



Stefan Wenzel
Niedersächsischer Minister für
Umwelt, Energie und Klimaschutz

An die
Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA)

Via Carlo Magno 1A
43126 Parma (PR)
Italien

Per E-Mail DAR_consultation@efsa.europa.eu

6. Mai 2014

Glyphosat

Öffentliche Konsultation des Bewertungsberichts (Renewal Assessment Report Glyphosate 2013)

5 Anlagen

Sehr geehrte Damen und Herren,

zum Bewertungsbericht des Pflanzenschutzmittelwirkstoffs Glyphosat der Bundesrepublik Deutschland („Renewal Assessment Report Glyphosate 2013“) gibt es – insb. zum Bereich Toxikologie - aus Niedersachsen ergänzende Informationen, die von Experten (Toxikologie, Geologie / Bodenkunde) für das Niedersächsische Umweltministerium erarbeitet wurden. Die Ergebnisse sind diesem Schreiben in Berichtsform beigefügt. Wichtige Erkenntnisse ergeben sich zu folgenden Themen:

- Glyphosatgehalte in menschlichem Urin – Aufnahmewege – Konsequenzen,
- Auswirkungen von Glyphosat in Böden und Ökosystemen,
- Dysbiose,
- Anwendungseinschränkungen
- Teratogene Wirkung

Ein zusammenfassender Text ist ergänzend beigefügt.

Ich bitte um Berücksichtigung dieser Argumente im Rahmen der öffentlichen Konsultation zum Pflanzenschutzmittelwirkstoff Glyphosat.

Mit freundlichen Grüßen

Archivstraße 2
30169 Hannover
Telefon 0511 120-3301
Fax 0511 120-3199
E-Mail stefan.wenzel@mu.niedersachsen.de

Ausführlicher Bericht über Erkenntnisse aus den Arbeiten der niedersächsischen Expertengruppe zum Thema Glyphosat

1. Anlass und Auftrag:

Fragen zum Pflanzenschutzmittel „Glyphosat“ wurden im Jahr 2013 sowohl in der Umweltministerkonferenz als auch in der Agrarministerkonferenz behandelt. Anlass sind kontroverse Aussagen über Wirkungen / Auswirkungen bei der Anwendung glyphosathaltiger Mittel in verschiedenen Publikationen, die im Rahmen der Verlängerung der Zulassung des Pflanzenschutzmittelwirkstoffes Glyphosat von Regierungsorganisationen / Nicht-Regierungsorganisationen (GO`s / NGO`s) und verschiedenen Einrichtungen / Verfassern sowie darauf aufbauend von der Presse herausgestellt wurden und die Haltung der Bewertungsstelle BfR in Frage stellen. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat auf verschiedene Publikationen reagiert und sie in mehreren Stellungnahmen kommentiert. Zu klären ist die Frage, ob die Haltung des BfR zu den Ergebnissen der o. a. Publikationen aus fachlicher niedersächsischer Sicht nachvollziehbar ist oder ob die Bundesstelle Hinweisen auf bestimmte Wirkungen von Glyphosat „nicht ausreichend“ nachgegangen ist.

Eine Reihe von Informationen über Wirkungen, die dem Einsatz von Glyphosat zugeschrieben wurden, sind in einem Vortrag der Universität Leipzig – Inst. f. Mikrobiologie – zusammengeführt und wurden im Rahmen der Frühjahres-UMK 2013 verschiedenen Teilnehmern übergeben, so auch an Herrn Minister Wenzel.

Im Spannungsfeld der Vorwürfe von NGO`s und anderen Einrichtungen zu den Auffassungen des BfR wurde im MU beschlossen, diese Fragen von einem zu bildenden ad hoc Expertenkreis untersuchen zu lassen.

Folgende Fragen sollten geklärt werden:

- Wo liegen die Risiken von Glyphosat?
- Ist die herbe Kritik an Glyphosat gerechtfertigt oder nicht?
- Werden aus den vorliegenden Erkenntnissen die richtigen Schlüsse gezogen?

Die Untersuchungen durch den Expertenkreis sollen insb. die von der Universität Leipzig in ihrem Vortrag „Glyphosat- Wirkung des Totalherbizids auf Menschen und Tiere“ zusammengestellten Aussagen und die darauf erfolgten Reaktionen des BfR zu Glyphosatgehalten in Körperflüssigkeiten in der Normalbevölkerung einer kritischen Untersuchung umfassen.

2. Umsetzung (Einrichtung einer Expertenarbeitsgruppe)

Für den Expertenkreis wurden mehrere Personen des Landesdienstes gewonnen, die aufgrund ihrer Kenntnisse qualifiziert sind, an der Untersuchung der o. a. Fragen mitzuwirken.

3. Vorgehensweise und Ablauf

Die Arbeit der Experten wurde von einem Begleitkreis unter Vorsitz eines Vertreters des MU geleitet.

Der Begleitkreis sollte die Arbeiten der Expertengruppe organisieren und steuern.

Zwischen Dezember 2013 und März 2014 ist die AG fünfmal zusammengekommen. In den Treffen wurde Aufgabenstellung, Arbeitsweise – insb. der Austausch der relevanten Literatur – und Abläufe vor einem engen Zeithorizont koordiniert.

Die Experten haben verschiedene fachbezogene Themen, zu denen sie die Aussagen aus Veröffentlichungen / Studien und die Reaktion des BfR dazu prüfen wollten, im Rahmen der Sitzungen weitgehend festgelegt.

Es zeigt sich, dass insb. die Einsichtnahme in die Originalliteratur unbedingt erforderlich ist, um die Ausführungen der Experimentatoren ausreichend interpretieren zu können. Hierzu waren erhebliche Anstrengungen bei der Literaturbeschaffung notwendig. Es zeigt sich als sehr misslich, dass der Bewertungsbericht des federführenden Bundesinstituts für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), der Anfang Februar 2014 über die Webseiten der Europ. Lebensmittelbehörde EFSA eingesehen werden können sollte, erst sehr spät (Mitte März 2014) veröffentlicht wurde.

Zur Arbeit der Experten im Detail:

Untersuchte Themen: (Boden)

Auswirkungen von Glyphosat / glyphosathaltigen Mitteln auf das Schutzgut Boden für

- Boden/Pflanze
- Grundwasser / Oberflächenwasser
- Biologische Vielfalt / Nichtzielorganismen / Resistenzmanagement

Dabei untersuchte Arbeitsthemen:

- Die häufige Anwendung von Totalherbiziden reduziert die Nahrungsgrundlage von Tieren insbesondere Insekten mit der Folge, dass eine Gefährdung von Arten nicht auszuschließen ist.
- Die regelmäßige Anwendung von Glyphosat erhöht den Selektionsdruck für die Entwicklung glyphosatresistenter Wildpflanzen.

Untersuchte Themen (Toxikologie)

- Welche begründeten Hinweise sind publiziert, dass Glyphosat eine Dysbiose auslösen/verursachen kann und somit die Tiergesundheit beeinflusst?

- Ist eine Festlegung (Erhöhung) von ADI-Werten auf Basis von Erkenntnissen aus Sicht der Reproduktionstoxikologie gerechtfertigt? Ist eine Festlegung des ADI-Wertes auf Basis der Gesamtschau toxikologischer Studien gerechtfertigt?
- Sind die in Studien gezeigte Dysbiosewirkung (Vermehrung schädlicher Bakterien oder Reduzierung nützlicher Bakterien) und Chelatbildung durch Glyphosat in höheren Lebewesen und die dadurch bedingten gesundheitlichen Beeinträchtigungen bei Tier / Mensch wissenschaftlich begründet?
- Sind die in mehreren Studien diesbezüglich gezeigten und publizierten Wirkungen von Glyphosat (Dysbiose und Chelatbildung) vom BfR hinreichend berücksichtigt und widerlegt worden?
- Welche wissenschaftlich begründeten Hinweise für teratogene Effekte durch Glyphosat / glyphosathaltige PSM liegen vor? Sind die begründeten Hinweise auf teratogene Effekte bei der Bewertung von Glyphosat hinreichend berücksichtigt oder widerlegt worden?
- Ist eine Festlegung (Anhebung) des ADI-Wertes auf Basis der Gesamtschau toxikologischer Studien gerechtfertigt oder wäre eine Absenkung geboten?

Die Untersuchungen erfolgten vor dem Hintergrund besonderer Qualifikationen der Experten und der verfügbaren Originalliteratur. In so weit sind einige der Feststellungen als vorläufig zu betrachten. Ebenso ist ein enger Zeitrahmen für die Bearbeitung der Themen zu berücksichtigen.

Die übersendeten Berichte der Experten wurden nach bestem Wissen ausgewertet und zu dieser Darstellung verwendet.

Erkenntnisse und Schlussfolgerungen

Vorbemerkung:

Die Expertenmeinungen sind in Bezug auf die teratogene Wirkung nicht übereinstimmend. Während für einen Experten weitere Prüfungen zur Absicherung des Ergebnisses der Bewertungsstellen unbedingt notwendig sind, sind aus der Sicht eines anderen Experten weitere Prüfungen nicht erforderlich, da es keine Anzeichen für teratogene Wirkungen gibt.

Vorhandene Untersuchungen zeigen auf, dass das Kaninchen die empfindlichste Spezies für reproduktionstoxische Prüfungen ist. Die Reihe von Untersuchungen an anderen Spezies ändert bei kritischer Betrachtung nichts an der Forderung, weitere langfristige in vivo-Untersuchungen insb. an Kaninchen durchführen zu müssen, um vorliegende Hinweise auf solche Wirkungen bestätigen oder ausschließen zu können. „Die Kaninchen zeigten sich sehr empfindlich gegenüber Glyphosat. Toxische Effekte bei den Muttertieren zeigten sich bei fast allen Studien bereits bei der mittleren getesteten Dosis. Der NO(A)EL der Muttertiere war somit jeweils die niedrigste Dosis.

Bei den Föten zeigten sich in fast allen Studien Abnormalitäten in den Eingeweiden (zumeist beim Herzen sowie in den großen kardiovaskulären Gefäßen) und im Skelett“. In Kontrollen trat der Effekt nicht auf. Historische Kontrolldaten wurden zu diesem Effekt in der Studie nicht angegeben. Die Autoren stellten deshalb fest, dass

für die Föten der NO(A)EL unterhalb der niedrigsten Dosis liegen würde und setzen 20 mg/kg/Tag als LO(A)EL fest.

Dabei weist die Expertin darauf hin, dass – ähnlich wie beim Thalidomid („Contergan“) Schadwirkungen nur in einem kleinen Zeitfenster der Applikation zu spezifischen Schädigungen führen könnten. Dort war von Bedeutung, dass die Dosis für das Ausmaß der Schädigung nicht relevant war. Nur der genaue Zeitpunkt der Einwirkung während der Embryonalentwicklung war entscheidend, ob und welche z. T. sehr spezifische Schädigung verursacht wurde. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung trat bei Thalidomid nicht auf. So kommt ein Experte zur Auffassung, dass die im RAR beschriebenen Effekte an Kaninchen – wie auch in anderen epidemiologischen Studien- Hinweise auf eine teratogene Wirkung aufzeigen würden, auch wenn methodische Defizite ersichtlich sind. „Die Gesamtschau der Daten ergibt zumindest begründete Hinweise, dass Glyphosat eine teratogene Wirkung haben könnte“. Die eindeutige Aussage des BfR, bei Glyphosat handele es sich nicht um einen Stoff mit teratogener Wirkung, sei mit den vorliegenden Daten nicht belegt.

Das BfR bewertete im RAR 2013 die Situation anders mit dem Hinweis, dass es keine eindeutige Dosis-Beziehung geben würde.

Ein Experte sieht keine überzeugenden Hinweise für das Vorliegen einer teratogenen Wirkung.

Übereinstimmend sehen die Experten für toxikologische Fragestellungen weitere Untersuchungen als notwendig an, um den widersprüchlichen Hinweisen auf Störungen der bakteriellen Mikroflora - der Balance im Magen-Darm-Trakt – zu klären. Vorliegende Studien zeigen widersprüchliche Erkenntnisse, die weitere wissenschaftliche experimentelle Untersuchungen zum Effekt einer Dysbiose erforderlich machen. Das BfR kommentierte 2012 die Frage, ob bei der Risikobewertung potentiell schädliche Effekte von Glyphosat auf Bakterien des Magen-Darm-Traktes berücksichtigt worden sind. Danach liegen dem BfR keine Studien vor, die einen schädlichen Einfluss auf Bakterien im Tiermodell belegen. Diese Feststellungen sind mit Bezug auf den RAR (18.12.2013) sowie auf bereits Mitte 2012 vorliegende Studien und die vorhandene Datenlage nicht zutreffend.

Die vorliegenden Ergebnisse geben Hinweise, dass die anwendungsfertigen Zubereitungen („Formulierungen“) glyphosathaltiger Mittel ein höheres Gefährdungspotential besitzen als der Wirkstoff.

Im Einzelnen:

Der Prozess der toxikologischen Risikoabschätzung beinhaltet die Ermittlung des Gefährdungspotentials, die Expositionsabschätzung, die Erfassung einer Dosis-Wirkungsbeziehung und die Risikocharakterisierung. Es muss dabei zwischen dem Gefährdungspotential und dem tatsächlich gegebenenem Risiko (als dosisabhängige Größe) unterschieden werden. Grundsätzlich muss auch zwischen der Beurteilung des Wirkstoffes und der Toxizität der Pflanzenbehandlungsmittelformulierung unterschieden werden. Die Ergebnisse der Bewertungsstellen wurden von Deutschland als federführender „Rapporteur Member State“ im Renewal Assessment Report (RAR) dargelegt.

Von den Herstellern des Stoffes bzw. der Formulierungen wurden seit der Zulassung 150 neue toxikologische Studien vorgelegt, bisherige bewertende Studien re-evaluiert sowie neu hinzugekommene Publikationen in der offenen wissenschaftlichen Literatur hinsichtlich ihrer Relevanz, Qualität und Zuverlässigkeit bewertet. Studien, die nicht unter den Qualitätsbedingungen der Guten Labor Praxis durchgeführt wurden, sind nicht mit einem Ausschlusskriterium zu versehen, wenn sie den etablierten Anforderungen an die Qualität und der Zuverlässigkeit entsprechen.

Den Beurteilungen der zuständigen Stellen zufolge wird Glyphosat nach oraler Gabe zu ca. 20% resorbiert und findet sich in den höchsten Konzentrationen in Knochengewebe, Niere und Leber. Die Ausscheidung erfolgt mit dem Urin nach etwa 48 Stunden. Der Metabolit AMPA findet sich nur in geringen Anteilen neben nicht-absorbiertem Glyphosat in den Feces. Es finden sich keine Hinweise auf eine Akkumulation im Organismus.

Der Stoff weist in den Studien eine geringe akute Toxizität nach oraler, dermalen oder inhalativer Exposition auf. Die LD50-Werte wurden mit >2000mg/kg (oral und dermal), ein LC50-Wert mit >5mg/kg Luft bestimmt. Glyphosat verursacht Augenreizungen.

In Kurzzeitstudien (bis 28 Tage) wurde eine niedrige Toxizität (Ratte, Maus und Hund) beobachtet. Die Dosis, bei der keine gesundheitlichen Auswirkungen festgestellt wurde (NOAEL: No Observed Adverse Effect Level) lag zwischen 300 – 500 mg/kg Körpergewicht und Tag. Bei einer Mortalitätsstudie an Hunden mit 1000mg/kg und Tag wurden Effekte auf die Körpergewichtsverteilung, die Blase und die Ohrspeicheldrüse beobachtet. Veränderte klinisch-chemische Parameter waren indikativ für Lebertoxizität, die aber nicht durch hämatologische Befunde unterstützt wurden. Bei subakuten dermalen Prüfungen wurden bei Dosen von 1000 bzw. 5000mg/kg und Tag keine systemische Toxizität sondern nur leichte Hautreizungen beobachtet.

Erbgutverändernde Eigenschaften (Genotoxizität) wurde in vitro in Bakterien und Säugerzellen getestet. Ergebnisse von 14 Studien (Ames-Test) waren negativ. Bei Prüfungen in Vivo an Ratte und Maus spielen Mikrokerntestsysteme und Untersuchungen zum Nachweis von Chromosomenabberationen eine wichtige Rolle. Unter den Bedingungen der Prüfungen in der Gesamtheit der Mikrokerntests in vivo und der Chromosomenabberationen in vivo zeigte sich Glyphosat nicht genotoxisch. Einige in vivo-Untersuchungen, die zu einem Ausschluss positiver Befunde geführt haben, hat das BfR begründet.

Die chronische Toxizität und die Kanzerogenität wurden in Studien an Ratten und Mäusen untersucht. Gegenüber der Risikobewertung 1998 sind fünf neue Studien an Ratten und drei Studien an Mäusen hinzugekommen. Bei der Re-Evaluierung alter Studien von 1998 wurde nun auf den NAOEL statt auf den NOEL (No Observed Effect Level) abgestellt (mit Blick auf die aktuellen regulatorischen Standards). Die

Folge sind höhere NOAEL-Werte. Auf Basis der chronischen Rattenstudien kann nach Ansicht der RAR-Autoren ein robuster NOAEL-Wert von 100mg/kg und Tag angenommen werden. Eine Monsanto-Studie aus 1981, für die ein NOEL von 31,5mg/kg und Tag benannt wurde, wurde wegen zu niedrig geprüfter Dosen und Mängeln bei der Berichterstattung nicht mehr berücksichtigt. Die kombinierten chronischen Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen erbrachten keinen wissenschaftlichen Beweis für Kanzerogenität.

Es wurden etliche epidemiologische Studien mit unterschiedlicher Differenzierung der Exposition in Pestizide, gruppenspezifische Pestizide und Glyphosat (Glyphosat-Formulierungen) in Bezug auf Krebs durchgeführt. Eine bekannte Schwäche dieser Untersuchungen ist ihre Schwäche bei der Beschreibung der Exposition. So ist dabei neben der Aufnahme von Glyphosat auch von einer Aufnahme weiterer Pestizide auszugehen. Es ist daher grundsätzlich äußerst schwierig, belastbare Aussagen in Bezug auf den Endpunkt Kanzerogenität und Glyphosat zu erhalten. In einigen Studien liegen uneinheitliche Aussagen zu einem Zusammenhang zwischen Glyphosat und dem Non-Hodgkin-Syndrom (Sammelbezeichnung von Krankheiten des Lymphatischen Systems, die kein Morbus Hodgkin sind) vor. Die umfangreichste davon (USA) umfasste 57000 Landwirte und Pestizidanwender. Den Auswertungen zufolge gibt es keine Hinweise für eine Assoziation spezifischer Krebsformen zu Glyphosat.

Daraus folgend kann geschlossen werden, dass Glyphosat kein genotoxisches Kanzerogen ist.

Reproduktionstoxikologie:

Es liegen Multigenerationenstudien mit verschiedenen Spezies und Studien zur Entwicklungstoxizität und Teratogenität (d. h. exogene Induktion grobstruktureller Abnormalitäten) vor. Wie alle toxischen Wirkungen sind fetotoxische Wirkungen (Wirkungen in der Embryo- und Fötalzeit im Zeitabschnitt zwischen Konzeption und Befruchtung) dosisabhängig. Als Besonderheit der Teratogenität gelten die Phasenspezifität und die Dosispezifität neben der Stoffspezifität und der Speziespezifität. Phasenspezifität bedeutet, dass Fehlbildungen nur in einem bestimmten Entwicklungsfenster erkannt werden können. Dosispezifität bedeutet, dass unterhalb eines Dosisbereichs (unterhalb des NOAEL) keine Fehlbildungen auftreten. Bestimmte teratogene Effekte können bei höheren Dosen überdeckt werden durch einen stärkeren Effektschweregrad, so dass für ihre Erkennung die Wahl eines geeigneten Dosisbereichs entscheidende Voraussetzung ist

Die Datenlage aus Studien zur Reproduktionstoxikologie wird von einem Experten als ausreichend angesehen (s. hierzu die Anmerkungen in der Vorbemerkung). Die Bewertung aller validen Studien führt zu einem zusammenfassenden elterlichen NOAEL von 300-400mg/kg Körpergewicht und Tag sowie zu einem NOAEL in Nachkommen im gleichen Bereich wie für die Elterngeneration ermittelt.

Die früheren Studienergebnisse wurden bestätigt. In Studien mit Schlundsondenverabreichung wurden teratogene Effekte in Dosen >1000mg/kg und Tag beobachtet, der NOAEL liegt bei 300mg/kg und Tag.

Fünf Studien der früheren EU-Evaluierung zum Entwicklungspotential in Kaninchen wurden in jüngster Zeit kritisch diskutiert. Von diesen wurden drei als ergänzend und

eine weitere bewertet. In Konsequenz wurden einige LOAEL und NOAEL-Werte revidiert. Die Einstufungen als „ergänzend“ wurden in zwei Fällen wegen hoher Sterblichkeit der Mütter bereits in einer mittleren und einer Hochdosisgruppe oder Defiziten in der Berichterstattung vorgenommen. Die hohe maternale Toxizität hatte insofern einen prägenden Einfluss auf die Bewertung von Daten in den Fällen, wo formal statistische Relevanz für teratogene Effekte vorlag. Die Bedeutung dieser Effekte wurde in Bezug auf die Rolle maternaler Toxizität als Ursache einer Entwicklungstoxizität kontrovers diskutiert. Das OECD Guidance Document (2008) zu reproduktionstoxischen Prüfungen und ihrer Bewertung sagt dazu, dass bei schwerer maternaler Toxizität, die das Wohlbefinden des Fötus gefährdet, die Daten zur Reproduktionstoxizität schwierig zu interpretieren sind.

Die nunmehr vier Studien der älteren EU-Bewertung zur Entwicklungstoxizität in Kaninchen zeigen zusammenfassend maternale NOAEL im Bereich 20-250mg/kg und Tag und für entwicklungstoxische NOAEL von 100-250mg/kg und Tag. Bei neuen Untersuchungen in Kaninchen liegt die maternale Toxizität bei 50-100mg/kg und Tag und entwicklungstoxische NOAEL im Bereich 50-300mg/kg und Tag. Die erkannten und berücksichtigten Prüfungen zur Entwicklungstoxizität zeigen eine besondere Empfindlichkeit von trächtigen Kaninchen gegenüber Glyphosat im Vergleich mit anderen getesteten Spezies. Die Autoren des RAR leiten darauf einen Gesamt-NOAEL von 50mg/kg und Tag für die maternale und die Entwicklungstoxizität ab.

Einige kritische Publikationen berichten über in Vivo-Studien zur Reproduktions-/Entwicklungstoxizität, die als Beleg für ein entsprechendes Risiko gesehen werden. Sie wurden mit handelsüblichen Formulierungen durchgeführt. Evaluierungen dieser Studien wurden auf nationaler wie auf EU-Ebene durchgeführt. Die Studien erbrachten in Bezug auf die Beurteilung des Risikos für den Menschen keine überzeugenden Beweise (Anwendung unrealistisch hoher Dosen, unphysiologische Art der Applikation im Vergleich zur Möglichkeit der Exposition des Menschen, keine ausreichend validierten Prüfsysteme). Es ergab sich jedoch sowohl die Erkenntnis der höheren Toxizität von Formulierungen im Vergleich zur aktiven Substanz Glyphosat.

Epidemiologische Studien zu Endpunkten der Reproduktionstoxizität / der Entwicklungstoxizität waren ähnlich wie bei beim Endpunkt Krebs ohne statistisch signifikante Assoziation zu Glyphosat.

In weiteren Studien konnte kein neurotoxisches Potential für Glyphosat belegt werden.

Auf die kontroversen Auffassungen der beiden Toxikologen zur Frage der Teratogenität sei ausdrücklich nochmals hingewiesen. Hier ist keine einheitliche Auffassung erzielbar.

Ableitung eines ADI-Wertes

Die Ableitung eines ADI-Wertes zur Bewertung einer chronischen Exposition geht allg. von der höchsten Dosis einer bestmöglich geeigneten Studie aus, bei der keine adversen Effekte bei der empfindlichsten Spezies beobachtet werden. Derzeit sind verschiedene Institutionen in der regulatorischen Praxis zu unterschiedlichen ADI-Ableitungen gekommen. Dabei können unterschiedliche NOAEL/LOAEL-Ableitungen

oder Extrapolationsfaktoren zur Übertragung von Studien bei Tieren auf den Menschen die gefundene Höhe des Wertes begründen. Das trifft auch auf Glyphosat zu. Der gültige ADI-Wert liegt bei 0,3mg/kg und Tag und wurde auf Basis eines NOEL von 30mg/kg und Tag durch chronische Studien an Ratten abgeleitet. Die WHO/FAO haben 2004 einen ADI von 1mg/kg auf Basis eine Zweijahresstudie an Ratten festgelegt. Die US-EPA hatte 2009 einen Referenzwert von 1,75mg/kg auf Grundlage einer Studie zur Entwicklungstoxizität an Kaninchen mit einem NOAEL von 175mg/kg und Tag abgeleitet. Im aktuellen RAR 2013 wird auf Grundlage eines Gesamt-NOAEL von 50mg/kg und Tag sowohl für eine maternale als auch entwicklungstoxische Effekte ein ADI von 0,5mg/kg und Tag vorgeschlagen.

In Bezug auf Unsicherheiten auf die langfristig-orale Exposition wird ein zusätzlicher Sicherheitsfaktor von zwei empfohlen. Daraus würde ein ADI-Wert von 0,25mg/kg und Tag gegenüber dem im RAR 2013 vorgeschlagenen ADI von 0,5mg/kg und Tag resultieren.

Erfassung der inneren Belastung des Menschen

Es liegen Daten zur Belastung des Menschen vor. Sie wurden bei der Bewertung vom BfR berücksichtigt. Für Deutschland und Niedersachsen ist die Datenlage nicht ausreichend bzw. sind nicht bekannt. Eine Untersuchung mit dem Ergebnis, dass 7 von 10 Proben in Deutschland positiv waren, fand starke mediale Beachtung. Das BfR hat befunden, dass die Höhe der Glyphosاتفunde in deutschen Proben nicht mit einem gesundheitlichen Risiko verbunden seien. Dennoch geben die Befunde einen Hinweis darauf, dass eine Exposition des Menschen insb. über die Lebensmittel gegeben ist und die grundsätzlich als Mehrfachbelastung gegenüber Pestiziden anzusehen ist. Ergebnisse von Trinkwasseruntersuchungen in Niedersachsen (2011-2012) zeigten hier keine Nachweise von Glyphosat (703 Proben) als auch vom Metaboliten AMPA (700 Proben).

Zusammenfassend wird festgestellt, dass die Datenlage zur Charakterisierung des toxikologischen Profils gegenüber Glyphosat als gut bezeichnet werden kann. Es fehlen trotz einer Reihe publizierter in vitro-Tests, die vor allem mit Glyphosat-Formulierungen vorgenommen wurden, Ergebnisse zu systematischen Untersuchungen zur Abklärung des Potentials von Glyphosat hinsichtlich der Teratogenität und einer möglichen endokrinen Aktivität.

Dysbiose:

Clostridium botulinum ist die taxonomische Zuordnung für einen Komplex von anaeroben Bakterien, denen die Bildung von Botulinum—Neurotoxinen gemeinsam ist. Einige Typen sind tierpatogen. Unter der Bezeichnung Chronischer Botulismus wird in der wissenschaftlichen Literatur eine Hypothese zur Erklärung unspezifischer Krankheitserscheinungen in Rinderbeständen (Verdauungsstörungen, Labmagenverlagerungen, Abmagerung, Klauen- und Gelenkerkrankungen etc) diskutiert. Auch beim Menschen wurden chronische Krankheitsbilder beobachtet. Betroffen waren Landwirte und Familienangehörige, in deren Betrieben Rinder erkrankt sind.

Die Ursache für die meist unspezifischen Symptome bei erkrankten Menschen ist bislang unklar geblieben. Erst seit 2009 wird in Arbeiten ein Zusammenhang des visceralen Botulismus bei Menschen als neues Krankheitsbild in Folge einer Übertragung des chronischen Botulismus vom Tier auf den Menschen hergestellt. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie hat 2012 in einer Stellungnahme festgestellt, dass bisher in keinem Fall das Vorliegen eines humanen chronischen Botulismus durch eine Erregerübertragung belegt ist. Die beschriebenen unspezifischen Erkrankungsformen sind derzeit wissenschaftlich nicht als eigenständiges Krankheitsbild etabliert.

Bodenbereich:

Es sei angemerkt, dass die Bewertungen nur schlaglichtartig erfolgen und einen Anspruch auf Vollständigkeit nicht erfüllen können.

Als wesentliches Umweltrisiko der umfangreichen Anwendung glyphosathaltiger Herbizide im Ackerbau können mögliche indirekte Auswirkungen auf die biologische Vielfalt sicher identifiziert werden. Nach dem nationalen Aktionsplan Pflanzenschutz (BMEL, 2013) ist Pflanzenschutz umfassend zu verstehen und nicht nur auf die Anwendung von Pflanzenschutzmitteln einzugrenzen.

Die ökonomische Vorzüglichkeit der Anwendung von Totalherbiziden gegenüber anderen herbizid-wirksamen Maßnahmen im Ackerbau, wie Bodenbearbeitung und Fruchtfolgegestaltung, hat zu einem weitreichenden Einsatz geführt. National und international fordern Herbiologen (STEINMANN, 2013; HARKER et al., 2012) auch aus Gründen des Resistenzmanagements einen verantwortungsvolleren Umgang mit dem Wirkstoff Glyphosat. Vor diesem Hintergrund sollten Anwendungen für die keine Indikation nach dem Pflanzenschutzrecht vorliegt (z. B. Sikkation) in jedem Fall unterbleiben.

Bei einer Einschränkung der Anwendung von Glyphosat aus Gründen des Artenschutzes muss im Einzelfall eine Abwägung mit den Zielen des Bodenschutzes und des Gewässerschutzes erfolgen. Glyphosat hat als derzeit einziger zugelassener systemischer Totalherbizidwirkstoff die Einführung reduzierter, pflugloser Bodenbearbeitungssysteme ermöglicht. Die reduzierte Bodenbearbeitung ist ein wichtiges Instrument im Rahmen des Gewässerschutzes um erosive Nährstoffeinträge zu vermindern. Des Weiteren fördern reduzierte Bodenbearbeitungssysteme die Bodenstruktur und Regenwurmpopulationen und sowie die Befahrbarkeit von Böden. Die Verwendung von Glyphosat ermöglicht durch Einhaltung der Bodenruhe eine Verminderung der herbstlichen Stickstoffmineralisation bei Anbau von Feldfrüchten wie Raps, die aus Sicht des nitratbezogenen Grundwasserschutzes problematisch sind.

Nach BMEL (2013a) wurden im Jahr 2012 5.941 t Glyphosat an berufliche Verwender und 40 t an nicht berufliche Anwender abgesetzt. Die entsprechenden Mengen der formulierten Pflanzenschutzmittel betragen 17.867 t im beruflichen und 811 t im nichtberuflichen Bereich. Im nichtberuflichen Anwendungsbereich wurden in der Vergangenheit häufig nicht zugelassene Herbizidanwendungen auf Nichtkulturland wie versiegelten Flächen festgestellt. Diese Anwendungen sind mit erheblichen Risiken der Abschwemmung und des Direkteintrages von

Pflanzenschutzmitteln in Gewässer behaftet. Es muss hinterfragt werden, ob ein Einsatz von Herbiziden im Haus- und Kleingartenbereich notwendig ist. Im Haus- und Kleingartenbereich sind insgesamt 17 Herbizidwirkstoffe in 235 Präparaten zugelassen (BVL 2014). Neben Glyphosat sind unter anderem 2,4 D, MCPA und Dicamba zugelassen.

Bei Überlegungen, den Wirkstoff Glyphosat aus dem Anwendungsgebiet im Haus- und Kleingartenbereich herauszunehmen, ist abzuwägen, ob damit nicht eine Substitution durch möglicherweise aus Gewässerschutzsicht problematischere Wirkstoffe erreicht wird. Sinnvoller wäre, die Abgabe von Herbiziden an nichtsachkundige Personen nicht weiter zuzulassen.

Zu den konkreten Fragen:

Wo liegen die Risiken von Glyphosat?

Für den deutschen Verbraucher ist vor dem Hintergrund der festgestellten inneren Belastung mit Blick auf den ADI-Wert zwar nicht von einem akuten Risiko auszugehen (bei von nds. Experten umstrittener teratogener Wirkung sowie offenen Fragen zum Thema Dysbiose). Wegen des Nachweises des Vorkommens von Glyphosat bei Mensch und Nutztieren ist aber eine Minimierung der Glyphosat-Belastung anzustreben. Erkannte kritische Bestandteile von Formulierungen (z. B. oberflächenaktive Substanzen) müssen abschließend gesetzlich geregelt werden.

Werden aus den vorliegenden Erkenntnissen die richtigen Schlüsse gezogen?

Hinsichtlich der Bewertungen der Humantoxizität seitens der Bewertungsstellen: ja (bei uneinheitlicher Auffassung der nieders. Experten zu Teratogenität und einiger nicht abschließend geklärter Fragen).

Zusammenfassung von Kritikpunkten:

Die Experten berichten über Defizite des Erkenntnisstands bei folgenden Themen:

- Dysbiose: Die vorliegenden Publikationen geben Anlass, Hinweise auf Dysbiose ernst nehmen zu müssen. Es fehlen Untersuchungen
- teratogene Wirkungen: Es liegen kontroverse Auffassungen der Experten vor. Stand: Die Ergebnisse geben Anlass, eine mögliche teratogene Wirkung von Glyphosat weiter untersuchen zu lassen bzw. die vorliegenden Erkenntnisse reichen für endgültige Aussagen „keine teratogene Wirkung erkennbar“ aus
- den Hinweisen auf mögliche endokrine Wirkungen sollte nachgegangen werden
- die Wirkung von im anwendungsfertigen Mittel enthaltenen Beistoffen und der auf dem Markt angebotenen Formulierungen sollte stärker auf die Wirkungen untersucht und kritische Beistoffe geregelt werden,

- es sind Güterabwägungen vorzunehmen, um Argumente des pro und contra für chemische oder physikalische Bodenbearbeitungsverfahren zu werten. Bei einer Einschränkung der Anwendung von Glyphosat aus Gründen des Artenschutzes muss im Einzelfall eine Abwägung mit den Zielen des Bodenschutzes und des Gewässerschutzes erfolgen. Auch aus Gründen des Resistenzmanagements muss ein verantwortlicher Umgang mit dem Wirkstoff Glyphosat erreicht werden.
- Umfang und Ursachen für die Belastung von Mensch und Tieren mit Glyphosat sind durch entsprechende eigene Untersuchungen festzustellen – Quellen und Umfang der Belastung müssen minimiert werden.

Erläuterungen:

NOEL (No Observed Effect Level): Toxikologischer Endpunkt in der Toxizitätsbestimmung; entspricht der höchsten Dosis oder Expositionskonzentration eines Stoffes in subchronischen oder chronischen („längerfristigen“) Studien, bei der keine statistisch signifikante behandlungsbedingte Wirkung beobachtet wird.

NOAEL: (No Observed Adverse Effect Level): Expositionshöhe, bei der keine signifikanten adversen Effekte an Testorganismen beobachtet werden.

Arbeitsgruppe ‚Glyphosat‘ (MU Ref. 37) zur Risikobewertung des Herbizidwirkstoffes

Teilbeitrag des LBEG zu nichttoxikologischen Fragestellungen

Hinweis:

Die folgenden Aussagen stützen sich auf eine Sichtung und Auswertung der frei verfügbaren Literatur sowie Daten des Landes Niedersachsen. Der von Deutschland an die EFSA übergebene Bewertungsbericht (RAR) konnte erst am 14.3.2014 nach der Freigabe durch die EFSA heruntergeladen werden und kann daher nur in Teilen in die Bewertung einfließen. Es ist ausdrücklich festzuhalten, dass die Bewertungen nur schlaglichtartig erfolgen und einen Anspruch auf Vollständigkeit nicht erfüllen können.

1. Auswirkungen von Glyphosatanwendungen auf das System Boden/Pflanze

These: Glyphosatanwendungen reduzieren die Pflanzenverfügbarkeit von Mikronährstoffen

In verschiedenen Studien (z. B. ZOBIOLE et al. 2010; BOTT et al. 2008) wurden verminderte Spurenelementkonzentrationen (u. a. Mangan und Zink) in der Pflanzenmasse gentechnisch veränderter Sojasorten bei Glyphosatapplikation ermittelt. Die Studien wurden an tropischen Böden mit insgesamt geringer Nährstoffverfügbarkeit und starker Sorption über Eisenoxidoberflächen vorgenommen. Die in den Studien verwandten glyphosattoleranten Sojasorten zeichneten sich durch ein geringeres Nährstoffaneignungsvermögen aus als die zum Vergleich herangezogenen nichtveränderten Elternlinien.

An dieser Stelle kann nicht abschließend beantwortet werden, ob ein Zusammenhang zwischen Glyphosatapplikation und der Induktion eines bestimmten Nährstoffmangels auch unter den hiesigen Standortbedingungen und Anbaufrüchten zu erwarten ist. Entsprechende Hinweise aus der landwirtschaftlichen Praxis sind nicht bekannt.

These: Glyphosat kann von behandelten Pflanzen in die Rhizosphäre abgegeben werden und Folgekulturen (Nichtzielpflanzen) schädigen

NEUMANN et al. (2006) zeigten in Labor- und Gewächshausversuchen, dass Glyphosat nach Blattapplikation schnell vom Spross in die Wurzeln der Zielpflanzen verlagert und anschließend in die Rhizosphäre abgegeben wird. Die Autoren sehen als negativen Nebeneffekt eine gehemmte Aneignung von Mikronährstoffen wie Mangan, Zink, Eisen und Bor in der Folgekultur, die insbesondere für Böden mit verminderter Verfügbarkeit von Mikronährstoffen prognostiziert wird.

Eine Remobilisierung von im Boden sorbiertem Glyphosat bei einer mineralischen Phosphatdüngung wurde in Modellversuchen von BOTT et al. (2011) nachgewiesen. In Folge der Wiederfreisetzung von Glyphosat wurden an den angebauten Nichtzielpflanzen Wachstumsstörungen beobachtet. Die Effekte wurden an vier extrem phosphatarmen

(< 1 mg P/100 g Boden) teilweise tropischen Böden festgestellt, während an einem Boden mit erhöhten verfügbaren Phosphatgehalten keine Schädigungen auftraten.

These: Glyphosat kann den Befall mit Fusarien erhöhen

Ein möglicher Einfluss der Glyphosatapplikation auf pilzliche Schaderreger der Gattung *Fusarium* wird in der Literatur widersprüchlich diskutiert. FERNANDEZ et al. (2009) fanden in Kanada bei reduzierter Bodenbearbeitung und Glyphosateinsatz einen erhöhten Befall mit Fusarien bei Weizen, konnten aber die Wechselwirkung zwischen den Einflussfaktoren Bodenbearbeitung und Herbizidapplikation nicht auflösen. Dagegen stellten BÉRUBÉ et al. (2012) einen signifikanten Einfluss der Bodenbearbeitung auf den Gehalt an Deoxynivalenol als kennzeichnendes Fusariumtoxin im Getreidekorn fest, fanden aber keinen erhöhten Fusariumbefall bei Glyphosatapplikation in der Vorfrucht.

Aus der landwirtschaftlichen Praxis in Deutschland ist seit längerem bekannt, dass konservierende Bodenbearbeitung den Befall mit Fusarien im Getreidebau fördern kann, Einflüsse der Glyphosatanwendung in der Vorfrucht auf das Infektionsverhalten der Folgekultur (Infektionszeitpunkt Frühjahr bis Getreideblüte) sind nicht bekannt.

These: Glyphosatapplikation beeinflusst die Bodenmikroflora

Einflüsse von Glyphosat auf die Bodenmikroflora und den Kohlenstoff- und Stickstoffumsatz im Boden wurde sowohl in den von der Glyphosat Task Force eingereichten Studien als auch in einer Reihe weiterer Studien untersucht. Ein signifikanter Einfluss von Glyphosat auf die Stickstoffmineralisation wurde in der regulatorischen Studie mit dem formulierten Produkt (MON 52276) nicht festgestellt, eine Studie mit dem aktiven Wirkstoff (unformuliert) war nicht valide gemäß der OECD Guideline. Im RAR (2013) werden weitere Studien mit der aktiven Substanz gefordert, da Glyphosat im Boden als persistent einzustufen ist ($DT_{50} > 60$ d).

MALKOMES (2007) untersuchte die Wirkung unterschiedlich formulierter Glyphosatprodukte und eines Vergleichsherbizids (Dinoterb) auf biomassebezogene mikrobielle Aktivitäten (Dehydrogenase, Substrat-induzierte Kurzzeitatmung) bzw. die Kohlenstoff- und Stickstoffmineralisierung. Während das Vergleichsmittel die biomassebezogenen mikrobiellen Aktivitäten generell stark hemmte und die Mineralisierung erhöhte, wirkten die Glyphosat-Varianten (Formulierung, Dosierung) nur zeitweise geringfügig auf diese Messgrößen. Lediglich die N-Mineralisierung wurde durch die höhere Dosierung zeitweise erhöht und die Relation der C- zur N-Mineralisierung entsprechend verringert.

LANE et al. (2012) stellten in einem Gewächshausexperiment mit glyphosattoleranter (GR-) Soja keinen Einfluss der Glyphosatanwendung auf die Struktur der Mikroorganismengemeinschaft fest. Bei erstmaliger Anwendung von Glyphosat auf einem vorher nicht mit Glyphosat behandelten Boden wurde im Rhizosphärenbereich eine Minderung der mikrobiellen Biomasse festgestellt.

WARDLE & PARKINSON (1992) fanden im Feldversuch keinen Einfluss der Glyphosatanwendung auf die mikrobielle Biomasse und -aktivität, während Wirkungen des Vergleichsmittels 2,4 D festgestellt werden konnten. In einem Versuch mit langjähriger Applikation verschiedener Pestizide in Rothamsted (u. a. Glyphosat) stellten HART & BROOKES (1996) keinen messbaren Langzeiteffekt auf die mikrobielle Biomasse und Aktivitätsparameter (C- und N-Mineralisation) fest.

2. Austrag von Glyphosat in das Grundwasser und Oberflächengewässer

These: Glyphosat wird aufgrund der physiko-chemischen Eigenschaften wenig in Grund- und Oberflächengewässer ausgetragen

Für das Land Niedersachsen liegen Daten zu Funden von Glyphosat und dem Metaboliten AMPA (Aminomethylphosphonat) des Gewässerüberwachungssystems (GÜN) vor. Im Zeitraum 2008 bis 2013 wurden 1163 Grundwassermessstellen auf die genannten Parameter untersucht. An sechs Messstellen wurde Glyphosat in Konzentrationen von mehr als 0,03 µg/l gefunden, davon an einer Messstelle mit einer Konzentration von mehr als 0,1 µg/l. AMPA wurde an 10 Grundwassermessstellen in Konzentrationen von mehr als 0,03 µg/l, davon an drei Messstellen > 0,1 µg/l gefunden (NLWKN, 2014). Die höchste gefundene Konzentration von Glyphosat (15 µg/l) und AMPA (9 µg/l) an einer Grundwassermessstelle im Jahr 2010 wurde bei der Folgeuntersuchung im Jahr 2011 nicht bestätigt (Glyphosat: 0,7 µg/l; AMPA: 1,4 µg/l). Für die genannte Grundwassermessstelle kann eine unsachgemäße Anwendung von Glyphosat im Einzugsgebiet nicht ausgeschlossen werden. Ergebnisse einer möglicherweise erfolgten Fundaufklärung sind nicht bekannt.

Für das Grundwasser ergibt sich danach eine Fundhäufigkeit (Funde über Bestimmungsgrenze) von 0,5 % für Glyphosat und 1,1 % für AMPA. Verglichen mit Funden anderer Pflanzenschutzmittelwirkstoffe oder Metabolite im Grundwasser im Rahmen des GÜN-Monitorings sind die Funde von Glyphosat und AMPA als gering einzustufen.

Untersuchungen des NLWKN an 140 Oberflächengewässermessstellen in den Jahren 2010 und 2011 mit insgesamt 554 Einzelmessungen ergaben Fundhäufigkeiten über der Bestimmungsgrenze von 0,05 µg/l bei Glyphosat von 28 % bzw. 54 % bei AMPA. Der Anteil der Einzelfunde > 0,1 µg/l lag bei 8 % für Glyphosat und 41 % für AMPA. Auch hinsichtlich der gefundenen Maximalkonzentrationen wurden deutliche Unterschiede zwischen Glyphosat (1,1 µg/l) und AMPA (4,3 µg/l) festgestellt (NLWKN, 2012).

Zeitreihenuntersuchungen des LANUV an der Ruhr (Messstelle Mülheim) in Nordrhein-Westfalen ließen einen tendenziell ansteigenden Trend der AMPA-Konzentrationen im Wasser erkennen (LANUV, 2013). Insgesamt zeigten die Daten aber keine Korrelation zwischen den gemessenen AMPA- und Glyphosatkonzentrationen. Das LANUV hält es daher für unwahrscheinlich, dass Abbauprodukte von Glyphosat die Hauptquelle für die AMPA-Belastung der Ruhr sind. Es wird vermutet, dass ein wesentlicher Teil der AMPA-Belastung der Ruhr aus Abbauprodukten von phosphonathaltigen Haushaltsreinigern stammt, zumal der Einsatz von Phosphonaten einen deutlichen Anstieg aufweist (Tab. 1).

Tab. 1: Einsatzmengen von Phosphonaten in Wasch- und Reinigungsmitteln in Deutschland (IKW, 2013)

Jahr	Einsatzmenge [t]
1989	2000
1994	1900
2005	3207
2007	4043
2010	4115
2012	ca. 4208*

*vorläufige Angabe, bislang nicht veröffentlichte Daten (Auskunft UBA, 20.03.2014)

Nach FÜRHACKER et al. (2005) können folgende Phosphonsäuren als mögliche Vorläufersubstanzen für AMPA angesehen werden:

- Hydroxyethandiphosphonsäure (HEDP)
- Aminotrimethylenphosphonsäure (ATMP)
- Ethylendiamintetra(methylenphosphonsäure) (EDTMP)
- Diethylentriaminpenta(methylenphosphonsäure) (DTPMP)

Nach KNEPPER et al. (2002) finden HEDP, EDTMP und DTPMP überwiegend im Wasch- und Reinigungsmittelbereich und in der industriellen Reinigung Verwendung, während ATMP als Additiv in Kühl- und Kesselwasser genutzt wird.

Im Rückschluss auf die Ergebnisse niedersächsischer Oberflächengewässeruntersuchungen kann auch hier ein Einfluss nichtglyphosatbürtiger Phosphonate auf die gefundenen AMPA-Konzentrationen nicht ausgeschlossen werden.

3. Wirkungen von Glyphosat auf die Biologische Vielfalt und Nichtzielorganismen

These: Die häufige Anwendung von Breitbandherbiziden reduziert die Nahrungsgrundlage von Tieren insbesondere Insekten mit der Folge, dass eine Gefährdung von Arten nicht auszuschließen ist.

Die Verwendung von Glyphosat und anderen Breitbandherbiziden kann negative Auswirkungen auf die Biodiversität haben. Betroffen hiervon sind insbesondere terrestrische Arthropoden (z. B. Insekten, Schmetterlinge, Spinnen) und Feldvögel. Der Entzug der Nahrungsgrundlage von Nichtzielorganismen als indirekte Folge von Herbizidanwendungen ist der wesentliche Kritikpunkt zu den Umweltwirkungen des Wirkstoffes Glyphosat im Bewertungsbericht zum Antrag auf Wiederzulassung (RAR, 2013).

Die Gefährdungssituation von Tier- und Pflanzenarten wird seit 1977 systematisch in den Roten Listen des Bundesamtes für Naturschutz dokumentiert. Bei den wirbellosen Tieren gelten aktuell 45,8% der untersuchten Arten als bestandsgefährdet, extrem selten oder bereits verschollen oder ausgestorben (BfN, 2012). Der Anteil der gefährdeten Arten hat gegenüber dem Vergleichsjahr 1998 deutlich zugenommen. Auch die Bestandssituation zahlreicher bodenbrütender Vogelarten der Agrarlandschaft wie Feldlerche, Kiebitz oder Wiesenpieper wird als nach wie vor ungünstig eingestuft.

Die negativen Wirkungen des Herbizideinsatzes auf die Biodiversität sind kein Spezifikum des Wirkstoffes Glyphosat, sondern gelten für Breitbandherbizide allgemein und könnten auch auf andere wildkrautregulierende ackerbauliche Maßnahmen, wie z. B. häufiger Pflugeinsatz und winterliche Schwarzbrache übertragen werden.

Angesichts der seit den 1990er Jahren stark angestiegenen Anwendung von Glyphosat kommt diesem Wirkstoff bei Fragen zu Wirkungen auf die Biodiversität aufgrund der im Vergleich zu anderen Wirkstoffen häufigeren Anwendung besondere Bedeutung zu. Im Jahr 2012 betrug die Absatzmenge von Glyphosat 5.981 t. Nach einer Auswertung von STEINMANN et al. (2012) lag der Anteil von Glyphosat an den insgesamt eingesetzten Herbizidwirkstoffmengen bei etwa 30 %.

4. Bewertung der Glyphosatanwendung vor dem Hintergrund von Herbizidresistenzen

These: Die regelmäßige Anwendung von Glyphosat erhöht den Selektionsdruck für die Entwicklung glyphosatresistenter Wildpflanzen.

In Europa ist in zehn Fällen das Auftreten glyphosatresistenter Pflanzen beobachtet worden. Die Funde traten im Weinbau, Obstbau und Olivenanbau in Italien, Spanien und Frankreich sowie an Bahngleisen in Tschechien auf (RAR, 2013). HEAP (2014) dokumentiert weitere Funde in Griechenland, Portugal und Polen. Resistenzen wurden bislang an Arten des Berufskrauts (*Conyza bonariensis*, *C. canadensis*, *C. sumatrensis*) sowie an den Weidelgräsern *Lolium multiflorum* (Welsches Weidelgras) und *L. rigidum* (Steif-Loch) gefunden. Weltweit sind bislang 28 glyphosatresistente Arten bekannt. In Deutschland sind bisher keine resistenten Arten bekannt (HEAP, 2014). BENBROOK (2012) stellte für die USA im Zeitraum 1996 bis 2011 eine deutliche Zunahme des Herbizideinsatzes fest (Pestizideinsatz insg. +7 %) und führte dies auf die vermehrte Entwicklung resistenter Wildkräuter im Zusammenhang mit dem Anbau glyphosattoleranter gentechnisch veränderter Kulturpflanzen zurück.

HARKER et al. (2012) fordern zur Unterdrückung weiterer Resistenzentwicklungen eine Reduktion der herbiziden Behandlungsintensität, welche durch geeignete ackerbauliche Maßnahmen (Diversifizierung von Fruchtfolgen, Bodenbearbeitung) flankiert sein sollte. Nach einer Studie von STEINMANN et al. (2012) erfolgt in Deutschland ein Einsatz von Glyphosat auf etwa 40 % der Ackerfläche (4,3 Mio. ha), wobei mit 23 % der Ackerfläche (entsprechend 68 % der Applikationsfläche) eine Nacherntebehandlung die höchste Bedeutung hat. Vorsaatbehandlungen (7 % der Ackerfläche) haben vor allem im Zuckerrüben- und Maisanbau erhöhte Bedeutung. Vor dem Hintergrund der Erfahrungen mit Resistenzentwicklungen gegenüber Herbiziden wird u. a. von STEINMANN (2013) eine Begrenzung der Anwendungsintensität gefordert. Bezogen auf Glyphosat wird ein großes Reduktionspotenzial in der genannten Nacherntebehandlung gesehen.

5. Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Als wesentliches Umweltrisiko der umfangreichen Anwendung glyphosathaltiger Herbizide im Ackerbau können mögliche indirekte Auswirkungen auf die biologische Vielfalt sicher identifiziert werden. Nach dem nationalen Aktionsplan Pflanzenschutz (BMEL, 2013) ist Pflanzenschutz umfassend zu verstehen und nicht nur auf die Anwendung von Pflanzenschutzmitteln einzugrenzen.

Die ökonomische Vorzüglichkeit der Anwendung von Totalherbiziden gegenüber anderen herbizid wirksamen Maßnahmen im Ackerbau, wie Bodenbearbeitung und Fruchtfolgegestaltung, hat zu einem weitreichenden Einsatz geführt. National und international fordern Herbiologen (STEINMANN, 2013; HARKER et al., 2012) auch aus Gründen des Resistenzmanagements einen verantwortungsvolleren Umgang mit dem Wirkstoff Glyphosat. Vor diesem Hintergrund sollten Anwendungen für die keine Indikation nach dem Pflanzenschutzrecht vorliegt (z. B. Sikkation) in jedem Fall unterbleiben.

Bei einer Einschränkung der Anwendung von Glyphosat aus Gründen des Artenschutzes muss im Einzelfall eine Abwägung mit den Zielen des Bodenschutzes und des Gewässerschutzes erfolgen. Glyphosat hat als derzeit einziger zugelassener systemischer Totalherbizidwirkstoff die Einführung reduzierter, pflugloser Bodenbearbeitungssysteme

ermöglicht. Die reduzierte Bodenbearbeitung ist ein wichtiges Instrument im Rahmen des Gewässerschutzes um erosive Nährstoffeinträge zu vermindern. Des Weiteren fördern reduzierte Bodenbearbeitungssysteme die Bodenstruktur und Regenwurmpopulationen und sowie die Befahrbarkeit von Böden. Die Verwendung von Glyphosat ermöglicht durch Einhaltung der Bodenruhe eine Verminderung der herbstlichen Stickstoffmineralisation bei Anbau von Feldfrüchten wie Raps, die aus Sicht des nitratbezogenen Grundwasserschutzes problematisch sind.

Nach BMEL (2013a) wurden im Jahr 2012 5.941 t Glyphosat an berufliche Verwender und 40 t an nicht berufliche Anwender abgesetzt. Die entsprechenden Mengen der formulierten Pflanzenschutzmittel betragen 17.867 t im beruflichen und 811 t im nichtberuflichen Bereich. Im nichtberuflichen Anwendungsbereich wurden in der Vergangenheit häufig nicht zugelassene Herbizidanwendungen auf Nichtkulturland wie versiegelten Flächen festgestellt. Diese Anwendungen sind mit erheblichen Risiken der Abschwemmung und des Direkteintrages von Pflanzenschutzmitteln in Gewässer behaftet. Es muss hinterfragt werden, ob ein Einsatz von Herbiziden im Haus- und Kleingartenbereich notwendig ist. Im Haus- und Kleingartenbereich sind insgesamt 17 Herbizidwirkstoffe in 235 Präparaten zugelassen (BVL 2014). Neben Glyphosat sind unter anderem 2,4 D, MCPA und Dicamba zugelassen.

Bei Überlegungen, den Wirkstoff Glyphosat aus dem Anwendungsgebiet im Haus- und Kleingartenbereich herauszunehmen, ist abzuwägen, ob damit nicht eine Substitution durch möglicherweise aus Gewässerschutzsicht problematischere Wirkstoffe erreicht wird. Sinnvoller wäre, die Abgabe von Herbiziden an nichtsachkundige Personen nicht weiter zuzulassen.

6. Literatur

- BENBROOK, C.M. (2012): Impacts of genetically engineered crops on pesticide use in the U.S. – the first sixteen years. *Environmental Sciences Europe* 2012 24:24.
- BÉRUBÉ, M.-E., VANASSE, A., RIOUX, S., BOURGET, N., DION, Y. & TREMBLAY, G. (2012): Effect of glyphosate on Fusarium head blight in wheat and barley under different soil tillages. *Plant Dis.* 96, 338-344.
- BMEL (2013): Nationaler Aktionsplan zur nachhaltigen Anwendung von Pflanzenschutzmitteln. http://www.nap-pflanzenschutz.de/fileadmin/SITE_MASTER/content/Dokumente/Grundlagen/NAP_2013/NAP_2013.pdf
- BMEL (2013a): Schriftliche Antwort des BMEL auf Fragen des Abg. Ebner (2.11.2013)
- BOTT, S., TESFAMARIAM, T., CANDAN, H., ÇAKMAK, I., RÖMHELD, V. & NEUMANN, G. (2008): Glyphosate-induced impairment of plant growth and micronutrient status in glyphosate-resistant soybean (*Glycine max* L.). *Plant and Soil*, 312 (1-2), 185-194.
- BOTT, S., TESFAMARIAM, T., KANIA, A., EMAN, B., ASLAN, N., RÖMHELD, V. & NEUMANN, G. (2011): Phytotoxicity of glyphosate soil residues re-mobilised by phosphate fertilization. *Plant and Soil*, 342 (1-2), 249-263.
- BUNDESAMT FÜR NATURSCHUTZ (2012) (Hrsg.): Daten zur Natur 2012. Landwirtschaftsverlag Münster.
- BVL (2014): Verzeichnis zugelassener Pflanzenschutzmittel. <https://portal.bvl.bund.de/psm/jsp/>; Download 17.03.2014.

- FERNANDEZ, M.R., ZENTNER, R.P., BASNYAT, P., GEHL, D., SELLES F. & HUBER, D. (2009): Glyphosate associations with cereal diseases caused by *Fusarium* spp. in the Canadian Prairies. *Europ. J. Agronomy* 31, 133–143.
- FÜRHACKER, M., LESUEUR, C., PFEFFER, M., KÖLLENSPERGER, G., POPP, M., MENTLER, A. (2005): Phosphonate - AMPA (Aminomethylphosphonsäure) Herkunftsabschätzung, Umweltkonzentrationen und Photolyseabbau. Forschungsbericht 1378, Institut für Siedlungswasserbau, Industriewasserwirtschaft und Gewässerschutz, Universität für Bodenkultur, Wien.
- HARKER, K.N., O'DONOVAN J.T., BLACKSHAW, R.E., BECKIE, H.J., MALLORY-SMITH, C., MAXWELL, B.D. (2012): Our view. *Weed Sci* 60, 143–144.
- HART, M.R., BROOKES, P.C. (1996): Soil microbial biomass and mineralisation of soil organic matter after 19 years of cumulative field applications of pesticides. *Soil Biology and Biochemistry*, 28 (12), 1641-1649.
- HEAP, I. (2014) The International Survey of Herbicide Resistant Weeds. Online-Zugriff am 14.3.2014; <http://www.weedscience.org/summary/MOA.aspx?MOAID=12>
- IKW (2013): Nachhaltigkeit in der Wasch-, Pflege- und Reinigungsmittelbranche in Deutschland. Bericht 2011-2012. Industrieverband Körperpflege- und Waschmittel e.V. <http://www.ikw.org/haushaltspflege/themen/nachhaltigkeit/ikw-nachhaltigkeitsbericht-aktuell/65caccbeb42b23ed0627482440627282/>
- KNEPPER, T.P., DRIEMLER, J., MAES, A., MÜLLER, J. & SOBENDORF, D. (2002): Einträge synthetischer Komplexbildner in die Gewässer. UBA-Texte 03/02.
- LANE, M., LORENZ, N., SAXENA, J., RAMSIER, C. & DICKA, R.P. (2012): Microbial activity, community structure and potassium dynamics in rhizosphere soil of soybean plants treated with glyphosate. *Pedobiologia* 55, 153– 159.
- LANUV (2013): Belastungsentwicklung von Oberflächengewässern und Grundwasser in NRW mit Glyphosat und AMPA. LANUV-Fachbericht 46. Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen.
- MALKOMES, H.P. (2007): Einfluss unterschiedlich formulierter Glyphosat-Herbizide und eines herbiziden Vergleichsmittels auf mikrobielle Aktivitäten im Boden. *Nachrichtenbl. Deut. Pflanzenschutzd.*, 59 (6), 124–132.
- NEUMANN, G., KOHLS, S., LANDSBERG, E., STOCK-OLIVEIRA SOUZA, K., YAMADA, T. & RÖMHELD, V. (2006): Relevance of glyphosate transfer to non-target plants via the rhizosphere. *Z. f. Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz. Sonderheft XX*, 963-969.
- NLWKN (2012): Glyphosat in niedersächsischen Oberflächengewässern - Beeinflussung durch vermehrten Betrieb von Biogasanlagen? http://www.nlwkn.niedersachsen.de/wasserwirtschaft/fluesse_baeche_seen/fliessgewaesserguete/fliegewaesserquete-in-niedersachsen-109987.html
- NLWKN (2014): Niedersächsischer Landesbetrieb für Wasserwirtschaft, Küsten und Naturschutz. Datenauswertung 2008-2013 zu Glyphosat und AMPA im Grundwasser. Schriftliche Mitteilung 28.01.2014.
- RAR (2013): Renewal assessment report Glyphosate. <http://www.efsa.europa.eu/en/pesticides/pesticidesconsultations.htm>; Download: 14.3.2014.

- STEINMANN, H.H. (2013): Glyphosat – ein Herbizid in der Diskussion und die Suche nach dem „Notwendigen Maß“. *Gesunde Pflanzen*. DOI 10.1007/s10343-013-0297-2
- STEINMANN, H.H., DICKEDUISBERG, M., THEUVSEN, L. (2012): Uses and benefits of Glyphosate in German arable farming. *Crop Prot.* 42, 162–169.
- ZOBIOLE, L.H.S., DE OLIVEIRA JR., R.S., HUBER, D.M., CONSTANTIN, J., DE CASTRO, C., DE OLIVEIRA, F.A. & DE OLIVEIRA JR., A. (2010): Glyphosate reduces shoot concentrations of mineral nutrients in glyphosate-resistant soybeans. *Plant and Soil*, 328 (1), 57-69.

Das Thema „Glyphosat“ wurde 2013 sowohl in der Umweltministerkonferenz als auch in der Agrarministerkonferenz behandelt. Anlass sind kontroverse Aussagen über Wirkungen / Auswirkungen bei der Anwendung glyphosathaltiger Mittel in verschiedenen Publikationen, die im Rahmen der Verlängerung der Zulassung des Pflanzenschutzmittelwirkstoffes Glyphosat von Regierungsorganisationen / Nicht-Regierungsorganisationen (GO`s / NGO`s) und verschiedenen Einrichtungen / Verfassern sowie der Presse herausgestellt wurden und die Haltung der Bewertungsstelle BfR dazu kritisieren.

Im Spannungsfeld der Vorwürfe von NGO`s und anderen Einrichtungen und den Antworten des BfR - etwa zur Frage, ob den Vorwürfen in genügender Weise nachgegangen wurde oder ob diese vom BfR nicht in ausreichender Weise im Rahmen des Zulassungsverfahrens gewürdigt wurden, wurde im MU beschlossen, diese Fragen von einem zu bildenden Expertenkreis untersuchen zu lassen.

MU bat um die Klärung der folgenden Fragen:

- Wo liegen die Risiken von Glyphosat?
- Ist die herbe Kritik an Glyphosat gerechtfertigt oder nicht?
- Werden aus den vorliegenden Erkenntnissen die richtigen Schlüsse gezogen?

Aus einer Vielzahl von unterschiedlichen toxikologischen Wirkungen / Auswirkungen, bei denen ein Zusammenhang mit Glyphosat intensiv kontrovers diskutiert wird, musste aufgrund einer relativ engen Terminsetzung in dem Expertenkreis eine Auswahl von Themen getroffen werden, die näher behandelt werden sollten.

Folgende Themen/Fragen sollten von mir näher behandelt werden:

1. Sind die in Studien gezeigte Dysbiosewirkung (Vermehrung schädlicher Bakterien oder Reduzierung nützlicher Bakterien) und Chelatbildung durch Glyphosat in höheren Lebewesen und die dadurch bedingten gesundheitlichen Beeinträchtigungen bei Tier / Mensch wissenschaftlich begründet? Sind die in mehreren Studien diesbezüglich gezeigten und publizierten Wirkungen von Glyphosat (Dysbiose und Chelatbildung) vom BfR hinreichend berücksichtigt und widerlegt worden?
2. Welche wiss. begründeten Hinweise für teratogene Effekte durch Glyphosat /glyphosathaltige PSM liegen vor? Sind die begründeten Hinweise auf teratogene Effekte bei der Bewertung von Glyphosat hinreichend berücksichtigt oder widerlegt worden?
3. Ist eine Festlegung (Anhebung) des ADI-Wertes auf Basis der Gesamtschau toxikologischer Studien gerechtfertigt oder wäre eine Absenkung geboten?

Der „Renewal Assessment Report“ (RAR) 2013 für Glyphosat wurde erst am 14. März 2014 über die EFSA-Seite zur Verfügung gestellt. Dennoch wurden die relevanten Bereiche in dem Bericht zur Stellungnahme von Punkt/Frage 1 und 2 gründlich von mir durchgearbeitet. In Bezug auf Punkt/Frage 3 aufgrund der engen Zeitsetzung zumindest insoweit, dass auch hier eine erste vorläufige Aussage gemacht werden konnte.

Außerdem wurde der „Draft Assessment Report“ (DAR), welcher 1998 von Deutschland aufgrund des durch die Industrie eingereichten Dossiers verfasst wurde, inklusive der United-Kingdom-Kommentierung zum DAR für Punkt/Frage 2 gründlich durchgesehen. Ferner wurden zahlreichen Publikationen zu Punkt/Frage 1 und 2 durchgesehen und bewertet.

Bei dem RAR 2013 handelt es sich um ein Dossier, welches von der „Glyphosate Task Force“ (GTF) zusammengestellt und von Deutschland als RMS („Rapporteur Member State“), im Fall des Toxikologie-Parts vom BfR, kommentiert wurde. Das RAR enthält durch die GTF verfasste (teilweise relativ ausführliche) Zusammenfassungen und Bewertungen der zur Bewertung von Glyphosat eingereichten Studien. Die eigentlichen Studien inklusive der Rohdaten liegen nicht vor.

Aufgrund der äußerst engen Terminsetzung zur Erstellung der Einschätzung der Experten und aufgrund der Komplexität der Thematik, kann die Ausführung zu den einzelnen Punkten derzeit leider nicht in der ggf. erforderlichen Ausführlichkeit erfolgen. Detailliertere Angaben können (/müssen) ggf. zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen. Zu den einzelnen Punkten:

1. Sind die in Studien gezeigte Dysbiosewirkung (Vermehrung schädlicher Bakterien oder Reduzierung nützlicher Bakterien) und Chelatbildung durch Glyphosat in höheren Lebewesen und die dadurch bedingten gesundheitlichen Beeinträchtigungen bei Tier / Mensch wissenschaftlich begründet? Sind die in mehreren Studien diesbezüglich gezeigten und publizierten Wirkungen von Glyphosat (Dysbiose und Chelatbildung) vom BfR hinreichend berücksichtigt und widerlegt worden?

Glyphosat (N-(Phosphonomethyl)-Glycin) ist eine chemische Verbindung aus der Gruppe der Phosphonate. Glyphosat wirkt unselektiv gegen Pflanzen; Nutzpflanzen können mittels Gentechnik eine Resistenz gegen Glyphosat erhalten. Die gewünschte herbizide und auch teilweise mikrobizide Wirkung beruht auf folgendem Wirkmechanismus: Glyphosat blockiert das Enzym 5-Enolpyruvylshikimat-3-phosphat-Synthase (EPSPS), das zur Synthese der aromatischen Aminosäuren Phenylalanin, Tryptophan und Tyrosin über den Shikimatweg benötigt wird. Der Shikimatweg kommt bei Pflanzen und den meisten Mikroorganismen (einigen Bakterien und Pilzen) vor, bei höheren Tieren und dem Menschen hingegen nicht.

Bakterien bilden zwei unterschiedliche EPSPS-Klassen, die weniger als 30% Aminosäurehomologie besitzen. Die Klasse I kommt in Pflanzen und einigen Bakterien vor und ist sensitiv gegen Glyphosat. In anderen Bakterien wurde die EPSPS Klasse II identifiziert, welche weitgehend resistent gegen Glyphosat ist.

In zahlreichen publizierten Studien, u.a. Studien der Universität Leipzig, wurde gezeigt, dass oftmals pathogene Bakterien, wie z. B. E. coli, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Clostridium perfringens sowie einige andere Clostridien-, Salmonellen- und Pseudomonas-Arten weitgehend resistent bzw. tolerant gegenüber Glyphosat sind. Zahlreiche nützliche Bakterien (wie z.B. Enterococcus spp., Lactobacillus ssp.) wurden dagegen durch Glyphosat gehemmt, sie besaßen offensichtlich die Klasse I EPSPS und sind sensitiv gegenüber Glyphosat.

In verschiedenen Studien (u.a. von der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Krüger der Universität Leipzig) wurden Hinweise publiziert, dass chronische Applikationen von (im Futter) enthaltenden Glyphosatemengen zu einer Dysbiose (Störung der Darmflora) und dadurch auch zu sogenanntem „Viszeralem / Chronischem Botulismus“ (offiziell auch als multifaktorieller Symptomenkomplex bezeichnet) vor allem bei Rindern führen könnte, wie sie seit Mitte der 90iger Jahre verstärkt in Deutschland und auch anderen Ländern auftritt.

Mechanistisch kann dies durch selektive mikrobizide Wirkung auf die normale Darmflora und höhere Resistenz bei pathogenen Keimen, wie Clostridium botulinum, erklärt werden (siehe oben).

Von der Universität Leipzig wurden ihre entsprechenden Erkenntnisse als wissenschaftlich gut begründete und mit experimentell ermittelten Daten belegte Thesen publiziert. Empfohlen wurde, dass noch weitere Untersuchungen, vor allem in-vivo, folgen müssten.

Ist die Darmflora nicht im Gleichgewicht, kann es grundsätzlich zu zahlreichen - teils schwerwiegenden - gesundheitlichen Einschränkungen und Krankheiten bei Mensch und Tier kommen.

Eine nicht intakte bzw. eine noch nicht voll ausgebildete Darmflora wird als Ursache für den sogenannten „Säuglings-Botulismus“ genannt, der in Vielem der bei Rindern beschriebenen Form des „Chronischen Botulismus“ ähnelt.

„Wegen der wachsenden öffentlichen Besorgnis über diese Rinderkrankheit vor allem in Deutschland und weil eine Wirkung auf die Mikroorganismen durch EPSP Hemmung nicht ausgeschlossen werden kann“ [übersetzt aus RAR 2013], hatte das BfR - ohne Ausschreibung - eine in-vitro-Studie in einem künstlichen kontinuierlichem Rumensystem bei der Tierärztlichen Hochschule Hannover, Physiologisches Institut (bei Prof. Breves), in Auftrag gegeben, um die diesbezüglichen Bedenken auszuräumen und zu widerlegen.

Die Ergebnisse der Studie „Einfluss eines glyphosathaltigen Pflanzenschutzmittels auf die ruminale Fermentation und mikrobielle Gemeinschaft in vitro unter besonderer Berücksichtigung von Clostridia“ sind nicht publiziert, wurden allerdings in einem Vortrag auf dem BfR-Symposium am 20.01.2014 in Berlin präsentiert. Außerdem stellte Herr Prof. Breves seine Ergebnisse auch den Teilnehmern der „Glyphosat-AG“ im MU vor und stand für Fragen und Erläuterungen zur Verfügung.

Aus einer Reihe verschiedener Gründe ist die vorgestellte Studie allerdings nicht geeignet, die begründeten Thesen zu widerlegen. Auch können mit der Studie aufgrund der verwandten Methoden und des gewählten Organismus, die dargestellten Schlussfolgerungen zum Teil nicht gezogen werden:

- Es handelt sich um eine in-vitro-Studie. Auch, wenn das gewählte kontinuierliche System wohl das am besten geeignete in-vitro-System ist, die in-vivo-Situation kann auch hiermit nicht vollständig dargestellt werden

- Es ist keine OECD-Guideline-Studie und wurde nicht nach GLP durchgeführt

- Es wurde ausschließlich ein nicht näher definiertes PSM und nicht (auch) der Wirkstoff Glyphosat alleine getestet

- Es wurde eine SSCP (single strand conformation polymorphism) Analyse durchgeführt. Hierbei werden nur Bakterien identifiziert, deren DNA-Anteil über 10% an der Gesamt-DNA ausmacht. Es bedarf einer relativ hohen Anzahl von Keimen, damit sich eine Bande darstellt. Wenn sich aber wenige pathogene Clostridien in der Suspension befinden, kann man die damit nicht darstellen

- Als Testorganismus wurde Clostridium sporogenes, ein nicht Toxin-bildender, also nicht-pathogener Keim, gewählt. Er sollte als Surrogat für Clostridium botulinum, ein Neurotoxin-bildender, pathogener Keim dienen. Für die Untersuchung der ruminalen Fermentation im Rind ist er allerdings nicht als solcher geeignet:

C. sporogenes gehört zur physiologische Gruppe I (proteolytische Clostridien). Es ist damit phylogenetisch nur nah verwandt mit C. botulinum Typ A und F, die beim Menschen vorkommen. Die hauptsächlich bei Rindern vorkommenden C. botulinum Typ C und D (Gruppe III, nicht-proteolytische (saccharolytische) Clostridien) und andere saccharolytische C. botulinum, wie Typ B (Gruppe II), welche auch bei Rindern vorkommen, werden durch C. sporogenes nicht abgebildet.

Proteolytische (Gruppe I) und saccharolytische (Gruppe II und III) Clostridien gehören zwar alle zum Cluster I, aber jeweils zu den phylogenetisch am weitesten entfernten Ästen, sind also am wenigsten verwandt.

- C. sporogenes ist auch deshalb ungeeignet, da bekannt ist, dass durch proteolytische Enzyme der Pansenflora das Botulinumneurotoxin degradiert wird, nicht der Erreger und nicht die Spore. Es wurde in einer Studie sogar gezeigt, dass C. sporogenes C. botulinum hemmt. Letztendlich würde C. sporogenes somit sogar zu den nützlichen Bakterien gehören

- Es wurde nur eine sehr kurze Testdauer von 5 Tagen nach Inkubation mit C. sporogenes gewählt. Das Krankheitsbild des „Chronischen Botulismus“ zeichnet sich aber durch einen chronisch schleichenden, sehr langsamen Verlauf aus.

Um verlässliche Aussagen treffen zu können, hätte eine deutlich längere Testdauer gewählt werden müssen.

Es soll hier noch Folgendes angemerkt werden:

Nicht richtig ist die Behauptung des BfR in der BfR-Stellungnahme Nr. 033/2012 vom 14. August 2012: „Dem BfR liegen keine Studien vor, die einen adversen Einfluss von Glyphosat auf Bakterien des Magen-Darm-Traktes belegen. In Langzeitstudien an Nagern, an Hunden oder aber auch in Fütterungsstudien an Kühen oder Ziegen hätten sich nach Kenntnis des BfR Krankheitssymptome wie Gewichtsverlust, Durchfall oder Erbrechen manifestiert. Das war aber nicht der Fall.“

In fast allen Studien zeigten sich sehr wohl Symptome wie Durchfall und andere gastrointestinale Krankheitssymptome – meist bereits ab den niedrigen Dosierungen [siehe DAR 1998 und RAR 2013].

Glyphosat wurde 1964 ursprünglich als Chelatbildner patentiert. (Erst 10 Jahr später erfolgte die Erteilung zur Nutzung als Herbizid.) Glyphosat ist ein starker Chelatbildner mit besonderen Metall-Chelatbildungseigenschaften: Es bildet stabile Glyphosat-Metall-Komplexe sowohl mit zweiwertigen Kationen von Metallen (Zn > Cu > Ca > Mg) als auch mit dreiwertigen Kationen von Metallen

(Co > Fe > Cr > Al). Es wurde in Untersuchungen gezeigt, dass sich neben tetraedrische auch oktaedrische Glyphosat-Metall-Komplexe bildeten.

Es wurde gezeigt, dass der Abbau von Glyphosat, wenn es als Glyphosat-Metall-Komplex vorliegt - z.B. in hartem Wasser oder metallhaltigen Böden -, ganz erheblich verzögert wird.

Ebenso behindern bzw. erschweren Metalle wegen der Chelatbildung die Analytik von Glyphosat und machen hier weitere Aufbereitungsschritte erforderlich. Andernfalls wird die Glyphosatmenge erheblich unterschätzt bzw. ist nicht nachweisbar.

Es erscheint deshalb durchaus wahrscheinlich und plausibel, dass Glyphosat auch in Organismen mit Metallen Glyphosat-Metall-Komplexe bildet und so z.B. Metalle, die für bestimmte Enzyme essentiell sind, komplexiert und so zu schädlichen Wirkungen durch Spurenelementmangel führen kann, wie sie in den Untersuchungen der Universität Leipzig an Rindern festgestellt wurden.

Fazit:

Die wissenschaftlich gut begründeten Bedenken, dass Glyphosat möglicherweise eine Dysbiose (Vermehrung von Schadorganismen wie z.B. Clostridium botulinum bei gleichzeitiger Schädigung „nützlicher, gesundheitsfördernder bzw. nicht-krankmachender Organismen“) auslösen kann, sind nicht ausgeräumt worden (- auch nicht durch die in-vitro-Studie der Tierärztlichen Hochschule Hannover: "Einfluss eines glyphosathaltigen Pflanzenschutzmittels auf die ruminale Fermentation und mikrobielle Gemeinschaft in vitro unter besonderer Berücksichtigung von Clostridia").

Für eine abschließende Klärung wäre die Durchführung weiterer Untersuchungen - längerfristige in-vitro-Studien mit pathogen, toxinbildenden Bakterien und vor allem in-vivo-Studien - sinnvoll und notwendig, um die vermutete Wirkung zu bestätigen oder zu widerlegen.

Ebenso wenig wurden wissenschaftlich begründete Bedenken ausgeräumt, dass Glyphosat als erwiesenermaßen starker Chelatbildner schädliche Wirkungen (z. B. Spurenelementmangel) in höheren Organismen verursachen kann. Auch hier sind weitere Studien zur Klärung erforderlich.

2. Welche wiss. begründeten Hinweise für teratogene Effekte durch Glyphosat /glyphosathaltige PSM liegen vor? Sind die begründeten Hinweise auf teratogene Effekte bei der Bewertung von Glyphosat hinreichend berücksichtigt oder widerlegt worden?

Die im RAR 2013 zur Untersuchung der Teratogenität eingereichten Studien an Kaninchen geben wissenschaftlich begründete Hinweise für teratogene Effekte durch den Wirkstoff Glyphosat:

Zur Untersuchung der Teratogenität an Kaninchen liegen im RAR 2013 7 Studien vor, alle durchgeführt mit dem Wirkstoff. Im DAR 1998 wurden 5 Studien eingereicht, von denen eine jetzt als nicht akzeptabel aus der aktuellen Bewertung herausgenommen wurden. 3 „neue“ Studien kamen hinzu. Die 7 Studien datieren zwischen 1980 und 1996. 6 Studien wurden nach OECD-Guideline durchgeführt, 5 Studien gemäß GLP.

Die 7 Studien wurden an 3 verschiedenen Kaninchenrassen durchgeführt: 5 Studien mit „Weißen Neuseeländern“, 1 mit „Weißen Japanern“ und 1 mit

„Gestreiften Holländern“. Ob die verschiedenen Kaninchenrassen die gleiche Sensitivität hinsichtlich teratogener Effekte haben, ist zweifelhaft. Die teratogene Wirkung von Thalidomid (Wirkstoff von Contergan) beispielsweise konnte im Tierversuch ausschließlich an „Weißen Neuseeländern“ gezeigt werden.

Die Kaninchen zeigten sich sehr empfindlich gegenüber Glyphosat. Toxische Effekte bei den Muttertieren zeigten sich bei fast allen Studien bereits bei der mittleren getesteten Dosis. Der NO(A)EL der Muttertiere war somit jeweils die niedrigste Dosis. Ausnahme war die Studie mit den „Weißen Japanern“.

Bei den Föten zeigten sich in fast allen Studien Abnormalitäten in den Eingeweiden (zumeist beim Herzen sowie in den großen kardiovaskulären Gefäßen) und im Skelett.

In 3 der 5 Studien an „Weißen Neuseeländern“ (Suresh 1993, TOX0551106; Broker et al. 1991, TOX9552391; Bhide & Patil 1989, TOX9551960) zeigten sich adverse Erweiterungen am Herzen. (In der 4. Studie an „Weißen Neuseeländern“ (Cole & Dolemann 1996, ASB2012-11499) ist aufgrund von Defiziten in der Berichterstattung nicht klar, ob das Herz bei den viszeralen Untersuchungen überhaupt untersucht wurde (siehe Kommentierung des RMS/BfR im RAR 2013).) In einer der drei Studien (Suresh 1993) waren diese adversen Effekte („dilated heart“) in allen getesteten Dosen (20, 100, 500 mg/kg/Tag) signifikant erhöht - also auch unterhalb der Dosis, bei der maternale Toxizität auftrat. In der Kontrolle trat der Effekt nicht auf. Historische Kontrolldaten wurden zu diesem Effekt in der Studie nicht angegeben. Die Autoren dieser Studie stellten deshalb fest, dass für die Föten der NO(A)EL unterhalb der niedrigsten Dosis liegen würde und setzen 20 mg/kg/Tag als LO(A)EL fest.

Dennoch bewertete das BfR im RAR 2013 die Situation anders mit dem Hinweis, dass es keine eindeutige Dosis-Beziehung geben würde. Allerdings ist bei teratogenen Effekten, z. B. bei Thalidomid (Contergan) gezeigt worden, dass die Dosis für das Ausmaß der Schädigung nicht relevant ist. Alleine der genaue Zeitpunkt der Einwirkung während der Embryonalentwicklung ist entscheidend, ob eine und welche - teils sehr spezifische - Schädigung verursacht wird. Eine Dosis-Beziehung trat bei Thalidomid nicht auf.

Außerdem wurde vom BfR bemängelt, dass sich die Terminologie um die Herzmissbildungen zu beschreiben (z. B. „dilated heart“) in der Studie von der üblicherweise in der Teratologie benutzten Terminologie unterscheiden würde. Allerdings wurde erst Mitte der 90iger Jahre begonnen, eine international einheitliche Terminologie in der Reproduktionstoxikologie (also auch der Teratologie) festzulegen. 1993 gab es diese nicht.

In einer anderen Studie an „Weißen Neuseeländern“ (Brooker et al. 1991) wurden ebenfalls signifikant erhöhte fetotoxische Effekte („Post-implantation loss“) bei allen getesteten Dosen (50, 150, 450 mg/kg/Tag) festgestellt - also auch unterhalb der Dosis, bei der maternale Toxizität auftrat. Auch in dieser Studie konnte für die Föten also kein NO(A)EL festgelegt werden. Der LO(A)EL lag hier bei 50 mg/kg/Tag.

Auch dies wurde vom BfR, - m.E. nicht korrekterweise -, anders gesehen mit dem Hinweis auf eine fehlende Dosis-Beziehung (siehe oben) und auf historische Kontrolldaten. Bei 2 Dosen (50 und 450 mg/kg/Tag) lagen die Werte allerdings auch außerhalb der historischen Kontrolldaten.

Auch bei anderen Studien wurden signifikant erhöhte teratogene/fetotoxische Effekte mit Hinweis auf historische Kontrolldaten nicht berücksichtigt.

Im RAR 2013 wurden zwar die Bereiche der Kontrolldaten in den Tabellen angegeben, allerdings ist nicht klar, ob die historischen Kontrolldaten die Kriterien für historische Kontrolldaten gemäß „Guidance ReprTox 2008“ erfüllen: Studien müssen im gleichen Labor, unter den gleichen Bedingungen (z.B. Spezies, Rasse, Lieferant der Tiere, Alter, Vehikel, Applikationsroute, Applikationsdauer, technisches Personal usw.) und innerhalb eines Zeitraums von +- 2 Jahren in Bezug auf die jeweilige Studie durchgeführt werden. Historische Kontrolldaten mit behandelten Tieren (wie z. B. mit 200 mg/kg Acetylsalicylsäure), wie in einer der Studien, können definitiv nicht als historische Kontrolldaten genutzt werden.

Auch in neueren (Labor- aber auch epidemiologischen) Studien mehren sich die Hinweise, dass Glyphosat (und/oder glyphosathaltige PSM) eine teratogene Wirkung haben könnte - auch wenn die Studien zweifelsohne teilweise methodische Mängel wie auch Defizite in der Berichterstattung aufweisen. Die in diesen Studien gezeigten teratogenen Effekte entsprechen (in großen Teilen) den Befunden in den Kaninchenstudien im RAR 2013.

Die Gesamtschau der Daten ergibt zumindest begründete Hinweise, dass Glyphosat eine teratogene Wirkung haben könnte. Die eindeutige Aussage des BfR, bei Glyphosat handelt es sich nicht um eine teratogene Substanz, ist mit den vorliegenden Daten nicht belegt.

Fazit:

Die im RAR beschriebenen teratogenen Studien an Kaninchen geben begründete Hinweise für mögliche teratogene Effekte durch den Wirkstoff Glyphosat. Auch in neueren (Labor- aber auch epidemiologischen) Studien mehren sich die Hinweise, dass Glyphosat (und/oder glyphosathaltige PSM) eine teratogene Wirkung haben könnte - auch wenn diese Studien zweifelsohne teilweise methodische Mängel wie auch Defizite in der Berichterstattung aufweisen. Die Gesamtschau der Daten ergibt zumindest begründete Hinweise, dass Glyphosat eine teratogene Wirkung haben könnte. Die eindeutige Aussage des BfR, bei Glyphosat handelt es sich nicht um eine teratogene Substanz, ist mit den vorliegenden Daten nicht belegt.

Um die teratogene Wirkung von Glyphosat zu bestätigen bzw. auszuschließen sind weitere Studien dringend erforderlich. Das können z. B. teratogene Studien an Schweinen sein, die laut einer noch nicht publizierten Studie ebenfalls reprotoxische Wirkungen zeigten (Aussage von Frau Prof. Krüger, Universität Leipzig). Außerdem wären epidemiologische Studien in diesem Zusammenhang wichtig.

3. Ist eine Festlegung (Anhebung) des ADI-Wertes auf Basis der Gesamtschau toxikologischer Studien gerechtfertigt oder wäre eine Absenkung geboten?

Im RAR 2013 werden - anders als noch im DAR 1998 trotz nahezu unveränderter Datenlage - zur Ermittlung des ADI-Wertes nun auch die teratogenen Studien an Kaninchen herangezogen und das Kaninchen als sensibelste Spezies berücksichtigt.

Aus den teratogenen Studien würde sich nach den Ausführungen unter Punkt 2 ein niedrigerer NO(A)EL ergeben und dieser würde auch zu einem geringeren ADI-Wert führen.

[Suresh 1993: LO(A)EL 20 mg/kg/Tag -> /Faktor 2 --> NO(A)EL 10 mg/kg/Tag.
Sicherheitsfaktor 100 (ohne Berücksichtigung Teratogenität) => ADI = 0,1 mg/kg
bw]

Sollte sich die teratogene Wirkung von Glyphosat in weiteren Studien bestätigen, wäre ein größerer Sicherheitsfaktor als 100 geboten und der ADI-Wert würde dann deutlich unter dem vorgeschlagenem Wert von 0,5 mg/kg bw liegen müssen.

Fazit:

Allein aus den Ausführungen unter Punkt 2 ergibt sich, dass eine Absenkung des ADI aufgrund der im RAR vorliegenden Studien auf mindestens 0,1 mg/kg bw gerechtfertigt wäre. Sollte sich die teratogene Wirkung von Glyphosat in weiteren Studien bestätigen, wäre dann auch ein größerer Sicherheitsfaktor als der üblich veranschlagte Wert von 100 geboten und der ADI-Wert würde dann deutlich unter dem im RAR vorgeschlagenem Wert von 0,5 mg/kg bw liegen müssen.

Margit Salzmann

Fachbiologin für Toxikologie -

Staatliches Gewerbeaufsichtsamt Hildesheim

Abt. 3 Umweltmedizin, Umwelthygiene und Umweltepidemiologie

Dr. K.-M. Wollin

Glyphosat, Dysbiose und *Chronischer Botulismus*

Clostridium botulinum ist die taxonomische Zuordnung für einen Komplex von anaeroben, sporen- und stäbchenbildenden Bakterien, denen die Bildung von einem oder mehreren Botulinum-Neurotoxinen (BoNT) gemeinsam ist (Brown et al. 2012). *C. botulinum* umfasst vier phylogenetisch und physiologisch unterschiedliche Gruppen. Zu unterscheiden sind sieben verschiedene BoNT (A, B, C1/C2, D, E, F und G), wobei nur die Typen A, B, E und F humanpathogen sind. Die Typen C und D sind tierpathogen. Hinsichtlich der Pathogenese beim Menschen werden der lebensmittelbedingte Botulismus (Aufnahme des Toxins) sowie der Wundbotulismus und der Säuglingsbotulismus (Wundkontamination durch Sporen oder Sporenaufnahme über die Nahrung durch den Säugling) unterschieden.

Unter der Bezeichnung *chronischer Botulismus* (auch: *visceraler Botulismus*, die Baueingeweide betreffend) wird in der wissenschaftlichen Literatur seit einiger Zeit eine Hypothese zur Erklärung unspezifischer Krankheitserscheinungen in Rinderbeständen (Verdauungsstörungen, Labmagenverlagerungen, Abmagerung, Festliegen, Klauen- und Gelenkerkrankungen, Lähmungen, gespannte Bauchdecke, hochgezogenes Abdomen, Schluckstörungen sowie fieberhafte akute Entzündungen der Milchdrüsen (Mastitiden)) insbesondere im Zusammenhang mit dem Bakterium *Clostridium botulinum* diskutiert (http://www.fli.bund.de/fileadmin/dam_uploads/IBIZ/FLI_Botulismus_Informationen_20111005en.pdf). Die Erkrankungen sind zuerst bei Hochleistungsrindern, später auch bei Kälbern beschrieben worden.

Auch beim Menschen wurden chronische Krankheitsbilder beobachtet. Betroffen waren Landwirte und Familienangehörige, in deren Betrieben Rinder erkrankt sind (z.B. Krüger et al. 2012, Rodloff und Krüger 2012). Krüger et al. (2012) berichteten den Botulinum-Toxin - E-Nachweis in 16 von 77 Humanproben, während in den Rinderfaeces der BoNT-Typ A dominierte. Vier Personen zeigten unspezifische Krankheitssymptome.

Die Ursache für die meist unspezifischen Symptome bei den erkrankten Menschen ist bislang weitgehend unklar geblieben. Eine 2009 veröffentlichte Übersichtsarbeit (Dressler und Saberi 2009) zum Thema Botulinum-Toxin postulierte den visceralen Botulismus im Menschen als neues Krankheitsbild in der Folge der Übertragung des chronischen Botulismus von Tier zu Mensch. Als mögliche Ursache der Symptome nennen Dressler und Saberi (2009) eine Besiedlung des Magen-Darm-Trakts mit dem BoNT-produzierenden Bakterium *C. botulinum* oder eine kontinuierliche exogene Zufuhr von Botulinumtoxin.

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) hat 2012 in ihrer Stellungnahme festgestellt, dass bisher in keinem einzigen Fall das Vorliegen eines humanen chronischen Botulismus durch eine Erregerübertragung belegt ist. (<http://www.dgn.org/component/content/article/23/1941->

pressemittelung-08022012.html) Derzeit seien wesentliche Kriterien für einen kausalen Zusammenhang (z.B. Kohärenz, Konsistenz, Spezifität, Stärke des Zusammenhangs) zwischen dem postulierten Krankheitsbild und einer Toxikoinfektion aufgrund einer Besiedlung mit *C. botulinum* bzw. einer kontinuierlichen exogenen Zufuhr von Botulinumtoxin nicht erfüllt. Diese Position ist in den aktuellen DGN-Leitlinien in den Ausführungen zu Botulismus wiedergegeben (<http://www.dgn.org/component/content/article/45-leitlinien-der-dgn-2012/2401-II-39-2012-botulismus.html?q=botulismus>, Stand: September 2012, gültig bis 2014): „Das Syndrom eines *chronischen Botulismus* bei Menschen, die in der Landwirtschaft tätig sind, wird postuliert, ohne dass bisher ein eindeutiger Beweis für seine Existenz gelungen ist“. Ob das Krankheitsbild des *chronischen Botulismus*, das in der Veterinärmedizin seit mehr als zehn Jahren kontrovers diskutiert wird, auch bei Menschen, die in der Landwirtschaft in engem Rinder- bzw. Tierkontakt stehen, tatsächlich existiert und damit eine gesundheitspolitische Relevanz hätte, ist derzeit noch nicht völlig verstanden.

Die als chronischer oder visceraler Botulismus beschriebenen unspezifischen Erkrankungsformen sind bislang wissenschaftlich nicht als eigenständiges Krankheitsbild etabliert. Als eine mögliche Ursache der beobachteten Krankheitserscheinungen wird die Toxikoinfektion mit *C. botulinum* vermutet, die als noch nicht bestätigt gilt. Andere Wissenschaftler gehen demgegenüber von einem multifaktoriellen Ablauf der Erkrankung mit Beteiligung von verschiedenen Faktoren an dem Krankheitsgeschehen aus.

Jüngere Untersuchungen zum multifaktoriellen Symptomenkomplex des visceralen Botulismus deuten auf dysbiotische Zustände in der Magen-Darm-Mikrobiota hin (Krüger et al. 2012, Shehata et al. 2013, Krüger et al. 2013).

Bakterielle Fehlbesiedlungen (Dysbiose) des Darms bzw. des Gastrointestinaltraktes (GIT) sind charakterisiert durch a) qualitative und quantitative Änderungen der bakteriellen Darmflora selbst, b) Veränderungen ihrer metabolischen Aktivitäten und c) Veränderungen ihrer lokalen Verteilung. Die GIT-Mikroflora hat wichtige Funktionen und ist beteiligt an der Stimulierung des Immunsystems, der Vitaminsynthese, der Verbesserung der GIT-Motilität, der Verdauung und Absorption der Nahrung, der Inhibierung von Pathogenen, der Metabolisierung von Pflanzenbestandteilen und Arzneimitteln und der Produktion von kurzkettigen Fettsäuren und Polyaminen. Grundsätzlich ist die GIT-Mikroflora des Rindes noch mangelhaft charakterisiert und es finden sich auch deutliche, individuelle Unterschiede zwischen den Tieren (Jami und Mizrahi 2012, Durso et al. 2010). Eine Untersuchung in einem Rinderbestand über den Zeitraum von 8 Jahren berichtet starke natürliche jährliche Schwankungen der fäkalen Biota bei vergleichbarem Fütterungs- und Behandlungsregime (Rudi et al. 2012), so dass andere nicht kontrollierte Faktoren dafür wichtig sind.

Die Beeinflussung der Darmflora und ihrer Aktivität werden als Faktoren angesehen, die in Beziehung zu chronischen und degenerativen Erkrankungen gesetzt werden (Hawrelak et al. 2004). Dieses können beim Menschen unmittelbar Funktionsstörungen des GIT sein wie das Reizdarmsyndrom (Irritable Bowel Syndrom, IBS) oder entzündliche Darmerkrankungen (Inflammatory Bowel Disease, IBD) oder aber systemische Formen wie die rheumatoide Arthritis, die Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) oder die Fettsucht (Hawrelak et al. 2004, Packey und Sartor 2009, Tannock 2010, Fava und Danese 2011, Harris et al. 2011). Faktoren, die die GIT-Flora schädigen können, sind z.B. Antibiotika, psychischer und physischer Stress sowie

Ernährungsumstellungen. Der negative Einfluss von Antibiotika ist gut bekannt wie ebenso der einer tierprotein- und zuckerreichen Ernährung (Hawrelak et al. 2004). Umgekehrt waren in einem Maus-Modell induzierte akute Leberschädigungen mit Veränderungen des intestinalen Mikrobioms assoziiert (Fouts et al. 2012). In Anbetracht des Antibiotika-Einsatzes in der Tierhaltung bei hochleistenden Tieren scheint von vorn herein die Möglichkeit der Beeinflussung der natürlichen Darmflora gegeben zu sein.

Aktuell wird in der wissenschaftlichen Literatur in Übersichtsarbeiten ein Zusammenhang zwischen der Dysbiose im GIT auch für Glyphosat als wahrscheinlich diskutiert (Seneff et al. 2013, Samsel und Seneff 2013, D'Brant 2014). Eine Schlüsselfunktion scheint die Störung der Expression der Cytochrom-P450-Enzymfamilie durch Glyphosat und nachfolgend die Beeinflussung der Biosynthese von aromatischen Aminosäuren durch die GIT-Bakterien zu haben.

In experimentellen Studien in vitro konnte gezeigt werden, dass a) kommensale Bakterien (die für den Wirt per Definition vorteilhafte Wirkungen entfalten) das Wachstum von *C. botulinum* inhibieren (Shehata et al. 2013) und b) bei Exposition gegenüber Glyphosat eine Hemmung der vorteilhaften Bakterien erfolgt (Shehata et al. 2013, Krüger et al. 2013). Shehata et al. (2013) zufolge könnte die Toxizität von Glyphosat gegenüber den am häufigsten vorkommenden Enterokokken (*Enterococcus* spp.) ein signifikanter Prädispositionsfaktor für *C. botulinum*-assoziierte Erkrankungen infolge der Suppression der gesundheitsfördernden Bakterien im GIT sein.

Den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um M. Krüger stehen bisher in der Literatur nicht publizierte Daten von Breves und Riede (2014) (<http://www.bfr.bund.de/cm/343/einfluss-eines-glyphosathaltigen-pflanzenschutzmittels.pdf>) gegenüber. Mittels Rumen – Simulationstechnik, einem System, das die Verhältnisse im Wiederkäuerpannen abbilden soll (hier wird von einem Spendertier der Panseninhalt entnommen und direkt eingesetzt), wurde der Einfluss von Glyphosat auf die mikrobielle Gemeinschaft in vitro untersucht. Die Rumen - Simulationstechnik repräsentiert die Verhältnisse im Tier (d.h., die Bedingungen in vivo) realitätsnäher. Breves und Riede (2014) fanden keine Hinweise auf einen negativen Einfluss von Glyphosat - es handelte sich um ein kommerzielles Produkt, das zugleich das Netzmittel Tallowamine enthielt - auf die mikrobielle Gemeinschaft insgesamt sowie auf *C. sporogenes* (einem etablierten nichttoxischen Surrogat für *C. botulinum* (Brown et al. 2012)) selbst bei hoher Glyphosat-Dosis (2,92 mg/d).

Glyphosat wurde in einer weiteren Studie (Untersuchungen an dänischen Milchkühen, Krüger et al. 2013) mit veränderten Enzymgehalten und anderen veränderten Parametern, die indikativ für Nieren- und Lebertoxizität sind, sowie Spurenelementgehalten im Blutserum in Verbindung gebracht. In 240 Tieren aus acht Betrieben wurde Glyphosat in stark differierenden Konzentrationen im Urin gemessen. Die Interpretation der gemessenen Abweichungen der untersuchten diagnostischen Parameter ist schwierig, da die Herkunft der Referenzwerte in der Publikation nicht mitgeteilt wird und Angaben dazu fehlen, ob die gemessenen Werte bereits einen entsprechenden Krankheitswert mit entsprechenden klinischen Beobachtungen hatten. Dies betrifft insbesondere die ermittelten Spurenelementgehalte zu Mangan und Cobalt, die auf einen Spurenelementmangel hindeuten. Wegen der Übereinstimmungen der „postulated reference level“ mit den Referenzbereichen der Medizinischen Tierklinik (MTK) Leipzig - diese wiederum stammen aus aktuellen Lehrbüchern und aus dem MTK-Labor

(<http://www.vetmed.uni-leipzig.de/ik/wmedizin/labor/diagnostik/referenzwerte.htm>) - kann vermutet werden, dass diese MTK-Werte verwendet wurden. Die Ursache der verminderte Cobalt- und Mangan-Blutserum-Werte könnte in Verbindung mit der Glyphosat-Aufnahme mit dem Futter stehen und der Komplexbildung der Spurenstoffe stehen. Analysen zu den Inhaltsstoffen des Futters und Informationen zum Haltungsregime wurden in der Studie nicht berichtet.

Zusammenfassung

Glyphosat steht im Verdacht, im Magen-Darm-Trakt die Balance (Homöostase) der bakteriellen Mikroflora zu stören. In der Konsequenz könnte z.B. *C. botulinum* einen Wachstumsvorteil erzielen. Die bisher vorliegenden *experimentellen* Untersuchungen, die gezielt dieser These nachgehen, sind widersprüchlich und bei weitem nicht ausreichend. Sie bedürfen weiterer wissenschaftlicher Bestätigung, um eine belastbare Aussage in Richtung „Induzierung von Dysbiosen im GIT durch Glyphosat“ treffen zu können oder, um diese These ausschließen zu können. Folglich können erst nach dieser Klärung weitere Überlegungen in Richtung der möglichen Ätiologie des *chronischen Botulismus* insbesondere unter Einbeziehung der Thematik Eubiose (= ausgeglichene Magendarm-Flora)/Dysbiose in die Gesamtschau des multifaktoriellen Geschehens folgen.

Das BfR kommentierte 2012 die Frage, ob bei der Risikobewertung potentielle schädliche Effekte von Glyphosat auf Bakterien des Magen-Darm-Traktes berücksichtigt worden sind. Nach Aussage des BfR lägen keine Studien vor, die einen schädlichen Einfluss von Glyphosat auf Bakterien des GIT im Tiermodell belegen. In Langzeitstudien an Nagern und Hunden oder auch in Fütterungsstudien an Kühen oder Ziegen hätten sich Krankheitssymptome wie Gewichtsverlust, Durchfall oder Erbrechen manifestieren müssen. Das sei jedoch nicht der Fall.

Diese vorgenannten Aussagen des BfR (2012) sind mit Bezug auf den Renewal Assessment Report Glyphosate (18. December 2013, RMS: Germany) sowie die bereits Mitte 2012 vorliegenden Studien und die existierende Datenlage nicht zutreffend.

Dr. Klaus-Michael Wollin, 24.03.2014

(Dipl.-Chemiker, Fachtoxikologe DGPT/ERT)

Abt. 3 Umweltmedizin, Umwelthygiene und Umweltepidemiologie

Dr. K.-M. Wollin

Glyphosat, Risikobewertung Toxizität

Vorbemerkung

Der Prozess der toxikologischen Risikoabschätzung beinhaltet die Ermittlung des Gefährdungspotentials (engl. „Hazard Identification“), Erfassung der Dosis-Wirkungsbeziehung („Dose-Response Assessment“), Expositionsabschätzung („Exposure Assessment“) und Risikocharakterisierung („Risk Characterisation“). Dieses, auch als NAS-Paradigma bezeichnete Schema gestattet eine sequentielle Analyse wissenschaftlicher Daten. Von Bedeutung ist die eindeutige Unterscheidung des *Gefährdungspotentials* eines Stoffes vom tatsächlich gegebenen *Risiko*, das eine dosisabhängige Größe ist, damit aber in besonderer Weise von der tatsächlichen Exposition abhängig ist. Somit ist Toxizität die intrinsische Eigenschaft eines Stoffes, die erst dann wirksam wird und zu einem Schaden in einem Zielorgan führen kann, wenn der Stoff den Menschen überhaupt mit einer entsprechend hohen Dosis erreicht hat. Dieser Sachverhalt bleibt in der öffentlichen (medialen) Diskussion toxikologischer Studien zu Glyphosat sehr häufig unbeachtet.

Glyphosat ist als aktive Komponente in einer Reihe von Pflanzenschutzmitteln (PSM) eine toxikologisch gut untersuchte Substanz und es liegen zu allen bewertungs- und einstuferrelevanten toxikologischen Endpunkten geeignete Studien vor, um Aussagen zum Stoff-Hazard und schließlich zum Risiko für den Menschen vornehmen zu können. Grundsätzlich ist die Beurteilung des aktiven Bestandteils Glyphosat von der Toxizität der PSM-Formulierungen zu unterscheiden. Eine aktuelle Zusammenfassung der Datenlage ist im Renewal Assessment Report (RAR) Glyphosate vom 18. Dezember 2013 zu finden (<http://dar.efsa.europa.eu/dar-web/consultation>). Deutschland war federführend als „Rapporteur Member State“, die Slowakei war „C- Rapporteur Member State“. Es wurden von den Herstellern und des Stoffes bzw. der Formulierungen (Glyphosat Task Force, GFC) seit der Zulassung 150 neue toxikologische Studien vorgelegt sowie diejenigen der bisherigen Bewertung unter Berücksichtigung aktueller Qualitätsstandards wie den neuesten OECD- und EU-Prüfrichtlinien re-evaluiert. Hinzu kommen etwa 900 publizierte wissenschaftliche Veröffentlichungen. Die neu hinzugekommenen Publikationen in der offenen wissenschaftlichen Literatur (ab 2000 bis August 2013) wurden im RAR analog zu den OECD-/EU-Guideline-Studien hinsichtlich ihrer Relevanz, Qualität und Zuverlässigkeit bewertet. Die Durchführung unter den Bedingungen der Guten Laborpraxis (GLP) ist ein Qualitätsmerkmal von toxikologischen Prüfungen, war aber kein Ausschlusskriterium, wenn eine Studie nicht unter GLP durchgeführt worden ist, aber den etablierten Anforderungen an Qualität und Zuverlässigkeit entspricht.

Glyphosat – intrinsische Toxizität (Hazard): Ergebnisse der Re-Evaluierung Dezember 2013

Glyphosat wird nach oraler Gabe an Ratten zu etwa 20% rasch absorbiert mit den höchsten Konzentrationen im Knochengewebe, Niere und Leber. Die Ausscheidung erfolgt mit dem Urin nach etwa 48 h. Glyphosat wird nahezu nicht metabolisiert, der Metabolit Aminomethylphosphonsäure (AMPA) findet sich nur in geringen Anteilen neben nichtabsorbiertem Glyphosat in den Faeces. Es gibt keine Hinweise auf eine Akkumulation von Glyphosat im Organismus.

Die Substanz weist nach oraler, dermalen und inhalativer Exposition in allen getesteten Spezies eine geringe akute Toxizität mit Werten der letalen Dosis (LD50) größer 2000 mg/kg KG (oral und dermal) bzw. LC50 (letale Konzentration) von größer 5 mg/mL Luft auf. Glyphosat ist nicht hautreizend und hautsensibilisierend, verursacht aber schwere Augenreizungen. Die Augenreizungen sind bei den Salzen des Glyphosats deutlich schwächer ausgeprägt.

In Kurzzeitstudien (subakute Exposition bis zu 28 Tage) nach wiederholter Gabe über alle Aufnahmepfade (oral, dermal, inhalativ) wurde in allen untersuchten Spezies (Ratte, Maus, Hund) eine niedrige Toxizität beobachtet. Die No Observed Adverse Effect Level (NOAEL), also die höchste Dosis ohne gesundheitliche Wirkungen, lagen zwischen 300 – 500 mg/kg Körpergewicht/d. Mortalität wurde in einer Hundestudie nach Applikation von Glyphosat in Kapseln bei der Dosis 1000 mg/kg KG/d festgestellt, die in einer weiteren Hundestudie nicht bestätigt wurde. Die Gabe über das Futter wird allgemein besser toleriert gegenüber der Bolusgabe in Form von Kapseln. Die Zielorgane der Toxizität in den Kurzzeitstudien waren der Gastrointestinaltrakt, die Blase und die Ohrspeicheldrüse. Weiter wurden Effekte auf die Körpergewichtsentwicklung, den Futterverbrauch und hämatologische Parameter beobachtet. Veränderte klinisch-chemische Parameter waren indikativ für Lebertoxizität, die aber nicht durch histologische Befunde unterstützt wurde. In subakuten dermalen Prüfungen wurden bis zu höchsten Dosen von 1000 bzw. 5000 mg/kg KG/d keine systemische Toxizität, sondern nur leichte Hautreizungen beobachtet.

Erbgutverändernde Eigenschaften (Gentoxizität) wurde in vitro in Bakterien und Säugerzellen getestet. Die Ergebnisse von 14 als valide bewerteten Studien in *S. typhimurium* (Ames-Test) waren mit und ohne metabolische Aktivierung konsistent negativ. Ebenfalls negative Ergebnisse wurden in verschiedenen in vitro Testsystemen mit Säugerzellen erhalten. In vivo (Prüfungen an der Maus und Ratte) spielen Mikrokern-Testsysteme und Untersuchungen zum Nachweis von Chromosomenaberrationen eine wichtige Rolle. Unter den Bedingungen der durchgeführten Prüfungen war in der Gesamtheit aller Mikrokern-Tests in vivo und der Untersuchungen zu Chromosomenaberrationen in vivo Glyphosat nicht gentoxisch. Die Gründe, die zum Ausschluss von positiven Resultaten in vivo ursächlich waren, wurden transparent erläutert und sind nachvollziehbar.

Chronische Toxizität und Kanzerogenität wurden in Studien in der Ratte und Maus untersucht. Gegenüber der Risikobewertung in 1998 sind fünf neue Studien an der Ratte und 3 Studien an der Maus hinzugekommen. Die Re-Evaluierung der Studien, die bereits 1998 bewertet wurden, wurde nun durchgehend in Bezug auf den NOAEL anstelle des NOEL (No Observed Effect Level) in Übereinstimmung mit aktuellen regulatorischen Standards abgestellt. Die Folge sind höhere

NOAEL. Auf der Basis der chronischen Rattenstudien kann nach Ansicht der RAR-Autoren ein robuster, umfassender NOAEL von 100 mg/kg KG/d angenommen werden. Eine Monsanto-Studie aus 1981, für die ein NOEL von 31,5 mg/kg KG/d benannt worden war, wurde wegen der zu niedrig geprüften Dosen und Mängel in der Berichterstattung nicht mehr berücksichtigt.

Die kombinierten chronischen/Kanzerogenitätsstudien an der Ratte und Maus einschließlich der neu durchgeführten erbrachten keinen wissenschaftlichen Beweis für Kanzerogenität.

Es wurden etliche epidemiologischen Studien mit unterschiedlicher Differenzierung der Exposition in Pestizide allgemein, gruppenspezifische Pestizide und Glyphosat (in aller Regel Glyphosat-Formulierungen) in Bezug auf Krebs durchgeführt. Eine bekannte, inhärente Schwäche vieler dieser Studien ist ihre Schwäche in der Beschreibung der Exposition. So ist neben der Exposition gegenüber Glyphosat auch von der Aufnahme weiterer Pestizide oder anderer unbekannter Pestizide auszugehen. Es ist daher grundsätzlich schwierig, belastbare Aussagen in Bezug auf den Endpunkt Kanzerogenität und Glyphosat zu erhalten. Uneinheitliche Aussagen wurden in einigen Studien erhalten, die gezielt den Zusammenhang zwischen Glyphosat und dem Non-Hodgkin-Lymphom untersuchten. Die größte in den USA durchgeführte epidemiologische Untersuchung (AHS-Studie) zu Pestiziden – Glyphosat eingeschlossen – umfasste 57000 Landwirte und Pestizidanwender. Die späteren Auswertungen der AHS-Daten zu spezifischen Krebsformen erbrachten keine Assoziationen zu Glyphosat. In der Gesamtschau aller Studien gibt es keine Hinweise für eine Assoziation von Glyphosat und dem Endpunkt *Krebs gesamt* und einer Vielzahl spezifischer Krebsformen.

Aus den Ergebnissen der Gentoxizitäts- und Kanzerogenitätsprüfungen kann gefolgert werden, dass Glyphosat kein gentoxisches Kanzerogen ist.

Zur Reproduktionstoxikologie liegen Multigenerationsstudien in verschiedenen Spezies und Studien zur Entwicklungstoxizität und Teratogenität (d.h., die exogene Induktion von grobstrukturellen Abnormitäten) vor. Wie alle toxischen Wirkungen, sind fetotoxische Wirkungen (Wirkungen in der Embryo- und Fötalzeit in dem Zeitabschnitt zwischen Konzeption und Befruchtung) streng dosisabhängig. Als Besonderheit der Teratogenität gelten die Phasen-Spezifität und die Dosis-Spezifität neben der Substanz-Spezifität und der Spezies-Spezifität, wobei die beiden letzteren auch auf andere toxischen Wirkungen zutreffen (Neubert 1997, Schönfelder und Neubert 2013). Die Phasen-Spezifität bedeutet, dass Fehlbildungen nur in einem bestimmten Entwicklungsfenster erkannt werden können; Dosis-Spezifität heißt, dass unterhalb eines bestimmten Dosisbereichs (unterhalb des NOAEL) keine Fehlbildungen auftreten. Bestimmte teratogene Effekte können bei bestimmten höheren Dosen überdeckt werden durch solche eines stärkeren Effektschweregrades, so dass für ihre Erkennung die Wahl eines geeigneten Dosisbereichs die entscheidende Voraussetzung ist. Bei den meisten Stoffen werden teratogene Wirkungen in einem vergleichsweise engen Dosisbereich ausgelöst, die Dosis-Wirkungsbeziehungen sind durch eine große Steilheit gekennzeichnet. Diese Steilheit ist auch bei Thalidomidderivaten (z. B. EM12) im untersten Dosisbereich zu beobachten, wenngleich die teratogene Wirkung hier über einen Dosisbereich von etwa 3 Zehnerpotenzen, aber in unterschiedlicher Häufigkeit ausgelöst werden kann.

Die Datenlage aus Studien zur Reproduktionstoxikologie (Multigenerationen-Studien) ist ausreichend; von den ehemals acht Studien an der Ratte wurden nach Re-Evaluierung vier als

geeignet bewertet, die drei neuen Studien zur Reproduktionstoxizität wurden als uneingeschränkt valide bewertet. Die Bewertung aller Studien führt zu einem zusammenfassenden elterlichen NOAEL im Bereich von 300-400 mg/kg KG/d sowie zu NOAEL in den Nachkommen in dem gleichen Bereich, wie für die Elterngeneration ermittelt.

Aus der früheren EU-Bewertung (1998) wurden drei von 5 Studien zur Entwicklungstoxizität an der Ratte als akzeptabel und eine weitere als unterstützend bewertet. Zwei neue wurden als akzeptabel gewertet. Die früheren Bewertungen wurden bestätigt; in den Studien mit Schlundsonden-Verabreichung wurden teratogene Effekte in höheren Dosen (> 1000 mg/kg KG/d) beobachtet; der NOAEL liegt bei 300 mg/kg KG/d. Die beiden in 2012 neu bewerteten Studien ergaben einmal bis zur höchsten getesteten Dosis (1000 mg/kg KG/d, NOAEL für Entwicklungstoxizität) keine Effekte bzw. in der zweiten Studie einen NOAEL von 300 mg/kg KG/d.

Die fünf Studien der früheren EU-Evaluierung zur Entwicklungstoxizität im Kaninchen wurden in jüngerer Zeit in der wissenschaftlichen Literatur kritisch diskutiert. Von diesen fünf wurden aktuell drei als *ergänzend* (also abgestuft in Bezug auf ihre Validität) und eine als *valide* Studie bewertet. Die Konsequenz ist, dass einige LOAEL/NOAEL für Toxizität bei den Müttern und für Entwicklungstoxizität revidiert wurden.

Die Einstufungen als *Ergänzend* erfolgten in zwei Fällen wegen hoher Sterblichkeit der Mütter (maternale Toxizität) bereits in der mittleren und in der Hochdosisgruppe oder Defiziten in der Berichterstattung. Die hohe maternale Toxizität hatte insofern auch einen prägenden Einfluss auf Bewertung der Daten in den Fällen, wo formal statistische Signifikanz für teratogene Effekte vorlag. Die Bedeutung dieser Effekte wurde in Bezug auf die Rolle maternaler Toxizität als Ursache für Entwicklungstoxizität kontrovers diskutiert. Das OECD-Guidance Document (2008) zu reproduktionstoxikologischen Prüfungen und ihrer Bewertung sagt dazu aus, dass bei schwerer maternaler Toxizität, die das Wohlbefinden des Fötus gefährdet, die Daten zur Entwicklungstoxizität schwierig zu interpretieren sind. Die Verordnung EG 1272/2008 führt aus, dass eine maternale Toxizität von oberhalb von 10% überhöht ist und die Daten dieser Dosisgruppen normalerweise nicht für die weitere Evaluierung berücksichtigt werden sollen.

Diese Situation betrifft insbesondere die Studie *Feinchemie* (1993) (TOX9551106), wo zudem der teratogene Effekt in der höchsten Dosisgruppe – Herzerweiterung (dilated heart) - im Studienbericht nicht unzweifelhaft eindeutig anhand klarer und quantitativer Kriterien beschrieben wurde, was wiederum in der kritischen Literatur als eindeutiger Effekt reklamiert worden ist. Der v. g. Effekt ist in anderen Studien nicht bestätigt worden.

Ein grundsätzliches Problem ist die noch nicht abgeschlossene internationale Harmonisierung der Nomenklatur zur Beschreibung der neonatalen und fötalen Morphologie (OECD 2008).

Die nunmehr vier Studien der älteren EU-Bewertung zur Entwicklungstoxizität im Kaninchen zeigen zusammenfassend maternale NOAEL im Bereich 20-250 mg/kg KG/d und entwicklungstoxische NOAEL Bereich 100-250 mg/kg KG/d. Die entsprechenden Daten zu den drei neuen Studien zur Entwicklungstoxizität im Kaninchen der aktuellen Bewertung sind: maternale NOAEL im Bereich 50-100 mg/kg KG/d und entwicklungstoxische NOAEL Bereich 50-300 mg/kg KG/d.

Die bereits bekannten und neu berücksichtigten Prüfungen zur Entwicklungstoxizität zeigen eine besondere Empfindlichkeit von trächtigen Kaninchen gegenüber Glyphosat im Vergleich zu anderen getesteten Spezies. Die Autoren des RAR leiten auf der Basis aller Untersuchungen einen Gesamt-NOAEL für maternale Toxizität von 50 mg/kg KG/d und für Entwicklungstoxizität in Höhe von ebenfalls 50 mg/kg KG/d ab. Die Befunde zu Fehlbildungen des Herzens, die viel Diskussion auslösten, sind zwingend im Kontext maternale Toxizität zu sehen.

In der wissenschaftlichen Literatur wurden weitere in vivo Studien zu Reproduktions-/Entwicklungstoxizität veröffentlicht, die in der Öffentlichkeit als Beleg für ein entsprechendes Risiko von Glyphosat gesehen wurden (Dallegrave et al. 2003, Romano et al. 2010, Paganelli et al. 2012). Sie wurden mit kommerziellen Formulierungen durchgeführt. Entsprechende Evaluierungen der Studien erfolgten bereits auf EU- oder nationaler Ebene. Diese Studien erbrachten in Bezug auf die Beurteilung des Risikos von Glyphosat für den Menschen keine überzeugenden Beweise (unrealistisch hohe Dosen, unphysiologische Art der Applikation im Vergleich zur Möglichkeit der Exposition des Menschen, nicht ausreichend validierte Prüfsysteme), wohl aber die Erkenntnis der höheren Toxizität von Formulierungen im Vergleich zur aktiven Substanz Glyphosat allein.

Epidemiologische Studien zu Endpunkten der Reproduktions-/Entwicklungstoxizität waren, aus praktisch identischen Gründen wie diejenigen für den Endpunkt Krebs berichtet, ohne statistisch signifikante Assoziation zu Glyphosat.

Zur Bewertung der Neurotoxizität lagen jeweils eine akute (= Einmalgabe von Glyphosat) und eine subchronische (90 Tagesstudie) an der Ratte sowie eine Studie zur verzögerten Neurophatie (einer Erkrankung des peripheren Nervensystems) vor. Sie belegen, dass Glyphosat kein neurotoxisches Potential aufweist.

Begründung/Ableitung eines Acceptable Daily Intake (ADI)

Die Ableitung eines ADI zur Bewertung von chronischen stofflichen Expositionen geht allgemein von der höchsten Dosis aus einer bestgeeignetsten Studie aus, bei der keine adversen (gesundheitsschädlichen) Wirkungen in der empfindlichsten Spezies aus tierexperimentellen Untersuchungen, im günstigsten Fall aus Beobachtungen beim Menschen, beobachtet worden sind. Es ist aber angemessener, aus allen validen Studien eines toxikologischen Endpunktes für die verschiedenen Spezies einen umfassenden LOAEL/NOAEL zu bilden.

Es ist festzustellen, dass in der regulatorischen Praxis selbst bei identischer Studienlage verschiedene Institutionen zu unterschiedlichen ADI-Ableitungen gekommen sind, wobei bereits in Bezug auf die Festlegung des NOAEL/LOAEL verschiedenen Bewertungen erfolgen können wie ebenso unterschiedliche Extrapolationsfaktoren für die Übertragung der Situation vom Tier auf den Menschen und die Berücksichtigung vulnerabler Personengruppen gewählt worden sind, die direkt die Höhe des ADI beeinflussen.

Dieser Sachverhalt trifft ebenfalls auf Glyphosat zu. Der gültige ADI in der EU beträgt 0,3 mg/kg KG/d und wurde seinerzeit auf der Grundlage der chronischen Studien an der Ratte nach oraler Exposition (NOEL 30 mg/kg KG/d) abgeleitet. Die WHO/FAO haben 2004 einen ADI von 1,0

mg/kg KG auf Basis einer 2-Jahres-Studie an der Ratte festgelegt, Ausgangspunkt war ein NOAEL von 100 mg/kg KG/d (JMPR 2004). Die U.S. EPA hat 2009 eine (chronische) Reference Dose (RfD) (identisch mit ADI) für Glyphosat in Höhe von 1,75 mg/kg KG abgeleitet; Grundlage war eine Studie zur Entwicklungstoxizität am Kaninchen mit einem NOAEL von 175 mg/kg KG/d (Federal Register /Vol. 76, No. 68 / Friday, April 8, 2011 /Rules and Regulations).

Die Ableitung eines ADI für Glyphosat auf Grundlage der chronischen Rattenstudien würde – da nunmehr die NOAEL als Ausgangspunkt (Point Of Departure, POD) betrachtet werden – zwangsläufig zu einem höheren ADI führen, wenn der Gesamt-NOAEL aller validen Tests in Höhe von 100 mg/kg KG/d als POD anstelle des früheren NOEL von 30 mg/kg KG/d dient. Allerdings ist die besondere Empfindlichkeit trächtiger Kaninchen zu berücksichtigen. Eine Dosis von 100 mg/kg KG/d führte bereits zu ausgeprägter maternaler Toxizität (Mortalität) (Feinchemie 1993, (TOX9551106) und ist als LOAEL ausgewiesen. Die maternalen LOAEL aus weiteren Prüfungen zur Entwicklungstoxizität liegen in einem etwas höheren Bereich von 150-200 mg/kg KG/d, waren dennoch niedriger als in allen anderen Studientypen in vivo, die mit Glyphosat durchgeführt worden sind. Im aktuellen RAR 2013 wird dann auf der Grundlage des Gesamt-NOAEL in Höhe von 50 mg/kg KG/d für sowohl maternale als auch entwicklungstoxische Effekte als POD mit einem Extrapolationsfaktor von 100 ein ADI von 0,5 mg/kg KG/d vorgeschlagen.

Der POD in Höhe von 50 mg/kg KG/d scheint gut begründet, in Hinblick auf Unsicherheiten in Bezug auf die langfristig – orale Exposition/systemische Wirkungen wird jedoch von uns ein zusätzlicher *Sicherheitsfaktor* von 2 empfohlen. Es würde dann ein ADI in Höhe von 0,25 mg/kg KG/d gegenüber den im RAR vorgeschlagenen ADI von 0,5 mg/kg KG/d resultieren.

Daten zur Erfassung der inneren Belastung des Menschen

Daten zur inneren Belastung des Menschen liegen vor und fanden so auch bei der Bewertung der Glyphosat-Nachweise in deutschen Urinproben Berücksichtigung. Für Deutschland und insbesondere Niedersachsen ist die Datenlage insgesamt nicht ausreichend bzw. sind Daten nicht bekannt; ein jüngerer Bericht zu 7 belasteten von 10 Urinproben aus Deutschland insgesamt fand mit seiner Vereinfachung – 70% der deutschen Proben waren belastet - starke mediale Beachtung (<http://www.bund.net/nc/presse/pressemitteilungen/detail/artikel/glyphosat-im-urin-von-grossstaedtern-aus-18-europaeischen-staaten-nachgewiesen-70-prozent-aller-pro/>). Die Höhe der Glyphosat-Nachweise in den deutschen Proben war nicht mit einem gesundheitlichen Risiko verbunden. Dennoch sind diese Ergebnisse ein Hinweis darauf, dass eine Exposition des Menschen vor allem über Lebensmittel gegeben ist und die grundsätzlich im Kontext zu Mehrfachbelastungen gegenüber PSM zu sehen ist. Die Ergebnisse zu Trinkwasseruntersuchungen in Niedersachsen für die Jahre 2011-2013 (Auswertungsstand 21.01.2014) zeigen keine Nachweise sowohl für Glyphosat (703 Proben) als auch den Metaboliten AMPA (700 Proben).

Zusammenfassung

Bezogen auf die frühere Risikobewertung der EU 1998/2002 sind seitdem zahlreiche neu, bewertungsrelevante Studien zur Toxizität von Glyphosat vorgelegt bzw. publiziert worden. Es ist vor dem Hintergrund zahlreicher in vivo Studien, die alle relevanten Endpunkte und relevanten Expositionszeiträume (akute bis chronische Exposition) abdecken, von einer sehr guten Datenlage zur Charakterisierung des toxikologischen Profils von Glyphosat auszugehen. Darüber hinaus sind im RAR 2013 Ergebnisse aus der offenen wissenschaftlichen Literatur, also i.d.R. Nicht-Guideline-Studien und solchen, die nicht unter den Bedingungen der Guten Laborpraxis durchgeführt worden sind, berücksichtigt und ausgewertet worden. Es fehlt allerdings trotz einer Reihe publizierter in vitro Tests, die vor allem mit Glyphosat-Formulierungen vorgenommen wurden, noch Ergebnisse zu systematischen Untersuchungen zur Abklärung des Potentials des aktiven Bestandteils Glyphosat hinsichtlich seiner endokrinen Aktivität. Ein entsprechendes Programm ist von der U.S. EPA begonnen worden. Erste dokumentierte Ergebnisse zu einigen bereits geprüften Endpunkten erbrachten in diesem Programm kein entsprechendes Potential von Glyphosat.

Die Fragen der Aufgabenstellung MU werden zusammenfassend wie folgt beantwortet.

1. Wo liegen die Risiken von Glyphosat?

Die Unterscheidung der Begriffe Risiko und stoffliches Gefährdungspotential wurde in der Vorbemerkung erläutert, das Stoff-Hazard auf Basis des aktuellen Kenntnisstands nachfolgend umrissen. Für den Verbraucher in Deutschland ist vor dem Hintergrund der aktuell bekannten und gemessenen inneren Belastung und mit Blick auf den Bewertungsmaßstab ADI nicht von einem Risiko auszugehen. Die Minimierung der Glyphosat-Belastung ist vor dem Hintergrund des Nachweises im Menschen anzustreben. Die Regulierung kritischer Bestandteile in Glyphosat-Formulierungen (oberflächenaktive Bestandteile) ist abschließend gesetzlich zu regeln; unbestritten weisen kommerzielle Glyphosat-Formulierungen (und die anderer PSM-Formulierungen) eine höhere Toxizität auf.

2. Ist die herbe Kritik an Glyphosat gerechtfertigt oder nicht?

In Bezug auf den Endpunkt Humantoxizität – nein. In der öffentlich-medialen Diskussion erfolgte u.a. eine Überbewertung von Effekten in in vitro Studien.

3. Werden aus den vorliegenden Erkenntnissen die richtigen Schlüsse gezogen?

Hinsichtlich der Bewertungen zur Humantoxizität seitens der Bewertungsbehörden BVL und BfR sowie der europäischen Lebensmittelbehörde EFSA – ja.

Dr. Klaus-Michael Wollin, 24.03.2014

(Dipl.-Chemiker, Fachtoxikologe DGPT/ERT)