

Glyphosat

Glyphosatverwendung ist aus vorsorgemedizinischer Sicht sehr kritisch zu betrachten, so die ÄRZTINNEN FÜR EINE GESUNDE UMWELT in ihrer Kurzexpertise

12



SEIT JAHREN SETZEN SICH ÄGU für eine ökologisch verträgliche Landwirtschaft sowohl auf nationaler als auch auf internationaler Ebene ein. Umweltmedizinisch bedeutsam ist dabei vor allem auch die Verringerung des Pestizideinsatzes.

Dies ist deshalb wichtig, weil Pestizide nicht nur auf »Schädlinge« und Begleitvegetation von Kulturpflanzen, sondern auch auf das Ökosystem insgesamt und auf die Gesundheit des Menschen nachteilige Wir-

kungen haben können. Das Herbizid Glyphosat ist ein gutes Beispiel dafür, wie vielfältig die Wirkungen und auch wie komplex die Forschung und nicht zuletzt wie schwierig (aber auch kontrovers) die Interpretation vorhandener wissenschaftlicher Daten sein können.

Im Folgenden beschreiben wir einige wesentliche umweltmedizinische Aspekte und Fragen zu Gesundheitsrisiken rund um das weltweit verbreitete Pestizid.

Glyphosat wurde um 1970 als Breitband-Herbizid entwickelt. Bestimmte Aminosäuren, die Bausteine von Proteinen, können von tierischen Zellen nicht gebildet werden. Tiere sind daher direkt oder indirekt auf pflanzliche Nahrung angewiesen. Pflanzen hingegen müssen in der Lage sein, alle benö-



tigten Aminosäuren selbst zu produzieren. Und genau einer dieser (Shikimisäure-)Stoffwechselwege wird von Glyphosat spezifisch gehemmt (Stephen 2008).

Daher dachte man ursprünglich, dass Glyphosat nur für pflanzliche und nicht für tierische Organismen schädlich sein könne. Nachdem einfache Mutagenitätstests ebenfalls unauffällig ausfielen, nahm man lange an, dass dieses neue Herbizid für Menschen unbedenklich sei (BfR 2015, Greim 2015, Kier 2015, 2013). Zweifel kamen zuerst nach Experimenten an menschlichen und tierischen Zellkulturen auf, bei denen nicht Glyphosat alleine, sondern gemeinsam mit seinen handelsüblichen Zusatzstoffen eingesetzt wurde. In dieser Zubereitung konnte Glyphosat besser in die tierischen Zellen eindringen und führte dort zu einer Reihe von Schäden, die zahlreiche Biomoleküle betreffen und als unspezifisch anzusehen sind (d.h. es gibt kein bestimmtes Zielmolekül, das besonders betroffen ist).

Auch jüngere Studien zeigen, dass die Kombination von Glyphosat mit Zusatzstoffen stärkere Effekte hat als der Wirkstoff alleine (Vincent 2015, Mesnage et al. 2012, 2014, Seok 2011). Dieser Befund könnte letztlich dazu führen, dass Langzeitwirkungen unterschätzt werden, wenn beispielsweise die akzeptable tägliche Aufnahme (TDI; tolerable daily intake) nur auf den aktiven Wirkstoff, aber nicht auf die gesamte Mischung abgestellt wird. Für die Schädlichkeit von Glyphosat spielen aber auch andere Stoffe bzw. auch ihr Mangel eine Rolle (Samsel 2015, Jayasumana 2015 a,b, Tizhe 2014) sowie die häufige kombinierte Einwirkung verschiedener Pestizide (De Roos 2003).

Zur chronischen Niedrigdosis-Belastung gibt es einige interessante Studien, die aber noch keine abschließende Beurteilung erlauben. Laborstudien weisen auf eine hormonähnliche Wirkung hin (mit Beeinträchtigung der männlichen Hormonfunktion), der Wirkmechanismus ist aber weitgehend unbekannt. Dies verursacht insbesondere Sorgen in Bezug auf die Embryonalentwicklung.

Expositionsversuche an Tieren wiesen zunehmend auch auf ein krebserregendes Potenzial hin (Guyton 2015, IARC 2015). In der Zwischenzeit liegen auch mehrere Beobachtungsstudien am Menschen vor, die in ihrer Gesamtheit den dringenden Verdacht nahelegen, dass Glyphosat das Risiko für bestimmte Arten von Lymphdrüsenkrebs erhöht. Was man bei der Konstruktion dieses Herbizids übersehen hat, war, dass es im menschlichen wie tierischen Organismus Bakterien in enormen Zahlen gibt (die Zahl übersteigt die der Zellen des menschlichen Organismus), die am Stoffwechsel beteiligt sein können und die größtenteils ebenfalls in der Synthese der Aminosäuren gestört werden.

Bisher sind zahlreiche Schadwirkungen von Glyphosat beschrieben worden, mit denen man auf Basis des Wirkmechanismus nicht gerechnet hatte. Die am besten untersuchten Effekte: die kanzerogene und endokrine Wirkung sowie

die Effekte auf Mikroorganismen fassen wir kurz zusammen. Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem (Gress 2015), auf den Atemtrakt (Kumar 2015), auf das Nervensystem (Hernández-Plata 2015) und die Nierenfunktion (Jayasumana 2015 a,b) wurden ebenfalls aufgezeigt, deren Erforschung steckt aber noch in den Anfängen.

Kanzerogene Wirkung

Die Internationale Agentur für Krebsforschung (International Agency for Research on Cancer, IARC) stuft heuer Glyphosat als Stoff der Gruppe 2A (wahrscheinlich krebserzeugend für den Menschen) (IARC 2015, Guyton 2015) ein. Diese Klassifikation stützt sich zwar, hinsichtlich der humanen Wirkung, auf begrenzte Erkenntnisse (insbesondere bezüglich Non-Hodgkin-Lymphomen), tierexperimentelle Ergebnisse wurden jedoch als ausreichend für diese Einstufung angesehen.

Jedenfalls sind die Schlussfolgerungen der IARC von hoher Bedeutung und müssen berücksichtigt werden, insbesondere was weitere Bewertungen dieses Pestizids und vor allem dessen weitere Zulassung betrifft. Die epidemiologische Datenlage ist zwar noch begrenzt. Die wenigen vorhandenen Studien vor allem an Landarbeitern sind aber recht konsistent hinsichtlich der beobachteten Risiken und auch Bioeffektstudien (z.B. Koller et al. 2012) weisen auf ein erhöhtes Krebsrisiko hin.

Endokrine Wirksamkeit

Ähnlich wie beim Krebsrisiko ist auch hier die Erkenntnislage noch etwas unsicher. Klassische Hormonrezeptoren dürften durch Glyphosat eher nicht angesprochen werden, so dass die herkömmlichen Tests ein endokrines Wirkpotential eher verneinen. Allerdings fanden verschiedene Arbeitsgruppen Hinweise, dass Glyphosat bzw. Glyphosatzubereitungen indirekt hormonelle Funktionen stö-

ren können (Abarikwu 2015, Forgacs 2012, Gasnier 2009) bzw. dass verschiedene Schädwirkungen des Stoffes zum Beispiel geschlechtsabhängig sind (Seralini 2012), was auch als Hinweis auf bestimmte endokrine Wirkungen zu werten ist. Hinweise auf eine mögliche Entwicklungstoxizität sind ebenso zu bedenken (Paganelli 2010, Dallegrove 2007).

Antibiotikaresistenz

Eine bisher kaum beforschte Facette rund um Gesundheitsrisiken von Pestizidanwendungen sind Überlegungen zur Induktion von Antibiotikaresistenzen. Dass dies eine wichtige Fragestellung ist, zeigte sich in einer jüngst publizierten Studie (Kurenbach et al. 2015), die sich mit der Wirkung von Herbiziden auf Bakterien und der Wechselwirkung mit Antibiotika beschäftigt. Die Forscher gingen der Frage nach, wie Bakterien auf Antibiotika reagieren, wenn gleichzeitig Herbizide (Glyphosat, Dicamba, 2,4-D) verabreicht werden. Glyphosat steigerte das Bakterien-Wachstum (Salmonella, E. Coli), obwohl diese mit Antibiotika behandelt wurden. Das bedeutet, dass es zu Antibiotika-Resistenzen durch die Entstehung eines multiresistenten Phänotyps eines potenziellen Krankheitserregers kommen kann.

Auch die physiologische Flora könnte beeinträchtigt/beeinflusst werden (You 2015, Ackermann 2015, Krüger 2013).

Risikogruppen

Neben Kindern und schwangeren Frauen, die aus naheliegenden Gründen als empfindliche Personengruppen einzustufen sind, sind es vor allem LandwirtInnen und andere Pestizidausbringer (v.a. ArbeiterInnen in Gewächshäusern), die hohen Konzentrationen ausgesetzt sein können. Die Ergebnisse zu Lymphomen stammen vorwiegend aus Untersuchungen von Personen in der Landwirtschaft.

Obwohl Glyphosat im pflanzlichen Stoffwechselweg bzw. für pflanzliche Zellen ungleich schädlicher als für tierische ist, konnten bei LandwirtInnen auch akute Symptome beobachtet werden. Slager et al. (2010) zeigten, dass der Einsatz von Glyphosat zu einer Zunahme der Episoden von Rhinitis bei LandwirtInnen beiträgt.

Nicht zuletzt sei in Bezug auf akute Wirkungen auch auf die Verwendung von Pestiziden, auch von Glyphosat, in suizidaler Hinsicht hingewiesen (Thakur 2014, Zouaoui 2013, Roberts 2010).

Totalanwendung in Verbindung mit Gentechnik

Zur »Unkrautvernichtung« im Ackerbau als »Total-Herbizid« konnte Glyphosat erst eingesetzt werden, nachdem Nutzpflanzen eine Toleranz gegenüber dem Glyphosat gentechnisch »eingebaut« wurde (isoliertes Gen des Bodenbakterium *Agrobacterium tumefaciens*).

Damit kann eine bakterielle Form jenes Enzyms gebildet (EPSP-Synthetase) werden, dessen pflanzliche Variante von Glyphosat gehemmt wird. Das bakterielle Enzym kann durch Glyphosat nicht gehemmt werden und damit können die gentechnisch veränderten Pflanzen eine Behandlung mit Glyphosat schadlos überstehen.

Zunehmend machen sich jedoch Resistenzen gegen das Herbizid gerade unter Pflanzen breit, die für die Landwirtschaft besonders störend sind (Sammons 2014) und gerade beim Glyphosat hat sich in Zusammenhang mit der Gentechnik in den letzten Jahren eine Verbrauchssteigerung im Gegensatz zur von der Gentechnik versprochenen Einsparung von Pestiziden gezeigt (Coupe 2015). Zunehmend bestehen daher auch Sorgen über mögliche langfristige Auswirkungen auf die Bodenökosysteme.

Schlussfolgerungen

Obwohl Glyphosat seit ca. 40 Jahren als Herbizid am Markt ist und insbesondere auch in Kombination mit der Gentechnik weltweit angewendet wird, ist die Datenlage zur Giftigkeit dieses meistverkauften Herbizids weltweit doch eher dürftig.

Das Beispiel Glyphosat zeigt wieder besonders deutlich, dass unsere Annahmen über toxische Wirkmechanismen, die der ursprünglichen Einstufung eines Stoffes zugrunde liegen, vereinfachend und deshalb falsch sein können. Die Wirklichkeit ist viel komplexer und leider erkennen wir oft erst viel zu spät, dass wir uns mit dem großflächigen Einsatz von Wirkstoffen unerwartete Probleme einhandeln.

Aufgrund des Fehlens eines bekannten Wirkmechanismus, mangelhafter Datenlage und gleichzeitigem Verdacht von Einwirkungen auf sensible Organsysteme (Fortpflanzungsfähigkeit) ist eine vorsorgeorientierte Betrachtung dringend notwendig. ◆

Literatur

- Abarikwu SO, Akiri OF, Durojaiye MA, Adenike A (2015): Combined effects of repeated administration of Bretmont Wipeout (glyphosate) and Ultrazin (atrazin) on testosterone, oxidative stress and sperm quality of Wistar rats. *Toxicol Mech Methods* 25:70–80.
- Ackermann W, Coenen M, Schrödl W, Shehata AA, Krüger M (2015): The influence of glyphosate on the microbiota and production of botulinum neurotoxin during ruminal fermentation. *Curr Microbiol* 70:374–82.
- Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) (2015): Fragen und Antworten zur gesundheitlichen Bewertung von Glyphosat. FAQ des BfR vom 24. Juli 2015. <http://www.bfr.bund.de/cm/343/fragen-und-antworten-zur-gesundheitlichen-bewertung-von-glyphosat.pdf>.
- Coupe RH, Capel PD (2015): Trends in pesticide use on soybean, corn and cotton since the introduction of major genetically modified crops in the United States. *Pest Manag Sci*. doi: 10.1002/ps.4082.
- Dallegrave E, Mantese FD, Oliveira RT, Andrade AJ, Dalsenter PR, Langeloh A (2007): Pre- and postnatal toxicity of the commercial glyphosate formulation in Wistar rats. *Archives of Toxicology* 81:665–73.
- De Roos AJ, Zahm SH, Cantor KP, Weisenburger DD, Holmes FF, Burmeister LE, Blair A (2003): Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men. *Occupational & Environmental Medicine* 60:e11, 2003 Sep.
- Duke S, Powles S (2008): Mini-review Glyphosate: a once-in-a-century herbicide. *Pest Management Science* 64:319–25.
- Forgacs AL, Ding Q, Jaremba RG, Huhtaniemi IT, Rahman NA, Zacharewski TR (2012): BLTK1 murine Leydig cells: a novel steroidogenic model for evaluating the effects of reproductive and developmental toxicants. *Toxicol Sci* 127:391–402.
- Hernández-Plata I, Giordano M, Díaz-Muñoz M, Rodríguez VM (2015): The herbicide glyphosate causes behavioral changes and alterations in dopaminergic markers in male Sprague-Dawley rat. *Neurotoxicology* 46:79–91.
- Gasnier C, Dumont C, Benachour N, Clair E, Chagnon MC, Seralini GE (2009): Glyphosate-based herbicides are toxic and endocrine disruptors in human cell lines. *Toxicology* 262:184–91.
- Greim H, Saltmiras D, Mostert V, Strupp C (2015): Evaluation of carcinogenic potential of the herbicide glyphosate, drawing on tumor incidence data from fourteen chronic/carcinogenicity rodent studies. *Crit Rev Toxicol* 45:185–208.
- Gress S, Lemoine S, Seralini GE, Puddu PE (2015): Glyphosate-based herbicides potentially affect cardiovascular system in mammals: review of the literature. *Cardiovasc Toxicol* 15:117–26.
- Guyton KZ, Loomis D, Grosse Y, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Scoccianti C, Mattock H, Straif K (2015): International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group, IARC, Lyon, France. Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *Lancet Oncol* 16:490–1.
- International Agency for Research on Cancer (IARC) (2015): Volume 112: Some organophosphate insecticides and herbicides: tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon and glyphosate. IARC Working Group. Lyon; 3–10 March 2015. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum (in press).
- Jayasumana C, Gunatilake S, Siribaddana S (2015a): Simultaneous exposure to multiple heavy metals and glyphosate may contribute to Sri Lankan agricultural nephropathy. *BMC Nephrol* 16:103.
- Jayasumana C, Paranagama P, Agampodi S, Wijewardane C, Gunatilake S, Siribaddana S (2015b): Drinking well water and occupational exposure to herbicides is associated with chronic kidney disease, in Padavi-Sripura, Sri Lanka. *Environ Health* 14:6.
- Kier LD (2015) Review of genotoxicity biomonitoring studies of glyphosate-based formulations. *Crit Rev Toxicol* 45:209–18.
- Kier LD, Kirkland DJ (2013): Review of genotoxicity studies of glyphosate and glyphosate-based formulations. *Crit Rev Toxicol* 43:283–315.
- Koller VJ, Fürhacker M, Nersesyan A, Mišik M, Eisenbauer M, Knasmueller S (2012): Cytotoxic and DNA-damaging properties of glyphosate and Roundup in human-derived buccal epithelial cells. *Arch Toxicol* 86:805–13.
- Krüger M, Shehata AA, Schrödl W, Rodloff A (2013): Glyphosate suppresses the antagonistic effect of *Enterococcus* spp. on *Clostridium botulinum*. *Anaerobe* 20: 74–8.
- Kumar S, Khodoun M, Kettleleson EM, McKnight C, Reponen T, Grinshpun SA, Adhikari A (2014): Glyphosate-rich air samples induce IL-33, TSLP and generate IL-13 dependent airway inflammation. *Toxicology* 325:42–51.
- Kurenbach B, Marjoshi D, Amábile-Cuevas CF, Ferguson GC, Godsoe W, Gibson P, Heinemann JA (2015): Sublethal exposure to commercial formulations of the herbicides dicamba, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, and glyphosate cause changes in antibiotic susceptibility in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *MBio* 6(2): e00009–15.
- Mesnage R, Bernay B, Seralini GE (2013) Ethoxylated adjuvants of glyphosate-based herbicides are active principles of human cell toxicity. *Toxicology* 313: 122–8.
- Mesnage R, Defarge N, Spiroux de Vendômois J, Seralini GE (2014): Major pesticides are more toxic to human cells than their declared active principles. *BioMed Res Int* 2014/179691.
- Paganelli A, Gnazzo V, Acosta H, López SL, Carrasco AE (2010): Glyphosate-based herbicides produce teratogenic effects on vertebrates by impairing retinoic acid signaling. *Chem Res Toxicol* 23:1586–95.
- Roberts DM, Buckley NA, Mohamed E, Eddleston M, Goldstein DA, Mehrsheikh A, Bleeke MS, Dawson AH (2010): A prospective observational study of the clinical toxicology of glyphosate-containing herbicides in adults with acute self-poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 48:129–36.
- Sammons RD, Gaines TA (2014): Glyphosate resistance: state of knowledge. *Pest Manag Sci* 70:1367–77.
- Samsel A, Seneff S (2015): Glyphosate, pathways to modern diseases III: Manganese, neurological diseases, and associated pathologies. *Surg Neurol Int* 24:6:45. doi: 10.4103/2152–7806.153876.
- Seralini GE, Clair E, Mesnage R, Gress S, Defarge N, Malatesta M, Hennequin D, de Vendomois JS (2012): Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. *Food & Chemical Toxicology* 50:4221–31.
- Seok SJ, Park JS, Hong JR, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Song HY, Hong SY (2011): Surfactant volume is an essential element in human toxicity in acute glyphosate herbicide intoxication. *Clin Toxicol (Phila)* 49:892–9.
- Slager RE, Sean L. Simpson, Tricia D. LeVan, Jill A. Poole, Dale P. Sandler, Jane A. Hoppin (2010): Rhinitis associated with pesticide use among private pesticide applicators in the agricultural health study. *J Toxicol Environ Health A* 73: 1382–93.
- Thakur DS, Khot R, Joshi PP, Pandharipande M, Nagpure K (2014): Glyphosate poisoning with acute pulmonary edema. *Toxicol Int* 21:328–30.
- Tizhe EV, Ibrahim ND, Fatihu MY, Onyebuchi II, George BD, Ambali SF, Shallangwa JM (2014): Influence of zinc supplementation on histopathological changes in the stomach, liver, kidney, brain, pancreas and spleen during subchronic exposure of Wistar rats to glyphosate. *Comp Clin Path* 23:1535–43.
- Vincent K, Davidson C (2015): The toxicity of glyphosate alone and glyphosate-surfactant mixtures to western toad (*Anaxyrus boreas*) tadpoles. *Environ Toxicol Chem* 34: 2791–5.
- You MJ, Shin GW, Lee CS (2015): *Clostridium tertium* bacteremia in a patient with glyphosate ingestion. *Am J Case Rep* 16:4–7.
- Zouaoui K, Dulaurent S, Gaulier JM, Moesch C, Lachâtre G (2013): Determination of glyphosate and AMPA in blood and urine from humans: about 13 cases of acute intoxication. *Forensic Sci Int* 226:e20–5.