2,2 mg/l bei niedrigen und mittleren Dichten auf 1,6 mg/l bei hohen Dichten; Jones 2011).

#### Komplexe Mischungen (Stoffe aus drei und mehr Stoffklassen)

Versuche zum **Wachstum und Stress** von drei *Grünalgenarten* der gleichen Gattung mit Anthracen (PAK), Cadmium und Chloridazon zeigten von 36 Testvarianten (binäre und ternäre Mischungen) 20mal Antagonismus, 13mal additive und dreimal synergistische Wirkung, wobei dies nicht nur von der Mischung, sondern auch von der Algenart abhing. Stress zeigte sich vermehrt in den Kombinationsexperimenten (Zbigniew 2006).

Mancozeb, Quercetin (ein natürliches Flavonoid) und Phenobarbital (Pharmakon) erhöhten, gemeinsam an männliche *Ratten* von der Embryogenese an verabreicht, nach 24 Wochen die Rate an **Bauchspeicheldrüsenkarzinomen** im Vergleich zu den Einzelsubstanzen oder binären Kombinationen der drei Stoffe (Valentich 2006).

In *menschlichen Emryonalzellen* wurde bei einer Kombination von Aroclor 1254, Atrazin, DDT, Vinclozolin, DDE, Bisphenol A, Chlordecone, Nonylphenol, Tributylzinnoxid und Diethylstilbestrol eine synergistisch-toxische Wirkung gegenüber den Einzelstoffen beobachtet; die **Aromatase<sup>34</sup>-Aktivität**

---

<sup>34</sup> Enzym, das den letzten Schritt der Östrogensynthese katalysiert (=fördert).

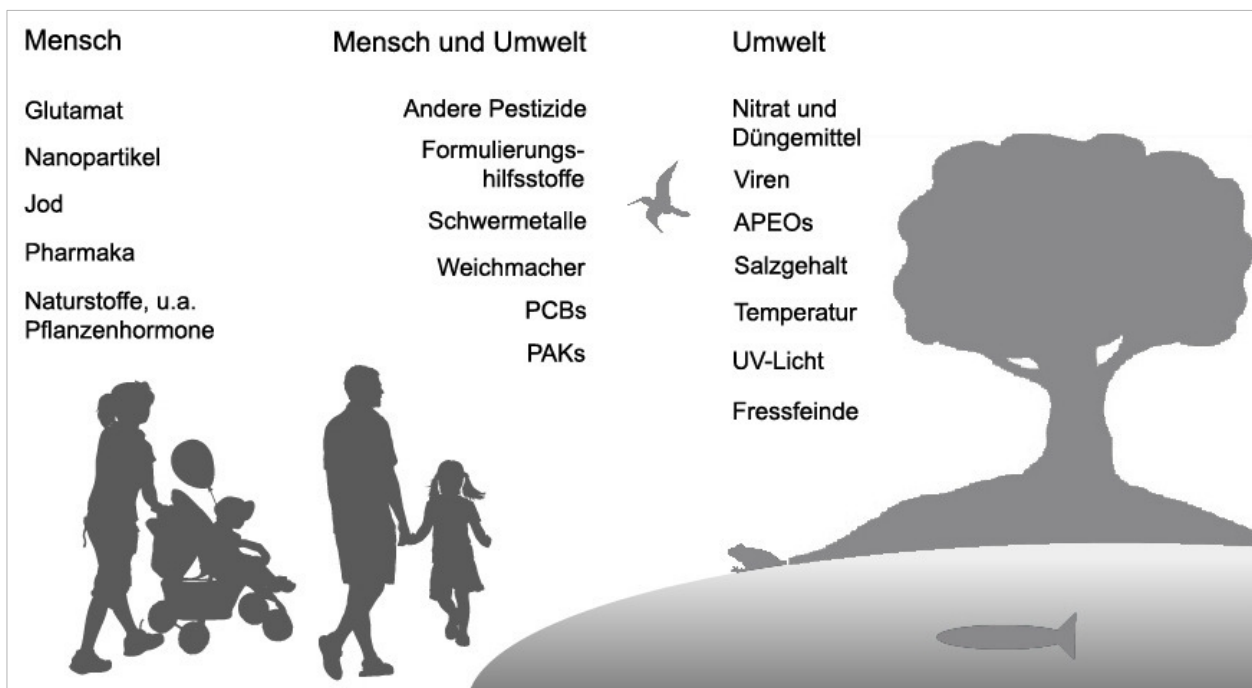
war um bis zu 50% reduziert. Langzeit-Exposition gegenüber geringen Dosen der Stoffe reduzierte die Aromatase-Aktivität um das bis zu 50-fache. Die Autoren hoffen, dass diese neuen Daten dazu beitragen, dass „sicherere Stoffe für den Gebrauch in der Umwelt (des Menschen) hergestellt werden“ (Benachour 2007).

### Zusammenfassung der Einzelstudien

Die vorliegende Literaturrecherche zeigt, dass Pestizid-Wirkstoffe nicht nur untereinander, sondern auch mit ihren Hilfsstoffen und mit einer großen Zahl anderer Stoffe und Stoffgruppen additive und synergistische Kombinationswirkungen zeigen können (vgl. Abb.6). Hierzu gehören mit Wirkung am Menschen Pharmaka, Jod, Glutamat, aber auch pflanzliche Naturstoffe. Auf Mensch und Umwelt wirken Kombinationen aus Pestiziden mit Schwermetallen, Weichmachern, Chlororganika und Polyzyklischen Aromaten (PAKs). Auf die Umwelt und deren Organismen wurden verstärkende Wirkungen durch Düngemittel und APEOs (Alkylphenoethoxylate<sup>35</sup>) nachgewiesen.

Aber auch sehr verschiedenartige Bedingungen können die Wirkung von Pestiziden verstärken. Hierzu gehören Umgebungsbedingungen wie der Salzgehalt des Wassers, Temperatur oder UV-Licht. Ebenso können andere Individuen (Stress durch Jäger oder Fresskonkurrenten, Viren) mit Pestiziden belastete Organismen schädigen.

Abb. 6 Stoffe, Stoffgruppen und Parameter, die in der Fachliteratur additive und/oder überadditive Wirkungen mit Pestizid-Wirkstoffen oder -gruppen gezeigt haben (eigene Darstellung)



<sup>35</sup> Bestandteile von Reinigungsmitteln

Die meisten der in der vorliegenden Studie angeführten Studien (und der meisten anderen toxikologischen Studien) sind keine direkten Beweise für gesundheitliche Schädigungen. Die getesteten Dosen und Konzentrationen liegen in vielen Fällen über den Konzentrationen, die in der Regel in Lebensmitteln und der Umwelt gemessen werden. Die Studien geben aber wichtige Hinweise auf mögliche Effekte, Wirkmechanismen, kritische Stoff- oder Bedingungskombinationen und Zusammenhänge von Exposition und Erkrankungen.

Auf der anderen Seite wird von Wirkungen von Mischungen berichtet, obwohl die Einzelstoffe in Konzentrationen unterhalb ihrer Null-Effekt-Schwelle (NOAEL) eingesetzt wurden. Diese Effekte werden derzeit kontrovers diskutiert, siehe hierzu Kapitel 9.

Die in dieser Arbeit identifizierten Kombinationswirkungen entsprechen durch die Auswertung einer Datenbank einer Stichprobe und nicht einer systematischen Analyse, denn die Forschungsberichte aus der ausgewerteten Datenbank *PubMed* reflektieren zumeist Testergebnisse aus spezifischen Stoffkombinationen, die im Rahmen meist spezieller Forschungsaufträge eingesetzt wurden. Die Auswertung weiterer Quellen würde weitere Stoffe und/oder Bedingungen liefern, die die Wirkung von Pestiziden beeinflussen. Durch die enorme Stoffvielfalt sind die Kombinationsmöglichkeiten zwischen Pestiziden und anderen Stoffen und Bedingungen theoretisch nahezu unendlich, vor allem bei multiplen Kombinationen.

Die hier wiedergegebenen Zusammenhänge zwischen Pestiziden und anderen Stoffen und Bedingungen mit Erkrankungen, Gesundheitsstörungen und Umweltschäden wären darüber hinaus in vielen Fällen eine weitergehende Analyse wert, um mehr über die mechanistischen und molekularen Zusammenhänge zu erfahren.

## 7. Pestizide und andere Fremdstoffe im Menschen

In Deutschland wurde vom Umweltbundesamt im Rahmen von Biomonitoring-Programmen zuletzt 1998 der Gehalt verschiedener Schadstoffgruppen im Menschen analysiert. Hierbei wurde im Blut und/oder Urin von 4.822 Erwachsenen folgende Pestizide gesucht: Hexachlorbenzol (HCB), DDE (DDT-Metabolit), Hexachlorcyclohexan (HCH), Pentachlorphenol (PCP) und andere Chlorphenole. Daneben wurden auch auf folgende andere Stoffe und -gruppen untersucht (u.a.): Polychlorierte Biphenyle (PCB), Blei, Cadmium und Quecksilber (UBA 1998). Es werden folgende Nachweise angegeben:

- PCP und neun andere Chlorphenole wurden bei 55-100% aller Proben gefunden; zwei weitere Metabolite erreichten 14 und 24%.
- Die Organochlorpestizide DDE, HCB und  $\beta$ -HCH konnten in allen, 94% bzw. 34% der Blutproben entdeckt werden.
- Blei wurde in allen Blutproben gefunden; Cadmium in 94%, Quecksilber in 87%. Im Urin wurde Cadmium bei 97%, Quecksilber bei 71% der Proben entdeckt.
- PCBs wurden in 94-97% aller Blutproben gefunden.

In den Jahren 2003 bis 2006 wurden auch die Gehalte verschiedener Schadstoffe in 1.790 Drei- bis 14-jährigen Kindern aus 150 deutschen Orten untersucht („Kinder Umwelt Survey“, KUS, UBA 2007). Hierbei wurden, im Gegensatz zu den Erwachsenen-Analysen, auch Metabolite von Organophosphatpestiziden und Pyrethroiden analysiert. Die Ergebnisse:

- Von den sechs gesuchten Metaboliten von Organophosphatpestiziden wurden vier im Urin aller Kinder gefunden, einer in 92% und einer in 66% der Kinderurinproben.
- Fünf Pyrethroidmetabolite wurden bei 60, 86, 45, 19 und 98% der Kinderurinproben gefunden.
- PCP und neun andere Chlorphenole wurden bei 49-99% der Proben gefunden, bis auf drei Metabolite (3-24%).
- Die Organochlorpestizide DDE, HCB und  $\beta$ -HCH konnten in allen, 97% bzw. 76% der Blutproben der Kinder entdeckt werden.
- Blei wurde in 100% der Blutproben gefunden; Cadmium in 44%, Quecksilber in 59%. Im Urin wurde Cadmium bei 70%, Quecksilber bei 45% der Proben entdeckt.
- PCBs wurden in 97-100% aller Blutproben gefunden.
- Die PAK-Quote lag bei 82-100% aller Urinproben.

Bei einem Vergleich der Werte zwischen den Erwachsenen und den Kindern fallen wenig Unterschiede auf. Leider werden die Belastungen mit aktuell eingesetzten Pestiziden in Erwachsenen gar nicht, bei Kindern seit 2003 nicht mehr analysiert.

2009 veröffentlichte das UBA im Rahmen des KUS Messungen von Phthalat-Weichmachern, Bisphenol A und PAKs im Urin von 599 Kindern (UBA 2009). Ein Zitat aus der Studie: „Die untersuchten Phthalatmetabolite waren in nahezu allen Urinen der Kinder nachweisbar, woran die ausgeprägte Exposition gegenüber Phthalaten deutlich wird ... Für DEHP<sup>36</sup> zeigen die Ergebnisse, dass besonders die Exposition bei kleinen Kindern reduziert werden muss. Da zudem anzunehmen ist, dass eine kumulierende Exposition mit mehreren Phthalaten das Risiko für gesundheitliche Effekte erhöht, ist es dringend geboten, die weiteren Belastungspfade mit Phthalaten zu identifizieren und entsprechende Maßnahmen zu ergreifen.“

Bisphenol A wurde in 99% der Urinproben nachgewiesen, Phenanthren als Biomarker für PAKs in allen 154 analysierten Proben.

Beachtet werden muss bei diesen Daten, dass Analysen von Blut und Urin nicht nur die Belastung mit Schadstoffen über die Nahrung, sondern auch über das Trinkwasser, die Muttermilch, die Haut und die Luft (z.B. über Hausstaub) repräsentiert.

Diese Analysen von Pestiziden und Schadstoffen im Blut und Urin von Kindern und Erwachsenen zeigen: Es findet eine vielfältige Exposition mit Organophosphaten, Pyrethroiden, Chlorphenolen und Organochlorpestiziden statt, aber gleichzeitig auch mit weiteren kritischen Schadstoffen wie Phthalate, Bisphenol A, PCBs, PAKs oder Schwermetallen.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass diese in Kindern und Erwachsenen gefundenen Pestizide untereinander und mit anderen Schadstoffen additive und/oder überadditive Wirkungen am Menschen, in Tierversuchen oder in der Umwelt bewiesen haben:

**Organophosphate** werden in den hier analysierten Studien mit folgenden Effekten in Zusammenhang gebracht: Parkinson (Hancock et al. 2008, Gatto et al. 2009); Verhaltensänderungen an Ratten (Moder et al. 2006); Störungen bei der Entwicklung des Nervensystems (Jurewicz und Hanke 2008, Review von 18 Studien); Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitäts-Syndrom (Bouchard et al. 2010); Synergistische Toxizität bei Lachsen (Laetz 2009); Synergistische Toxizität mit OP-Abbauprodukten (Cáceres 2007); Verstärkung der Gentoxizität von PAKs (Hreljac 2009). Vor allem Chlorpyrifos fällt durch seine vielfachen additiven und synergistischen Wirkungen mit anderen Stoffen und Stoffgruppen, vor allem in der Umwelt, auf: Mit Methomyl und Propargit Erhöhung der Parkinsoninzidenz (Gatto 2009); mit vier anderen Organophosphaten Verhaltensstörungen an Ratten (Moser 2006); mit Carbamaten Sterblichkeiten bei pazifischen Lachsen (Laetz 2009); mit vier weiteren Pestiziden in geringen Konzentrationen hohe Sterblichkeiten bei Fröschen mit erheblichem Einfluss auf das Ökosystem (Relyea 2009); mit Chlorthalonil eine verstärkte Bodenorganismtoxizität (Chu 2008); mit seinem eigenen Abbauprodukt (Cáceres 2007) und gepulst mit Carbaryl an Wasserflohkrebsen (Ashauer 2007); in seiner Zubereitung neurotoxisch an Froschzellen (Cox und Surgan 2006); mit einem Virus Larvensterblichkeit an Salamandern (Kerby 2009).

Zu den 2010 mit am häufigsten in Lebensmitteln gefundenen Stoffen gehören die Organophosphate Chlorpyrifos und Ethephon.

---

<sup>36</sup> Diethylhexylphthalat; breit eingesetzter Weichmacher, z.B. in PVC

Kombinierte Expositionen gegenüber **Chlororganika**-Pestiziden werden in der Literatur mit folgenden Effekten in Zusammenhang gebracht: Männliche Genitaltraktmissbildungen (Damgaard 2006, Fernandez 2007); Parkinson (Mao 2008, Hancock 2008, Sharma 2010); Autismus (Roberts 2007, Sullivan 2008), gestörte Entwicklung des Nervensystems (Jurewicz und Hanke 2008, Review von vier Studien); Autismus in Verbindung mit Iodaufnahme (Sullivan 2008); zelltoxisch an menschlichen Brustgewebszellen in belastungsnahen Konzentrationen (Valeron 2009).

**Procymidon** verursachte, zusammen mit dem Weichmacher DBP, zwei verschiedene Genitaltraktdeformationen an männlichen Ratten in synergistisch verstärkender Weise (Rider 2009).

Procymidon gehörte 2008 zu den häufig in Lebensmitteln nachgewiesenen Pestizid-Wirkstoffen (s. Kapitel ); DBP wird von allen Kindern aufgenommen (UBA 2009).

Die Verwendung von Pestiziden wurde als Ursache von Parkinson identifiziert, als untersucht wurde, ob berufliche Tätigkeiten mit Parkinson assoziiert sind (Tanner 2009). Bei den Wirkstoffen verdichtet sich besonders die Beweislage gegen **Maneb und Paraquat** (Saint-Pierre 2006, Cory-Slechta 2005, Ritz et al. 2009), gerade bei kombinierter Exposition gegenüber den beiden Stoffen (Costello 2009).

Dithiocarbamate, zu denen Maneb gehört, waren 2010 eine der Stoffgruppen, die mit am häufigsten in Lebensmitteln gefunden wurden. Paraquat wird in Lebensmitteln nur in Ausnahmefällen untersucht, weil es gewöhnlich keine Rückstände bildet. Kombinierte Wirkungen für diese beiden Stoffe, wie sie Cory und Slechta (2005) berichten, sind daher hauptsächlich für Beschäftigte in der Landwirtschaft und Anwohner entsprechend behandelter landwirtschaftlicher Flächen relevant.

## 8. Pestizide und andere Fremdstoffe in der Umwelt

Zum Bereich Umwelt werden im Kontext dieser Arbeit Tiere, Pflanzen, Gewässer (hier auch Trinkwasser), Böden und Luft (auch Innenraumluft und Hausstaub) gezählt. Analysen zum Pestizid- und Schadstoffgehalt in diesen Organismen und Medien liegen zwar zahlreich vor, jedoch hauptsächlich für „prominente“, zumeist persistente, Schadstoffe wie DDT und andere Chlororganika und Schwermetalle. Systematische Daten für Pestizide und Stoffe bzw. Stoffgruppen, die sich in der vorliegenden Arbeit als kombinatorisch wirksam mit Pestiziden gezeigt haben, werden in Deutschland nur für folgende Organismen bzw. Medien erhoben:

- Grundwasser, Oberflächengewässer und Trinkwasser: LAWA, UBA
- Nutztiere (Rückstände in Milchprodukten, Eiern, Fleisch): Staatliche Überwachung
- Nutzpflanzen (Rückstandsuntersuchungen): Staatliche Überwachung
- Hausstaub: PCBs, Phtalat-Weichmacher (Umwelt-Surveys, UBA)

### Gewässerbelastung

Die Funde von Pestizid-Wirkstoffen in deutschen Gewässern wurden jüngst von Reuter und Neumeister (2010) analysiert. Ausgewertet wurden Untersuchungen aus den Jahren 1996-2007 der Bundesländerbehörden und Wasserwerke und Einstufungen nach der Wasserrahmenrichtlinie der EU. Anmerken sollte man hier, dass nur nach einem Teil aller Pestizide (ca. 300 Stoffe) regelmäßig gesucht wird.

70 Pestizid-Wirkstoffe werden von den Autoren als kritisch eingestuft, weil sie in mehr als 1% aller Suchvorgänge gefunden werden, gleichzeitig aber auch mehr als 100 Mal gesucht worden sind, oder weil die maximale Fundrate in einem Jahr >5% lag oder weil sie als kritischer Stoff nach der EU- Wasserrahmenrichtlinie eingestuft sind.

Von diesen 70 Stoffen waren 27 am 15.01.2010 offiziell in der EU zugelassen. Bei diesen kann davon ausgegangen werden, dass ihre Gewässerexposition immer noch relevant ist. Folgende zwölf dieser Stoffe haben gemäß den Auswertungen der vorliegenden Arbeit additive oder synergistische Wirkungen gezeigt:

Chlorpyrifos, Diuron, Endosulfan, Lindan, Metalaxyl, Parathion, PCP, Terbutylazin, Alachlor, Atrazin, Chlortoluron und Simazin.

Darauf hingewiesen sei hierbei, dass nach den zugelassenen 27 Stoffen im Rahmen der Literaturrecherche nicht explizit gesucht worden ist, da diese den Schwerpunkt auf die in Lebensmitteln nachgewiesenen Stoffe hatte. So dürfte die Zahl der gewässerexpositionsrelevanten Wirkstoffe, die kombinatorisch wirksam sind, real höher liegen.

### Nutztiere/Fleisch und Milchprodukte

In Deutschland werden im Vergleich zu pflanzlichen Lebensmittel nur sehr wenige tierische Proben auf Pestizide untersucht. Die Wirkstoffe hierbei sind hauptsächlich bioakkumulierende Stoffe wie



DDT oder HCB. Butter wird zum Beispiel nur auf DDT und -Metaboliten und HCB untersucht; hierbei wurde man 2008 bei 46% bzw. 35% der Proben fündig. Beim Fleisch werden mehr Stoffe gesucht, die Nachweisraten lagen bei unter einem Prozent bis 58%. Ein ähnliches Stoffspektrum wird bei Käse und Quark untersucht, hier waren unter einem Prozent bis zu 78% belastet. Bei der Milch waren bis 57% der Proben belastet, bei den Eiern bis zu 54% (BVL 2009).

### Nutzpflanzen

Siehe hierzu Kapitel .

### Hausstaub

Im Rahmen der Umwelt-Surveys wurden vom Umweltbundesamt 1998 und 2003-2006 mehrere hundert Staubsaugerbeutel aus privaten Haushalten auf ausgewählte Pestizide und andere Schadstoffe untersucht (UBA 1998 und 2008). Die Ergebnisse zeigen, dass auch Hausstaub, der die Belastung der Innenraumluft repräsentiert, in erheblichem Umfang mit (auch aktuell eingesetzten) Pestiziden und anderen Schadstoffen belastet ist (vgl. Tab.7).

Tab. 7 Belastung von Staub aus Staubsaugerbeuteln in Deutschland mit Pestiziden und anderen Schadstoffen (UBA 1998 und 2008)

<b>Wirkstoff</b>	<b>Anteil belastete Proben 1998</b>	<b>Anteil belastete Proben 2003-2006</b>
PCP	70,0%	83,0%
DDT	38,0%	39,0%
HCB	n.a.	2,0%
Lindan	26,0%	27,0%
Propoxur	7,0%	6,0%
Methoxychlor	47,0%	24,0%
Chlorpyrifos	16,0%	32,0%
Permethrin	91,0%	n.a.
Weichmacher	73-100%	n.a.
PCBs	2-51%	1-30%

n.a.=nicht analysiert

Bei diesen Stoffen fallen wieder solche auf, die Kombinationswirkungen zeigen (Chlorpyrifos, DDT, Weichmacher). Bei Chlorpyrifos hat sich der Anteil belasteter Proben verdoppelt.

Es findet also auch über die Innenraumluft und die Haut eine Exposition mit Pestiziden und Weichmachern, die untereinander kritische Kombinationseffekte gezeigt haben, statt.

Zu Rückständen in Wildtieren und -pflanzen, Luft und Böden liegen keine systematischen Daten vor. In der wissenschaftlichen Literatur wird aber über einzelne Stoffe und Stoffgruppen in bestimm-

ten Organismen und in (meist regionalen) Umweltbereichen vielfältig berichtet. Da hierbei wegen der stofflich, zeitlich, regional und artentypisch sehr individuellen Belastung keine allgemeine Aussage zu Kombinationswirkungen getroffen werden können, wird an dieser Stelle auf Prinzipien verwiesen, die die gemeinsame Exposition von Stoffen wahrscheinlicher machen und damit eine kombinatorische Wirkung fördern können:

- Abbaurate (=Persistenz) gering = längere Verweildauer im Ökosystem
- Bioakkumulation (Anreicherung entlang der Nahrungskette) hoch = längere Verweildauer im Organismus
- Einsatz von Kombinationspräparaten und Tankmischungen von Pestiziden
- Zeitnahe oder -gleiche Anwendung von Pestiziden in benachbarten Arealen

## 9. Regulation von Pestizidgemischen und Stand der Wissenschaft

### Das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL)

Die zuständige Institution für die Bewertung von Pestizidrückständen in Deutschland ist das BVL. Obwohl in den letzten Jahren auf dem Gebiet der Mehrfachbelastungen wichtige Diskussionen aufgekomen sind und neue Erkenntnisse gemacht wurden (s. Kap. 6), hat das BVL seine öffentlich verfügbare Position von 2005 noch nicht angepasst. So wird auf der Website des BVL (2005, neueste verfügbare Informationen, abgerufen am 02.05.2012) ausgeführt:

*„Nach den bisher verfügbaren Informationen [...] ist davon auszugehen, dass bei den bisher sehr konservativen Verfahren der Risikobetrachtung der Einzelwirkstoffe keine Risiko für den Verbraucher aus Mehrfachrückständen zu erwarten ist.“*

Dennoch scheint das Bundesamt hier doch ein Risiko zu sehen, denn es heißt weiter:

*„Es gilt in diesem Zusammenhang aber weitere Fragen zu stellen, um das tatsächliche Risiko für den Verbraucher besser abschätzen zu können.“*

Zu diesen Fragen gehört laut BVL u.a.: Ist die Vielzahl der Stoffe in einer Mischprobe ein Risiko? Hierauf antwortet das BVL direkt selbst:

*„Nach den bisherigen Kenntnissen ist dies in der Regel kein Problem. Die unveröffentlichten Ergebnisse des deutschen Modells zeigen kein Risiko für den Verbraucher auf. In den USA hat es inzwischen Rücknahmen einzelner Zulassungen gegeben, in der Regel aber bei Wirkstoffen, die in Europa schon wesentlich restriktiver gehandhabt werden.“*

Was genau „in der Regel“ bedeutet, wird nicht erläutert. Die Frage, wo das mögliche Risiko liege, das „mit der Aufnahme verschiedener Rückstände während einer Mahlzeit/eines Tages oder lebenslang aufgenommen wird?“

wird beantwortet mit:

*„Es liegen erst wenige Erkenntnisse zu dieser Fragestellung vor. Modelle, die dieser Frage nachgehen, beruhen im Wesentlichen auf Wahrscheinlichkeitsrechnungen, und auch eine ganze Reihe von Annahmen müssen getroffen werden.“*

um dann das Fazit zu ziehen:

*„Eines muss aber deutlich gesagt werden: eine reine Ja-/Nein-Aussage, wie sie eine deterministische<sup>37</sup> (Punkt-) Betrachtung liefert, wird es bei diesen Modellen nicht geben. Und spätestens hier wird deutlich werden, dass es ein Nullrisiko nicht gibt.“*

Dies hört sich nun schon ganz anders an als die erste Aussage, dass kein Risiko zu erwarten ist.

---

<sup>37</sup> Deterministische Modelle: Ableitung eines Grenzwertes über (tier-) experimentelle Daten <-> probabilistische Modelle: Ableitung mit statistischen Methoden und Irrtumswahrscheinlichkeiten („Schutzniveau“) über Rückstandsdaten und Verzehrsmengen

Das BVL verweist auch auf den Prozess in der EU, nach der Kombinationswirkungen von Pestiziden erforscht werden sollen. Hierzu listet das BVL eine ganze Reihe von ungelösten Problemen auf, unter anderem:

- Zusammensetzung der Gruppen für die kumulative Bewertung
- der Umgang mit nicht bestimmbar Rückständen
- das anzuwendende Schutzniveau (wichtig für probabilistische<sup>37</sup> Berechnungen)
- die Methodik bedarf weiterer Arbeiten (insbesondere probabilistische Berechnung für die chronische Aufnahme)
- Quantifizierung von Unsicherheiten in den Eingangsparametern

Das Fazit des BVL:

*„Die Entwicklung von Modellen in Europa wurde begonnen. Allerdings ist mit der Anwendung derartiger Modell kurzfristig nicht zu rechnen. Dazu sind diese Modelle zu komplex und die Anforderungen an die Daten ziemlich hoch.“*

### **Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)**

Zuständig für die toxikologische Bewertung von Risiken durch Pestizidrückstände in Lebensmitteln, schreibt das BfR in seiner aktuellsten Veröffentlichung zum Thema (2008):

*„Tierexperimentelle Studien mit Mischungen verschiedener chemischer Stoffe haben gezeigt, dass toxische Effekte durch Kombinationswirkungen erst bei Dosierungen im Bereich oder oberhalb des NOAEL der Einzelsubstanzen nachweisbar sind“.*

Diese Aussage steht im Dissens zu den Ergebnissen der oben erläuterten „State of the art Studie“ von Kortenkamp (2009):

*„Wirkungen von Stoffgemischen mit verschiedener Wirkungsweise können nicht ausgeschlossen werden, auch wenn alle Einzelstoffe unterhalb ihrer individuellen NOAELs oder NOAECs liegen“.*

Kortenkamp zweifelt dabei die Rolle der NOAELs in der Risikobewertung an, denn sie

*"weisen eine Reihe von Mängeln auf. Sie sind keine festen Werte; vielmehr reflektieren sie die Eigenschaften spezifischer experimenteller Ansätze. Breiter angelegte Studien zeigen Effekte bei geringeren Konzentrationen und damit auch niedrigere NOAELs".*

Auch die European Food Safety Authority bestätigt dies (EFSA 2009):

*“The size of the effect at the NOAEL is, on average, over a number of studies, close to 10% (quantal responses) or 5% (continuous responses)“.*

Der Mangel der derzeitigen Risikobewertung, die die Kombinationswirkungen nicht berücksichtigt, scheint dem BfR den auch bewusst zu sein, denn im gleichen Papier wie oben zitiert (BfR 2008) ist zu lesen:

*„Dieses Bewertungskonzept [der Einzelstoffe, WR] hat weiterhin Gültigkeit, soll aber zukünftig ergänzt werden“ ... „aus wissenschaftlicher Sicht erforderlich, Konzepte für eine zielgerichtete Prüf- und Bewertungsstrategie zu entwickeln...Das geschieht derzeit auf europäischer Ebene durch die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA)“.*

Im Oktober 2009 referierte der Präsident des BfR, Dr. Andreas Hensel, zu Kombinationswirkungen von Pestiziden:

*„Kann das Risiko für die Verbraucher auf der Basis der Kenntnisse für Einzelstoffe adäquat bewertet werden? Antwort: ja, es besteht aber noch Forschungsbedarf!“ (BfR 2009).*

## **Der wissenschaftliche Diskurs**

### Testmethoden

In der Wissenschaft wird derzeit erforscht, wie kombinatorische Wirkungen getestet werden können. Es gibt verschiedene Strategien, die sich dadurch unterscheiden, ob man einen ähnlichen (similar action) oder unterschiedlichen (dissimilar action) Wirkmechanismus annimmt. Ähnliche Wirkungsweisen werden zumeist über die Konzentrationsadditions-Methode (CA), verschiedene über Wirkungsadditionsmethoden (z.B. Independent Action, IA) berechnet. Die meisten Experimente zeigen, dass eine Berechnung der Gemischtoxizität über die Konzentrationsaddition (CA) den beobachteten Wirkungen sehr nahe kommt. Dennoch zeigt ein Teil der Experimente stärkere (also synergistische) Wirkungen: In einer Metaanalyse von 207 Studien zu aquatoxischer, akuter Kombinationswirkung von Pestiziden wiesen 5% der Studien mindestens doppelt so hohe, also synergistische, Toxizität aus (Belden 2007). Deutliche Abweichungen von CA werden auch durch die Beobachtungen synergistischer Wirkungen von Laetz (2009), s.S. 28, Rider (2008) und Christiansen (2009) beschrieben. Kortenkamp (2009) kam in seiner „state of the art“-Studie (vgl. Kapitel 6) zu dem Schluss, dass es eindeutige Fälle von Synergismus gebe. Diese seien spezifisch für bestimmte Mischungen, Organismen und Endpunkte. Daher könnten sie nicht in ein generelles Schema der Risikobewertung einbezogen werden, sondern benötigten eine Fall-zu-Fall-Untersuchung. Es bestünde die dringende Notwendigkeit, die Bedingungen und Stärken für die synergistischen Wirkungen von Stoffgemischen zu definieren und zu ermitteln, wie stark diese Synergismen sein mögen. In seiner aktuellen Studie beurteilt Kortenkamp (2012) nun die Methode der dose addition auch für unähnlich wirkende Stoffe (dissimilar action, WR) als ausreichend konservativ und schlägt daher diese Methode als pragmatischen und vorsorgenden Ansatz vor. Obwohl diese aus ökotoxikologischen Versuchen mit Algen und Bakterien abgeleitete Methode für die Säuger- und Humantoxizität wenig gesichert sei, gebe es Hinweise, dass es keine signifikanten Unterschiede gebe. Ein niedrigeres Schutz-Niveau als DA solle aber nur gerechtfertigt sein, wenn spezifische toxikologische Kenntnisse vorlägen.

### Effekte in Höhe der NOAELs

Eine ganze Reihe von Studien hat gezeigt, dass Kombinationswirkungen von Pestiziden untereinander oder mit anderen Stoffen schon in der Höhe oder sogar unterhalb der Dosen oder Konzentrationen, die als Schwellenwert ohne erkennbaren Schaden (NOAEC/NOAEL) gelten, Auswirkungen

hatten (Christiansen 2008, Richard 2005, Rider 2009). Wirkungen werden in Größenordnungen beobachtet, wie sie gängiger Exposition entsprechen oder im menschlichen Blut gefunden werden (Narita 2007, Valeron 2009, Krüger 2008, Bouchard et al. 2010). Auch für Stoffe mit verschiedenem Wirkmechanismus werden Wirkungen unterhalb oder in Höhe der NOAEC/NOAEL berichtet (Kortenkamp 2009, 2012). Dies wird von einem Expertenworkshop in Dänemark 2009 bestätigt (DME 2009). Für die Umwelt weisen zahlreiche Studien nach, dass Kombinationseffekte in umweltrelevanten bzw. sehr geringen Mengen auftreten (Hayes 2006, Cedergreen 2006, Gagnaire 2007, Fatima 2007, Iwahashi 2007, Kerby 2009, Sagerup 2009, Brander 2009, Megateli 2009).

## Die Europäische Union

Das Panel for Pesticide Residues (PPR) der European Food Safety Agency (EFSA) führte 2009 aus, dass „*lediglich kumulative Wirkungen gleichzeitiger Expositionen gegenüber Substanzen, die gleichartige Wirkungsweisen haben, Bedenken hervorriefen und weiterer Untersuchung bedurften*“<sup>38</sup>. Zu Stoffen mit verschiedener Wirkmechanismus schreibt das PPR in einer Studie: „*...toxic interactions between chemicals are much less likely to occur at doses below the effect levels for individual component compounds than at higher doses. To this extent, interaction is less relevant to risk assessment for pesticide residues in food.*“ Projekte der EFSA beschränken sich daher derzeit auf die Testung verschiedener Methoden zur Ermittlung des Risikos durch ähnlich wirkende Pestizide. Es sollen verschiedene Gruppen von Pestiziden gebildet werden, die dann kumuliert bewertet werden (EFSA 2008).

2009 hatte der Europarat gefordert, die Kombinationseffekte von Chemikalien in Politik, Forschung und Bewertungsmethoden zu berücksichtigen (EU Council 2009).

Aktuell liegt in der EU-Kommission eine zwischen drei wissenschaftlichen Komitees abgestimmte Meinung zur „Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures“ vor (EU DGHC 2012). In der Zusammenfassung dieser Meinung wird u.a. ausgeführt:

- *Chemicals with common modes of action will act jointly to produce combination effects that are larger than the effects of each mixture component applied singly. These effects can be described by dose/concentration addition.*
- *In view of the almost infinite number of possible combinations of chemicals to which humans and environmental species are exposed, some form of initial filter to allow a focus on mixtures of potential concern is necessary. Several criteria for such screening are offered.*
- *With regard to the assessment of chemical mixtures, a major knowledge gap at the present time is the lack of exposure information and the rather limited number of chemicals for which there is sufficient information on their mode of action. Currently, there is neither an agreed inventory of mode of actions, nor a defined set of criteria how to characterise or predict a mode of action for data-poor chemicals.*
- *If no mode of action information is available, the dose/concentration addition method should be preferred over the independent action approach. Prediction of possible interaction requires expert judgement and hence needs to be considered on a case-by case basis.*

---

<sup>38</sup> <http://www.efsa.europa.eu/de/press/news/ppr090910.htm>

- *Interactions (including antagonism, potentiation, and synergies) usually occur at medium or high dose levels (relative to the lowest effect levels). At low exposure levels, they are either unlikely to occur or are toxicologically insignificant.*

- *For chemicals with different modes of action (independently acting), no robust evidence is available that exposure to a mixture of such substances is of health or environmental concern if the individual chemicals are present at or below their zero-effect levels.*

Gegenüber den letzten beiden Aussagen hatte Kortenkamp (2009), wie schon in Kapitel 6 ausgeführt, in seiner von der DG Environment beauftragten Studie anhand von vier weiteren Studien belegt, dass verschiedenartig wirkende Stoffe, auch wenn jede einzelne unterhalb ihres NOAEL eingesetzt wird, zu signifikanten Kombinationseffekten führen können. Mit den beiden Aussagen widerspricht die DGHC dem Fazit von Kortenkamp und führt hierzu konkret aus:

*„The evaluation of the four studies by the Working Group showed that the Kortenkamp document over-interprets the outcome of these studies. The Working Group does not consider the studies indicative of a deviation from the commonly accepted criteria of independent action and dose/concentration addition, at low (environmentally relevant, human exposure relevant) doses.“*

In seiner aktuellen Studie bekräftigt Kortenkamp (2012) dagegen seine Position, dass auch verschiedenartig wirkende Stoffe unterhalb der Wirkschwelle der Einzelstoffe Effekte haben können (s. Kap. 6)

Zur Kombinationswirkung von Pestiziden *mit anderen Stoffen* schrieb das BfR (2006): „Eine umfassende gesundheitliche Risikobewertung müsste auch Kombinationswirkungen durch andere Rückstände in Lebensmitteln (z.B. Tierarzneimittel, Zusatzstoffe, Kontaminanten) berücksichtigen.“ Ansätze hierzu gibt es in der EU derzeit aber keine, denn geeignete Daten zur Pestizidbelastung über andere Wege und Quellen als Rückstände von Pflanzenschutzmitteln in Lebensmitteln sind nicht allgemein verfügbar (EFSA 2008).

## 10. Fazit und Ausblick

Um die 40% aller analysierten Obst- und Gemüseproben in Deutschland sind mit mehr als einem Pestizid belastet. Bei 12 Obst- und Gemüsesorten sind mehr als 50% aller Proben mehrfach belastet; bei 32 Sorten wurden mehr als 10 Pestizide in einer Probe gefunden. Die am häufigsten verzehrten Sorten haben hohe Mehrfachbelastungsquoten: Bei mehr als der Hälfte der Äpfel und Bananen und 40% der Tomaten werden mindestens zwei Pestizide gefunden. Diese Sorten werden von Kindern besonders gerne gegessen.

Die Vielfalt der Wirkungen von Pestizid-Wirkstoffen, die sich untereinander oder mit anderen Schadstoffen oder Umweltparametern addieren oder verstärken, ist sehr groß: Es werden Nervenschäden (Parkinson, Verhalten, neuromotorische Fähigkeiten, Aufmerksamkeit), Genitalmissbildungen, DNA-Schäden, Leukämie, Immuntoxizität und, in Bezug auf Umweltorganismen, unter anderem diverse toxische Wirkungen und erhöhte Virusanfälligkeit beschrieben.

Die Liste der in der vorliegenden Studie als mit Pestiziden kombinatorisch wirksam identifizierten Stoffe bzw. Parameter ist lang: Schwermetalle, Weichmacher, PCBs, PAKs, APEOs, Nanopartikel; Pharmaka; Nährstoffe, Naturstoffe; Jod, Glutamat und natürliche Stressparameter wie Salzgehalt, UV-Licht, Temperatur oder andere Organismen. Zudem können Pestizidwirkstoffe in ihrer Formulierung eine zum Teil deutlich höhere Toxizität aufweisen als alleine (Richard 2005, Cox und Surgon 2006, Deardorff 2009, Romano 2010).

In Kindern und Erwachsenen und in der Umwelt wird ein ganzer Cocktail von Pestizidwirkstoffen und anderen Schadstoffen gefunden; darunter auch solche, die in wissenschaftlichen Studien additive oder synergistische Wirkungen gezeigt haben. Die Konzentrationen, die hierbei in wissenschaftlichen Untersuchungen Schäden gezeigt haben, liegen in einigen Fällen auf der Höhe von im Menschen und in der Umwelt gefundenen Konzentrationen.

Sehr wenig bekannt ist über die Auswirkungen von komplexen Stoffgemischen, besonders in der Umwelt.

Nahezu nichts bekannt ist über die Auswirkungen gepulster, also nicht zeitgleicher, sondern zeitlich aufeinanderfolgender Expositionen. Hierbei spielt wohl auch die Reihenfolge der Belastungen eine Rolle (Stelmashook 2007, Ashauer 2007, Mangano 2009, Johnson 2009).

Am Anfang der Forschung stehen auch Wechselwirkungen mit nanoskalierten Stoffen, vor allem in der Umwelt.

Die Regulierungsbehörden haben bisher Mehrfachrückstände in Lebensmitteln bei der Risikobewertung nur ansatzweise berücksichtigt. Derzeit werden von EU-Behörden Methoden für die Bewertung von Kombinationswirkung von Pestiziden geprüft, die jedoch noch erhebliche methodische und Daten-Lücken aufweisen. Behörden und Wissenschaftler diskutieren über Methoden und Wege der Bewertung von Kombinationswirkungen.

Alle möglichen Stoffkombinationen zu testen, ist unmöglich. Es steht zu befürchten, dass die Bemü-



hungen zu einer abgestimmten, umfassenden Test- und Bewertungsmethodik noch Jahre bis Jahrzehnte benötigen werden. Dass jedoch selbst bei so starken Hinweisen wie bei Parkinson (s.S. 20ff.) noch keine Maßnahmen ergriffen werden, stimmt für eine zukünftige Verbesserung der Situation für Verbraucher und Umwelt gegenüber Mehrfachbelastungen skeptisch.

Um Schäden durch Kombinationswirkungen an Mensch und Umwelt zu vermeiden, sollten so bald wie möglich Maßnahmen im Sinne der Vorsorge ergriffen werden. In der behördlichen Risikobewertung von Pestizidrückständen werden beim Aufstellen von Grenzwerten (z.B. ADI) schon seit Jahren so genannte „Sicherheitsfaktoren“ für die Unsicherheiten von im Tierversuch ermittelter, toxikologischen Daten verwendet. Die ergänzende Einführung eines Faktors für die Mehrfachbelastung (oder „Vorsorgefaktor“) wäre ein Instrument zur Minimierung der Wahrscheinlichkeit einer Schädigung und damit des Risikos von Schäden an Mensch und Umwelt.

## 11. Literatur

- Adam O, Badot PM, Degiorgi F, Crini G. Mixture toxicity assessment of wood preservative pesticides in the freshwater amphipod *Gammarus pulex* (L.). *Ecotoxicol Environ Saf*. 2009 Feb;72(2):441-9.
- Ahmad M. Potentiation/Antagonism of pyrethroids with organophosphate insecticides in *Bemisia tabaci* (Homoptera: Aleyrodidae). *J Econ Entomol*. 2007 Jun;100(3):886-93.
- Alaux C, Brunet JL, Dussaubat C, Mondet F, Tchamitchan S, Cousin M, Brillard J, Baldy A, Belzunces LP, Le Conte Y. Interactions between *Nosema* microspores and a neonicotinoid weaken honeybees (*Apis mellifera*). *Environ Microbiol*. 2009 Dec 27.
- Ashauer R, Boxall AB, Brown CD. Modeling combined effects of pulsed exposure to carbaryl and chlorpyrifos on *Gammarus pulex*. *Environ Sci Technol*. 2007 Aug 1;41(15):5535-41.
- Basha PM, Poojary A. Oxidative macromolecular alterations in the rat central nervous system in response to experimentally co-induced chlorpyrifos and cold stress: a comparative assessment in aging rats. *Neurochem Res*. 2012 Feb;37(2):335-48.
- Battaglia CL, Gogal RM Jr, Zimmerman K, Misra HP. Malathion, lindane, and piperonyl butoxide, individually or in combined mixtures, induce immunotoxicity via apoptosis in murine splenocytes in vitro. *Int J Toxicol*. 2010 Mar-Apr;29(2):209-20.
- Beketov MA, Speranza A, Liess M. Ultraviolet radiation increases sensitivity to pesticides: synergistic effects on population growth rate of *Daphnia magna* at low concentrations. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2011 Sep;87(3):231-7.
- Belden JB, Gilliom RJ, Lydy MJ. How well can we predict the toxicity of pesticide mixtures to aquatic life? *Integr Environ Assess Manag*. 2007 Jul;3(3):364-72.
- Bellas J. Prediction and assessment of mixture toxicity of compounds in antifouling paints using the sea-urchin embryo-larval bioassay. *Aquat Toxicol*. 2008 Jul 30;88(4):308-15. Epub 2008 May 28.
- Benachour N, Moslemi S, Sipahutar H, Seralini GE. Cytotoxic effects and aromatase inhibition by xenobiotic endocrine disrupters alone and in combination. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007 Jul 15;222(2):129-40.
- BfR 2006: Mehrfachrückstände - eine Herausforderung für Risikobewerter; Rudolf Pfeil, Ursula Banasiak, Vortrag, 22.03.2006
- BfR 2008: Einheitliches, europäisches Konzept für die gesundheitliche Bewertung von Mehrfachrückständen bei Pflanzenschutzmitteln; Information Nr. 031/2008 des BfR vom 12. Juni 2008
- BfR 2009: Sicherheit und Risiko in der staatlichen Risikovorsorge: Wahrnehmung und Wirklichkeit. Andreas Hensel, Bundesinstitut für Risikobewertung, Vortrag, Berlin, 29. Oktober 2009
- Bhalli JA, Ali T, Asi MR, Khalid ZM, Ceppi M, Khan QM. DNA damage in Pakistani agricultural workers exposed to mixture of pesticides. *Environ Mol Mutagen*. 2009 Jan;50(1):37-45.
- Bjergager MB (a), Hanson ML, Solomon KR, Cedergreen N. Synergy between prochloraz and esfenvalerate in *Daphnia magna* from acute and subchronic exposures in the laboratory and microcosms. *Aquat Toxicol*. 2011 Dec 24;110-111C:17-24.
- Bjergager MB (b), Hanson ML, Lissemore L, Henriquez N, Solomon KR, Cedergreen N. Synergy in microcosms with environmentally realistic concentrations of prochloraz and esfenvalerate. *Aquat Toxicol*. 2011 Jan 25;101(2):412-22.

Blystone CR, Lambright CS, Cardon MC, Furr J, Rider CV, Hartig PC, Wilson VS, Gray LE Jr. Cumulative and antagonistic effects of a mixture of the antiandrogens vinclozolin and iprodione in the pubertal male rat. *Toxicol Sci.* 2009 Sep;111(1):179-88.

BMELV 2009: Statistisches Jahrbuch 2009: 265. Verbrauch von Obst nach Arten; 267. Verbrauch von Zitrusfrüchten nach Arten; 262. Verbrauch von Gemüse nach Arten. <http://www.bmelv-statistik.de/de/statistisches-jahrbuch/kap-d-ernaehrungsw/>

Bony S, Gillet C, Bouchez A, Margoum C, Devaux A. Genotoxic pressure of vineyard pesticides in fish: field and mesocosm surveys. *Aquat Toxicol.* 2008 Sep 17;89(3):197-203.

Bouchard MF, Bellinger DC, Wright RO, Weisskopf MG. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Urinary Metabolites of Organophosphate Pesticides; *Pediatrics* 2009-3058 published online May 17, 2010.

Brander SM, Werner I, White JW, Deanovic LA. Toxicity of a dissolved pyrethroid mixture to *Hyalella azteca* at environmentally relevant concentrations. *Environ Toxicol Chem.* 2009 Jul;28(7):1493-9.

Brown TP, Rumsby PC, Capleton AC, Rushton L, Levy LS. Pesticides and Parkinson's disease--is there a link? *Environ Health Perspect.* 2006 Feb;114(2):156-64. Review.

BVL 2002-2010: Nationale Berichterstattungen Pflanzenschutzmittel-Rückstände; [http://www.bvl.bund.de/DE/01\\_Lebensmittel/01\\_Aufgaben/02\\_AmtlicheLebensmittelueberwachung/09\\_PSMRueckstaende/01\\_nb\\_psm/nbpsm\\_2010/lm\\_nbpsm\\_bericht\\_2010\\_basepage.html?nn=1399970](http://www.bvl.bund.de/DE/01_Lebensmittel/01_Aufgaben/02_AmtlicheLebensmittelueberwachung/09_PSMRueckstaende/01_nb_psm/nbpsm_2010/lm_nbpsm_bericht_2010_basepage.html?nn=1399970).

BVL 2005: Hintergrundinformation: Mehrfachrückstände von Pflanzenschutzmitteln in und auf Lebensmitteln, [http://www.bvl.bund.de/DE/08\\_PresseInfothek/01\\_FuerJournalisten/01\\_Presse\\_und\\_Hintergrundinformationen/01\\_PI\\_und\\_HGI/Rueckstaende/2005/2005\\_11\\_09\\_hi\\_MehrfachrueckstPSM\\_Nov05.html](http://www.bvl.bund.de/DE/08_PresseInfothek/01_FuerJournalisten/01_Presse_und_Hintergrundinformationen/01_PI_und_HGI/Rueckstaende/2005/2005_11_09_hi_MehrfachrueckstPSM_Nov05.html), Abruf am 02.05.2012.

BVL 2009: Nationale Berichterstattung Pflanzenschutzmittel- Rückstände 2008; [http://www.bvl.bund.de/cln\\_007/nn\\_493682/DE/01\\_Lebensmittel/01\\_Sicherheit\\_Kontrollen/05\\_NB\\_PSM\\_Rueckstaende/01\\_nb\\_psm/nbpsm\\_2008/nbpsm\\_bericht\\_2008.html](http://www.bvl.bund.de/cln_007/nn_493682/DE/01_Lebensmittel/01_Sicherheit_Kontrollen/05_NB_PSM_Rueckstaende/01_nb_psm/nbpsm_2008/nbpsm_bericht_2008.html)

BVL 2010: Anzahl der Rückstände und deren Häufigkeiten in den untersuchten Lebensmitteln: Tabelle psmr-2010-tab-26a; [www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01\\_Lebensmittel/nbpsm/lm\\_nbpsm\\_eg2010-psm-tab-26a.html?nn=1399970](http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01_Lebensmittel/nbpsm/lm_nbpsm_eg2010-psm-tab-26a.html?nn=1399970)

Cáceres T, He W, Naidu R, Megharaj M. Toxicity of chlorpyrifos and TCP alone and in combination to *Daphnia carinata*: the influence of microbial degradation in natural water. *Water Res.* 2007 Nov;41(19):4497-503. Epub 2007 Jun 15.

Calaf GM, Roy D. Cancer genes induced by malathion and parathion in the presence of estrogen in breast cells. *Int J Mol Med.* 2008 Feb;21(2):261-8.

Caparros-Lefebvre D, Steele J, Kotake Y, Ohta S. Geographic isolates of atypical Parkinsonism and tauopathy in the tropics: possible synergy of neurotoxins. *Mov Disord.* 2006 Oct;21(10):1769-71.

Cedergreen N, Kamper A, Streibig JC. Is prochloraz a potent synergist across aquatic species? A study on bacteria, daphnia, algae and higher plants. *Aquat Toxicol.* 2006 Jun 30;78(3):243-52.

Chauhan LK, Chandra S, Saxena PN, Gupta SK. In vivo cytogenetic effects of a commercially formulated mixture of cypermethrin and quinalphos in mice. *Mutat Res.* 2005 Nov 10;587(1-2):120-5.

Chen XD, Culbert E, Hebert V, Stark JD. Mixture effects of the nonylphenyl polyethoxylate, R-11 and the insecticide, imidacloprid on population growth rate and other parameters of the crustacean, *Ceriodaphnia dubia*. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2010 Feb;73(2):132-7.

Choung CB, Hyne RV, Stevens MM, Hose GC. Toxicity of the insecticide terbufos, its oxidation metabolites, and the herbicide atrazine in binary mixtures to *Ceriodaphnia cf dubia*. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2011 Apr;60(3):417-25.

Christiansen S, Scholze M, Axelstad M, Boberg J, Kortenkamp A, Hass U. Combined exposure to anti-androgens causes markedly increased frequencies of hypospadias in the rat. *Int J Androl*. 2008 Apr;31(2):241-8.

Christiansen S, Scholze M, Dalgaard M, Vinggaard AM, Axelstad M, Kortenkamp A, Hass U. Synergistic disruption of external male sex organ development by a mixture of four antiandrogens. *Environ Health Perspect*. 2009 Dec;117(12):1839-46. Epub 2009 Jul 15.

Chu X, Fang H, Pan X, Wang X, Shan M, Feng B, Yu Y. Degradation of chlorpyrifos alone and in combination with chlorothalonil and their effects on soil microbial populations. *J Environ Sci (China)*. 2008;20(4):464-9.

Chung KW, Chandler AR, Key PB. Toxicity of carbaryl, diquat dibromide, and fluoranthene, individually and in mixture, to larval grass shrimp, *Palaemonetes pugio*. *J Environ Sci Health B*. 2008 May;43(4):293-9.

Cory-Slechta DA. Studying toxicants as single chemicals: does this strategy adequately identify neurotoxic risk? *Neurotoxicology*. 2005 Aug;26(4):491-510. Review. PubMed PMID: 16112317.

Costello S, Cockburn M, Bronstein J, Zhang X, Ritz B. Parkinson's disease and residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California. *Am J Epidemiol*. 2009 Apr 15;169(8):919-26. Epub 2009 Mar 6.

Cox C, Surgan M; Unidentified Inert Ingredients in Pesticides: Implications for Human and Environmental Health. *Environ Health Perspect*. 2006 December; 114(12): 1803–1806.

CVUA 2009 unter jahresbericht.cvuas.de/untersuchungen.asp?ref=2

CVUA 2012: Pflanzenschutzmittel, Fachbeiträge, 2011, Berichte zu Frischgemüse, Frischobst unter [http://www.cvuas.de/pub/allebeitraege.asp?subid=1&Jahr=2012&Kategorie=Beitrag&Thema\\_ID=5&lang=DE](http://www.cvuas.de/pub/allebeitraege.asp?subid=1&Jahr=2012&Kategorie=Beitrag&Thema_ID=5&lang=DE)

Damgaard IN, Skakkebaek NE, Toppari J, Virtanen HE, Shen H, Schramm KW, Petersen JH, Jensen TK, Main KM; Nordic Cryptorchidism Study Group. Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism. *Environ Health Perspect*. 2006 Jul;114(7):1133-8.

Dantin DD, Boustany RG, Lewis MA, Jordan SJ, Moss RF, Michot TC. Effects of nutrient pre-exposure on atrazine toxicity to *Vallisneria americana* Michx. (wild celery). *Arch Environ Contam Toxicol*. 2010 Apr;58(3):622-30.

Darbre PD. Environmental oestrogens, cosmetics and breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006 Mar;20(1):121-43. Review. PubMed PMID: 16522524.

Das PP, Shaik AP, Jamil K. Genotoxicity induced by pesticide mixtures: in-vitro studies on human peripheral blood lymphocytes. *Toxicol Ind Health*. 2007 Sep;23(8):449-58.

Deardorff AD, Stark JD. Acute toxicity and hazard assessment of spinosad and R-11 to three cladoceran species and Coho salmon. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2009 May;82(5):549-53.

DeLorenzo ME, Serrano L. Mixture toxicity of the antifouling compound irgarol to the marine phytoplankton species *Dunaliella tertiolecta*. *J Environ Sci Health B*. 2006;41(8):1349-60. PubMed PMID: 17090497.

DeLorenzo ME, Wallace SC, Danese LE, Baird TD. Temperature and salinity effects on the toxicity of common pesticides to the grass shrimp, *Palaemonetes pugio*. *J Environ Sci Health B*. 2009 Jun;44(5):455-60.

Dikic D, Mojsovic-Cuic A, Cupor I, Benkovic V, Horvat-Knezevic A, Lisicic D, Orsolovic N. Carbendazim combined with imazalil or cypermethrin potentiate DNA damage in hepatocytes of mice. *Hum Exp Toxicol*. 2011

Aug 25.

DME 2009: Expert workshop on combination effects of chemicals, 28-30 January 2009, organized under the auspices of the Danish Ministry of the Environment and the Danish Environmental Protection Agency Workshop Report, Hornbæk, Denmark, June 2009.

EFSA 2008: Gutachten des Wissenschaftlichen Gremiums für Pflanzenschutzmittel und ihre Rückstände zur Beurteilung der Eignung bestehender Methoden und gegebenenfalls zur Identifizierung neuer Ansätze für die Bewertung kumulativer und synergistischer Risiken für die menschliche Gesundheit durch Pestizide im Hinblick auf die Festlegung von Rückstandshöchstmengen (MRL) für diese Pestizide im Rahmen der Verordnung (EG) 396/2005, 15. April 2008.

EFSA. 2009. Guidance of the Scientific Committee on Use of the benchmark dose approach in risk assessment SC opinion on BMD. The EFSA Journal 1150:72.

EU 1998-2001: Annual EU-wide Pesticide Residues Monitoring Report;  
[http://ec.europa.eu/food/fvo/specialreports/pesticides\\_index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/food/fvo/specialreports/pesticides_index_en.htm)

EU 2004: COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT SEC(2004) 1372 on implementation of the Community Strategy for Endocrine Disrupters - a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife (COM (1999) 706)

EU Council (2009): Combination effects of chemicals - Council conclusion 17820/09, Brussels, 23 December 2009

EU DGHC (2012): Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures, Approved opinion des Directorate Générale Health and Consumers, Brussels 2012.

Evans AD, Nipper M. Toxicity of phenanthrene and lindane mixtures to marine invertebrates. *Environ Toxicol.* 2007 Oct;22(5):495-501. PubMed PMID: 17696137.

Fatima M, Mandiki SN, Douxfils J, Silvestre F, Coppe P, Kestemont P. Combined effects of herbicides on biomarkers reflecting immune-endocrine interactions in goldfish. Immune and antioxidant effects. *Aquat Toxicol.* 2007 Feb28;81(2):159-67. E

Fernandez MF, Olmos B, Granada A, López-Espinosa MJ, Molina-Molina JM, Fernandez JM, Cruz M, Olea-Serrano F, Olea N. Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environ Health Perspect.* 2007 Dec;115Suppl 1:8-14. PubMed PMID: 18174944;

Flippin JL, Hedge JM, DeVito MJ, Leblanc GA, Crofton KM. Predictive modeling of a mixture of thyroid hormone disrupting chemicals that affect production and clearance of thyroxine. *Int J Toxicol.* 2009 Sep-Oct;28(5):368-81. Erratum in: *Int J Toxicol.* 2010 Jan-Feb;29(1):135.

Fong CS, Wu RM, Shieh JC, Chao YT, Fu YP, Kuao CL, Cheng CW. Pesticide exposure on southwestern Taiwanese with MnSOD and NQO1 polymorphisms is associated with increased risk of Parkinson's disease. *Clin Chim Acta.* 2007 Mar;378(1-2):136-41. Epub 2006 Nov 17.

Gagnaire B, Gay M, Huvet A, Daniel JY, Saulnier D, Renault T. Combination of a pesticide exposure and a bacterial challenge: in vivo effects on immuneresponse of Pacific oyster, *Crassostrea gigas* (Thunberg). *Aquat Toxicol.* 2007 Aug 15;84(1):92-102. Epub 2007 Jun 12.

Gatidou G, Thomaidis NS. Evaluation of single and joint toxic effects of two antifouling biocides, their main metabolites and copper using phytoplankton bioassays. *Aquat Toxicol.* 2007 Dec 15;85(3):184-91.

Gatto NM, Cockburn M, Bronstein J, Manthripragada AD, Ritz B. Well-water consumption and Parkinson's

disease in rural California. *Environ Health Perspect.* 2009 Dec;117(12):1912-8. Epub 2009 Jul 31.

Gordon CJ, Leon LR. Thermal stress and the physiological response to environmental toxicants. *Rev Environ Health.* 2005 Oct-Dec;20(4):235-63. Review. PubMed PMID: 16422347.

Guillette EA, Meza MM, Aquilar MG, Soto AD, Garcia IE. An anthropological approach to the evaluation of preschool children exposed to pesticides in Mexico. *Environ Health Perspect.* 1998 Jun;106(6):347-53.

Hancock DB, Martin ER, Mayhew GM, Stajich JM, Jewett R, Stacy MA, Scott BL, Vance JM, Scott WK. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: a family-based case-control study. *BMC Neurol.* 2008 Mar 28;8:6.

Hayes TB, Case P, Chui S, Chung D, Haeffele C, Haston K, Lee M, Mai VP, Marjua Y, Parker J, Tsui M. Pesticide mixtures, endocrine disruption, and amphibian declines: are we underestimating the impact? *Environ Health Perspect.* 2006 Apr;114 Suppl 1:40-50.

Hreljac I, Filipic M. Organophosphorus pesticides enhance the genotoxicity of benzo(a)pyrene by modulating its metabolism. *Mutat Res.* 2009 Dec 1;671(1-2):84-92.

Hu JY, Wang XR. [Joint action of phoxim and fenvalerate on spermatogenesis of male rats]. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2008 Nov;14(11):968-72. Chinese. PubMed PMID: 19102494.

Iwahashi H, Ishidou E, Kitagawa E, Momose Y. Combined cadmium and thiuram show synergistic toxicity and induce mitochondrial petite mutants. *Environ Sci Technol.* 2007 Nov 15;41(22):7941-6.

Jin-Clark Y, Anderson TD, Zhu KY. Effect of alachlor and metolachlor on toxicity of chlorpyrifos and major detoxification enzymes in the aquatic midge, *Chironomus tentans* (Diptera: Chironomidae). *Arch Environ Contam Toxicol.* 2008 May;54(4):645-52.

Johnson RM, Pollock HS, Berenbaum MR. Synergistic interactions between in-hive miticides in *Apis mellifera*. *J Econ Entomol.* 2009 Apr;102(2):474-9. PubMed PMID: 19449624.

Jones DK, Hammond JI, Relyea RA. Competitive stress can make the herbicide Roundup® more deadly to larval amphibians. *Environ Toxicol Chem.* 2011 Feb;30(2):446-54.

Juhász E, Szabó R, Keserü M, Budai P, Várnagy L. Teratogenicity testing of a 2,4-D containing herbicide formulation and three heavy metals in chicken embryos. *Commun Agric Appl Biol Sci.* 2006;71(2 Pt A):111-4.

Jurewicz J, Hanke W. Prenatal and childhood exposure to pesticides and neurobehavioral development: review of epidemiological studies. *Int J Occup Med Environ Health.* 2008;21(2):121-32. Review.

Kaushik S, Inderjit, Streibig JC, Cedergreen N. Activities of mixtures of soil-applied herbicides with different molecular targets. *Pest Manag Sci.* 2006 Nov;62(11):1092-7. PubMed PMID: 16953494.

Kerby JL, Storfer A. Combined effects of atrazine and chlorpyrifos on susceptibility of the tiger salamander to *Ambystoma tigrinum* virus. *Ecohealth.* 2009 Mar;6(1):91-8.

Kerby JL, Hart AJ, Storfer A. Combined effects of virus, pesticide, and predator cue on the larval tiger salamander (*Ambystoma tigrinum*). *Ecohealth.* 2011 Mar;8(1):46-54. Epub 2011 Apr 27.

Kim HJ, Park YI, Dong MS. Effects of 2,4-D and DCP on the DHT-induced androgenic action in human prostate cancer cells. *Toxicol Sci.* 2005 Nov;88(1):52-9. Epub 2005 Aug 17. PubMed PMID: 16107550.

Kjærstad MB, Taxvig C, Andersen HR, Nellemann C. Mixture effects of endocrine disrupting compounds in vitro. *Int J Androl.* 2010 Jan 28. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20132345.

Kortenkamp 2009: State of the Art Report on Mixture Toxicity, Final Report, 22 December 2009, Study Contract Number 070307/2007/485103/ETU/D.1

Koutsaftis A, Aoyama I. Toxicity of four antifouling biocides and their mixtures on the brine shrimp *Artemia salina*. *Sci Total Environ*. 2007 Nov 15;387(1-3):166-74. Epub 2007 Sep 4. PubMed PMID: 17765949.

Krüger T, Ghisari M, Hjelmberg PS, Deutch B, Bonefeld-Jorgensen EC.: Xenohormone transactivities are inversely associated to serum POPs in Inuit. *Environ Health*. 2008 Jul 15;7:38.

Kungolos A, Emmanouil C, Tsiroidis V, Tsiropoulos N. Evaluation of toxic and interactive toxic effects of three agrochemicals and copper using a battery of microbiotests. *Sci Total Environ*. 2009 Aug 1;407(16):4610-5.

Laetz CA, Baldwin DH, Collier TK, Hebert V, Stark JD, Scholz NL. The synergistic toxicity of pesticide mixtures: implications for risk assessment and the conservation of endangered Pacific salmon. *Environ Health Perspect*. 2009 Mar;117(3):348-53. Epub 2008 Nov 14.

Lengyel Z, Lukács A, Szabó A, Institóris L. Neurotoxic and general effects of combined subchronic exposure of rats to insecticides and heavy metals. *Acta Biol Hung*. 2006 Dec;57(4):423-32.

Lima MP, Soares AM, Loureiro S. Combined effects of soil moisture and carbaryl to earthworms and plants: simulation of flood and drought scenarios. *Environ Pollut*. 2011 Jul;159(7):1844-51.

Loureiro S, Amorim MJ, Campos B, Rodrigues SM, Soares AM. Assessing joint toxicity of chemicals in *Enchytraeus albidus* (Enchytraeidae) and *Porcellionides pruinosus* (Isopoda) using avoidance behaviour as an endpoint. *Environ Pollut*. 2009 Feb;157(2):625-36.

Liu P, Song X, Yuan W, Wen W, Wu X, Li J, Chen X. Effects of cypermethrin and methyl parathion mixtures on hormone levels and immune functions in Wistar rats. *Arch Toxicol*. 2006 Jul;80(7):449-57.

Mangano EN, Hayley S. Inflammatory priming of the substantia nigra influences the impact of later paraquat exposure: Neuroimmune sensitization of neurodegeneration. *Neurobiol Aging*. 2009 Sep;30(9):1361-78.

Mao H, Liu B. Synergistic microglial reactive oxygen species generation induced by pesticides lindane and dieldrin. *Neuroreport*. 2008 Aug 27;19(13):1317-20.

Massa R, Blevins S, Chao SL. Role of acetylcholinesterase and glutathione S-transferase following exposure to nicosulfuron and diazinon in *Helicoverpa zea*. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2008 Sep;71(1):230-5.

McCauley LA, Lasarev M, Muniz J, Nazar Stewart V, Kisby G. Analysis of pesticide exposure and DNA damage in immigrant farmworkers. *J Agromedicine*. 2008;13(4):237-46.

Megateli S, Olette R, Semsari S, Couderchet M. Toxicity of copper/dimethomorph combination for *Lemna minor* and depuration of the fungicides by aquatic plant. *Commun Agric Appl Biol Sci*. 2009;74(3):923-32.

Merhi M, Demur C, Racaud-Sultan C, Bertrand J, Canlet C, Estrada FB, Gamet-Payrastre L. Gender-linked haematopoietic and metabolic disturbances induced by a pesticide mixture administered at low dose to mice. *Toxicology*. 2010 Jan 12;267(1-3):80-90.

Moser VC, Simmons JE, Gennings C. Neurotoxicological interactions of a five-pesticide mixture in pre-weanling rats. *Toxicol Sci*. 2006 Jul;92(1):235-45.

Mu H, Zhang P, Xu J. Testicular toxicity and mechanisms of chlorotoluron compounds in the mouse. *Toxicol Mech Methods*. 2008;18(5):399-403.

NAESI 2007 Nautilus Environmental. 2007. Evaluation of Approaches Used to Deal with Pesticide Mixtures in Aquatic Ecosystems. National Agri-Environmental Standards Initiative Technical Series Report No. 3-29. 53 p. Prepared and published by Environment Canada Gatineau, QC December 2007

Narita S, Goldblum RM, Watson CS, Brooks EG, Estes DM, Curran EM, Midoro-Horiuti T. Environmental estrogens induce mast cell degranulation and enhance IgE-mediated release of allergic mediators. *Environ Health Perspect*. 2007 Jan;115(1):48-52.

- Nishimori H, Kondoh M, Isoda K, Tsunoda S, Tsutsumi Y, Yagi K. Influence of 70 nm silica particles in mice with cisplatin or paraquat-induced toxicity. *Pharmazie*. 2009 Jun;64(6):395-7.
- Nørgaard KB, Cedergreen N. Pesticide cocktails can interact synergistically on aquatic crustaceans. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2010 May;17(4):957-67. 5.
- Olgun S, Misra HP. Pesticides induced oxidative stress in thymocytes. *Mol Cell Biochem*. 2006 Oct;290(1-2):137-44. Epub 2006 May 23. Erratum in: *Mol Cell Biochem*. 2007 Feb;296(1-2):296.
- Ortiz-Ortiz MA, Morán JM, Bravosanpedro JM, González-Polo RA, Niso-Santano M, Anantharam V, Kanthasamy AG, Soler G, Fuentes JM. Curcumin enhances paraquat-induced apoptosis of N27 mesencephalic cells via the generation of reactive oxygen species. *Neurotoxicology*. 2009 Nov;30(6):1008-18.
- Ortiz-Santaliestra ME, Fernández-Benítez MJ, Lizana M, Marco A. Influence of a combination of agricultural chemicals on embryos of the endangered gold-striped salamander (*Chioglossa lusitanica*). *Arch Environ Contam Toxicol*. 2011 May;60(4):672-80.
- Orton F, Carr JA, Handy RD. Effects of nitrate and atrazine on larval development and sexual differentiation in the northern leopard frog *Rana pipiens*. *Environ Toxicol Chem*. 2006 Jan;25(1):65-71.
- Osterauer R, Köhler HR. Temperature-dependent effects of the pesticides thiacloprid and diazinon on the embryonic development of zebrafish (*Danio rerio*). *Aquat Toxicol*. 2008 Mar 26;86(4):485-94.
- Peng J, Peng L, Stevenson FF, Doctrow SR, Andersen JK. Iron and paraquat as synergistic environmental risk factors in sporadic Parkinson's disease accelerate age-related neurodegeneration. *J Neurosci*. 2007 Jun 27;27(26):6914-22.
- Phyu YL, Palmer CG, Warne MS, Hose GC, Chapman JC, Lim RP. A comparison of mixture toxicity assessment: examining the chronic toxicity of atrazine, permethrin and chlorothalonil in mixtures to *Ceriodaphnia cf. dubia*. *Chemosphere*. 2011 Nov;85(10):1568-73.
- Perez-Coll CS, Herkovits J. Synergistic effects of copper and butyric ester of 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid (Esternon Ultra) on amphibian embryos. *Int J Environ Res Public Health*. 2006 Dec;3(4):343-7.
- Pruett SB, Fan R, Oppenheimer S. Greater than additive suppression of TLR3-induced IL-6 responses by administration of dieldrin and atrazine. *J Immunotoxicol*. 2006 Dec 1;3(4):253-62.
- Relyea RA. A cocktail of contaminants: how mixtures of pesticides at low concentrations affect aquatic communities. *Oecologia*. 2009 Mar;159(2):363-76.
- Reuter W, Neumeister L: Die schwarze Liste der Pestizide II, Studie im Auftrag von Greenpeace Deutschland, Hamburg, 2010; [www.greenpeace.de](http://www.greenpeace.de)
- Ribeiro F, Ferreira NC, Ferreira A, Soares AM, Loureiro S. Is ultraviolet radiation a synergistic stressor in combined exposures? The case study of *Daphnia magna* exposure to UV and carbendazim. *Aquat Toxicol*. 2011 Mar;102(1-2):114-22.
- Richard S, Moslemi S, Sipahutar H, Benachour N, Seralini GE. Differential effects of glyphosate and roundup on human placental cells and aromatase. *Environ Health Perspect*. 2005 Jun;113(6):716-20.
- Rider CV, Furr J, Wilson VS, Gray LE Jr. A mixture of seven antiandrogens induces reproductive malformations in rats. *Int J Androl*. 2008 Apr;31(2):249-62.
- Rider CV, Wilson VS, Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Furr JR, Lambright CR, Gray LE Jr. Cumulative effects of in utero administration of mixtures of "antiandrogens" on male rat reproductive development. *Toxicol Pathol*. 2009;37(1):100-13.
- Roberts EM, English PB, Grether JK, Windham GC, Somberg L, Wolff C. Maternal residence near agricultural



pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. *Environ Health Perspect.* 2007 Oct;115(10):1482-9.

Romano RM, Romano MA, Bernardi MM, Furtado PV, Oliveira CA. Prepubertal exposure to commercial formulation of the herbicide glyphosate alters testosterone levels and testicular morphology; *Arch Toxicol.* 2010 Apr;84(4):309-17.

Romitti PA, Herring AM, Dennis LK, Wong-Gibbons DL. Meta-analysis: pesticides and orofacial clefts. *Cleft Palate Craniofac J.* 2007 Jul;44(4):358-65. PubMed PMID: 17608552.

Saint-Pierre M, Tremblay ME, Sik A, Gross RE, Cicchetti F. Temporal effects of paraquat/maneb on microglial activation and dopamine neuronal loss in older rats. *J Neurochem.* 2006 Aug;98(3):760-72.

Sagerup K, Larsen HJ, Skaare JU, Johansen GM, Gabrielsen GW. The toxic effects of multiple persistent organic pollutant exposures on the post-hatch immunity maturation of glaucous gulls. *J Toxicol Environ Health A.* 2009;72(14):870-83.

Samanic CM, De Roos AJ, Stewart PA, Rajaraman P, Waters MA, Inskip PD. Occupational exposure to pesticides and risk of adult brain tumors. *Am J Epidemiol.* 2008 Apr 15;167(8):976-85.

Sandland GJ, Carmosini N. Combined effects of a herbicide (atrazine) and predation on the life history of a pond snail, *Physa gyrina*. *Environ Toxicol Chem.* 2006 Aug;25(8):2216-20.

Scheil V, Kienle C, Osterauer R, Gerhardt A, Köhler HR. Effects of 3,4-dichloroaniline and diazinon on different biological organisation levels of zebrafish (*Danio rerio*) embryos and larvae. *Ecotoxicology.* 2009 Apr;18(3):355-63.

Sharma H, Zhang P, Barber DS, Liu B. Organochlorine pesticides dieldrin and lindane induce cooperative toxicity in dopaminergic neurons: role of oxidative stress. *Neurotoxicology.* 2010 Mar;31(2):215-22. Epub 2009 Dec 29.

Shaw CA, Höglinger GU. Neurodegenerative diseases: neurotoxins as sufficient etiologic agents? *Neuro-molecular Med.* 2008;10(1):1-9. Epub 2007 Nov 6. Review.

Shi Y, Zhang JH, Jiang M, Zhu LH, Tan HQ, Lu B. Synergistic genotoxicity caused by low concentration of titanium dioxide nanoparticles and p,p'-DDT in human hepatocytes. *Environ Mol Mutagen.* 2010 Apr;51(3):192-204.

Sims SR, Appel AG. Linear alcohol ethoxylates: insecticidal and synergistic effects on German cockroaches (*Blattodea: Blattellidae*) and other insects. *J Econ Entomol.* 2007 Jun;100(3):871-9.

Stelmashook EV, Isaev NK, Zorov DB. Paraquat potentiates glutamate toxicity in immature cultures of cerebellar granule neurons. *Toxicol Lett.* 2007 Nov 1;174(1-3):82-8.

Stueckle TA, Shock B, Foran CM. Multiple stressor effects of methoprene, permethrin and salinity on limb regeneration and molting in the mud fiddler crab, *Uca pugnax*. *Environ Toxicol Chem.* 2009 Jul 16:1.

Sullivan KM. The interaction of agricultural pesticides and marginal iodine nutrition status as a cause of autism spectrum disorders. *Environ Health Perspect.* 2008 Apr;116(4):A155.

Tilton FA, Bammler TK, Gallagher EP. Swimming impairment and acetylcholinesterase inhibition in zebrafish exposed to copper or chlorpyrifos separately, or as mixtures. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2011 Jan;153(1):9-16.

UBA 1998: Gesundheit und Umwelthygiene: Umwelt-Survey 1998; Dokumentation und Daten unter <http://www.umweltbundesamt.de/gesundheit/survey/us98/erg.htm>

UBA 2007: Kinder-Umwelt-Survey 2003/06 -KUS- Human-Biomonitoring, Stoffgehalte in Blut und Urin der

- Kinder in Deutschland; Umweltbundesamt Dessau/Berlin, Robert Koch-Institut (RKI), Berlin, Juli 2007.
- UBA 2008: Kinder-Umwelt-Survey 2003/06 - KUS -Hausstaub Stoffgehalte im Hausstaub aus Haushalten mit Kindern in Deutschland 2003-2006; Umweltbundesamt Dessau/Berlin, Robert Koch-Institut (RKI), Berlin, Januar 2008.
- UBA 2009: Kinder-Umwelt-Survey (KUS) 2003/06: Human-Biomonitoring-Untersuchungen auf Phthalat- und Phenanthrenmetabolite sowie Bisphenol A. Umweltbundesamt Dessau/Berlin, Robert Koch-Institut (RKI) Berlin, Berlin, Juli 2009.
- Valentich MA, Eynard AR, Barotto NN, Díaz MP, Bongiovanni GA. Effect of the co-administration of phenobarbital, quercetin and mancozeb on nitrosomethylurea-induced pancreatic tumors in rats. *Food Chem Toxicol.* 2006 Dec;44(12):2101-5. E
- Valerón PF, Pestano JJ, Luzardo OP, Zumbado ML, Almeida M, Boada LD. Differential effects exerted on human mammary epithelial cells by environmentally relevant organochlorine pesticides either individually or in combination. *Chem Biol Interact.* 2009 Aug 14;180(3):485-91.
- Vidau C, Diogon M, Aufauvre J, Fontbonne R, Viguès B, Brunet JL, Texier C, Biron DG, Blot N, El Alaoui H, Belzunces LP, Delbac F. Exposure to sublethal doses of fipronil and thiacloprid highly increases mortality of honeybees previously infected by *Nosema ceranae*. *PLoS One.* 2011;6(6):e21550.
- Wang A, Costello S, Cockburn M, Zhang X, Bronstein J, Ritz B. Parkinson's disease risk from ambient exposure to pesticides. *Eur J Epidemiol.* 2011 Jul;26(7):547-55.
- Wigle DT, Turner MC, Krewski D. A systematic review and meta-analysis of childhood leukemia and parental occupational pesticide exposure. *Environ Health Perspect.* 2009 Oct;117(10):1505-13. Epub 2009 May 19. Review.
- Wolansky MJ, Gennings C, DeVito MJ, Crofton KM. Evidence for dose-additive effects of pyrethroids on motor activity in rats. *Environ Health Perspect.* 2009 Oct;117(10):1563-70. Epub 2009 Jun 8.
- Xie L, Thrippleton K, Irwin MA, Siemering GS, Mekebri A, Crane D, Berry K, Schlenk D. Evaluation of estrogenic activities of aquatic herbicides and surfactants using an rainbow trout vitellogenin assay. *Toxicol Sci.* 2005 Oct;87(2):391-8.
- Xu HY, Chen RR, Cai XY, He DF. [Effects of co-exposure to paraquat and maneb on system of substantia nigra and striatum in rats]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2011 Jan;29(1):33-8.
- Yavuz O, Aksoy A, Das YK, Gulbahar MY, Yarim GF, Genesiz M, Atmaca E, Guvenc D. Repeated-dose 14-day dermal toxicity of different combinations of some synthetic pyrethroid insecticides, piperonyl butoxide, and tetramethrin in rats. *Cutan Ocul Toxicol.* 2010 Mar;29(1):16-25.
- Zhang J, Liu SS, Liu HL. Effect of ionic liquid on the toxicity of pesticide to *Vibrio-qinghaiensis* sp.-Q67. *J Hazard Mater.* 2009 Oct 30;170(2-3):920-7. Epub 2009 May 21.
- Zhou S, Duan C, Michelle WH, Yang F, Wang X. Individual and combined toxic effects of cypermethrin and chlorpyrifos on earthworm. *J Environ Sci (China).* 2011;23(4):676-80.

## 12. Anhang

### Suchalgorithmus in der Datenbank *MedLine*

Search (((((((((((((((((((((((((((((((((((((((Azoxystrobin) OR Benomyl) OR Boscalid) OR Captan) OR Carben-  
dazim) OR Chlorpyrifos) OR Cyprodinil) OR DDT) OR Dithiocarbamate) OR Ethephon) OR Fen-  
hexamid) OR Fludioxonil) OR HCB) OR Imazalil) OR Imidacloprid) OR Iprodion) OR Kresoxim-  
Methyl) OR Lambda-Cyhalothrin) OR Mancozeb)) OR (((((((((((((((((((((((((((((((((((((((Maneb) OR Methoxyfenozide)  
OR Metiram) OR Myclobutanil) OR Pirimicarb) OR Procymidone) OR Propamocarb) OR Propineb)  
OR Pyraclostrobin) OR Pyrimethanil) OR Tebuconazol) OR Thiabendazol) OR Thiacloprid) OR  
Thiram) OR Tolyfluanid) OR Triadimefon) OR Trifloxystrobin) OR Ziram))) OR (procymidon)) OR  
(iprodione)) OR (azoxystrobine)) OR (captane)) OR (dithiocarbamates))) OR (((((((((((((((((((((((((((((((((((((((pesticide)) OR  
(pesticides)) OR (nematicide)) OR (molluscicide)) OR (nematocide)) OR (acaricide)) OR (herbicide))  
OR (fungicide)) OR (insecticide)) OR (agrochemical)))))) AND (("combination effect")) OR  
("combined effects")) OR (synergism)) OR ("additive effect")) OR ("mixture toxicity")) OR ("additive  
toxicity")) OR (overadditive))) OR (synergistic))) OR „mixture effect“) OR „combined toxicity“) OR  
„dose additive“) OR „dose additivity“) OR „independant action“))) AND "2007/01/31"[Publication  
Date] : "2012/05/03"[Publication Date]