

Kombinationseffekter af hormonforstyrrende pesticider

Baggrund og formål

Der er en bekymring for, om udsættelse for selv lave niveauer af hormonforstyrrende stoffer under fosterudviklingen og i de første levemåneder kan føre til varige skader på reproduktions- og nervesystemet hos mennesker. Myndighedernes risikovurdering af pesticider tager i øjeblikket udgangspunkt i den dosis af det enkelte pesticid, som i dyreforsøg har vist sig ikke at give nogen skadelige effekter, det såkaldte NOAEL (eller "No Observed Adverse Effect Level"). Men mennesker udsættes ikke kun for ét stof ad gangen, men derimod ofte for en blanding af mange hormonforstyrrende stoffer samtidig.

Resultater fra tidligere udførte dyreforsøg har vist, at der kan opstå alvorlige reproduktionsskader efter eksponering for en blanding af hormonforstyrrende kemikalier, selvom hvert af stofferne i blandingen er til stede ved lave og ineffektive doser. Ydermere har nyere epidemiologiske undersøgelser fundet en sammenhæng mellem kvinders eksponering for pesticider i gartnerier og medfødte misdannelser af kønsorganerne hos deres drengebørn. Disse resultater peger på, at den nuværende brug af NOAEL for ét stof ad gangen kan føre til en undervurdering af den potentielle risiko for mennesker.

En række anvendte pesticider mistænkes for at være hormonforstyrrende, og hovedformålet med dette projekt var derfor i et stort dyreforsøg med drægtige rotter at undersøge, om kombineret udsættelse for hormonforstyrrende pesticider, ved dosisniveauer som for de enkelte pesticider ikke giver nogen effekt, kunne føre til hormonforstyrrende effekter hos ungerne. Projektet blev udført for at kunne bidrage til de regulatoriske overvejelser om, hvorvidt risikovurderings-procedurer for pesticider bør ændres for bedre at tage hensyn til kombinations-effekter.

Undersøgelsen

Fem hormonforstyrrende pesticider blev undersøgt i et stort forsøg med drægtige rotter. De fem pesticider var epoxiconazol, mancozeb, prochloraz, tebuconazol og procymidon og dosis af hvert af pesticiderne i blandingen (pestimix) var under NOAEL for effekter på hunrotternes drægtighedslængde – et effektmål som også kan påvirkes af hormonforstyrrende stoffer. Rotterne blev i drægtigheds- og diegivningsperioden dagligt sonde-doseret, enten med kontrolstof, med en af tre forskellige doser af pestimix eller med et af de fem pesticider enkeltvist i to forskellige doser. Den ene af de to doser af de enkelte pesticider var den samme, som den der indgik i blandingen af højeste pestimix-dosis, mens den anden var 4 gange højere. Længden af drægtighedsperioden blev registreret, og ungerne blev undersøgt med effektmål, der er følsomme over for anti-androgen påvirkning. Disse mål inkluderede bl.a. antallet af bibeholdt brystvorter hos hanafkommet, vægt, histopatologi og misdannelser af reproduktionsorganer samt sædkvalitetsanalyser.

Det blev også undersøgt om matematisk modellering ud fra de enkelte pesticiders effekter kunne forudsige kombinationseffekterne. Desuden blev pesticidindholdet i blodet fra mødre og unger målt for at vurdere, om eksponeringen for pestimix førte til højere niveauer af pesticider i blodet end udsættelse for de enkelte pesticider. For at vurdere om der er årsag til bekymring i relation til danskernes samlede udsættelse for de undersøgte pesticider i madvarer, blev der udført en beregning af menneskers indtag af de undersøgte pesticider

Hovedkonklusioner

Kombineret udsættelse for hormonforstyrrende pesticider ved doser under NOAEL for de enkelte pesticider, førte til forlænget drægtighedslængde hos mødrene samt alvorlige forandringer i udviklingen af hanungernes kønsorganer. Der sås bl.a. forøget antal brystvorter, nedsat vægt af prostata og sædblære, nedsat sædcelleantal og forøget antal unger med misdannede kønsorganer.

Undersøgelser af blodprøver fra ungerne tydede på, at kombineret udsættelse førte til højere niveauer af pesticiderne i blodet end udsættelse for et pesticid ad gangen.

Kombinationseffekterne kunne for flere af effektmålene forudsiges ved hjælp af den matematiske model dosis-addition.

Kortlægningen af det samlede indtag af de fem pesticider i Danmark og en vurdering af risikoen for kombinationseffekter gav ikke grund til bekymring i forhold til de undersøgte pesticider. Det er dog uvist om den ekstra usikkerhedsfaktor, som blev anvendt i beregningerne for at give plads til menneskers udsættelse for andre hormonforstyrrende stoffer, var tilstrækkelig stor til at dække de tusindvis af stoffer, som potentielt kan være hormonforstyrrende.

En sammenligning af acceptabelt dagligt indtag (ADI) for pesticiderne med projektets resultater tyder på, at ADI'erne ikke er tilstrækkeligt lave til at beskytte mod kombinationseffekter.

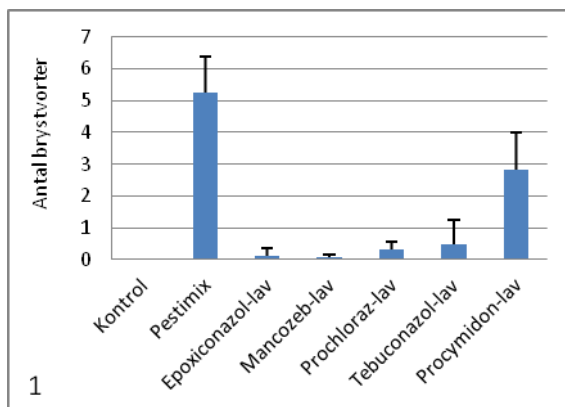
Alt i alt, peger resultaterne fra projektet på, at risikovurdering for et stof ad gangen kan undervurdere risikoen, og at der er brug for at ændre procedurerne for risikovurdering, så der tages hensyn til kombinationseffekter og de potentielt alvorlige effekter på fosterudvikling og reproduktion.

Projektresultater

Drægtighedslængden var signifikant forøget hos dyrene der fik pestimix, men ikke i nogen af de grupper, som fik et af pesticiderne enkeltvist i den dosis, der var i pestimix. Disse resultater viser, at der for de fem pesticider var en kombinationseffekt på drægtighedslængden, ved et dosisniveau hvor stofferne

alene ikke medførte nogen effekter.

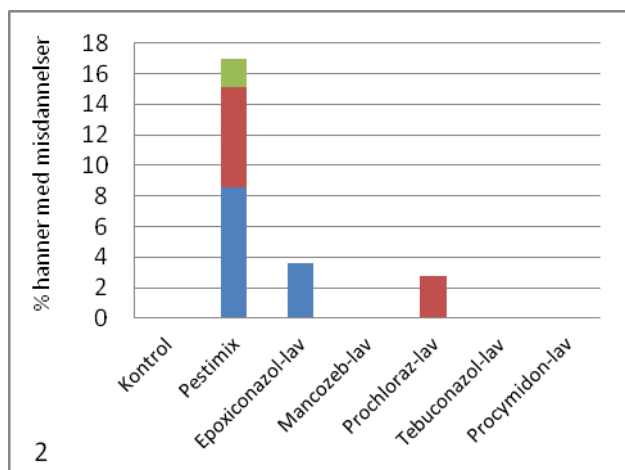
Forekomsten af brystvorter hos hanungerne var forøget i pestimix-gruppen samt i procymidon gruppen (ved den dosis af stoffet som indgik i pestimixen), men ikke i nogen af de andre enkeltstofgrupper (figur 1). Effekten i pestimix-gruppen var signifikant større end effekten af procymidon alene, hvilket betyder at der også sås kombinationseffekter for dette effektmål.



Figur 1. Antal brystvorter hos hanunger, som under udviklingen er blevet udsat for enten en blanding af hormonforstyrrende pesticider (Pestimix), eller pesticiderne enkeltvist i den dosis, som indgik i pestimix. Normalt har rottehanner ingen bibeholdte brystvorter, mens hununger har 12.

Vægten af prostata og sædblæren var nedsat hos hanungerne i pestimix-gruppen, mens ingen af pesticiderne alene gav effekt ved samme dosis. Hos det voksne hanafkom var sædcelleantallet og vægten af reproduktionsorganerne nedsat i pestimix-gruppen, mens dette ikke blev set i nogen af enkeltstof grupperne.

Øget hyppighed og øget grad af alvorlighed af misdannelser på kønsorganerne blev også fundet i pestimix-gruppen (figur 2). Andelen af hanafkom med misdannelser var markant højere i pestimix-gruppen end i nogen af enkeltstofgrupperne ved samme dosis, som den der indgik i pestimix. Disse resultater viser alvorlige kombinationseffekter ved dosisniveauer, hvor de enkelte pesticider ikke gav effekt.



Figur 2. Procent hanunger med misdannede kønsorganer efter udsættelse under udviklingen for enten en blanding af hormonforstyrrende pesticider (Pestimix), eller pesticiderne enkeltvist ved samme dosis, som den der indgik i pestimix. Den blå søjle repræsenterer den mildeste grad af misdannelser, den røde søjle de mere alvorlige, mens den grønne søjle repræsenterer den alvorligste grad af misdannelser.

For effekterne 'forekomst af brystvorter' hos hanungerne og drægtighedslængde hos mødrene stemte forudsigelsen af kombinationseffekterne baseret på dosis-additivitet godt overens med de observerede effekter ved lave til middel doser. Derimod undervurderede dosis-additivitet modellen effekterne ved de høje doser af blandingen, men var dog en bedre model til at forudsige effekterne end den alternative matematiske model "independent action".

Procymidon, epoxiconazol, tebuconazol og prochloraz kunne alle påvises i serumprøver fra rottemødrene, og som forventet var serum niveauerne hos mødrene generelt højere end hos ungerne, idet ungerne kun blev udsat indirekte via modermælken. En sammenligning af resultaterne fra ungerne i pestimix-gruppen med de unger, der blev udsat for et af pesticiderne alene, viste at den samme dosis af procymidon og epoxiconazol resulterede i mere end dobbelt så høje interne doser i ungerne, når pesticiderne blev givet i pestimixen, som når de blev givet alene. Dette kan skyldes at rotterne efter eksponering for alle fem pesticider samtidig ikke kunne nedbryde og udskille stofferne lige så effektivt, som hvis de kun fik et stof ad gangen.

Beregningerne af det samlede indtag af de fem pesticider fra danskernes kost viste så lavt et indtag, at det ikke gav grund til bekymring for hormonforstyrrende kombinationseffekter i forhold til de fem undersøgte pesticider. Der blev anvendt en ekstra usikkerhedsfaktor i beregningerne for at tage højde for menneskers udsættelse for andre hormonforstyrrende stoffer, men det er uvist om denne var tilstrækkelig stor til at dække de tusindvis af stoffer, som potentielt kan være hormonforstyrrende.