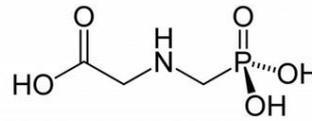


Das Herbizid Glyphosat (Roundup u.a.)

N-(phosphonomethyl) Glycin

- 1950 Synthese von Glyphosat in der Cilag AG
- 1970 Monsanto entdeckt **herbizide Wirkung**.
- Heute: Herbizid mit den **höchsten Verkaufszahlen weltweit**.
- **Massive Zunahme des Verbrauchs** nach der Entwicklung von gentechnisch veränderten, Glyphosat-resistenten Getreidesorten.
- Jährliche Anwendung
1974/75: 2.5 Mio Pfund 2014: 238 Mio Pfund
- Praktisch 90% aller transgenen Getreidearten sind Glyphosat-resistent.



Glyphosat ist der **Wirkstoff** des Herbizids (Pflanzen-Metabolismus). **Zusatzstoffe** (z.B. in **Roundup**) sind zumeist oberflächenaktive Stoffe, die den Zugang des Herbizids in die Pflanze verbessern, und so die **herbizide Wirkung verstärken**. Die Zusatzstoffe gelten (oder galten) **als inert**, sind **nicht deklariert**. Studien an verschiedenen Zellsystemen zeigen deren substanzbezogen unterschiedliche Wirkungsverstärkung (Richard et al., 2007)

Glyphosat heute

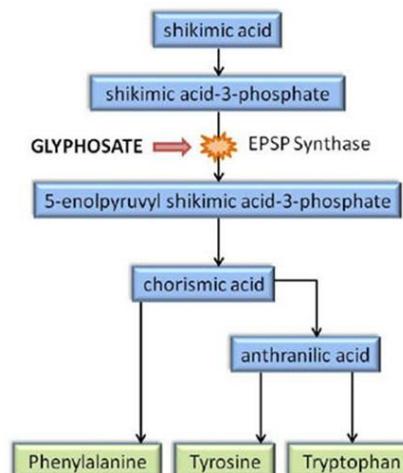
- Glyphosat ist ein nicht-selektives Breitbandspektrum-Herbizid, welches das Wachstum sämtlicher Pflanzenarten unterdrückt und in höheren Dosierungen Pflanzen zum Absterben bringt. Glyphosat ist heute das weltweit am häufigsten verwendete Herbizid. Die Herstellung Glyphosat-resistenter Getreidearten brachte einen ungeahnt grossen Aufschwung für die Verwendung des Herbizids. Die Substanz wurde in rund 130 Ländern zugelassen.

Wirkungsweise von Glyphosat

Glyphosat ist ein **Breitbandspektrum-Herbizid**, mit vielseitiger **Verwendung**: Getreide-Anbau, Gartenbau, Park, Waldbau.

Glyphosat blockiert in **Pflanzen und Mikroorganismen** den Shikimisäureweg, in dem aus Kohlehydratvorstufen über das Zwischenprodukt Shikimisäure (Shikimat, Shikimic Acid) **aromatische Aminosäuren** und pflanzliche Phenole gebildet werden. Glyphosat hemmt das Enzym EPSP (5-Enolpyruvylshikimat-3-phosphat-) Synthase (Abb.). Die Pflanze kann deshalb die Aminosäuren nicht bilden und stirbt ab.

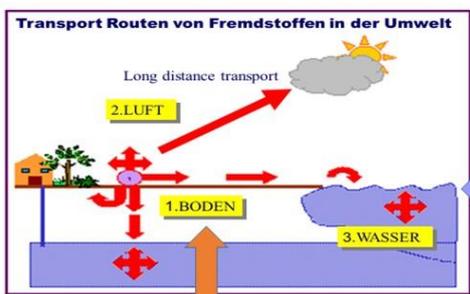
Bei Tieren fehlt der Shikimisäure-Stoffwechselweg, und damit fehlt bei ihnen auch dieser Angriffspunkt von Glyphosat. Tiere müssen die (essentiellen) aromatischen Aminosäuren Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan aus der Nahrung aufnehmen.



- **Toxizität von Glyphosat.** Aufgrund der ursprünglichen Toxizitätstests ging man davon aus, dass der Einsatz von Glyphosat kein hohes Risiko bedeute und wenig Nebenwirkungen für Mensch und Tier zeige.
- Schon bald zeigte sich, dass die **Toxizität der Reinsubstanz**, Glyphosat, und jene der **Glyphosat-haltigen Produkte** verschieden sind. Produkte mit Glyphosat als Wirkstoff enthalten zumeist nicht deklarierte Zusatzstoffe zur Verbesserung der Aufnahme von Glyphosat in die Pflanze, deren Wirkungen nicht oder ungenügend abgeklärt sind. Diese kombinierten Präparate aus Glyphosat und einem oberflächenaktiven Stoff haben sich verschiedentlich als wirksamer aber auch als toxischer herausgestellt als reines Glyphosat.

Oekotoxikologie von Glyphosat

Rasche Ausbreitung in der Oekosphäre bei zunehmender Verwendung



Gewässer: In Oberflächengewässern und Grundwasser ist die Verschmutzung eher gering, doch sehr variabel. In der Schweiz ist Glyphosat in den meisten Flüssen, die analysiert wurden, nachweisbar.

Oberflächengewässer

USA 0.03 – 430 Mikrogramm/L
 Europa: Frankreich 0.10 – 86 Mikrogramm/L
 Südamerika 0.10 – 700 Mikrogramm/L

Boden

Glyphosat gilt als rasch abbaubar, hat jedoch das Potential, sich an Bodenpartikel zu binden, und wird dann wesentlich langsamer abgebaut, in Abhängigkeit von pH, Bodenbeschaffenheit, Phosphatgehalt etc. des Umfelds.

Der erste Abbauschritt erfolgt mikrobiell (Bodenbakterien). Ein wichtiger Metabolit ist AMPA (Aminomethylphosphonsäure).

Die multiplen Einflussfaktoren beim Abbau von Glyphosat haben eine **hohe Variabilität der Halbwertszeiten** ($T_{1/2}$) von Glyphosat zur Folge. Die $T_{1/2}$ kann daher zwischen 1.7 Tagen und 142 Tagen betragen.

Chemikalien in der Oekosphäre: Auswirkungen auf Tiere

Arten	Exposition			
		mg/L	Dauer	Wirkung
Krustazeen				
Ceriodaphnia dubio	Glyph.	5.4	48 hr	LC50*
	Roundup	147.0	48 hr	LC50
Acartia tonsa	Glyph.	1.8	48 hr	LC50
	Roundup	35.3	48 hr	LC50
Fische				
Oncorhynchus mykiss	Glyph.	140	96 hr	LC50
	Roundup	8.3	96 hr	LC50
	Glyph.	620	96 hr	LC50
Cyprinus carpio				
Amphibien				
Rana catesbeiana	Roundup	2.8	96 hr	LC50
Rana clamitans	RU Max	1.4	96 hr	LC50
Rana clamitans	Roundup	4.6	96 hr	LC50
Crinia insignifera, Kaulquappe	Roundup	3.6	48 hr	LC50



Am **stärksten betroffen vom Artenverlust** sind **Amphibien** weltweit und auch in der Schweiz. Sie kommen als Embryonen in Berührung mit Chemikalien im Wasser und später als adulte Tiere mit Chemikalien auf dem Land.

* **LC50 = Letalkonzentration in Wasser, Boden oder Luft, bei der 50 % der Versuchsorganismen innerhalb eines bestimmten Beobachtungszeitraumes sterben.**

Tsui und Chu, 2003; Perez 2011; Annett 2014

- **Oekotoxizität.** Obwohl die Wirkung von Glyphosat auf das Wachstum von Pflanzen auf einem Prozess beruht, der nur bei Pflanzen vorkommt, werden Mikroorganismen (auch Darmbakterien), wirbellose Tiere (z.B. Kleinkrebse) und Wirbeltiere durch Glyphosat geschädigt. In der Oekosphäre sind es vordringlich die **Amphibien**, die besonders gefährdet sind (siehe oben).
- **Toxizität für den Menschen.** Zur Zeit gilt in der EU (2002) ein **ADI-Wert** (Acceptable Daily Intake) von 0.3 mg/kg pro Tag, die WHO (2004) gibt einen ADI-Wert von 1.0 mg/kg an; in den U.S.A. gilt ein chronischer Referenzwert (chronic reference dose) von 1.75 mg/kg pro Tag (Bundesamt für Risikoforschung (BfR), 15.01.2014). Die Glyphosat-Aufnahme sollte beim Menschen diese Werte nicht überschreiten. Die Werte beruhen auf früheren Toxizitätstests. Wie oben dargelegt, weisen eine Reihe neuerer Beobachtungen darauf hin, dass die Toxizität von Glyphosat überprüft werden sollte:
- **Kanzerogene Wirksamkeit: Neubeurteilung durch das IARC (International Agency for Research on Cancer, WHO).**
Im Rahmen einer Neubeurteilung verschiedener Pestizide änderte das IARC die Einstufung von Glyphosat von bisher 2B = mögliches Karzinogen zu neu **2A = wahrscheinliches Karzinogen** (IARC Monograph, Glyphosate, 2015).

Neue Beurteilung der kanzerogenen Wirkung von Organophosphat-Pestiziden durch das IARC (International Agency for Research on Cancer, WHO)					
Substanz	Aktivität	Evidenz Mensch Epidemiologie	Evidenz experiment. Toxikologie	Mechanismen	Klassifikation
Tetrachlorvinphos	Insektizid restricted EU/USA	<i>ungenügend</i>	<i>genügend</i>		2B
Parathion	Insektizid restricted EU/USA	<i>ungenügend</i>	<i>genügend</i>		2B
Malathion	Insektizid: hoch- volum. Produktion	<i>begrenzt</i> NHL; Prostata	<i>genügend</i>	Genotoxisch; oxidativer Stress; Rezeptor-Effekte; Zell-Prolifera- tion; Zelltod	2A
Diazinon	Insektizid; restricted EU/USA	<i>begrenzt</i> ; NHL; Leukämie, Lunge	<i>begrenzt</i>	Genotoxisch; oxidativer Stress	2A
Glyphosat	Herbizid; weltweit höchste Produktion	<i>begrenzt</i> NHL; in der US Studie auch Leukämien	<i>genügend</i>	Genotoxisch; oxidativer Stress	2A

2A: wahrscheinlich karzinogen beim Menschen: beschränkte Evidenz beim Menschen, genügende Evidenz im Tiermodell
2B: möglicherweise karzinogen beim Menschen: wenig oder keine Evidenz beim Menschen, genügende Evidenz im Tiermodell
NHL: Non-Hodgkin Lymphom

Die Evidenz für eine karzinogene Wirkung aus **Beobachtungen am Menschen** wird als **«begrenzt»** angesehen, die Evidenz aus **experimentellen Studien** als **«genügend»**. Die epidemiologischen Untersuchungen ergaben ein erhöhtes Risiko für Non Hodgkin-Lymphom (NHL) bei Glyphosat-Exposition. Aus den verfügbaren Daten geht hervor, dass Glyphosat **Schlüsselmechanismen der Krebsentstehung** beeinflusst:

- (1) **Genotoxische Wirkungen** von Glyphosat und Glyphosat-basierte Pestizid-Formulierungen sind nachgewiesen in menschlichen Zellen in vitro und in Tierexperimenten. Zusätzlich zeigte eine Studie, dass Glyphosat-basierte Pestizid-Formulierungen Chromosomenschäden verursachen können (Nachweis von Mikronuclei).
- (2) **Oxidativer Stress:** Glyphosat, Glyphosat-basierte Pestizid-Formulierungen und der

Glyphosat-Metabolit, Aminomethylphosphonsäure (AMPA), können oxidativen Stress verursachen, wie aus Untersuchungen an Versuchstieren und an Humanzellen in vitro hervorgeht. Die Wirkungen des Glyphosat-bedingten oxidativen Stress konnten durch Zugabe von Antioxidantien unterdrückt werden. Auch bei aquatischen Lebewesen ist oxidativer Stress unter Glyphosat-Belastung festgestellt worden. Oxidativer Stress kann DNA-Schäden verursachen und die Expression von Genen, welche das Zellwachstum regulieren, beeinflussen.

Epidemiologische Studien zum Krebsrisiko bei Pestiziden

Meta-Analyse: Non-Hodgkin Lymphom (NHL)

Berufliche Exposition gegenüber Gruppen landwirtschaftlicher Pestizide sowie Einzelsubstanzen ist positiv assoziiert mit erhöhtem Risiko für Non Hodgkin Lymphom (NHL)
(Schinasi und Leon, 2014)

Pestizide:

- Phenoxy-Herbizide
 - Carbamat-Insektizide
 - Organophosphat-Insektizide
 - Lindan
 - Organochlor-Insektizide
- Herbizide assoziiert mit einem Subtyp des Non-Hodgkin Lymphoms (B-Lymphom):
 - Phenoxy-Herbizide
 - Glyphosat

Ein erhöhtes Risiko für NHL wurde in Zusammenhang mit diversen Pestiziden beobachtet, nicht nur bei Glyphosat. Oft liegt ein Gemisch von Pestiziden vor.

- „Non-Cancer“-Wirkungen von Glyphosat: **Gehirn, Hormonsysteme und Fortpflanzung.** Wie oben beschrieben, zeigen neuere experimentelle Untersuchungen an Hühner- und Froschembryonen **Störungen der Gehirnentwicklung** durch Glyphosat, sodann wurden Störungen im Umsatz des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat gefunden, die zu einer **oxidativen Schädigung** von Hirngewebe führen können.

Experimentelle Studien: Wirkung von Glyphosat auf die Entwicklung des Gehirns

Teratogene Effekte in Krallenfrosch- und Hühner-Embryonen

Das Gen **“Sonic Hedgehog” (Shh)** spielt eine zentrale Rolle bei der Gehirnentwicklung. Shh steuert z.B. die dorso-ventrale Differenzierung des Zentralnervensystems, die Entwicklung von links-rechts-Asymmetrien, sowie komplexe Zelldifferenzierungsprozesse. Mutationen von Shh stören beim Menschen die Bildung der Grosshirnhälften (Holoprosencephalie). Shh ist auch involviert in die Entwicklung der Extremitäten und anderer Organe.

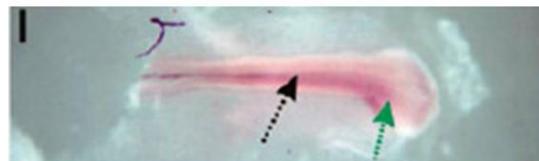
Wurden **Embryonen des Krallenfrosches** (*Xenopus laevis*) oder **Hühnerembryonen** mit **Roundup** oder **reinem Glyphosat** behandelt, beobachtete man eine **abnorme Expression von Struktur-Genen**. Auf der Abbildung ist eine starke Reduktion der Expression des Gens **Sonic Hedgehog (schwarz) im Zentralnervensystem** zu sehen. Dies führt zu Störungen der **Entwicklung von Hirnregionen und des Schädels (Mikrozephalie, zu kleiner Kopf)**
Dosierung: *Xenopus*-Embryonen 0.033 % (1.9 mM) bis 0.02 % (1.2 mM) in vitro; Hühnerei: Injektion von 0.57 mg.
(Paganelli, 2010).

Hühnerembryo, Sonic Hedgehog Gen (Shh), schwarz

Kontrolle



Glyphosat, 0.57 mg/Ei



Experimentelle Studien zur Wirkung von Glyphosat auf das Nervensystem (2)

Störung des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat, und oxidative Schädigung des Gehirngewebes

- **In vitro:**

Wenn Hippocampus-Stücke von Ratten in vitro mit Roundup (0.01 %-0.1 %) behandelt werden, stellt man eine **Überaktivierung von Glutamat (NMDA)-Rezeptoren** fest, die zu **Oxidation von Lipiden** und **Zellschaden** führen kann. Zellschädigung (Austritt von Lactatdehydrogenase) wurde bei 0.1% Roundup festgestellt. (Cattani 2014)
In einem anderen Nervenzellmodell beeinflusste Glyphosat die Lebensfähigkeit der Zellen (5-40 mM) (Gui 2012).

- **In vivo:**

Wenn Ratten **während Schwangerschaft und Laktation** Trinkwasser mit 1% Roundup erhielten (Dosis 70 mg/kg pro Tag), zeigten die **Jungtiere gestörten Glutamat-Umsatz, verstärkte Oxidation von Lipiden** und eine **Verminderung** des natürlichen Antioxidans **Glutathion** im Hippocampus (Cattani 2014).

Fische und Amphibien

- **Forellen** zeigten in Wasser mit Glyphosat (100 µM) **Störungen des Geruchssinnes** (Tierney 2007)

- Bei **Fischen und Amphibien (Kaulquappen)** fand man Bei Glyphosat-Exposition im Wasser (1-2 mg/L) eine **Hemmung der Acetylcholinesterase im Gehirn**, des Enzyms, das den Neurotransmitter Acetylcholin inaktiviert. (Menendez 2012, Gholami 2013, Ruamthum 2011)

Reproduktion und Hormonsysteme sind weitere von Glyphosat beeinflusste Funktionsbereiche. Am auffälligsten ist die wahrscheinlich durch Aktivierung von **Estrogen-Rezeptoren** vermittelte Stimulation der Proliferation von Brustkrebszellen, die bei sehr niedrigen Glyphosat-Konzentrationen (10^{-9} M) beobachtet wurde. Allerdings variieren die Effekte ja nach Zelllinie. Wirkungen auf **männliche Reproduktionsfunktionen** sind in einigen experimentellen Untersuchungen ebenfalls beschrieben worden.

Interaktion von Glyphosat mit Hormonsystemen (1)

Mögliche Interaktion mit Rezeptoren für Sexualhormone (Estrogen-Rezeptoren, Androgen-Rezeptoren)

Glyphosat stimulierte in vitro die **Proliferation von Estrogen-abhängigen Brustkrebszellen in niedriger Konzentration** (ab 10^{-9} M). Die Glyphosat-Wirkung konnte mit einem Estrogenrezeptor-Antagonisten blockiert werden. Auch wirkte Glyphosat nicht auf Brustkrebszellen, die nicht auf Estrogene reagieren. Diese beiden Befunde weisen darauf hin, dass Glyphosat auf Estrogen-Rezeptoren wirkt. Auch gewisse **Estrogen-regulierte Gene** wurden aktiviert.

(Thongprakaisang 2013, Hokanson 2007).

Die **Ergebnisse hängen allerdings stark vom Zelltypus (Zell-Linie)** ab. Bei einer anderen Zelllinie wurde eine verminderte Aktivierung von Estrogen- und Androgenrezeptoren beobachtet, wobei nur Roundup wirkte, nicht aber reines Glyphosat (Gasnier 2009).

Hemmung des Enzyms Aromatase – Hemmung der Estrogensynthese

In vitro: Das Enzym Aromatase synthetisiert die Estrogene, z.B. Estradiol aus dem männlichen Hormon Testosteron. **Glyphosat und Roundup** hemmten die **Aktivität der Aromatase in menschlicher Plazenta** (Mikrosomen). Allerdings war für eine 50% Hemmung der Aktivität von Aromatase eine hohe Konzentration notwendig, 30 mM (0.5%) (Richard 2005, Benachour 2007).

In vivo: Werden adulte **männliche Ratten** 8 Tage mit 0.5% Roundup im Trinkwasser behandelt, wird **vermehrt Aromatase gebildet**. (Caussault-Meyer 2014)

Interaktion von Glyphosat mit Reproduktion und Hormonsystemen (2)

Wirkungen auf männliche Reproduktionsorgane: Hoden

In vivo:

Verabreichung von **Roundup vor und während der Pubertät** verzögerte bei männlichen Ratten in der Dosis von 50 mg/kg pro Tag den **Pubertätsbeginn** und senkte in der Dosis von 5 mg/kg pro Tag den **Testosteronspiegel** im Blut am Ende der Pubertät (Romano 2010.)

Roundup vor und nach der Geburt beeinflusste bei männlichen Ratten in Dosierungen von 50 - 450 mg/kg pro Tag ebenfalls **Sexualfunktionen**, doch differieren Befunde verschiedener Studien (z.B. Abnahme/Anstieg von Testosteron und Spermienproduktion) (Dallegrave 2007, Romano 2012)

In vitro:

Roundup und reines **Glyphosat** verursachten in **Zellkulturen von Hoden oxidativen Zellschaden**. Es besteht ein Zusammenhang mit erhöhtem Einstrom von Calcium-Ionen, ähnlich wie in Nervengewebe. Wirksam waren Konzentrationen ab 42 microM. Zytotoxisch, d.h., zell-schädigend, waren ca. 6 mM. (Clair 2012, De Liz Oliveira-Cavalli 2013).

Eine Beurteilung der **experimentellen Befunde** über mögliche Interaktionen von Glyphosat mit der **Gehirnentwicklung** und mit **Hormonsystemen** ist angesichts des Mangels an Daten zur internen Belastung des Menschen noch schwierig. Im Urin ist Glyphosat bei Anwendern und in der allgemeinen Bevölkerung nachgewiesen worden (Niemann et al., 2015), doch liegen nur wenige Publikationen in wissenschaftlichen Zeitschriften über Konzentrationen in Blut, Humanmilch oder Geweben vor. Aris und Leblanc (2011) fanden Glyphosat bei 2 von 39 nicht-schwangeren Frauen im Blut in einer mittleren Konzentration von 75 ng/ml (entsprechend 0.000075%). Die in den in vitro Experimenten wirksamen Konzentrationen liegen deutlich höher, doch erscheint der Abstand zu den in vitro Befunden am Hippocampus (x 133) oder am Kaulquappen-Gehirn (x 266) nicht so gross. Die estrogen wirksame Glyphosat-Konzentration bei Brustkrebszellen ist mit 10^{-9} M relativ niedrig, vergleichbar mit anderen Xenoestrogenen. Während eine abschliessende Beurteilung dieser Beobachtungen beim gegenwärtigen Kenntnisstand noch nicht möglich ist, ergibt sich aus den verfügbaren Daten, dass die Wirkung von Glyphosat auf **Gehirn und Hormonsysteme**, besonders während der frühen Entwicklung, genauer untersucht werden sollte. Dazu gehören eine Überprüfung kritischer Befunde (z.B. der Estrogen-ähnlichen Effekte), eine Erweiterung der untersuchten Parameter, und eine Ausdehnung des untersuchten Konzentrations- bzw. Dosisbereiches, vor allem bei in vivo Studien.

- In einigen **epidemiologischen Studien** sind Daten zu **Reproduktion und Entwicklung** erhoben worden. Signifikante Änderungen von Parametern wie die Häufigkeit von Aborten und Fehlgeburten, Geburtsgewicht oder Diabetes sind kaum zu erkennen. Einige Untersuchungen befassten sich mit möglichen Wirkungen auf das Nervensystem. In einer Studie fand sich ein signifikant erhöhtes Risiko von ADHD. In zwei Untersuchungen zum Parkinson-Risiko fanden sich zwar Fälle mit erhöhtem Risiko (Odds Ratio über 1.0), insgesamt liess sich aber kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko nachweisen.

Non-Cancer Wirkungen: Epidemiologische Studien beim Menschen (1)				
Fortpflanzung	Datenerhebung	Odds Ratio ¹⁾ mit 95% Vertrauensbereich kein Effekt = 1		Referenz
Spontan-Abort	Glyphosat-Exposition vor Konzeption	1.4	1.0 – 2.1	Arbuckle 2001
	Glyphosat-Exposition nach Konzeption	1.1	0.7 – 1.7	Mink 2011
	Querschnittsstudie			
Fehlgeburt	Glyphosat-Anwendung durch Männer, Getreide Querschnittsstudie	1.5	0.8 – 2.7	Savitz 1997 Mink 2011
Geburtsgewicht	Frauen von Glyphosat-Applikatoren, 1. Trimenon, Querschnittsstudie	Gewichts- änderung: +4 Gramm	-40 – +48	Sathyanarayana 2010, Mink 2011
Diabetes in Schwangerschaft	Frauen von Glyphosat-anwendenden Farmern Querschnittsstudie	0.61	0.26 – 1.48	Saldana 2007 Mink 2011
Atemwege	Asthma, Rhinitis. 8 Querschnittsstudien	um 1.0	0.94-1.38	8 Referenzen

¹⁾ Odds Ratio: (Erkrankte mit Risiko/Nicht-Erkrankte mit Risiko) / (Erkrankte ohne Risiko/Nicht Erkrankte ohne Risiko). Kein Effekt = 1.0

Non-Cancer Wirkungen: Epidemiologische Studien beim Menschen (2)				
Gehirn	Datenerhebung	Odds Ratio ¹⁾ mit 95% Vertrauensbereich		Referenz
Neuralrohrdefekt	Fallstudie. Glyphosat-Verwendung in 1 km Umkreis	1.5	1.0 - 2.4	Rull 2006 Mink 2011
ADHD	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom: Glyphosat-Verwendung durch Vater. Symptome rapportiert durch Eltern. Querschnittsstudie	3.6	1.35 – 9.65	Garry 2002 Mink 2011
Parkinson	Glyphosat-Verwendung: Parkinson-Inzidenz Kohortenstudie.	1.1	0.6-2.0	Kamel 2007 Mink 2011
Parkinson	Round-Up Verwendung zuhause. Auftreten von Parkinson bei Exponierten/Nicht-Exponierten. Fallstudie	4.04	0.9-19.3	Wechsler 1991 Mink 2011

Odds Ratio: (Erkrankte mit Risiko/Nicht-Erkrankte mit Risiko) / (Erkrankte ohne Risiko/Nicht Erkrankte ohne Risiko). Kein Effekt = 1.0

Probleme der bisherigen epidemiologischen Studien (Übersicht in Mink et al., 2011)

- Nur Fragebogen** / Interviews (Glyphosat ja/nein). **Keine Messung** von Glyphosat.
- Viele Studien ohne Validierung des «self-reported outcome» (siehe Mink et al., 2011).
- Zusammenhang zwischen Pestizid-Exposition und Verhaltensstörungen ist gut dokumentiert, aber Studien mit Dokumentation von Verhaltensstörungen und gleichzeitiger Messung einer Chemikalie in Blut oder Milch betreffen klassische Organophosphat-Insektizide (keine Studien mit Glyphosat-Messwerten).

- Gemeinsam ist den Berichten über «**Non-Cancer**»-Effekte auf Nervensystem, Hormonsysteme und Reproduktion, dass es sich vorderhand um isolierte Beobachtungen handelt, aus denen noch kein Gesamtbild entwickelt werden kann. Die Schwäche der **epidemiologischen Non-Cancer Studien** liegt darin, dass die Beobachtungen nicht in Relation zur Glyphosat-Belastung der untersuchten Personen gesetzt werden können, weil Messungen von Glyphosat in Blut oder Urin dieser Personen nicht durchgeführt wurden. Zusammenhänge zwischen Pestizid-Exposition und Verhaltensstörungen sind an sich gut dokumentiert, aber Studien mit Quantifizierung der internen Belastung betreffen vor allem klassische Insektizide, entsprechende Publikationen mit Glyphosat-Bestimmung fehlen.

Fazit

- **Im Vordergrund** steht somit zur Zeit die **Neueinstufung von Glyphosat** als **«wahrscheinliches Karzinogen»** durch das IARC. Bei einer 2A-Klassifikation sollte das karzinogene Potenzial der Substanz weiter analysiert und in exponierten Populationen genau verfolgt werden; Massnahmen wie kontrollierte Anwendung sind von den zuständigen Behörden in Abhängigkeit von der jeweiligen Situation zu ergreifen. Dazu sind auch bessere Expositionsanalysen bei Anwendern und Normalbevölkerung notwendig. Mittelfristig sollte der Wechsel zu Herbizid-freie Methoden oder ein Ersatz durch ein nicht-karzinogenes Herbizid in Betracht gezogen werden.
- Sollten sich die Hinweise auf Interaktionen von Glyphosat mit der **Gehirnentwicklung** und mit **Hormonsystemen** bestätigen, würde dies die Beurteilungslage von Glyphosat nochmals grundlegend ändern. Gerade auch bei Pestiziden hat sich gezeigt, dass Entwicklungsprozesse besonders empfindlich auf Chemikalienexposition reagieren. Falls Glyphosat tatsächlich eine relevante Wirkung auf Hormonsysteme hat, würde es als „endokriner Disruptor“ zur Wirkung des gesamten Gemisches aus hormonaktiven Stoffen, das im Organismus vorkommt, beitragen.
- Etwas vom Wichtigsten ist, die **Glyphosat-Belastung der Normalbevölkerung** (Konzentrationen in Blut und Urin) genauer abzuklären. Im Gegensatz zu anderen Pestiziden ist die Entwicklung der Glyphosatbelastung der Bevölkerung weitgehend unbeobachtet verlaufen. Auch korrelative Untersuchungen von interner Belastung des Menschen in Bezug zu möglichen Auswirkungen, wie sie für viele Pestizide durchgeführt worden sind, wären nötig. Zum Beispiel bleiben epidemiologische Studien zu Verhaltensstudien nach Pestizidexposition zumeist ohne Glyphosatmessungen, da die Analytik schwierig und ausserdem teuer ist. Besonders vernachlässigt sind Daten für die schwangere Frau, für Neugeborene und Kleinkinder, sowie für Feten und Embryonen. Das heisst, dass die Belastung während einer Lebensphase mit wissenschaftlich anerkannt hohem Risiko ungenügend dokumentiert ist. Die Brustmilch, die erste Nahrung des Neugeborenen, gilt vor dem Gesetz nicht als Nahrungsmittel, und muss somit nicht notwendigerweise auf toxische Stoffe hin untersucht werden – eigentlich ein unhaltbarer Zustand für ein elementares Nahrungsmittel.
- Glyphosat ist ein typisches Beispiel einer Chemikalie, die durch die enorme, weltweite Zunahme ihrer Anwendung zum Problem werden kann. Aufgrund beschränkter Prüfkapazitäten wird es zusehends schwieriger, alle möglichen toxischen Effekte einer Chemikalie zuverlässig abzuklären. Laut «CAS Registry International», der umfassendsten Datenbank für Chemikalien, sind 2014 mehr Substanzen neu ins Register aufgenommen worden, als insgesamt während der Jahre 1965-1990. Innerhalb von 50 Jahren hat das Register rund 100 Millionen Substanzen registriert; in der Umwelt sind ca. 80'000 – 100'000 Chemikalien im Umlauf. Mit konventionellen toxikologischen Prüfmethode sind solche Zahlen nicht mehr zu bewältigen. Das Problem ist erkannt und verlangt nach neuartigen Lösungen, bei denen u.a. Systembiologie, computergestützte Modellierung, und „High Throughput“-in vitro Methoden eingesetzt werden, in Verbindung mit „Adverse Output Pathways“ (AOP), die in vitro Daten mit der Schädigungen von Organen im Organismus verknüpfen sollen. Zur Risikobeurteilung von Langzeitwirkungen sind allerdings noch Tiermodelle notwendig.

Literaturverzeichnis

Annett, R., Habibi, H.R., Hontela, A.

J. Appl. Toxicol. 34: 458 – 479, 2014

Impact of glyphosate and glyphosate-based herbicides on the freshwater environment

Arbuckle, T.E., Lin, Z., Mery, L.S.

Environ. Health Perspect. 109: 851 – 857, 2001

An exploratory analysis of the effect of pesticide exposure on the risk of spontaneous abortion in an Ontario Farm Population.

Aris, A., Leblanc, S.

Reprod. Toxicol. 31: 528 – 533, 2011

Maternal and fetal exposure to pesticides associated to genetically modified foods in Eastern Townships of Quebec, Canada

Benachour, N.S., Sipahutar, H., Moslemi, S., Gasnier, C., Travert, C., Seralini, G.E.

Arch. Environ. Contam. Toxicol. 53 : 126 – 133, 2007

Time- and dose dependent effects of roundup on human embryonic and placental cells.

Cassault-Meyer, E., Gress, S., Seralini, G.E., Galeraud-Denis, I.,

Environ. Toxicol. Pharmacol. 38 : 131 – 140, 2014

An acute exposure to glyphosate-based herbicide alters aromatase activity in testis and sperm nuclear quality.

Cattani, D., de Liz Oliveira Cavalli, Vera Lucia, Heinz Rieg, CE., Tonietto Dominguez, J., Dal- Cim T., Barreto Silva, F.R.M., Zamoner, A.

Toxicology 320: 34 – 45, 2014

Mechanisms underlying the neurotoxicity induced by glyphosate based herbicide in immature rat hippocampus: involvement of glutamate excitotoxicity.

Clair, E., Mesnage, R., Travert, C., Seralini, G.E.

Toxicology in vitro 26: 269 – 279, 2012

A glyphosate-based herbicide induces necrosis and apoptosis in mature rat testicular cells in vitro and testosterone decrease at lower levels

Dallegrave, E., Mantese, F.D., Oliveira, R.T., Andrade, A.J.M., Dalsenter, P.R., Langeloh, A.

Arch. Toxicol. 81: 665 – 673, 2007

Pre- and postnatal toxicity of the commercial glyphosate formulation in Wistar rats

De Liz Oliveira-Cavalli V.L., Cattani, D., Heinz Rieg CE., Pierozan, P., Zanatta, L., Benedetti-Parisotto, E., Filho, D.E., Barreto Silva, F.R.M., Pessoa-Pureur, R., Zamoner, A.

Free Radical Biol. Med. 65: 335 – 346, 2013

Roundup disrupts male reproductive functions by triggering Ca-mediated cell death in rat testis and sertoli cells.

Garry, V.P., Harkins, M.E., Erickson, M.P., Long-Simpson, L.K., Holland, S.E., Burroughs, B.L.,

Environ. Health Perspect. 110, Suppl. 3: 441 – 449, 2002

Birth defects, season of conception, and sex of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley Minnesota USA.

Gasnier, C., Dumont, C., Benachour, N., Clair, E., Chagnon, M.C., Seralini, E.G.,

Toxicology 262: 184 – 191, 2009

Glyphosate-based herbicides are toxic and endocrine disruptors in human cell lines.

Gholami-Seyedkolaei, S.J., Mirvaghefi, A., Farahmand, H., Kosari, A.A., Gholami-Seyedkolaei, S.J., Gholami-Seyedkolaei S.,

Ecotoxicol. Environ. Safety 98: 152 – 161, 2013

Optimization of recovery patterns in common carp exposed to roundup using response surface methodology : Evaluation of neurotoxicity and genotoxicity effects and biochemical parameters.

Gui, Y., Fan, X., Wang, H., Wang, G., Chen, S. J.
Neurotoxicol. Teratol. 34: 344 – 349, 2012

Glyphosate induced cell death through apoptotic and autophagic mechanisms.

Hokanson, R., Fudge, R., Chowdhary, R., Busbee, D.
Human Exper. Toxicol. 26: 747 – 752, 2007

Alteration of estrogen related gene expression in human cells induced by the agricultural and horticultural herbicide glyphosate.

International Agency for Research on Cancer, WHO, 2015.

IARC Monographs Volume 112: evaluation of five organophosphate insecticides and herbicides.

Glyphosate. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol112/index.php>

Kamel, F. Tanner, C.M., Umbach, C.M., Hoppin, J.A., Alavanja, M., Blair, A., Comyns, K., Goldman, S.M., Korrell, M., Langstone, J.W, Ross, G.W., Sandler, D.P.

Am. J. Epidemiol. 165: 364 – 374, 2007

Pesticide exposure and self-reported Parkinsons disease in the agricultural health study

Menendez-Helman, R.J., Ferreyroa, G.V., Dos Santo Alfonso, M., Salibian, A.

Bull. Environ. Contam. Toxicol. 88: 6 – 9, 2012

Glyphosate as an acetylcholinesterase inhibitor in *Cnesterodon decemmaculatus*.

Mink, P.J., Mandel, J.S., Lundin, J.I., Scurman, B.K.

Regul. Toxicol. Pharmacol. 61: 172 – 184, 2011

Epidemiologic studies of glyphosate and non-cancer health outcomes: A review

Niemann, L., Sieke, C., Pfeil, R., Solecki, R.

J. Verbr. Lebensm. 10: 3–12, 2015

A critical review of glyphosate findings in human urine amples and comparison with the exposure of operators and consumers.

Paganelli, A., Gnazzo, V., Acosta, H., Lopez, S.L., Carrasco, A.E.

Chem. Res. Toxicol. 23: 1586–1595, 2010

Glyphosate-based herbicides produce teratogenic effects on vertebrates by impairing retinoic acid signaling.

Pérez, G.L., Vera, M.S., Miranda, L. (2011).

In: Herbicides and Environment, A. Kortenkamp (Ed.), 2011, ISBN: 978-953-307-476-4, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/herbicides-and-environment/effects-of-herbicide-glyphosate-and-glyphosate-based-formulations-on-aquatic-ecosystems>.

Effects of herbicide glyphosate and glyphosate-based formulations on aquatic ecosystems.

Richard, S., Moslemi, S., Sipahutar, H., Benachour, N., Seralini, GE.

Environ. Health Perspect. 113: 716 – 720, 2005

Differential effects of glyphosate and roundup on human placental cells and aromatase.

Romano, M.R., Romano, M.A., Bernardi, M.M., Furtado, P.V., Oliveira, C.A.,

Arch. Toxicol 84 : 309 – 317, 2010.

Prepubertal exposure to commercial formulations of the herbicide glyphosate alters testosterone levels and testicular morphology

Romano, M.A., Romano R.M., Bernardi, M.M., Dalazen Santos, L., Wisniewski, P., Campos, D.A., Bargi de Souza, P., Viau, P., Bernardi, M.M., Nunez, M.T., Alvarenga de Oliveira, C.

Arch. Toxicol 86 : 663 – 671, 2012

Glyphosate impairs male reproductive development by disrupting gonadotropin expression.

Ruamthum, W., Visetson, S., Milne, J.R., Bullangpoti, V.

Commun. Agric. Appl. Biol. Sci. 76: 923 – 30, 2011

Effect of glyphosate-based herbicide on acetylcholinesterase activity in tadpoles, *Hoplobatrachus rugulosus*.

Ruli, R.P., Ritz, B., Shaw, C.M.,
Am. J. Epidemiol. 163: 743 – 753, 2006

Neural tube defects and maternal residential proximity to agricultural pesticide applications.

Saldana, T.M., Basso, O., Hoppin, J.A., Baird, D.D., Knott, C., Blair, A., Alavanja, M., Sandler, D.
Diabetes Care 30: 529 – 534, 2007

Pesticide exposure and self-reported gestational diabetes mellitus in the agricultural health study.

Sathyanarayana, S., Basso, O., Karr, C.J., Lozano, P., Alavanja, M., Sandler, D.P., Hoppin, J.A.
J. Agromedicine 15: 127 – 136, 2010

Maternal pesticide use and birthweight in the agricultural health study.

Savitz, D.A., Arbuckle, T., Kaczor, D., Curtis, KM.
Am. J. Epidemiol. 146: 1025 – 1036, 1997

Male pesticide exposure and pregnancy outcome

Schinasi, L., Leon, M.E.

Int. J. Environ. Res. Public Health 11: 4449 – 4527, 2014

Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: a systematic review and meta-analysis.

Tierney, K.B., Singh, C.R., Ross, P.S., Kennedy, C.J.
Aquatic Toxicology 81: 55 – 64, 2007

Relating olfactory neurotoxicity to altered olfactory mediated behaviors in rainbow trout exposed to three currently used pesticides.

Thongprakaisang, S., Thiantanawat, A., Rangkadilok, N., Suriyo, T., Satayavivad, J.
Food Chem. Toxicol. 59: 129 -136, 2013

Glyphosate induces human breast cancer cells growth via estrogen receptors.

Tsui, M.T.K., Chu, L.M.

Chemosphere 52: 1189–1197, 2003.

Aquatic toxicity of glyphosate based formulations: comparison between different organisms and the effects of environmental factors

Wechsler, L.S., Checkoway, H., Franklin, G.M., Costa, L.G.
Neurotoxicology 12: 87 – 92, 1991

A pilot study of Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease.

Margret Schlumpf, Walter Lichtensteiger
GREEN Tox, Zurich
26.08.2015