

Kein Nachweis für autistische Störungen in Folge von Pestizidexposition im Mutterleib

Stellungnahme Nr. 042/2014 des BfR vom 24. Juni 2014

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) nimmt Stellung zu der 2014 in den USA erschienenen CHARGE-Studie (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment), die mögliche Zusammenhänge zwischen landwirtschaftlichen Pestizidanwendungen und neurologischen Entwicklungsstörungen, wie u.a. autistischen Störungen, bei Kindern untersucht hat. Die Schlussfolgerung der Studie, dass Kinder von Müttern, die in der Nähe zu Flächen mit landwirtschaftlicher Pestizidanwendung wohnen, ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen hätten, ist aus Sicht des BfR nicht hinreichend belegt.

Der Hauptmangel der Arbeit besteht darin, dass die tatsächliche Exposition nicht bekannt ist und auch nicht ausreichend quantifiziert werden kann, da in der Studie weder Pestizidrückstände in den Wohnungen bzw. Wohngebieten noch biochemische Marker bei den Probanden untersucht wurden. Die Exposition wird wesentlich auch durch die Häufigkeit der Pestizidanwendungen sowie bestimmte abtrifftrelevante Parameter, wie z.B. Windrichtung und Windstärke an den Tagen der Pestizidanwendung, beeinflusst. Diese wurden anscheinend nicht erhoben oder in der Auswertung nicht berücksichtigt. Zudem wurde die Exposition gegenüber Pestiziden oder anderen Chemikalien aus nicht-landwirtschaftlichen Anwendungen nicht berücksichtigt.

Die Schlussfolgerung der Studie ist schwer nachvollziehbar: Aus den direkt erhobenen Daten lässt sich ohne Wichtung der Ergebnisse kein Einfluss der Anwendung von Pflanzenschutzmitteln während der Schwangerschaft auf die Entwicklung der Kinder ableiten. Der von den Autoren postulierte Zusammenhang zwischen Pestizidexposition und neurologischen Entwicklungsstörungen beruht vielmehr darauf, dass die Autoren in einem zweiten Schritt sozioökonomische Unterschiede zwischen Fall- und Testgruppen bei der Gewichtung der statistischen Daten berücksichtigten. Erst nach dieser Überarbeitung der Daten kann bei der Exposition mit einzelnen Substanzen (u.a. mit Pyrethroiden) ein erhöhtes Auftreten neurologischer Krankheiten postuliert werden. Da die angewandte Methodik bei der Neugewichtung der statistischen Daten jedoch nicht näher erläutert wird, ist auch die Schlussfolgerung der Studie wissenschaftlich nicht nachvollziehbar.

Aus regulatorischer Sicht ergeben sich aus dieser Studie keine unmittelbar umsetzbaren Konsequenzen für den Einsatz von Pflanzenschutzmitteln in Deutschland, weil die Studie in ihrer Durchführung und Berichterstattung erhebliche Mängel aufweist und die berichteten Befunde weder mit der Exposition der Schwangeren gegenüber Pestiziden insgesamt noch mit der gegenüber einzelnen Wirkstoffen oder Zubereitungen korreliert werden können. Solange die aufgeführten Schwächen der Studie nicht korrigiert worden sind, können keine regulatorischen Konsequenzen begründet werden.

1 Gegenstand der Bewertung

Das BfR nimmt Stellung zur Veröffentlichung „Neurodevelopmental Disorders and Prenatal Residential Proximity to Agricultural Pesticides: The CHARGE Study“¹.

¹ Shelton, Janie F., Geraghty, Estella M., Tancredi, Daniel J., Delwiche, Lora D., Schmidt, Rebecca J., Ritz, Beate, Hansen, Robin L., and Hertz-Picciotto, Irva; Neurodevelopmental Disorders and Prenatal Residential Proximity to Agricultural Pesticides: The CHARGE Study, Environmental Health Perspectives, 122, 1 October 2014: 1103–1109 (<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1307044>)

		BfR-Risikoprofil: Autistische Störungen in Folge von Pestizidexposition im Mutterleib (Stellungnahme Nr. 042/2014)			
A Betroffen sind	Schwangere, Kinder			 	
B Wahrscheinlichkeit von neurologischen Entwicklungsstörungen in Folge von Pestizidexposition im Mutterleib	Praktisch ausgeschlossen	Unwahrscheinlich	Möglich	Wahrscheinlich	Gesichert
C Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung	Aufgrund der vorliegenden Daten kann die Schwere des potenziellen Risikos derzeit nicht quantifiziert werden				
D Aussagekraft der vorliegenden Daten	Hoch: Die wichtigsten Daten liegen vor und sind widerspruchsfrei	Mittel: Einige wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	Gering: Zahlreiche wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich		
E Kontrollierbarkeit durch Verbraucher	Kontrolle nicht notwendig	Kontrollierbar durch Vorsichtsmaßnahmen	Kontrollierbar durch Verzicht	Nicht kontrollierbar	

Dunkelblau hinterlegte Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Stellungnahme bewerteten Risikos (nähere Angaben dazu im Text der Stellungnahme Nr. 042/2014 des BfR vom 24. Juni 2014).

Erläuterungen

Das Risikoprofil soll das in der BfR-Stellungnahme beschriebene Risiko visualisieren. Es ist nicht dazu gedacht, Risikovergleiche anzustellen. Das Risikoprofil sollte nur im Zusammenhang mit der Stellungnahme gelesen werden.

Zeile E - Kontrollierbarkeit durch Verbraucher

[1] – Die Angaben in der Zeile „Kontrollierbarkeit durch Verbraucher“ sollen keine Empfehlung des BfR sein, sondern haben beschreibenden Charakter.

BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG (BfR)

2 Ergebnis

Die Schlussfolgerung der Studie, dass Kinder von Müttern, die in der Nähe zu Flächen mit landwirtschaftlicher Pestizidanwendung wohnen, ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen hätten, ist aus Sicht des BfR nicht hinreichend belegt. Der Hauptmangel der Arbeit besteht darin, dass die tatsächliche Exposition nicht bekannt ist. Regulatorische Konsequenzen können daher nicht begründet werden, solange die aufgeführten Schwächen der Studie nicht korrigiert worden sind.

3 Begründung

Die CHARGE-Studie (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) wird seit 2003 durch verschiedene Abteilungen und Institute der Universität von Kalifornien (Sacramento und Los Angeles) um Irva Hertz-Picciotto als Senior-Autorin durchgeführt und vom US-amerikanischen National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) co-finanziert.

Das Ziel der CHARGE-Studie ist es, mögliche Zusammenhänge zwischen landwirtschaftlichen Pestizidanwendungen und neurologischen Entwicklungsstörungen bei Kindern zu untersuchen. Dabei soll insbesondere die Hypothese überprüft werden, dass Kinder infolge einer Pestizidexposition im Mutterleib ein höheres Risiko haben, autistische Störungen (autism spectrum disorders, ASD) oder andere Entwicklungsverzögerungen (developmental delay, DD) auszubilden als Kinder ohne diese Exposition.

Damit ordnet sich die CHARGE-Studie in eine Vielzahl von Untersuchungen ein, in denen es darum geht, externe Faktoren zu identifizieren, die zu einer Manifestation insbesondere autistischer Störungen führen könnten, für die ansonsten eine genetische Prädisposition angenommen wird.

In die Studie wurden insgesamt 970 zwei- bis fünfjährige Kinder aus Kalifornien (Gebiet um Sacramento und Südkalifornien) und ihre Mütter einbezogen. Autistische Störungen (ASD) wurden bei 486 Kindern festgestellt, von denen 68 % ein „Vollbild“ zeigten (d.h. schwerer betroffen waren und in Deutschland vermutlich als „Kinder mit frühkindlichem Autismus“ diagnostiziert worden wären), während 32 % in das sogenannte „Autismus-Spektrum“ eingeordnet wurden. Bei 168 Kindern wurden allgemeine Entwicklungsverzögerungen diagnostiziert, die aber nicht näher beschrieben werden und sehr heterogen erscheinen. Die Kinder mit Autismus und allgemeinen Entwicklungsverzögerungen waren bereits vor der Studie in verschiedenen medizinischen Einrichtungen diagnostiziert worden. Diese Diagnosen wurden im Rahmen der Studie nochmals überprüft. Als Kontrollgruppe dienten 316 Kinder mit normaler Entwicklung (typical development, TD) bzw. deren Mütter, die auf Grundlage des kalifornischen Geburtenregisters ausgewählt wurden.

Eine Pestizidexposition des Kindes im Mutterleib wurde angenommen, wenn innerhalb eines Radius von 1,25 km, 1,5 km oder 1,75 km um den Wohnort der Mutter in der Zeitspanne von drei Monaten vor der Empfängnis und während der Schwangerschaft landwirtschaftliche Pestizidanwendungen stattfanden. Dabei wurden offenbar nur Wirkstoffe aus vier chemischen Gruppen (Organophosphate, Pyrethroide, Carbamate und Organochlorine) berücksichtigt.

Im Ergebnis der Studie wird postuliert, dass das Risiko für autistische Störungen bei Kindern ansteigt, wenn die Mutter

- a. gegenüber Organophosphaten während der gesamten Schwangerschaft und besonders im dritten Trimester oder
- b. gegenüber Pyrethroiden kurz vor der Empfängnis oder im dritten Trimester

exponiert war. Für allgemeine Entwicklungsverzögerungen wurde ein erhöhtes Risiko bei Exposition gegenüber Pyrethroiden im dritten Trimester und gegenüber Carbamaten während der gesamten Schwangerschaft ermittelt. Diese Befunde werden jedoch als weniger robust angesehen.

Aus der Sicht des BfR weist die CHARGE-Studie folgende Schwächen auf, die eine Verwertung der Ergebnisse für regulatorische Entscheidungen in der Bundesrepublik Deutschland oder der Europäischen Union erheblich in Frage stellen:

- 1) Das epidemiologische Design der Studie ist nicht ausreichend plausibel begründet. Es scheint sich um eine Mischung aus Fall-Kontroll-Studie und ökologischer Studie zu handeln. Für eine Fall-Kontroll-Studie ist unklar, wie die angegebenen Gruppengrößen (ASD: 486, DD: 168, TD: 316) zustande gekommen sind. Üblich und plausibel wäre ein Verhältnis von 1:1 oder 1:2, da Fälle und Kontrollen angepasst werden sollten.
- 2) Die tatsächliche Exposition der Mütter gegenüber Pestiziden ist nicht bekannt und kann auch nicht ausreichend quantifiziert werden, da in der Studie weder Pestizidrückstände in den Wohnungen bzw. Wohngebieten noch biochemische Marker bei

den Probanden untersucht wurden. Zwar ist es zutreffend, dass die genannten Stoffgruppen neurotoxische Eigenschaften haben, doch ist es sehr unwahrscheinlich, dass bei den Anwohnerinnen entsprechende toxikologisch relevante Wirkspiegel erreicht wurden.

- 3) Es ist nicht ausreichend, die Höhe der Exposition nur anhand der Entfernung des Wohnortes zu einer behandelten Fläche abzuschätzen. Die Exposition wird wesentlich auch durch die Häufigkeit der Pestizidanwendungen sowie bestimmte abtriftrelevante Parameter, wie z.B. Windrichtung und Windstärke an den Tagen der Pestizidanwendung, beeinflusst. Diese wurden anscheinend nicht erhoben oder in der Auswertung nicht berücksichtigt.
- 4) Die Exposition gegenüber Pestiziden oder anderen Chemikalien aus nicht-landwirtschaftlichen Anwendungen (z.B. im Wohnbereich oder im Haus- und Kleingarten) wurde nicht berücksichtigt. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass die Exposition durch derartige Anwendungen deutlich höher wäre als die Exposition durch eine landwirtschaftliche Pestizidanwendung auf einer 1,5 km entfernten Fläche.
- 5) Da für autistische Störungen auch eine genetische Prädisposition angenommen wird, hätten weitere mögliche Einflussfaktoren, wie Verwandtschaftsverhältnisse oder familiäre Häufung, berücksichtigt werden müssen.
- 6) Die zentrale Schlussfolgerung der Studie, dass Kinder von Müttern, die in der Nähe zu Flächen mit landwirtschaftlicher Pestizidanwendung wohnen, ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen hätten, ist sehr schwer nachvollziehbar, wenn man die folgenden Daten aus Tabelle 2 der Studie vergleicht:
 - etwa 70 % der Wohnungen von Kindern mit ASD sowie von Kindern mit normaler Entwicklung lagen in einer Zone ohne landwirtschaftliche Pestizidanwendung,
 - 29,6 % der Kinder mit ASD und 30,7 % der Kinder mit normaler Entwicklung stammen aus der gleichen Zone (1,5 km Entfernung zwischen Wohnort der Mutter während der Schwangerschaft und behandelten Flächen), so dass ohne Wichtung der Ergebnisse kein Einfluss der Anwendung von Pflanzenschutzmitteln auf die Entwicklung der Kinder zu erkennen war.
- 7) Der von den Autoren postulierte Zusammenhang zwischen Pestizidexposition und neurologischen Entwicklungsstörungen beruht darauf, dass die erhobenen Daten in einem zweiten Schritt statistisch neu gewichtet wurden. Da die Fallgruppen, insbesondere die Familien der Kinder mit DD, in sozioökonomischer Hinsicht bezüglich Bildung, Einkommen und ethnischer Zugehörigkeit ein höheres Risikopotential aufwiesen als die Vergleichsgruppen, unterzogen die Autoren die Daten einer „Korrektur“. Da die angewandte Methodik bei der Neugewichtung der statistischen Daten nicht näher erläutert wird, ist auch die Schlussfolgerung der Studie wissenschaftlich nicht nachvollziehbar.

Es wird darauf hingewiesen, dass die genannte Häufigkeit des Auftretens vor allem autistischer Störungen in den USA diejenige in der EU deutlich überschreitet. Dies ist seit langem bekannt und kann auch, mangels anderer plausibler Erklärungen, auf eine unterschiedliche Anwendung der diagnostischen Kriterien durch die Mediziner in den USA und Europa zurückzuführen sein.

Darüber hinaus liegen dem BfR weder Erkenntnisse zur guten landwirtschaftlichen Praxis oder den mit der Zulassung erteilten Auflagen und Handlungsempfehlungen in den USA vor,

noch haben wir Informationen zur Anwendungstechnik oder den Aufwandmengen im Vergleich zur landwirtschaftlichen Praxis in Deutschland. Auch ist nicht überprüfbar, ob das zugelassene Spektrum der Pflanzenschutzmittel und Wirkstoffe mit dem in Deutschland zugelassenen Pestiziden übereinstimmt. Sofern einzelne Substanzen überhaupt angesprochen werden, etwa Chlorpyrifos, sind die Daten nicht mit denen für die gesamte Wirkstoffgruppe (hier Organophosphate) konsistent.

Abschließend bleibt festzustellen, dass sich aus regulatorischer Sicht keine unmittelbar umsetzbaren Konsequenzen für den Einsatz von Pflanzenschutzmitteln in Deutschland aus dieser Studie ergeben, weil die Studie in ihrer Durchführung und Berichterstattung erhebliche Mängel aufweist und die berichteten Befunde weder mit der Exposition der Schwangeren gegenüber Pestiziden insgesamt noch mit der gegenüber einzelnen Wirkstoffen oder Zubereitungen korreliert werden können.

4 Referenzen

Shelton, Janie F., Geraghty, Estella M., Tancredi, Daniel J., Delwiche, Lora D., Schmidt, Rebecca J., Ritz, Beate, Hansen, Robin L., and Hertz-Picciotto, Irva; Neurodevelopmental Disorders and Prenatal Residential Proximity to Agricultural Pesticides: The CHARGE Study, *Environmental Health Perspectives*, 122, 1 October 2014: 1103–1109 (<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1307044>)