



Interdisziplinäre Gesellschaft für Umweltmedizin e.V.

Eine Gesellschaft zur Förderung der Zusammenarbeit von Natur- und Geisteswissenschaften in der umweltmedizinischen Forschung und Anwendung

IGUMED-Geschäftsstelle: Frielinger Str. 31, 28215 Bremen, Tel: 0421 - 498 42 51, Fax: 0421 - 498 42 52
www.igumed.de · igumed@gmx.de

Die Bedeutung genetischer Unterschiede beim Menschen im Stoffwechsel von Schädlingsbekämpfungsmitteln

Allgemeines

Täglich werden Schädlingsbekämpfungsmittel (Überbegriff: Pestizide) durch die Landwirtschaft, betriebliche und private Haushalte in die Umwelt ausgebracht. Es liegen Zahlen vor nach denen im Jahr 2000 mehr als 28.000 Tonnen Pflanzenschutzmittel in Deutschland eingesetzt wurden aufgeteilt in Herbizide (gegen Wildkräuter) und Fungizide (gegen Pilze). Der Anteil an jährlich produzierten Pestiziden zur Bekämpfung von Insekten (Insektiziden) beträgt alleine in Westdeutschland mehr als 50.000 Tonnen.

Bei den Insektiziden unterscheidet man vier Gruppen von Wirkstoffen: chlorierte zyklische Kohlenwasserstoffe wie DDT, HCB und Endrin, organische Phosphorsäureester wie Chlorpyrifos, Parathion, Carbaminsäureester wie Carbofuran, Methiocarb und Dithiocarbamate wie Maneb, Ziram. Außerdem wird häufig synthetisch modifiziertes Pyrethrum aus der Chrysanthemenblüte zum Vorrats- und Materialschutz sowie im Hygienebereich eingesetzt. Damit werden zugunsten einer erfolgreichen Schädlingsbekämpfung langlebige Wirkstoffe in verschiedenen Bereichen unserer Umwelt eingesetzt. Über die Exposition in der Umwelt sowie über Nahrungskette erreichen zumindest die Organochlorverbindungen den Menschen. Sehr viel toxischer als Insektizide auf Organophosphatbasis sind chemisch ähnliche Verbindungen wie Tabun, Sarin und Soman.

Stoffwechsel

Organophosphate und organische Phosphorsäureester sind flüchtige oder feste Verbindungen, die sich durch einen unangenehmen meist knoblauchartigen Geruch auszeichnen. Sie sind in organischen Lösungsmitteln sehr gut löslich, zeigen aber auch eine gute Wasserlöslichkeit.

Organophosphate werden durch oxidative und hydrolytische Prozesse metabolisiert, wobei die Enzyme des Cytochrom P450 den oxidativen Stoffwechsel ausmachen, durch Esterasen die hydrolytische Spaltung der Esterbindung erfolgt und durch Transferasen die Phosphorsäureester demethyliert werden.

Bei einigen Organophosphaten wie Parathion und Dimethoat kann durch die oxidative Desulfurierung (Umwandlung der Phosphor-Schwefel-Bindung in die Phosphor-Sauerstoff-Bin-

dung) die Giftwirkung im Organismus erhöht werden; es findet eine Giftung statt.

Toxikologie

Die toxische Wirkung der Organophosphate resultiert aus der Inhibition der Acetylcholinesterase (AChE) und damit des Acetylcholinabbaus, d.h. die spezifische Spaltung des Acetylcholins in Cholin und Acetat wird verhindert. Acetylcholin ist einer der wichtigsten Neurotransmitter in vielen Zielorganismen der Schädlingsbekämpfung, allerdings auch ein wichtiger Neurotransmitter beim Menschen. Es kommt zur Anreicherung von Acetylcholin und somit zur Stimulation von cholinergen Synapsen im vegetativen Nervensystem, an den motorischen Endplatten und im ZNS. Aufgrund der kurzen chemischen Beständigkeit verursachen Organophosphate und Carbamate meist akute Vergiftungen. Einige Organophosphate (zum Beispiel Chlorpyrifos, Diazinon, Famphur, Fenthion, Haloxon, Malathion oder Parathion) können aber auch eine chronische Polyneuropathie induzieren. Es wird geschätzt, dass sich jährlich weltweit 3 Millionen Pestizidvergiftungen beim Menschen ereignen, die in etwa 220.000 Fällen zum Tode führen (1).

Genetische Suszeptibilität

Viele der Organophosphate und organischen Phosphorsäureestern werden durch das Enzym der Paraoxonase 1 (PON1) sowie verschiedenen Enzymen des Cytochrom P450 metabolisiert. Genetische Varianten wurden bei diesen Enzymen nachgewiesen (sog. 'single nucleotide polymorphisms'), die Einfluss auf deren Aktivität und somit auf den Stoffwechsel haben. Diese genetischen Varianten sind angeboren und werden nicht im Laufe des Lebens erworben. Somit besteht für jeden Menschen neben der Exposition gegenüber Fremdstoffen eine individuell unterschiedliche, genetisch bedingte Suszeptibilität gegenüber Substanzen wie z.B. Schädlingsbekämpfungsmitteln.

Die Bedeutung genetischer Varianten im Paraoxonase Gen konnte bereits 1996 gezeigt werden. Parathion wird in der Leber zu Paraoxon oxidiert, das nachfolgend durch die Paraoxonase gespalten wird. Während das Paraoxonase Enzym mit der einen

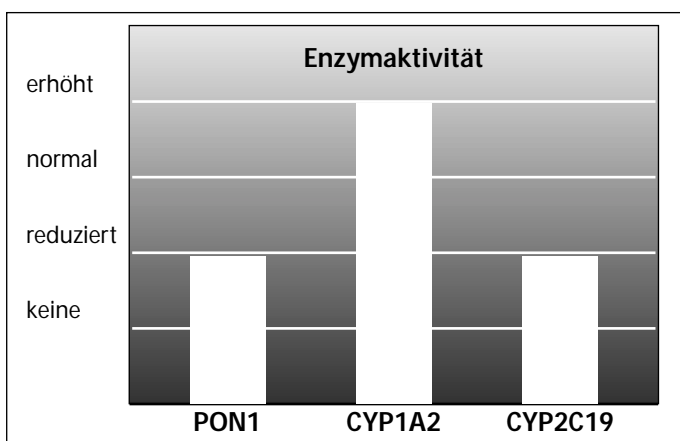


Abb. 1:

Variante (Arg192) das Pestizid Parathion schnell hydrolysiert, findet der gleiche metabolische Stoffwechsel mit der anderen Variante (Gln192) nur langsam statt. Dies hat zur Folge, dass die schnelle Hydrolyse zu einem beschleunigten Abbau des Paraoxons führt während die langsame Hydrolyse zu einem erhöhten toxischen Effekt beitragen kann. Demgegenüber wird durch die gleiche genetische Variante im Gen der Paraoxonase (Arg192) das Nervengift Diazoxon, Sarin oder Soman nur sehr langsam hydrolysiert. Man vermutet, dass diese Variante das Ausmaß des Anschlags auf die U-Bahn in Tokio im März 1995 erhöht hat, da diese genetische Variante in der asiatischen Bevölkerung besonders häufig zu beobachten ist.

Es ist nachgewiesen, dass der berufliche Umgang mit Pestiziden das Risiko für genotoxische Schädigungen erhöht, insbesondere dann, wenn eine starke Exposition vorliegt. Hierbei sind vor allem zytogenetische Effekte (Chromosomenaberrationen, Bildung von Mikrokernen, Schwesterchromatidaustausche) in Folge einer Exposition gut untersucht. Auch die chronische Exposition niedriger Konzentrationen führen nach Literaturberichten zu einem kumulativen Effekt mit ähnlichen toxischen Schädigungen (2).

Es gibt Hinweise darauf, dass einzelne genetische Varianten bei Exposition mit Organophosphaten zu einem klinischen Beschwerdebild beitragen. Neben den bereits genannten Enzymen werden auch die genetischen Varianten der Enzyme der Glutathion S-Transferasen diskutiert. So konnte in einer südafrikanischen Studie an Farmern gezeigt werden, dass häufiger verschiedene Beschwerden (Bauch-, Kopfschmerzen, Übelkeit, Müdigkeit, Gliederschmerzen, u.a.) genannt wurden bei Individuen, die Träger der langsamen Variante im Gen der Paraoxonase (Gln192) waren. Ähnlich wie die genannten Nervengifte wird das Organophosphat Diazinon in der Landwirtschaft zur Pflege von Schafen verwendet und, im Gegensatz zu Parathion, durch die Genvariante Arg192 in der Paraoxonase langsam hydrolysiert. In zwei verschiedenen Studien aus dem Jahr 2002 wurde bei Bauern mit dieser Organophosphatexposition häufiger über Krankheitssymptome berichtet, wenn sie Träger dieser Variante waren (3, 4). Weiterhin zeigen in-vitro Studien, dass am Stoffwechsel von Organophosphaten verschiedene Enzyme des Cytochroms P450 (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6) beteiligt sind und die Toxizität der Organophosphate beeinflussen können (5). Bei-

spielsweise kann neben einer reduzierten Hydrolyse von Chlorpyrifos via Paraoxonase zusätzlich durch eine erhöhte Desulfurierung durch CYP1A2 (Toxifikation) und reduzierte Dearylierung durch CYP2C19 (Detoxifikation) die Toxizität des Organophosphats erhöht sein und eine verstärkte Hemmung der Cholinesterase erfolgen (Abb. 1).

Darüber hinaus sollte bedacht werden, dass im Vergleich zu Erwachsenen Neugeborene eine sehr viel niedrigere Aktivität der Paraoxonase PON1 aufweisen (6). Es wird daher vermutet, dass auch eine erhöhte Sensitivität gegenüber Organophosphaten bei Neugeborenen besteht.

Zusammenfassung

Der Mensch ist durch die ubiquitäre Verbreitung von Schädlingsbekämpfungsmitteln im Sinne von Organophosphaten und organischen Phosphorsäureestern diesen Substanzen exponiert, die für sich genommen ein genotoxisches Potenzial besitzen. Dieses schädigende Potenzial kann erhöht sein, wenn Individuen Träger genetischer Varianten sind, die zu einem verzögerten Abbau von Organophosphaten beitragen. Bei der chronischen Exposition im Niedrigdosisbereich gibt es im Gegensatz zur akuten Intoxikation kein charakteristisches Beschwerdebild.

Nachweise:

- (1) DAVIES HG, RICHTER RJ, KEIFER M, BROOMFIELD CA, SOWALLA J, FURLONG CE (1996): The effect of the human serum paraoxonase polymorphism is reversed with diazoxon, soman and sarin. *Nat Genet.* 14: 334-336.
- (2) BOLOGNESI C (2003): Genotoxicity of pesticides: a review of human biomonitoring studies. *Review. Mutat Res.* 543: 251-72.
- (3) CHERRY N, MACKNESS M, DURRINGTON P, POVEY A, DIPPINALL M, SMITH T, MACKNESS B (2002): Paraoxonase (PON1) polymorphisms in farmers attributing ill health to sheep dip. *Lancet* 360: 802-803.
- (4) MACKNESS B, DURRINGTON P, POVEY A, THOMSON S, DIPPINALL M, MACKNESS M, SMITH T, CHERRY N (2003): Paraoxonase and susceptibility to organophosphorus poisoning in farmers dipping sheep. *Pharmacogenetics* 13: 81-88.
- (5) MUTCH E, WILLIAMS FM (2006): Diazinon, chlorpyrifos and parathion are metabolised by multiple cytochromes P450 in human liver. *Toxicology* 224: 22-32.
- (6) CHEN J, KUMAR M, CHAN W, BERKOWITZ G, WETMUR JG (2003): Increased influence of genetic variation on PON1 activity in neonates. *Environ Health Perspect* 111: 1403-1409.

Dr. rer. nat. Eckart Schnakenberg
Institut für Pharmakogenetik und genetische Disposition
Ostpassage 7
30853 Langenhagen
www.ipgd.org

Liebe Mitglieder

Bitte beachten Sie, dass die letztjährige Mitgliederversammlung neue Beitragssätze beschlossen hat: Regelbeitrag 120 €, ermäßigt 50 €.

Bitte vormerken:

Mitgliederversammlung 2007 am 22./23.Juni in Künzell/ Fulda