

8 Bewertung von Pflanzenschutzmitteln in Hinsicht auf gesundheitliche Unbedenklichkeit für den Verbraucher

Pfeil, R. und Niemann, L.

Einleitung

Die toxikologische Untersuchung von chemischen Stoffen und Produkten erfolgt mit dem Ziel, eine mögliche Gesundheitsgefährdung des Menschen zu erkennen und zu verhindern. Für den Bereich der Pflanzenschutzmittel-Toxikologie beinhaltet diese Aufgabe der präventiven Gefährdungsminimierung, auf der Grundlage der umfangreichen tierexperimentellen Daten und der eventuell vorliegenden Angaben zur Wirkung beim Menschen Expositionsgrenzwerte abzuleiten, unterhalb derer eine Gesundheitsgefährdung mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist durch § 15 des Pflanzenschutzgesetzes mit der Bewertung der potentiellen Auswirkungen von Pflanzenschutzmitteln auf die Gesundheit von Mensch und Tier beauftragt. Voraussetzung für die Zulassung eines Pflanzenschutzmittels ist unter anderem, dass das Produkt *"nach dem Stande der wissenschaftlichen Erkenntnisse und der Technik bei bestimmungsgemäßer und sachgerechter Anwendung oder als Folge einer solchen Anwendung ... keine schädlichen Auswirkungen auf die Gesundheit von Mensch und Tier und auf das Grundwasser hat"*. Grundlage für die gesundheitliche Bewertung der Pflanzenschutzmittel sowie der in ihnen enthaltenen Wirkstoffe und Beistoffe sind insbesondere die vom Antragsteller in eigener Verantwortung erarbeiteten toxikologischen Untersuchungen; gegebenenfalls werden auch zusätzliche Erkenntnisse aus veröffentlichten toxikologischen Studien berücksichtigt.

Die Bewertung des von Pflanzenschutzmitteln ausgehenden gesundheitlichen Risikos erfolgt nach den gleichen Prinzipien, die auch für andere chemische Stoffe oder Produkte angewendet werden. Grundlage für die Risikobewertung sind zum einen die in den toxikologischen Prüfungen ermittelten Eigenschaften (d.h. die schädlichen Wirkungen) eines Stoffes, zum anderen die Höhe und Dauer einer gegebenen oder anzunehmenden Exposition.

Datenanforderungen zu toxikologischen Untersuchungen

Die Unterlagen, die den Behörden für die Zulassung eines Pflanzenschutzmittels vorzulegen sind, wurden mit der "Richtlinie des Rates vom 15. Juli 1991 über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln (91/414/EWG)" erstmals EG-einheitlich festgelegt. Für chemische Pflanzenschutzmittel sind die erforderlichen toxikologischen Untersuchungen des Wirkstoffs in Anhang II Teil A Nummer 5 der Richtlinie (Tabelle 1) und die toxikologischen Untersuchungen mit dem Pflanzenschutzmittel in Anhang III Teil A Nummer 7 der Richtlinie (Tabelle 2) spezifiziert. Die Anforderungen an die toxikologischen Daten wurden letztmalig mit der Richtlinie 94/79/EG der Kommission vom 21. Dezember 1994 aktualisiert. Um die Datenanforderungen an den aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik anzupassen, erfolgt derzeit eine Überarbeitung der Anhänge II und III der Richtlinie 91/414/EWG.

Die vorgelegten Untersuchungen müssen in aller Regel internationalen Standards hinsichtlich der Guten Laborpraxis (GLP) sowie der Prüfmethode (z.B. OECD Guidelines) genügen. Sämtliche geforderten Prüfnachweise sind als vollständige Versuchsberichte (d.h. inklusive aller Einzeldaten) einzureichen. Darüber hinaus sind die Antragsteller verpflichtet, auch durch Dritte erarbeitete und veröffentlichte toxikologische Untersuchungen mit relevanten Erkenntnissen vorzulegen. Diese Informationen gehen in die Bewertung ein, wenn die verwendeten Testmethoden geeignet und die Testbedingungen und Ergebnisse ausreichend dokumentiert sind.

Gemäß Richtlinie 91/414/EWG müssen die vorgelegten Angaben hinreichend sein, um eine Bewertung des Risikos für den Anwender des betreffenden Pflanzenschutzmittels sowie des Risikos für den Verbraucher durch Rückstände in Nahrung und Wasser zu ermöglichen. Das bedeutet vor allem, dass die Angaben ausreichen müssen, um den Wirkstoff hinsichtlich der potentiellen Gesundheitsgefahren bewerten und Expositionsgrenzwerte (wie ADI und ARfD) ableiten zu können.

Die in Tabelle 1 aufgeführten toxikologischen Prüfungen sind grundsätzlich mit den technischen Wirkstoffen entsprechend der Spezifikation für die Herstellung der zuzulassenden Zubereitung durchzuführen. Da sich Verunreinigungen auf das toxikologische Verhalten auswirken können, muss für jede vorgelegte Studie eine genaue Beschreibung (Spezifikation) des verwendeten Materials vorgelegt werden.

Tab. 1: Anforderungen an die toxikologischen Untersuchungen zum Wirkstoff (Richtlinie 91/414/EWG, Anhang II)

Nr.	Art der Prüfung
5.1	<i>Toxikokinetik (Untersuchungen von Absorption, Verteilung, Ausscheidung und Metabolismus bei Säugetieren)</i>
5.2	<i>Akute Toxizität</i>
5.2.1 - 5.2.3	Akute orale Toxizität, akute dermale Toxizität, akute inhalatorische Toxizität
5.2.4 - 5.2.6	Hautreizung, Augenreizung, Hautsensibilisierung
5.3	<i>Kurzzeittoxizität</i>
5.3.1	Orale Studie über 28 Tage (Ratte, Hund, Maus; nicht obligatorisch)
5.3.2	Orale Studie über 90 Tage (Ratte und Hund; zusätzlich 12monatige Toxizitätsstudie am Hund, wenn diese Spezies deutlich empfindlicher ist)
5.3.3	Andere Expositionswege (dermal, inhalatorisch)
5.4	<i>Gentoxizität</i>
5.4.1	<i>In-vitro</i> -Untersuchungen (bakterielle Prüfung auf Genmutation, Chromosomenaberrationstest mit Säugerzellen, Genmutationstest mit Säugerzellen)
5.4.2	<i>In-vivo</i> -Untersuchungen mit somatischen Zellen (Mikronukleustest bzw. Metaphasenanalyse in Knochenmarkzellen oder UDS-Test)
5.4.3	<i>In-vivo</i> -Untersuchungen mit Keimzellen (wenn 5.4.2 positiv ausfällt)
5.5	<i>Langzeittoxizität und Kanzerogenität (Langzeittoxizitäts- und Kanzerogenitätsprüfung an der Ratte; Kanzerogenitätsprüfung an der Maus)</i>
5.6	<i>Reproduktionstoxizität</i>
5.6.1	Mehrgenerationenuntersuchungen (Ratte)
5.6.2	Prüfung auf Entwicklungstoxizität (Ratte und Kaninchen)
5.7	<i>Verzögerte Neurotoxizität</i>
5.8	<i>Andere toxikologische Prüfungen</i>
5.8.1	Toxikologische Prüfungen mit Metaboliten
5.8.2	Zusätzliche Wirkstoffprüfungen (z.B. neurotoxisches/immuntoxisches Potential)
5.9	<i>Medizinische Daten</i>
5.9.1	Ärztliche Überwachung des Betriebspersonals
5.9.2	Direkte Beobachtungen, z.B. klinische Fälle und unfallbedingte Vergiftungen
5.9.3	Beobachtungen zur Exposition der Bevölkerung im allgemeinen und gegebenenfalls Informationen aus epidemiologischen Prüfungen
5.9.4	Vergiftungsdiagnose (Bestimmung des Wirkstoffs und der Metaboliten), spezifische Vergiftungssymptome, klinische Prüfungen
5.9.5	Vorgeschlagene Behandlung: Erste Hilfe, Gegengifte, ärztliche Behandlung
5.9.6	Zu erwartende Vergiftungserscheinungen
5.10	<i>Zusammenfassung der Toxizität bei Säugetieren; generelle Bewertung</i>

Tab. 2: Anforderungen an die toxikologischen Untersuchungen zum Pflanzenschutzmittel (Richtlinie 91/414/EWG, Anhang III)

Nr.	Art der Prüfung
7.1	<i>Akute Toxizität</i>
7.1.1 - 7.1.3	Akute orale Toxizität, akute dermale Toxizität, akute inhalatorische Toxizität
7.1.4 - 7.1.6	Hautreizung, Augenreizung, Hautsensibilisierung
7.1.7	Ergänzende Prüfungen für Kombinationen von Pflanzenschutzmitteln
7.2	<i>Expositionsdaten</i>
7.2.1	Anwenderexposition
7.2.1.1	Abschätzung der Anwenderexposition
7.2.1.2	Messung der Anwenderexposition (unter Umständen)
7.2.2	Exposition umstehender Personen
7.2.3	Exposition des Betriebspersonals
7.2.3.1	Abschätzung der Exposition des Betriebspersonals
7.2.3.2	Messung der Exposition des Betriebspersonals (unter Umständen)
7.3	<i>Hautabsorption (dermaler In-vivo-Absorptionstest an der Ratte; vergleichende In-vitro-Absorptionsstudie an der Ratte und an menschlichem Hautgewebe)</i>
7.4	<i>Verfügbare toxikologische Daten zu Stoffen, die keine Wirkstoffe sind</i>

Enthalten die Rückstände (denen der Verbraucher ausgesetzt sein kann) als Ergebnis des Stoffwechsels oder eines anderen Prozesses in oder auf behandelten Pflanzen oder als Ergebnis der Verarbeitung der behandelten Erzeugnisse Substanzen, die weder Wirkstoffe sind noch als Metaboliten in Säugetieren gefunden wurden, so ist es notwendig, die Toxizität dieser Substanzen zu untersuchen, wenn die zum Wirkstoff vorliegenden Daten für eine entsprechende Bewertung nicht ausreichend sind.

Toxikologische Prüfmethode und ihre Bedeutung für die Risikobewertung

Die Toxikologie ist mit einer Batterie weitgehend standardisierter Prüfmethode ausgestattet, die routinemäßig am Versuchstier, an Zell- und Gewebekulturen und an Mikroorganismen angewandt werden. Die heutigen Prüfmethode sind auf die Erkenntnis zurückzuführen, dass viele anatomische, physiologische, biochemische und genetische Grundphänomene bei Säugetieren identisch oder mindestens sehr ähnlich sind. Deshalb können die prinzipiellen Reaktionsweisen und die Wirkungsmechanismen, die beim Tier festgestellt werden, in aller Regel auch beim Menschen als gleichartig angenommen werden. Es ist jedoch ebenfalls hinrei-

chend bekannt, dass es Ausnahmen von dieser Regel gibt und auch relevante Unterschiede zwischen nahe verwandten Spezies bestehen können.

Am Anfang der toxikologischen Untersuchungen mit Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffen stehen häufig die Prüfungen zur **Toxikokinetik**, die Daten für eine Bewertung der Absorption, der Verteilung im Gewebe, des Stoffwechselverlaufs und der Ausscheidung nach oraler Aufnahme der Prüfsubstanz liefern. Dabei sind auch die Auswirkungen unterschiedlicher Dosierungen sowie der einmaligen und der mehrfachen Substanzverabreichung auf diese Parameter zu untersuchen. Die toxikokinetischen Daten können nützliche Hinweise für die Planung und Auswertung der nachfolgenden Toxizitätsprüfungen geben. Des Weiteren können Informationen über toxikokinetische Unterschiede zwischen den Arten von entscheidender Bedeutung für die Übertragung der Tierversuchsdaten auf den Menschen sein.

Die Prüfungen zur **akuten Toxizität** sind besonders wichtig für die Beurteilung der Gefährdung bei einmaliger, meist akzidenteller und oft hoch dosierter Exposition, z.B. bei Unfällen. Die Studien liefern Informationen über die Wirkstärke des Stoffs, den zeitlichen Verlauf und die Besonderheiten der Vergiftung (klinische Symptome, pathologische Befunde) sowie die Gefährlichkeit bei den verschiedenen Expositionswegen (oral, dermal, inhalatorisch). Außerdem können die Untersuchungen für die Festlegung der Dosierungen in den längerfristigen Studien hilfreich sein und Hinweise auf den Mechanismus der toxischen Wirkung und auf mögliche Zielorgane bei wiederholter Exposition geben.

Die Prüfungen zur **Kurzzeittoxizität** geben Aufschluss über die Wirkstoffmenge, die bei wiederholter Verabreichung (in der Regel über 28 Tage und/oder über 90 Tage) ohne toxische Wirkung toleriert werden kann. Kurzzeitversuche lassen insbesondere mögliche kumulative Wirkungen einer Substanz und die Gefährdung von Personen erkennen, die wirkstoffhaltige Zubereitungen anwenden. Die Untersuchungen sollen ausreichende Informationen über den Zusammenhang zwischen Dosis und Schädigung, die Zielorgane, die Zeitabhängigkeit toxischer Effekte und häufig auch deren Reversibilität nach Absetzen der Verabreichung liefern. Darüber hinaus sollen die Kurzzeitversuche Informationen über die Gefährlichkeit bei den verschiedenen Expositionswegen (oral, dermal, inhalatorisch) und Hinweise auf mögliche Zielorgane und die zu prüfenden Dosierungen in den chronischen Toxizitätsstudien liefern.

Die Prüfungen zur **Gentoxizität** liefern Informationen über die möglichen erbgutverändernden Eigenschaften einer Substanz unter *In-vitro*-Bedingungen in Bakte-

rien und Säugerzellen sowie unter *In-vivo*-Bedingungen im Säugetier. Gentoxische Stoffe können zu einer dauerhaften Veränderung des Erbmaterials (Mutation) führen, die sich in einer Veränderung der phänotypischen Eigenschaften des Organismus niederschlägt. Die Auslösung gentoxischer Effekte in somatischen Zellen wird in der Regel auch als Warnhinweis auf eine mögliche krebserzeugende Wirkung angesehen. Darüber hinaus können Veränderungen des Erbmaterials in den Keimzellen der Fortpflanzungsorgane auf die Nachkommen übergehen und zu genetisch bedingten Erkrankungen oder Fehlbildungen in den Folgegenerationen führen.

Die Prüfungen zur **chronischen Toxizität und Kanzerogenität** liefern Informationen über die Auswirkungen einer langfristigen bzw. lebenslangen Exposition, insbesondere um mögliche Gefahren durch krebserzeugende Substanzen zu ermitteln. Die Prüfung der Kanzerogenität erfolgt fast immer an zwei Tierarten (Ratte, Maus), dabei werden mindestens 50 männliche und 50 weibliche Tiere in drei Dosisgruppen und einer Kontrollgruppe eingesetzt und über die normale Lebensdauer (mindestens 24 Monate bei Ratten bzw. 18 Monate bei Mäusen) behandelt. Für Substanzen mit krebserzeugenden Eigenschaften ist es grundsätzlich erforderlich, den Mechanismus sowie bei nicht-gentoxischen Kanzerogenen auch die Wirkungsschwelle für die Tumorauslösung zu ermitteln. Im Unterschied dazu besteht für Kanzerogene mit gentoxischer Wirkung die Ansicht, dass es für solche Stoffe theoretisch keine Wirkungsschwelle gibt und auch kleinste Dosen eine irreversible Wirkung haben können. Da Langzeitstudien mit einer vergleichsweise hohen Anzahl von Tieren und einem umfassenden Spektrum an Endpunkten (klinische, klinisch-chemische sowie pathologische Untersuchungen) durchgeführt werden, sind diese Versuche häufig Grundlage für die Ableitung des Grenzwertes für die Langzeitexposition (ADI, siehe unten).

Die Prüfungen zur **Reproduktionstoxizität** (Mehrgenerationsversuche) liefern Informationen über eine mögliche Beeinträchtigung der männlichen und weiblichen Fortpflanzungsfähigkeit (Fruchtbarkeit) sowie der Entwicklung der Nachkommenschaft in zwei aufeinander folgenden Generationen. Als Anhaltspunkte für eine Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit werden nachteilige Auswirkungen auf die Libido, das Sexualverhalten, alle Aspekte der Spermatogenese oder Oogenese, auf den Hormonhaushalt oder auf physiologische Reaktionen, die im Zusammenhang mit der Befruchtungsfähigkeit, der Befruchtung selbst oder der Entwicklung der befruchteten Eizelle bis zur Einnistung im Uterus stehen, berücksichtigt. Störungen der Entwicklung schließen alle schädlichen Effekte auf

die Nachkommen ein, die während der Schwangerschaft verursacht werden und sich prä- oder postnatal manifestieren. Da nur in diesen Studien auch neugeborene bzw. sehr junge Tiere sowie trächtige bzw. laktierende Tiere exponiert werden, sind insbesondere Anzeichen für eine mögliche höhere Empfindlichkeit dieser Sub-Populationen zu beachten. Für Stoffe mit reproduktionstoxischen Eigenschaften ist es erforderlich, den Wirkungsmechanismus und die Schwellendosis für die Auslösung der Effekte zu ermitteln.

Die Prüfungen zur **Entwicklungstoxizität** liefern Informationen über mögliche Auswirkungen einer Exposition während der Schwangerschaft auf die Embryonal- und Fötalentwicklung. Die Prüfungen werden generell an zwei Tierarten (Ratte, Kaninchen) durchgeführt; die Exposition soll den aktuellen Prüfrichtlinien zufolge nicht mehr nur während der Phase der Organogenese, sondern von der Implantation bis zum Tag vor der Geburt erfolgen. Zu den entwicklungs- oder fruchtschädigenden Wirkungen gehören embryo- oder fetotoxische Effekte wie geringeres Körpergewicht, Wachstums- und Entwicklungsstörungen und Organschäden, ferner letale Effekte und Aborte, Missbildungen (Teratogenität), funktionelle Schädigungen und die Beeinträchtigung der postnatalen geistigen und physischen Entwicklung bis zum Abschluss der pubertären Entwicklung. Für Stoffe mit entwicklungsschädigenden Eigenschaften ist es erforderlich, den Wirkungsmechanismus und die Schwellendosis für die Auslösung der Effekte zu ermitteln. Da bestimmte embryo- oder fetotoxische Wirkungen auch durch indirekte oder unspezifische Faktoren (z.B. allgemeine Toxizität) ausgelöst werden können, ist es notwendig, dem Einfluss der maternalen Toxizität auf die Fruchtentwicklung besondere Beachtung zu schenken.

Die Prüfungen zur **Neurotoxizität** liefern Informationen, ob eine akute oder wiederholte Exposition spezifische Wirkungen auf das zentrale oder periphere Nervensystem hat. Derartige Studien an Ratten sind grundsätzlich vorzulegen, wenn es aus den vorgenannten routinemäßigen toxikologischen Prüfungen Hinweise auf neurotoxische Wirkungen gibt. In den Prüfungen werden verhaltenstoxikologische Testbatterien zur Erfassung von sensorischen, motorischen und kognitiven Störungen eingesetzt, die durch neuropathologische und in speziellen Fällen auch durch biochemische und elektrophysiologische Untersuchungen ergänzt werden. In besonderen Fällen kann es erforderlich sein, die Auswirkungen auf die Entwicklung des Nervensystems (developmental neurotoxicity) zu prüfen, beispielsweise wenn Hinweise auf eine besondere Empfindlichkeit von Jungtieren gegenüber neurotoxischen Stoffen vorliegen. Darüber hinaus sind für bestimmte

Substanzen (wie Organophosphate oder Stoffe mit ähnlicher oder verwandter Struktur) auch Untersuchungen auf verzögerte Neurotoxizität vorzulegen, die an Hühnern nach akuter oder wiederholter Exposition durchzuführen sind.

Spezielle toxikologische Prüfungen sind keine routinemäßigen Untersuchungen, sondern von Fall zu Fall erforderliche Studien, beispielsweise zur Bestimmung der Toxizität von Metaboliten, zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus (insbesondere bei kanzerogenen, gentoxischen oder reproduktionstoxischen Stoffen) oder des immuntoxischen Potentials. Das Versuchsdesign ist je nach Fragestellung verschieden und kann akute oder wiederholte Expositionen, unterschiedliche Dosierungen sowie mehrere Zeitpunkte für Zwischenuntersuchungen einschließen, um mögliche temporäre Wirkungen zu erfassen. Das Ergebnis kann von großer Bedeutung für die Bewertung der Effekte in den routinemäßigen Studien sein und gegebenenfalls die Höhe des Sicherheitsfaktors für die Ableitung von Expositionsgrenzwerten beeinflussen.

Als **medizinische Daten** werden Angaben zur Auswirkung der Exposition beim Menschen bezeichnet. Solche Daten können aufgrund zufälliger Exposition (Unfälle), durch beruflich bedingte Exposition (im Rahmen der arbeitsmedizinischen Überwachung) und im Ausnahmefall auch durch die geplante Exposition von freiwilligen Versuchspersonen gewonnen werden. Studien an Freiwilligen sind häufig für Stoffe verfügbar, deren toxische Wirkungen gut bekannt und reversibel sowie durch nicht-invasive Methoden oder Blutentnahmen leicht zu überwachen sind (z.B. Cholinesterase-Hemmung durch Organophosphate und Carbamate). Da durch Humanstudien die mit der Übertragung tierexperimenteller Befunde auf den Menschen verbundene Unsicherheit entfällt, können derartige Untersuchungen aus wissenschaftlicher Sicht grundsätzlich für die Ableitung von Grenzwerten geeignet sein. Voraussetzung dafür ist jedoch, dass die Studien den ethischen und rechtlichen Anforderungen sowie den anerkannten wissenschaftlichen Standards genügen. Eine Expertengruppe der Welternährungsorganisation (FAO) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat Grundsätze für die Verwendung von Studien mit Pflanzenschutzmitteln an Freiwilligen formuliert (FAO/WHO, 1998), die sich eng an den Prinzipien der "Deklaration von Helsinki" der World Medical Association (1997) orientieren. Die hier erklärten Prinzipien sind auch für das BfR als zuständiger Bewertungsbehörde für Pflanzenschutzmittel maßgebend. In der EU findet derzeit eine Grundsatzdiskussion über die Verwendung von Humanstudien bei der Risikobewertung von Pflanzenschutzmitteln statt, deren Ergebnis und Folgen noch nicht absehbar sind.

Risikobewertung

Aufgabe der Risikobewertung ist es, das Eintreten gesundheitsschädlicher Wirkungen bei einer definierten Exposition zu charakterisieren und zu quantifizieren. Grundlage dafür sind zum einen die in den toxikologischen Prüfungen ermittelten schädlichen Wirkungen eines Stoffes, zum anderen die Höhe und Dauer einer gegebenen oder anzunehmenden Exposition. Der Prozess der Risikobewertung kann in 4 Schritte unterteilt werden und umfasst (1) die Identifizierung und Charakterisierung der schädlichen Wirkungen, (2) die Charakterisierung der Dosis-Wirkungsbeziehungen, (3) die Expositionsabschätzung und (4) die Charakterisierung und Quantifizierung des Risikos.

Für die **Identifizierung und Charakterisierung der schädlichen Wirkungen** eines Stoffes sind die Ergebnisse von Tierversuchen unentbehrlich. Die in den jeweiligen Tests zu untersuchenden Endpunkte sind in international abgestimmten Richtlinien (z.B. OECD Guidelines) festgelegt und schließen eine Vielzahl von klinischen, laborchemischen, histologischen und teilweise auch funktionellen Untersuchungen ein. Die Gesamtheit der Daten aus diesen umfangreichen Prüfungen ergibt in der Regel ein zutreffendes Bild des toxischen Potentials und Profils eines Wirkstoffes. Es ist aber nicht außer Acht zu lassen, dass die eigentlichen Ursachen der beobachteten Wirkungen häufig unerkannt bleiben, da die Aufklärung des Wirkungsmechanismus nicht zu den Standarduntersuchungen gehört und nur für bestimmte schwerwiegende Effekte verbindlich gefordert wird.

In Hinsicht auf die Qualität der in den experimentellen Studien beobachteten Wirkungen ist zwischen physiologischen Veränderungen, die im Rahmen der Anpassungsfähigkeit eines normalen Organismus liegen und als unschädlich für die Gesundheit anzusehen sind, und zwischen toxischen, d.h. gesundheitsschädlichen Veränderungen zu unterscheiden. Die toxischen Wirkungen können reversibel sein, d.h. die schädlichen Veränderungen werden nach Beendigung der Exposition wieder vollständig beseitigt, oder die Effekte sind irreversibel, d.h. die Exposition hat zu einem bleibenden Schaden geführt. Ob die in den toxikologischen Prüfungen beobachteten Effekte reversibel sind oder nicht, hängt von der Art der Effekte, aber auch von der Dosis und der Expositionsdauer ab.

Je nach Stoff (und Dosierung) kann die schädliche Wirkung vorzugsweise bestimmte Organe (Zielorgane) und deren Morphologie und/oder Funktion betreffen, oder sie kann unspezifisch, d.h. ohne spezifische Organotropie sein. Bei vielen Wirkstoffen weisen die verschiedenen Spezies oft identische Zielorgane, aber deutliche Unterschiede in der Sensitivität auf. Die schädliche Wirkung kann

hauptsächlich eine abgegrenzte Körperregion betreffen (lokaler Effekt), z.B. bei ätzenden oder reizenden Prüfsubstanzen, oder sie kann zu Veränderungen mehrerer Organe oder des Allgemeinzustandes führen (systemischer Effekt).

Die **Dosis-Wirkungsbeziehungen** beschreiben die quantitativen Beziehungen zwischen der Höhe der Exposition und dem Ausmaß bzw. der Häufigkeit des Auftretens einer toxischen Wirkung. Es wird heute als allgemein richtig akzeptiert, dass praktisch jede pharmakologische oder toxikologische Wirkung dosisabhängig verläuft und mit einer Erhöhung der Dosis die Intensität und das Ausmaß der Wirkung bzw. die Häufigkeit eines Effekts zunehmen. Bei sehr hoher Dosierung und insbesondere bei langfristiger Exposition kann jedoch die Primärwirkung als auch eine Dosis-Wirkungsbeziehung oft schwer oder nicht mehr zu erkennen sein, weil viele Sekundärwirkungen einschließlich kompensatorischer Mechanismen durch eine Überlastung "normaler" Stoffwechselwege ausgelöst werden können.

Um die Dosis-Wirkungsbeziehungen in den toxikologischen Untersuchungen mit einem vertretbaren Aufwand an Versuchstieren abschätzen zu können, soll der zu prüfende Dosisbereich so gewählt werden, dass die höchste Dosis eindeutige toxische Effekte und die niedrigste Dosis keine schädlichen Wirkungen auslöst. Neben einer unbehandelten Kontrollgruppe sind mindestens drei Dosisgruppen über unterschiedlich lange Expositionszeiten zu prüfen, weil so Dosis-Wirkungs-Zeit-Beziehungen besser ermittelt werden können. Um mögliche Unterschiede zwischen den Spezies zu erkennen, werden die toxikologischen Prüfungen normalerweise an mehreren Tierarten durchgeführt.

Für die meisten pharmakologischen und toxikologischen Wirkungen ergibt sich ein sigmoider Kurvenverlauf, wenn die Wirkungsstärke gegen die Dosis aufgetragen wird. Die höchste Dosierung eines Stoffes, bei der in einem Experiment keine statistisch signifikante Veränderung einer definierten Messgröße gegenüber der Kontrollgruppe feststellbar ist, wird als "Dosis ohne erkennbare schädliche Wirkung" (**No Observed Adverse Effect Level; NOAEL**) bezeichnet. Die niedrigste Dosierung eines Stoffes, bei der eine signifikante Veränderung einer Messgröße gegenüber der Kontrollgruppe feststellbar ist, wird dementsprechend als "Niedrigste Dosis mit erkennbarer schädlicher Wirkung" (**Lowest Observed Adverse Effect Level; LOAEL**) bezeichnet. Dabei ist zu berücksichtigen, dass ein experimentell ermittelter NOAEL oder LOAEL mit mehr oder weniger großen Ungenauigkeiten behaftet sein kann, die sich aus der Anzahl der eingesetzten Versuchstiere und anderen Besonderheiten der benutzten Versuchsanordnung (z.B.

Tierart, Tierstamm, Dosiswahl, toxikologischer Endpunkt, Messmethodik) ergeben. Da im Tierversuch nur ausgeprägte und klar definierte Substanzwirkungen mit hinreichender Sicherheit nachgewiesen werden können, ist der wirkliche Verlauf der Dosis-Wirkungsbeziehung im Niedrigdosisbereich nicht messbar, sondern nur zu vermuten. Die Unsicherheit der Extrapolation zur tatsächlichen unwirksamen Dosis wird umso größer, je weiter sich die Abschätzung von den vorhandenen Messpunkten entfernt.

Die für die Risikobewertung von Pflanzenschutzmitteln erforderlichen Expositionsgrenzwerte (wie z.B. ADI und ARfD, siehe unten) werden in Deutschland und in der EU sowie von internationalen Organisationen (WHO) in aller Regel nach dem **NOAEL/Sicherheitsfaktor-Konzept** abgeleitet. Das Vorgehen beruht auf der Erfahrung, dass es für praktisch alle Stoffe einen Dosisbereich gibt, in dem biologische Wirkungen nicht mehr auftreten bzw. experimentell nicht mehr nachzuweisen sind, d.h. die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines unerwünschten Effekts ist bei sehr geringer Exposition praktisch "Null". Zur Ableitung des für den Menschen als gesundheitlich unbedenklich anzunehmenden Expositionsbereichs wird ein Sicherheitsfaktor (eigentlich "Unsicherheitsfaktor") eingesetzt, durch den üblicherweise der NOAEL für die empfindlichste Spezies und das empfindlichste Geschlecht geteilt wird. Da ein experimentell ermittelter NOAEL immer auf einer relativ kleinen Anzahl von Versuchstieren beruht und maßgeblich durch die Güte der toxikologischen Untersuchung, d.h. die Qualität und Verlässlichkeit der Einzeldaten bestimmt wird, muss der Sicherheitsfaktor zum einen all jene Unsicherheiten abdecken, die mit der Übertragung tierexperimenteller Daten auf den Menschen verbunden sind, und zum anderen die Variabilität innerhalb der menschlichen Population (einschließlich der besonders empfindlichen Personengruppen) berücksichtigen. Um eine möglichst praxisnahe Risikobewertung vornehmen zu können, sollte der für die Ableitung eines Grenzwertes verwendete NOAEL grundsätzlich aus einer Studie stammen, die dem zu erwartenden Muster der Exposition (einmalige, kurzzeitige oder lebenslange Exposition) entspricht.

Für krebserzeugende Stoffe mit gentoxischer Wirkung wird das NOAEL/Sicherheitsfaktor-Konzept nicht angewendet, da für solche Substanzen aufgrund experimenteller Untersuchungen sowie theoretischer Überlegungen zum Wirkungsmechanismus die Ansicht besteht, dass auch kleinste Dosen eine irreversible Wirkung haben. Daraus folgt, dass es für gentoxische Kanzerogene theoretisch keine Dosis (Wirkungsschwelle) gibt, unterhalb derer ein Effekt nicht erwartet werden kann. Aus diesem Grunde erhalten Pflanzenschutzmittel, die

gentoxische Kanzerogene als Wirkstoff enthalten, in Deutschland keine Zulassung. In den USA dagegen hat sich für kanzerogene Substanzen das Konzept der quantitativen Risikoabschätzung durchgesetzt, um mit Hilfe von Extrapolationsmodellen auf der Grundlage der Krebsinzidenz im Tierversuch das zusätzliche Krebsrisiko des Menschen bei Exposition gegenüber niedrigen Dosen zu errechnen. Bei einem vorhandenen Grundrisiko von etwa 1:4 für Krebs als Todesursache wird ein zusätzliches Krebsrisiko von 1:1 Million in der Regel als akzeptabel angesehen und die entsprechende Dosis, die diesem zusätzlichen Risiko entspricht, als "praktisch sichere Dosis" ("virtually safe dose") bezeichnet.

Expositionsgrenzwerte (ADI, ARfD)

Eine zentrale Forderung der nationalen und internationalen lebensmittelrechtlichen Vorschriften ist die gesundheitliche Unbedenklichkeit der betreffenden Produkte. In Hinsicht auf Rückstände von chemischen Substanzen in Lebensmitteln kann man diesem Anspruch durch die Festsetzung von wissenschaftlich begründeten Grenzwerten oder auch von politisch motivierten Grenzwerten (Vorsorgeprinzip) gerecht werden. Für Pflanzenschutzmittel wird die gesundheitliche Unbedenklichkeit der festgesetzten Rückstands-Höchstmengen in Lebensmitteln durch einen Vergleich der zu erwartenden Verbraucherexposition mit einem toxikologisch begründeten Expositionsgrenzwert (ADI, ARfD) überprüft.

Das ursprüngliche Konzept der Risikobewertung von Rückständen und Zusatzstoffen in Lebensmitteln basiert auf dem empirischen Ansatz, dass die höchste Dosis ohne Wirkung (NOEL) im Tierversuch, geteilt durch einen Faktor von 100, als "sichere Dosis" ("safe level") für den Menschen angesehen werden kann (FAO/WHO, 1958). Der Faktor von 100 soll alle Unsicherheiten abdecken, die sich aus den Unterschieden zwischen den Spezies und innerhalb einer Spezies sowie aus eventuellen Kombinationswirkungen ergeben können. Das Joint Meeting on Pesticide Residues (JMPR) übernahm diesen empirischen Ansatz im wesentlichen für die als "**Acceptable Daily Intake**" (ADI) definierte Dosis, die der Verbraucher unter Berücksichtigung aller vorhandenen Kenntnisse täglich und lebenslang ohne erkennbares Risiko für die Gesundheit aufnehmen kann (FAO/WHO, 1962): *"Acceptable daily intake: The average daily dosage of a chemical which, during an entire lifetime, appears to be without appreciable risk on the basis of all the facts known at the time."*

Für Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffe, die eine hohe akute Toxizität aufweisen und schon bei einmaliger oder kurzzeitiger Aufnahme toxische Wirkungen auslösen

können, ist der aus längerfristigen Studien abgeleitete ADI nicht in jedem Fall auch zur Bewertung einer akuten Gefährdung durch Rückstände in der Nahrung geeignet. Um das mögliche Gesundheitsrisiko des Verbrauchers für dieses spezifische Expositionsszenario adäquat beurteilen zu können, wurde deshalb Mitte der 1990er Jahre neben dem ADI ein weiterer Expositionsgrenzwert eingeführt, die sogenannte "**Acute Reference Dose**" (**ARfD**). Die WHO hat die ARfD als diejenige Substanzmenge definiert, die über die Nahrung innerhalb eines Tages oder mit einer Mahlzeit ohne erkennbares Gesundheitsrisiko für den Verbraucher aufgenommen werden kann (FAO/WHO, 2002): "*The acute RfD of a chemical is an estimate of the amount of a substance in food and/or drinking-water, normally expressed on a body-weight basis, that can be ingested in a period of 24 hours or less without appreciable health risk to the consumer on the basis of all the known facts at the time of evaluation.*"

Für die Ableitung von ADI und ARfD wird traditionell zumeist ein **Sicherheitsfaktor von 100** verwendet, der auf einen empirischen Ansatz zurückgeht, aber in den letzten Jahren durch umfangreiche pharmakologische und toxikologische Daten auch wissenschaftlich begründet wurde. Heutzutage wird der Faktor 100 üblicherweise als Produkt zweier Teilfaktoren von jeweils 10 gesehen, die für Unterschiede in der Empfindlichkeit zwischen Mensch und Tier (Interspezies-Variabilität) sowie für individuelle Unterschiede in der menschlichen Bevölkerung (Intraspezies-Variabilität) eingesetzt werden. Für eine darüber hinausgehende Differenzierung der Risikobewertung wurde vorgeschlagen, den Interspezies-Faktor in einen Faktor von 4 für toxikokinetische Unterschiede und einen Faktor von 2,5 für toxikodynamische Unterschiede aufzuteilen, während sich der Intraspezies-Faktor aus zwei gleichen Faktoren von jeweils 3,2 für die toxikokinetischen und toxikodynamischen Unterschiede ergibt (Renwick, 1993; WHO, 1994).

In Einzelfällen kann der für die Ableitung eines Grenzwertes verwendete Sicherheitsfaktor auch größer oder kleiner als 100 sein (Tabelle 3 und 4). Generell gilt, dass der Standardfaktor von 100 mit einem zusätzlichen Teilfaktor (von 2 bis 10) multipliziert werden muss, wenn die Datenbasis unzureichend beziehungsweise ihre Aussagekraft über die toxikologischen Eigenschaften eines Stoffes beschränkt ist. Als Beispiele dafür sind Abweichungen von den Anforderungen der Prüfrichtlinien in Bezug auf die Gruppengröße oder die zu untersuchenden Endpunkte zu nennen, oder der fehlende experimentelle Nachweis eines NOAEL, so dass ein LOAEL als Basis für die Ableitung des Grenzwertes verwendet werden muss. Ebenso kann ein zusätzlicher Teilfaktor (von 2 bis 10) für Wirkstoffe mit

kanzerogenen, mutagenen oder teratogenen Eigenschaften begründet sein.

Wenn zu einem Wirkstoff sehr umfassende toxikologische Informationen vorliegen und dadurch die Unsicherheit bei der Extrapolation in den für den Menschen "sicheren" Dosisbereich deutlich kleiner ist als üblich, dann kann eine Verringerung des Standardfaktors von 100 gerechtfertigt sein. Von der WHO wurde und wird diese Möglichkeit wiederholt für Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffe genutzt, für die toxikologische Daten (einschließlich eines NOAEL) aus Studien am Menschen vorliegen, die als Basis zur Ableitung von Grenzwerten akzeptabel sind. Es ist aus wissenschaftlicher Sicht naheliegend, dass der zur Grenzwert-Ableitung verwendete Sicherheitsfaktor in diesen Fällen um den Faktor für die Interspezies-Variabilität reduziert werden kann, da die Extrapolation vom Tier auf den Menschen entfällt.

Tab. 3: Sicherheitsfaktoren (SF) und ADI-Werte (WHO, 2003)

Wirkstoff	ADI	Jahr	SF	Studie	Bemerkungen
Methomyl	0,02	2001	5	Human/akut	C _{max} -abhängiger Effekt
Chlorpyrifos	0,01	1999	10	Human/9 Tage	
Mevinphos	0,0008	1996	20	Human/30 Tage	Gruppengröße (n=5)
Abamectin	0,002	1997	50	Ratte/Multigen.	Überempfindlichkeit
Azinphos-methyl	0,005	1991	100	Ratte/Multigen.	
Dicloran	0,01	1998	200	Hund/2 Jahre	Tumoren; Entwickl.tox.
Chlorpropham	0,03	2000	300	Ratte/90 Tage	Met-Hb-Bildung
Dimethoate	0,002	1996	500	Ratte/Multigen.	Reproduktionstox.
Ziram	0,003	1996	1000	Ratte/2 Jahre	LOAEL (chron. Tox.)
Carbaryl	0,008	2001	2000	Maus/Kanzerogen.	LOAEL (Tumoren)

Des weiteren hat die WHO in Einzelfällen, vor allem bei Cholinesterase-hemmenden Wirkstoffen wie Carbamaten und Organophosphaten, den Faktor für die toxikokinetischen Unterschiede um das 2-fache reduziert, wenn Anhaltspunkte für reversible Stoffwirkungen vorliegen, die eher von der maximalen Konzentration (C_{max}) im Blut bzw. im Zielorgan als von der bioverfügbaren Menge eines Stoffes abhängen (FAO/WHO, 2000; Renwick, 2000).

Von der Konzeption her sind die Expositionsgrenzwerte ADI und ARfD unabhängig vom Lebensalter, d.h. gleichermaßen für Erwachsene wie auch für Kinder (einschließlich Kleinkinder und Säuglinge) anzuwenden, sofern sie auf der Grundlage einer vollständigen Datenbasis abgeleitet wurden und die unterschied-

liche Empfindlichkeit innerhalb einer Spezies (inter-individuelle Variabilität) durch einen Faktor von 10 abgedeckt wird (WHO, 1990 und 1994). Grundsätzlich ist festzustellen, dass die quantitativen Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen in der Regel kleiner als ein Faktor von 10 sind, im Einzelfall kann die Sensitivität des noch nicht vollständig entwickelten Organismus jedoch auch um mehr als das 10fache höher sein (Calabrese, 1986; Dorne et al., 2002).

Tab. 4: Sicherheitsfaktoren (SF) und ARfD-Werte (WHO, 2003)

Wirkstoff	ARfD	Jahr	SF	Studie	Bemerkungen
Methomyl	0,02	2001	5	Human/akut	C _{max} -abhäng. Effekt
Chlorpyrifos	0,1	1999	10	Human/akut	
Mevinphos	0,003	1996	10	Human/28 Tage	
Carbaryl	0,2	2001	25	Hund/5 Wochen	C _{max} -abhäng. Effekt
Thiodicarb	0,04	2000	25	Ratte/Entwickl.tox.	C _{max} -abhäng. Effekt
Chlormequat	0,05	1999	100	Hund/1 Jahr	Akute Symptome
Dinocap *	0,03	2000	100	Maus/78 Wochen	
Chlorpropham	0,03	2000	300	Ratte/90 Tage	Met-Hb-Bildung
Dinocap **	0,008	1998	500	Maus/Entwickl.tox.	Teratogen
Dimethipin	0,02	1999	1000	Kanin./Entwickl.tox.	Teratogen

* ARfD-GP (ARfD für "Allgemeinbevölkerung"); ** ARfD-F (ARfD für Frauen, 13-50 Jahre)

Da es nicht möglich ist, eine generelle Aussage über die altersbedingten Unterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber Pflanzenschutzmitteln zu treffen, muss für jeden Wirkstoff individuell geprüft werden, ob ein zusätzlicher bzw. höherer Sicherheitsfaktor erforderlich ist (WHO, 1994). Zwischen Kindern und Erwachsenen bestehen darüber hinaus qualitative Unterschiede, so dass sich internationale Gremien und die EG Kommission veranlasst sahen, Prinzipien für die gesundheitliche Bewertung von Chemikalien zu erarbeiten, die den Besonderheiten von Säuglingen und Kleinkindern gerecht werden sollen (WHO, 1986). In den USA haben entsprechende Diskussionen zu einer grundlegenden Änderung der Zulassungspraxis für Pflanzenschutzmittel geführt. Die Empfehlung des National Research Council (1993), nicht nur bei Hinweisen auf Embryo- bzw. Fetotoxizität, sondern auch bei Hinweisen auf postnatale Entwicklungsstörungen und bei lückenhaften Daten zur Toxizität für Kinder einen zusätzlichen Faktor von bis zu 10 bei der Ableitung der Expositionsgrenzwerte zu verwenden, wurde in den gesetzlichen Bestimmungen des Food Quality Protection Act (FQPA) von 1996 berücksichtigt.

Expositions-Abschätzung

Die Abschätzung der Verbraucher-Exposition soll an dieser Stelle nicht in Einzelheiten erläutert werden, da der Beitrag von Banasiak und Hohgardt ("Verfahren zur Risikobewertung von Pflanzenschutzmittel-Rückständen in der Nahrung") eine ausführliche Darstellung dieser Thematik enthält.

Bei der Abschätzung der Verbraucher-Exposition ist generell darauf zu achten, dass die Annahmen in Hinsicht auf die Verzehrsmengen und -gewohnheiten die spezifische Situation von Kindern und Erwachsenen berücksichtigen und auch den ungünstigsten Fall einbeziehen. Bezogen auf das Körpergewicht nehmen Kinder in aller Regel mit der Nahrung mehr Pflanzenschutzmittel-Rückstände als Erwachsene auf, da sie im Verhältnis zum Körpergewicht das 3- bis 4-fache verzehren. Außerdem konsumieren Säuglinge und Kleinkinder im Vergleich zu Erwachsenen ein kleineres Sortiment an Lebensmitteln, nehmen dafür jedoch, bezogen auf das Körpergewicht, größere Mengen an bestimmten Lebensmitteln (wie z.B. Milchprodukte, Äpfel/Apfelsaft, Orangensaft, Pfirsiche, Birnen, Möhren, Bananen) und an Wasser auf (Krewski et al., 1991). Für "Kinder-spezifische" Nahrungsmittel, wie z.B. Äpfel, kann die Aufnahme bis etwa 20-fach höher sein als bei Erwachsenen. Deshalb prüft das BfR bei der Festsetzung von Rückstandshöchstmengen für Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffe in Lebensmitteln stets, ob die mögliche Exposition von Kindern mit den Expositionsgrenzwerten (ADI, ARfD) verträglich ist. Die Expositionsabschätzung erfolgte nach international anerkannten und veröffentlichten Methoden (FAO/WHO, 2002) auf der Basis von deutschen Verzehrdaten für Kinder und Erwachsene sowie für die akute Exposition auf der Basis der in der EU genutzten britischen Verzehrdaten für Kinder und Erwachsene (PSD, 2001).

Charakterisierung und Quantifizierung des Risikos

Der letzte Schritt in der Risikobewertung von Pflanzenschutzmittel-Rückständen in der Nahrung ist die Charakterisierung und Quantifizierung des Risikos, die sich aus dem Vergleich zwischen dem Expositionsgrenzwert (d.h. der für den Menschen "akzeptablen" Dosis) und der gemessenen oder geschätzten Rückstands-Aufnahme durch den Verbraucher ergibt. Das Ergebnis dieser Bewertung führt normalerweise zu einer der drei folgenden Schlussfolgerungen:

(1) Schädliche Auswirkungen auf die Gesundheit können mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden, da die gemessene oder geschätzte Aufnahme den Expositionsgrenzwert nicht überschreitet.

(2) Die vorliegenden Informationen reichen für eine Bewertung nicht aus; es müssen weitere Daten (Untersuchungsergebnisse, Stellungnahmen) vorgelegt werden.

(3) Schädliche Auswirkungen auf die Gesundheit können nicht mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden, da die gemessene oder geschätzte Aufnahme den Expositionsgrenzwert überschreitet.

Im Fall (3) ist es die Aufgabe der für die Risikobewertung zuständigen Behörde (BfR), auf unabhängiger wissenschaftlicher Grundlage Handlungsoptionen für eine Verminderung des Risikos aufzuzeigen. Die Auswahl der Optionen und ihre Umsetzung in regulatorisches Handeln ist hingegen ein politischer Akt, der in den Händen der für das Risikomanagement zuständigen Behörden liegt und der auch andere legitime Fragestellungen (z.B. Verbrauchererwartungen, wirtschaftliche Überlegungen, politische Einschätzungen) berücksichtigen muss.

Risikobewertung bei Überschreitung von Rückstands-Höchstmengen

Das Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes (LMBG) enthält allgemeine Grundsätze und Bestimmungen für Lebensmittel, die den Verbraucher vor Gesundheitsschäden und Täuschungen schützen sollen. So ist es gemäß § 8 LMBG verboten, Lebensmittel für andere derart herzustellen oder zu behandeln, dass ihr Verzehr geeignet ist, die Gesundheit zu schädigen. Gemäß § 14 Abs. 1 Nr. 1 ist es verboten, Lebensmittel gewerbsmäßig in den Verkehr zu bringen, wenn in oder auf ihnen vorhandene Pflanzenschutzmittel die zulässigen Höchstmengen überschreiten. Die Ermächtigung zur Festsetzung von Höchstmengen für Pflanzenschutzmittel in oder auf Lebensmitteln ergibt sich aus § 14 Abs. 2 Nr. 1 LMBG; die entsprechenden Werte sind in der Rückstands-Höchstmengenverordnung (RHmV) aufgeführt. Die RHmV weist sowohl zahlreiche Wirkstoff-spezifische Höchstmengen für Lebensmittel pflanzlicher und tierischer Herkunft als auch für bestimmte (speziell für in Deutschland nicht zugelassene) Wirkstoffe eine allgemeine Höchstmenge von 0,01 mg/kg aus. Höchstmengen werden grundsätzlich so niedrig festgesetzt, wie es die gute fachliche Praxis im Pflanzenschutz erlaubt, keinesfalls jedoch höher, als es mit dem Schutz der Gesundheit verträglich ist (Hans und Hübner, 1992). Im Unterschied zur Wirkstoff-spezifischen Höchstmengen-Regelung der RHmV sind in anderen Verordnungen ausschließlich pauschale Höchstmengen für Pflanzenschutzmittel festgelegt, die insbesondere dem Vorsorgeprinzip Rechnung tragen und primär politisch motiviert sind. Als Beispiele dafür sind die Höchstmengen für Pflanzenschutzmittel in diätetischen Lebensmitteln für Säuglinge oder Kleinkinder ("Babynahrung"; jeweils 0,01 mg/kg

für die einzelnen Wirkstoffe) oder in Trinkwasser (jeweils 0,0001 mg/l für die einzelnen Wirkstoffe bzw. 0,0005 mg/l für die Summe der einzelnen Wirkstoffe) zu nennen.

Bei Überschreitung einer zulässigen Rückstands-Höchstmenge ist stets eine Risikobewertung erforderlich, um die notwendigen und der jeweiligen Situation angemessenen Maßnahmen zum Schutz des Verbrauchers zu veranlassen. Grundsätzlich gilt, dass Lebensmittel, deren Gehalt an Pflanzenschutzmitteln die festgesetzten Höchstmengen überschreitet, nicht verkehrsfähig sind, auch wenn ihr Verzehr nicht geeignet ist, die Gesundheit zu schädigen. Am Beispiel eines von der Lebensmittelüberwachung beanstandeten getreidehaltigen Babynahrungsproduktes, das Chlormequat-Rückstände in Höhe von 0,26 mg/kg enthält, wird jedoch deutlich, dass auch eine erhebliche, mehr als 20-fache Überschreitung der zulässigen Höchstmenge (0,01 mg/kg) nicht ohne weiteres auch als gesundheitsschädlich zu bewerten ist und beispielsweise eine Warnung der Bevölkerung vor dem Verzehr dieses Produkts zur Folge haben muss. Für den exemplarisch angeführten Fall ergibt die Expositionsabschätzung (mit einer angenommenen täglichen Verzehrsmenge von 40 g und einem Körpergewicht von 6,7 kg für ein etwa 7 Monate altes Kind) eine tägliche Chlormequat-Aufnahme von 0,00155 mg/kg Körpergewicht; dies entspricht etwa 3 % des ADI bzw. der ARfD, so dass schädliche Auswirkungen auf die Gesundheit mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden können. Eine Überschreitung von ADI bzw. ARfD (jeweils 0,05 mg/kg Körpergewicht) wäre erst bei einer Verzehrsmenge von mehr als 1,28 kg pro Tag zu erwarten!

Wenn eine Höchstmengen-Überschreitung zu einer Überschreitung der Expositionsgrenzwerte führt, können schädliche Auswirkungen auf die Gesundheit nicht mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden. Für die Charakterisierung und Quantifizierung des Risikos sind die Höhe und die Dauer der Überschreitung von ADI bzw. ARfD, aber auch die Art der in den toxikologischen Studien ermittelten Effekte, der Sicherheitsfaktor und die Steilheit der Dosis-Wirkungsbeziehung zu berücksichtigen. Bei der Bewertung der langfristigen Aufnahme von Pflanzenschutzmittel-Rückständen über die Nahrung sind bei einer kurzzeitigen und/oder geringfügigen Überschreitung des ADI in aller Regel keine nachteiligen Folgen für die Gesundheit des Verbrauchers zu erwarten, da der ADI unter der Annahme einer täglichen und lebenslangen Exposition abgeleitet wurde (WHO, 1990). Im Unterschied dazu ist - bei der Bewertung der kurzfristigen Rückstands-Aufnahme über die Nahrung - eine Überschreitung des akuten Expo-

sitionsgrenzwertes (ARfD) grundsätzlich nicht akzeptabel (FAO/WHO, 1999). Ob eine Exposition im Bereich oberhalb der ARfD geeignet ist, die Gesundheit zu schädigen und damit der Tatbestand eines Verstoßes gegen § 8 LMBG erfüllt ist, muss jedoch für jeden Einzelfall geprüft werden. Dabei ist von elementarer Bedeutung, wie groß der Abstand zwischen der Exposition und dem gesundheitsschädlichen Dosisbereich ist. Generell ist davon auszugehen, dass Wirkstoffe mit steiler Dosis-Wirkungsbeziehung, reduziertem Sicherheitsfaktor für die ARfD-Ableitung sowie geringem Abstand zwischen NOAEL und LOAEL kritischer zu beurteilen sind als Wirkstoffe, für die diese Kriterien nicht zutreffen. Theoretisch kann der toxische Bereich schon bei einer Exposition in Höhe des 8-fachen der ARfD erreicht sein, etwa wenn zwischen NOAEL und LOAEL nur ein Faktor von 1,5 besteht und ein Sicherheitsfaktor von 5 für die ARfD-Ableitung verwendet wurde. Dass akute Vergiftungen durch Rückstände von Pflanzenschutzmitteln in der Nahrung auch in der Praxis vorkommen können, zeigen die Berichte über die Folgen der illegalen Aldicarb-Anwendung bei der Produktion von Gurken (Hirsch et al., 1988) und Wassermelonen (Goldman et al., 1990). Es ist jedoch zu betonen, dass derartige Vorfälle nur beim Einsatz von sehr toxischen Wirkstoffen für nicht zugelassene Indikationen zu erwarten sind; bei sachgerechter und bestimmungsgemäßer Anwendung von Pflanzenschutzmitteln sind schädliche Auswirkungen auf die Gesundheit durch Rückstände in oder auf Lebensmitteln nach dem Stand der wissenschaftlichen Kenntnisse mit hinreichender Sicherheit auszuschließen.

Zusammenfassung

Die Bewertung von Pflanzenschutzmitteln in Hinsicht auf gesundheitliche Unbedenklichkeit für den Verbraucher erfolgt in Deutschland nach wissenschaftlich anerkannten Prinzipien, wie sie auch international Anwendung finden. Durch die Festsetzung von Rückstands-Höchstmengen, die auf der Basis einer umfassenden Risikobewertung erfolgt, wird die Vorbedingung für eine wirksame Kontrolle der Lebensmittelsicherheit geschaffen. Bei Einhaltung der festgesetzten Höchstmengen sind schädliche Auswirkungen auf die Gesundheit mit hinreichender Sicherheit auszuschließen.