

Mie Axel , Rudén, Christina and Grandjean Philippe:

## **Safety of Safety Evaluation of Pesticides: developmental neurotoxicity of chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl**

**Environmental Health (2018) 17:77**

<https://doi.org/10.1186/s12940-018-0421-y>

Abstrakt (Übersetzung von DEEPL.COM):

Die Zulassung von Pestiziden zur Markteinführung erfordert Toxizitätstests an Tieren, die in der Regel von Testlabors im Auftrag des Pestizidherstellers durchgeführt werden. Letzteres stellt den Regulierungsbehörden die Ergebnisse und eine Zusammenfassung zur Verfügung. Für das häufig verwendete Pestizid Chlorpyrifos kommt eine von der Industrie finanzierte Toxizitätsstudie zu dem Schluss, dass auch bei hohen Expositionen keine selektiven Effekte auf die Neuroentwicklung auftreten. Im Gegensatz dazu deuten die Erkenntnisse aus unabhängigen Studien auf negative Auswirkungen aktueller Expositionen auf die kognitive Entwicklung bei Kindern hin. Wir haben die von der Industrie finanzierten entwicklungsbezogenen Neurotoxizitätstests auf Chlorpyrifos und die zugehörige Substanz Chlorpyrifosmethyl überprüft.

Wir stellten fest, dass behandlungsbedingte Veränderungen in einer Hirndimensionsmessung für Chlorpyrifos bei allen getesteten Dosierungen auftreten, obwohl sie in der ursprünglichen Testzusammenfassung nicht berichtet wurden. Wir fanden ferner Probleme, die die Fähigkeit der Studien, wahre Wirkungen aufzudecken, unangemessen verringern, einschließlich eines Dosierungsschemas, das zu einer zu geringen Exposition der Säuglinge für Chlorpyrifos und möglicherweise für Chlorpyrifos-methyl führte, und eines Versagens, neuroverhaltensbedingte Wirkungen von Bleinitrat, das als positive Kontrolle in der Chlorpyrifos-Studie verwendet wird, zu erkennen.

**Unsere Beobachtungen** legen daher nahe, dass Schlussfolgerungen in Prüfberichten des Herstellers irreführend sein können. Diese Diskrepanz beeinträchtigt die Fähigkeit der Regulierungsbehörden, eine valide und sichere Bewertung dieser Pestizide durchzuführen. Der Unterschied zwischen Rohdaten und Schlussfolgerungen in den Testberichten deutet auf eine mögliche Existenz einer Verzerrung hin, die eine regulatorische Aufmerksamkeit und eine mögliche Lösung erfordern würde.

Schlüsselwörter: Bias, Entwicklungsneurotoxizität, Pestizide, Toxizitätstests

---

Rauh Virginia A.:

## **Polluting Developing Brains — EPA Failure on Chlorpyrifos**

N engl j med 378;13 nejm.org March 29, 2018

**The New England Journal of Medicine**

Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Die letzten beiden Absätze (Übersetzung von DEEPL.COM)::

Im Falle von Chlorpyrifos werden die größten Lasten der Umgebungsexposition von Familien in landwirtschaftlichen Gemeinschaften getragen, von denen viele einkommensschwache Latinos und Wanderarbeiter sind. In einigen landwirtschaftlichen Gebieten sind die Organophosphatwerte in den Harnstoffwechselprodukten schwangerer Frauen tatsächlich höher als bei den Einwohnern, die vor einem ersten Wohnverbot in Innenräumen betroffen waren, was darauf hindeutet, dass es der EPA nicht gelungen ist, eine faire und gerechte Risikoverteilung zwischen den Bevölkerungsgruppen zu erreichen.

Trotz der wachsenden Zahl wissenschaftlicher Erkenntnisse, die etwas anderes vermuten lassen, würde die derzeitige Regulierungspolitik die Öffentlichkeit zu der Annahme veranlassen, dass Chlorpyrifos unter normalen Nutzungsbedingungen für Schwangere und Kinder nicht schädlich ist. Das EPA ist durch das Bundesgesetz verpflichtet, eine Chemikalie zu verbieten oder zu regulieren, wenn es nicht mit hinreichender Sicherheit nachweisen kann, dass die Chemikalie sicher ist. Im Falle von Chlorpyrifos hat sie diese Sicherheit

nicht gewährleistet. Infolgedessen kann das eine ganze Generation bei der Gehirnentwicklung in Gefahr bringen.

---

Silver Monica K., Shao Jie, Zhu Binquan:

## **Prenatal naled and chlorpyrifos exposure is associated with deficits in infant motor function in a cohort of Chinese infants**

**Environ Int.** 2017 September ; 106: 248–256. doi:10.1016/j.envint.2017.05.015

### Abstrakt

Hintergrund: Organophosphat-Insektizide (OPs) werden weltweit eingesetzt, doch trotz nahezu allgegenwärtiger Exposition in der Allgemeinbevölkerung wurden nur wenige außerhalb des Labors untersucht. Fetale Gehirne durchlaufen ein schnelles Wachstum und eine schnelle Entwicklung, so dass sie anfällig für Langzeitwirkungen von neurotoxischen OPs sind. Ziel war es, zu untersuchen, inwieweit die pränatale Exposition gegenüber OPs die motorische Entwicklung des Säuglings beeinflusst.

Die Methoden: 30 OPs wurden im Nabelschnurblut mittels gaschromatographischer Tandem-Massenspektrometrie bei einer Kohorte chinesischer Säuglinge gemessen. Die Motorik wurde nach 6 Wochen und 9 Monaten mit Peabody Developmental Motor Scales 2nd edition (PDMS-2) (n=199) bewertet. Zu den Ergebnissen gehörten Subtest-Scores: Reflexe, stationär, Fortbewegung, Greifen, visuell-motorische Integration (V-M), kombinierte Scores: Brutto (GM), Fein (FM), Gesamtmotor (TM) und standardisierte Motorquotienten: Brutto (GMQ), Fein (FMQ), Gesamtmotor (TMQ).

Die Ergebnisse: Naled, Methamidophos, Trichlorfon, Chlorpyrifos und Phorat - wurden in  $\geq 10\%$  der Proben nachgewiesen. Pränatal Naled und Chlorpyrifos waren mit einer verminderten 9-monatigen Motorik verbunden. Die Werte waren 0,55, 0,85 und 0,90 Punkte niedriger pro 1 ng/ml Anstieg der log-naled, für V-M ( $p=0,04$ ), FM ( $p=0,04$ ) und FMQ ( $p=0,08$ ), respectively. Für Chlorpyrifos waren die Werte 0,50, 1,98, 0,80, 1,91, 3,49, 2,71, 6,29, 2,56, 2,04 und 2,59 Punkte niedriger für exponierte gegenüber exponierten Säuglingen, für Reflexe ( $p=0,04$ ), Fortbewegung ( $p=0,02$ ), Greifen ( $p=0,05$ ), V-M ( $p<0,001$ ), GM ( $p=0,007$ ), FM ( $p=0,002$ ), TM ( $p<0,001$ ), GMQ ( $p=0,01$ ), FMQ ( $p=0,07$ ) und TMQ ( $p=0,008$ ). Mädchen schienen empfindlicher auf die negativen Auswirkungen von OPs auf die 9-monatige Motorik zu reagieren als Jungen.

**Schlussfolgerungen:** Wir fanden Defizite in der 9-monatigen motorischen Funktion bei Säuglingen mit pränataler Exposition gegenüber Naled und Chlorpyrifos. Naled wird aus der Luft gesprüht, um Moskitos mit dem Zika-Virus zu bekämpfen, aber dies ist die erste nicht-berufliche Studie des Menschen über seine gesundheitlichen Auswirkungen. Verzögerungen beim Erwerb frühmotorischer Fähigkeiten können sich nachteilig auf die nachgelagerte Entwicklung und Kognition auswirken.

Schlüsselwörter: Organophosphat; Pestizid; Peabody; PDMS-2; Motorische Entwicklung; Neuroentwicklung

---

Rauh Virginia A., Prerera Frederica P., et al.:

## **Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide**

**PNAS** | **May 15**, 2012 | vol. 109 | no. 20 | 7871–7876 ---

<https://www.pnas.org/content/109/20/7871>

Abstrakt (Übersetzung von DEEPL.COM):

Die pränatale Exposition gegenüber Chlorpyrifos (CPF), einem Organophosphat-Insektizid, ist mit neuroverhaltensbedingten Defiziten bei Mensch und Tier verbunden. Wir untersuchten Zusammenhänge zwischen CPF-Exposition und Hirnmorphologie mittels Magnetresonanztomographie bei 40 Kindern, zwischen 5.9-11.2 Jahren, ausgewählt aus einer nichtklinischen, repräsentativen, gemeindebasierten Kohorte. Zwanzig hoch exponierte Kinder (oberes Tertil der CPF-Konzentrationen im Nabelschnurblut) wurden mit 20 niedrig exponierten Kindern auf kortikalen Oberflächenmerkmalen verglichen; alle Teilnehmer hatten eine minimale

pränatale Exposition gegenüber Tabakrauch und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen. Eine hohe CPF-Exposition war mit einer Vergrößerung des oberen temporalen, hinteren mittleren temporalen und unteren postzentralen Gyri bilateral und einer Vergrößerung des oberen frontalen Gyrus, Gyrus rectus, Cuneus und Precuneus entlang der mesialen Wand der rechten Hemisphäre verbunden. Die Gruppenunterschiede wurden aus den Expositionseffekten auf die zugrunde liegende weiße Substanz abgeleitet. Eine signifikante Exposition × IQ-Interaktion wurde aus der CPF-Störung normaler IQ-Zusammenhänge mit Oberflächenmessungen bei niedrig exponierten Kindern abgeleitet. In vorläufigen Analysen zeigten hoch exponierte Kinder keine erwarteten Geschlechtsunterschiede in dem rechten unteren Parietallappen und dem oberen marginalen Gyrus und zeigten eine Umkehrung der Geschlechtsunterschiede im rechten mesialen oberen frontalen Gyrus, was mit einer Störung der normalen verhaltensbedingten sexuellen Dimorphismen in Tiermodellen durch CPF übereinstimmt. **Hoch exponierte Kinder zeigten auch frontale und parietale kortikale Verdünnung und eine umgekehrte Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen CPF und kortikaler Dicke. Diese Studie berichtet über signifikante Assoziationen der pränatalen Exposition gegenüber einem weit verbreiteten Umweltneurotoxikum auf Standardniveau mit strukturellen Veränderungen im sich entwickelnden menschlichen Gehirn.**

---

Virginia Rauh, Sriekesh Arunajadai, Megan Horton, Frederica Perera, Lori Hoepner, Dana B. Barr and Robin Whyatt:

## **Seven-Year Neurodevelopmental Scores and Prenatal Exposure to Chlorpyrifos, a Common Agricultural Pesticide**

**Environmental Health Perspectives** --volume 119 | number 8 | August 2011

Box der Zusammenfassung (Übersetzung von DEEPL.COM):

Hintergrund: In dieser Längsschnittstudie zur Geburtskohorte von innerstädtischen Müttern und Kindern (Columbia Center for Children's Environmental Health) berichten wir, dass die pränatale Exposition gegenüber Chlorpyrifos (CPF) mit neurodevelopmentalen Problemen im Alter von 3 Jahren verbunden ist.

Ziel: Ziel der Studie war es, den Zusammenhang zwischen pränataler CPF-Exposition und Neuroentwicklung bei Kohortenkindern im Alter von 7 Jahren abzuschätzen.

Methoden: In einer Stichprobe von 265 Kindern, Teilnehmer einer prospektiven Studie zur Luftverschmutzung, haben wir die pränatale CPF-Exposition mit Nabelschnurblutplasma (Picogramm/Gramm-Plasma) und die 7-jährige Neuroentwicklung mit der Wechsler Intelligence Scale for Children, 4th Edition (WISC-IV) gemessen. Lineare Regressionsmodelle wurden verwendet, um Assoziationen zu schätzen, wobei die kovariante Auswahl auf zwei alternativen Ansätzen basiert.

Ergebnisse: Im Durchschnitt sank der Full-Scale Intelligence Quotient (IQ) für jede Zunahme der CPF-Exposition (4,61 pg/g) um 1,4% und der Working Memory um 2,8%. Zu den endgültigen Kovariablen gehörten das Bildungsniveau der Mutter, der IQ der Mutter und die Qualität des häuslichen Umfelds. Wir fanden keine signifikanten Wechselwirkungen zwischen CPF und beliebigen Kovariablen, einschließlich der anderen chemischen Expositionen, die während der pränatalen Periode gemessen wurden (Tabakrauch in der Umwelt und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe).

Schlussfolgerungen: Wir berichten über Defizite im Working Memory Index und Full-Scale IQ als Funktion der pränatalen CPF-Exposition im Alter von 7 Jahren. Diese Ergebnisse sind wichtig angesichts der anhaltend breiten Anwendung von CPF in der Landwirtschaft und möglicher längerfristiger pädagogischer Auswirkungen früher kognitiver Defizite.

Schlüsselwörter: Chlorpyrifos, Neuroentwicklung, Pestizide.

Environ Health Perspect 119:1196-1201 (2011). doi:10.1289/ehp.1003160[Online 21 April 2011].