



Neue Erkenntnisse über endokrin aktive Fremdstoffe in der Muttermilch

2002 wird das krebserregende und in Deutschland verbotene Unkrautvernichtungsmittel Nitrofen in Bio-Fleisch und Bio-Eiern nachgewiesen

2005 steht im Zeichen der Gammelfleischskandale: In Bayern fliegt ein Großhändler auf, der tonnenweise "nicht für den Verzehr geeignete" Schlachtabfälle



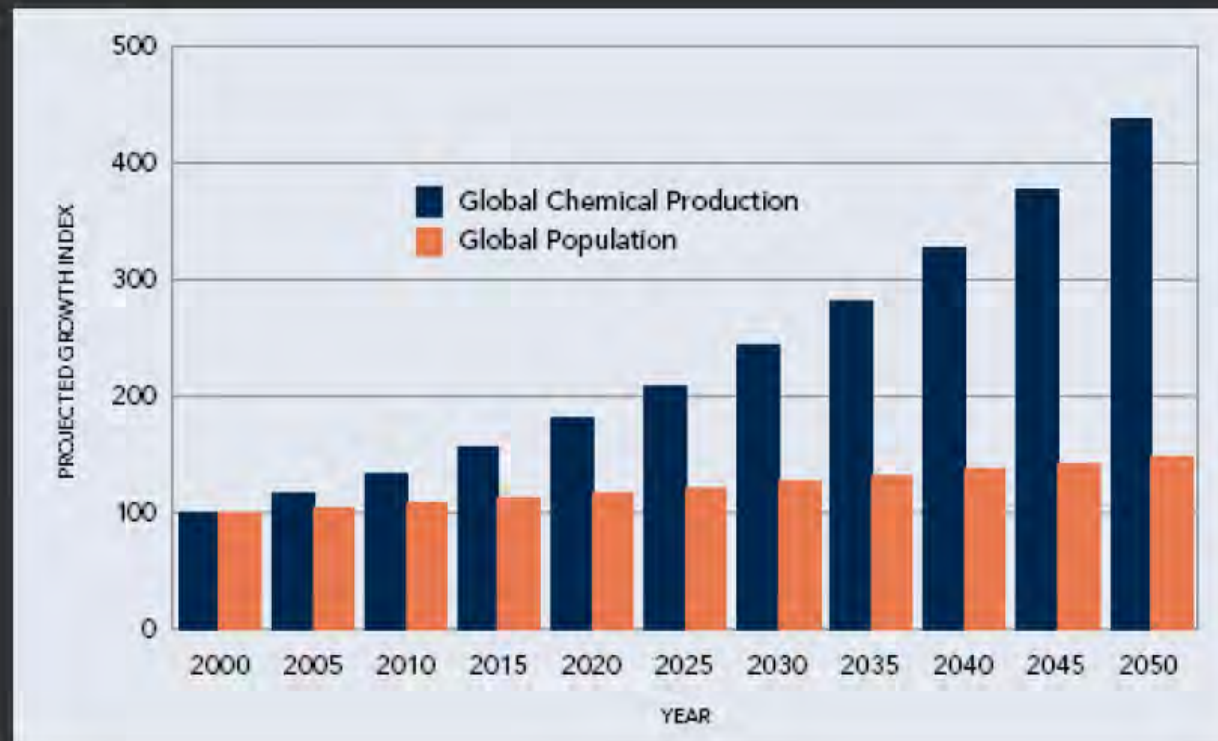
2008 gelangt verdorbener Mozzarella aus Italien auch in den deutschen Handel. verunreinigt mit Würmern und Mäusekot

Im Dezember **2012** untersucht die Stiftung Warentest Schoko-Adventskalender : Jede Probe ist mit Mineralöl belastet -

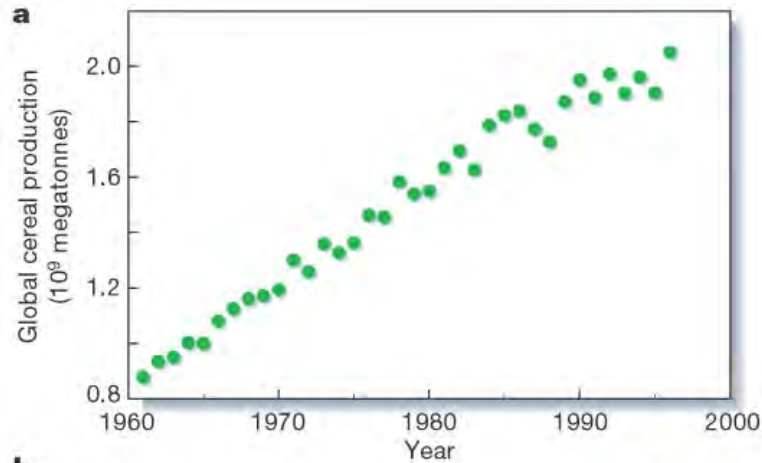
Global Chemical Production

Growing 3% per year

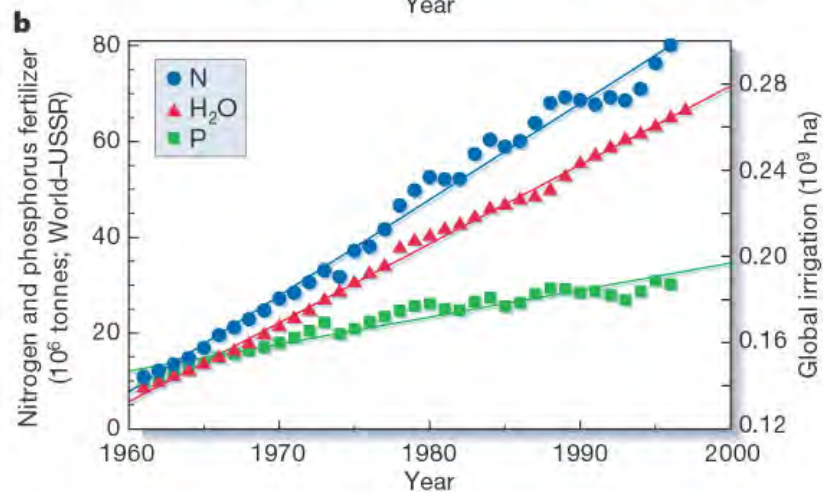
Doubling every 25 years



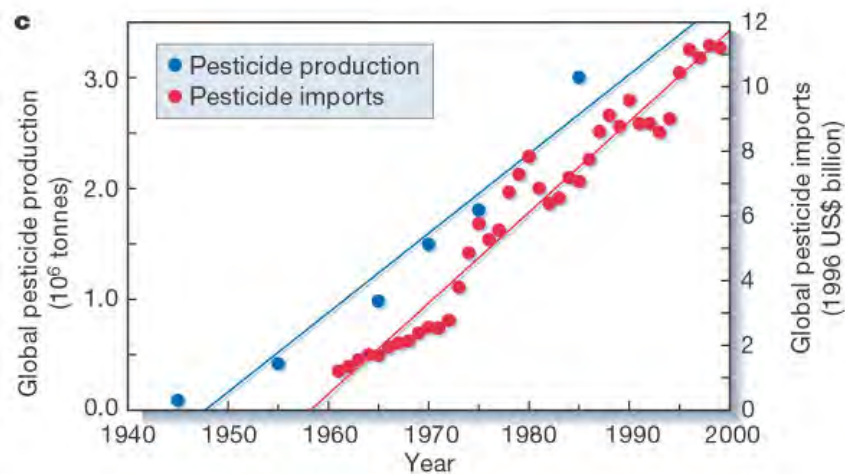
Agricultural trends: the past 40 years



a: Totale globale Cerealien Produktion
Verdoppelung projiziert für nächste 50 Jahre



b: Totaler globaler Verbrauch
Stickstoff- und
Phosphat-Dünger (former USSR not included)
Bereich globaler Bewässerung



C: Totale globale Pestizid Produktion
Globale Pestizid Importe



Plastikmüll in Vögeln :

Volle Mägen, jedoch Verhungern der Tiere

Überreste eines [Laysan-Albatros](#) mit offensichtlich verschluckten Plastik-Teilen. Sie sind die wahrscheinliche Todesursache wegen ihrer Lage in den Überresten.

Verschlucktes Plastik ist eine häufige Todesursache für diese Vögel. Das kann daran liegen, dass sich auf dem Treibgut oft Pflanzen oder Meerestiere und ihre Eier ablagern, was es für die Albatrosse interessant macht.

Obsolete Pestizide

- Obsolete Pestizide: alte, unbrauchbar gewordene oder inzwischen verbotene Pestizide
Nach Verbot in industrialisierten Ländern: in 3. Welt- und Schwellenländer weiter verkauft, teilweise zu sehr günstigen Bedingungen oder auch als „Geschenk“ abgegeben.
- Obsolete Pestizide: persistente organische (persistent organic/ organochlor pollutants)
Sehr toxische Verbindungen, eine grosse Gefahr für Mensch, Tier und Umwelt, vor allem auch für die örtliche Biosphäre
- Die Situation ist vielen Schwellenländern dramatisch, da wenig oder keinen Kenntnisse im Umgang mit gefährlichen Pestiziden bestehen. Finanzielle Mittel fehlen für eine fachgerechte Entsorgung
- Die Problematik ist ernst und sollte so rasch als möglich behoben werden, da sich der Zustand vieler Lager an Pestiziden fortlaufend verschlechtert und zu einer sich ständig sich verschlimmernden Verschmutzung der Umwelt führt.
- Stockholm Conference;
EE CCA Eastern european, caucuses central Asian countries

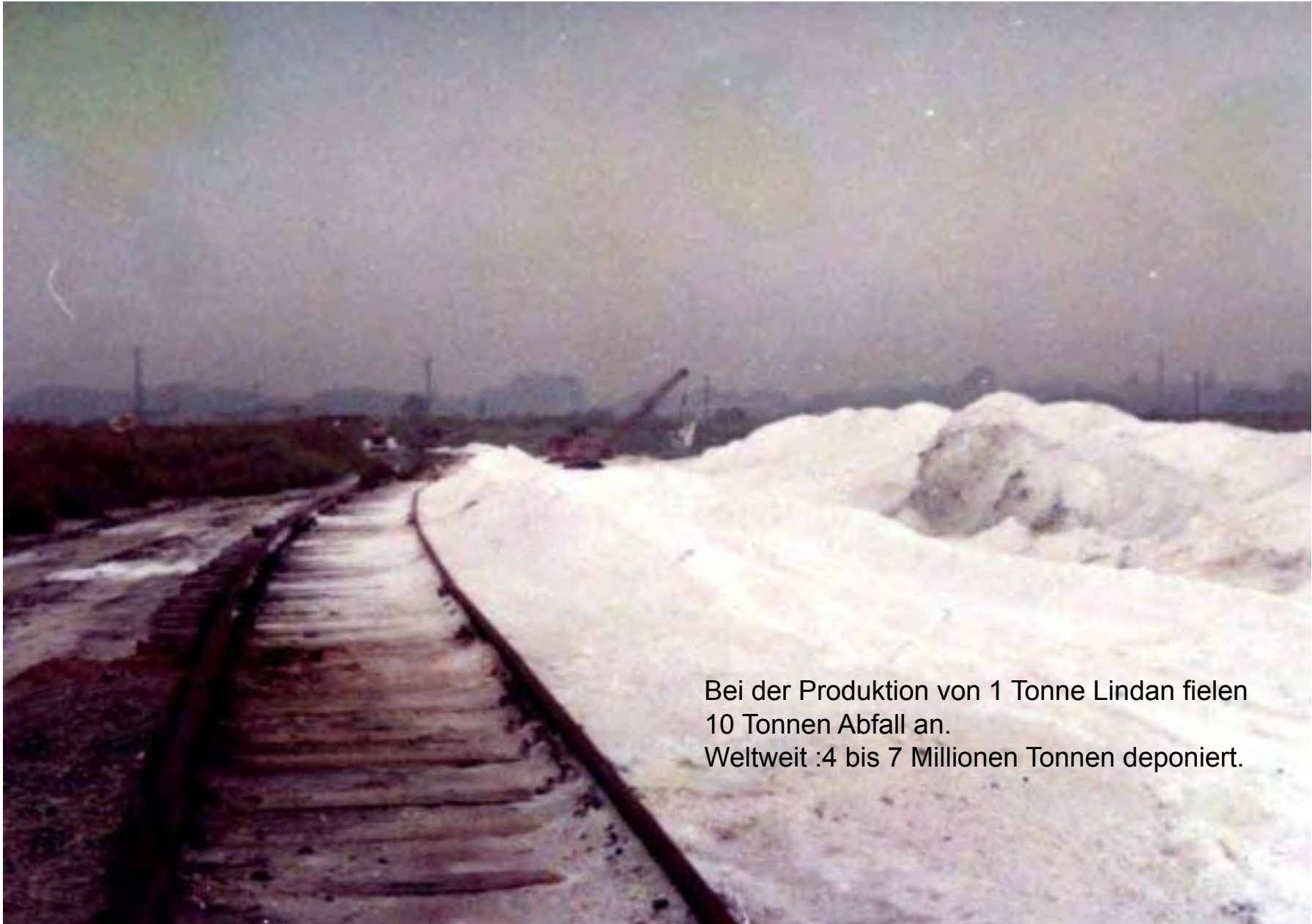
Internationale Uebereinkommen

- In response to these concerns, during the last decades the United Nations Environment (UNEP; FAO) have given special attention to chemicals and hazardous wastes.
- Within this framework **three multilateral agreements**, in force are mentioned currently here. They provide global measures to protect human health and the environment, and
- they tackle with some aspects of the chemicals and wastes life cycle. These three agreements

- **Basel Convention Grenzverkehr**
 - on the control of transboundary movements of hazardous
 - wastes and their disposal,
The Basel Convention has become the most important multilateral agreement

- **Rotterdam Convention**
 - on the Prior Informed Consent
 - Procedure for Certain Hazardous Chemicals and Pesticides in International Trade

- **Stockholm Convention**
 - on Persistent Organic Pollutants



Bei der Produktion von 1 Tonne Lindan fielen
10 Tonnen Abfall an.
Weltweit :4 bis 7 Millionen Tonnen deponiert.

Obsolete Pestizide: Ungefährere Zahlen



- Während für Afrika und den Nahen Osten Zahlen von über 100 000 t zirkulieren, - ganz genau sind diese nicht bekannt -, sind es für
- Asien rund 200 000 Tonnen und für
- Ost Europa (frühere UDSSR) nochmals 200 000 Tonnen wobei für
- Lateinamerika die Zahlen erst zusammengetragen werden

Pestizid-Abfälle in vor sich hin rostenden und korrodierenden Kontainern gelangen in die Umwelt Boden und Trinkwasser sind kontaminiert, das Grundwasser ist hochbelastet.
- Pestizide sind **gefährliche und risikoreiche Abfälle** und verlangen **ausgebildetes Personal**

Indirekte Kosten:

Wildtiere; Tierhaltung
Nahrungsmittelverschmutzung; Gesundheitliche
Konsequenzen

- Diese schlecht oder ungesicherten Pestizidlager oder Deponien sind eine große Gefahr
- für Mensch und Umwelt in diesen Regionen. Sie kontaminieren das Grundwasser und
- zum Teil Trinkwasser wie auch Böden und gelangen so in die Nahrungskette und
- menschliche Ernährung. Die Auswirkungen für die Betroffenen, die sich der Gefahr
- zumeist nicht einmal bewusst sind, sind fatal: Akute Vergiftungen, aber auch
- chronische Krankheiten wie Parkinson oder Krebs können von
- diesen langsam in die Umwelt gelangenden Altpestizide mitverursacht werden.



Reduktion von Chemikalienverbrauch und nachhaltiger Konsum



Was getan werden müsste...

1. Kanister und ihr verschmutztes Umfeld ausgraben

2. Sachgerecht verpacken

**FAO Experten kontrollieren
eine Abfallstelle für
obsolete Pestizide;
Die FAO bittet
Chemiefirmen um
Unterstützung, bis jetzt mit
wenig Erfolg**



3. Kontrolliert aufbewahren

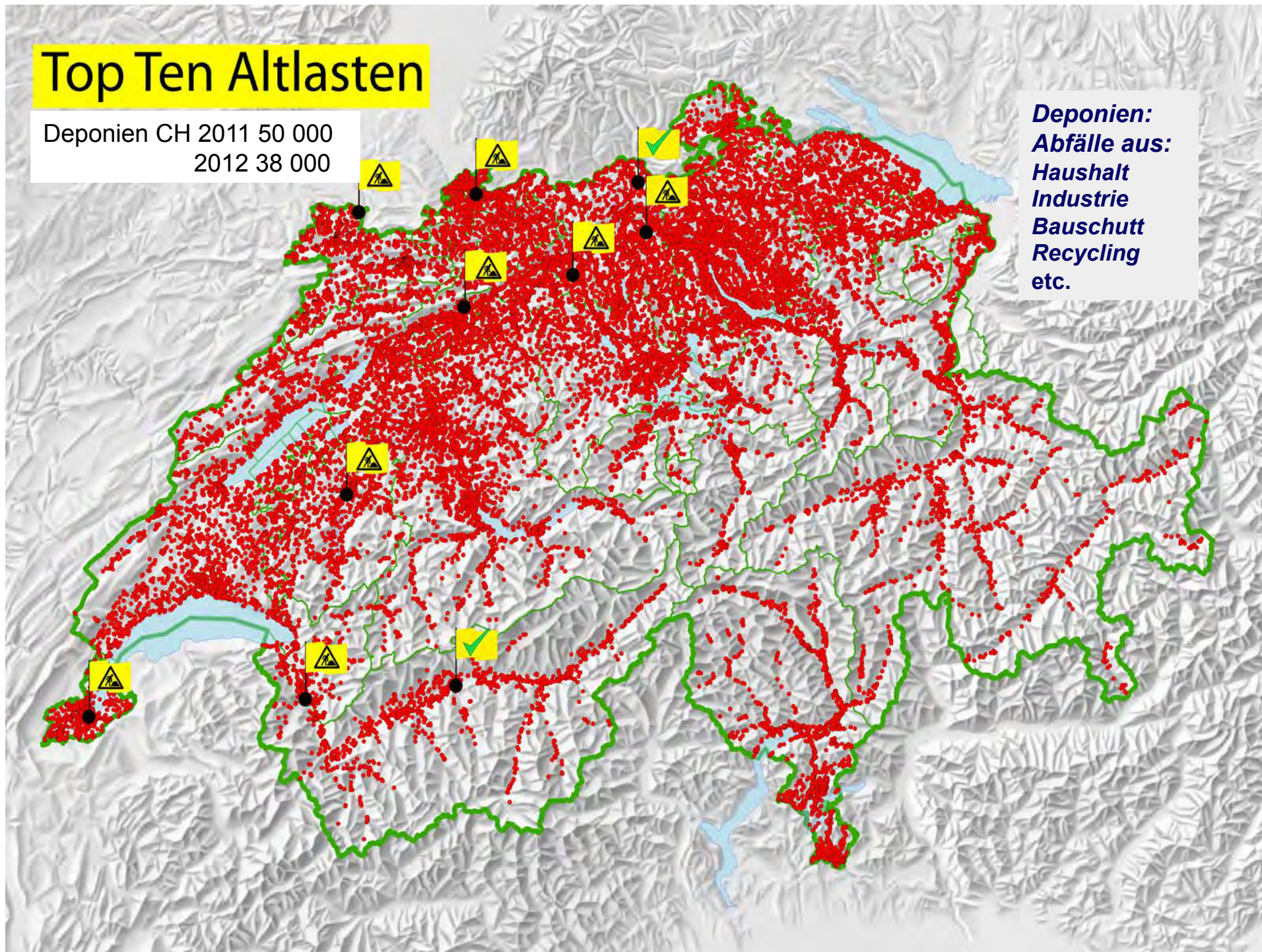
***4. Mit Lastwagen auf ein
Spezialboot bringen und
nach Europa fahren***

5. In Spezialöfen bei Höchsttemperaturen verbrennen

Top Ten Altlasten

Deponien CH 2011 50 000
2012 38 000

Deponien:
Abfälle aus:
Haushalt
Industrie
Bauschutt
Recycling
etc.



Deponie La Pila





Spätfolgen

Jahrzehnte später sickert Gift aus der Grube...TA 20.Nov.
2007

Saane bei Freiburg



Von 1952 - 1973 kippte die Stadt Freiburg 200 000 bis 240 000 Kubikmeter Kehricht, Bauschutt und Industrieabfälle in eine grosse Deponie neben der Saane. Die Spätfolgen sind mit PCB verseuchte Fische.

PCB`s wurden für Transformatoren, Schneideöle, Tinten, Farben., als Fugenmaterial etc verwendet. Auch in der Schweiz verboten.

Zuerst wurden hohe Gehalte an PCB im Flussbett festgestellt, dann in Fischen und Fischlaich. Das Kantonale Labor Bern stellte Mengen um oder über dem EU - Grenzwert von 4pg/ kg TEQ fest. Es gilt Fischereiverbot von der Staumauer bei Rossens bis Schiffenensee.

Folgen der Exposition / Effekte

1. Zunehmende Krebserkrankungen bei Pestizid-Anwendern und Pestizid Exponierten

Es gibt neue Daten, dass Pestizid Anwender in der Landwirtschaft, im Handel, in Haus und Garten unter einem erhöhten Risiko für eine Krebserkrankung leiden. Das Erkrankung -Risiko ist sowohl für Anwender als auch für zufällig Exponierte erhöht. Das Risiko hat sowohl bezüglich *Art der Erkrankung*

Prostata Krebs

Non-Hodking Lymphoma

Leukämie

Multiples Myelom

Brustkrebs

Als auch bezüglich der Identifikation der *verwendeten Pestizide Fortschritte gemacht.*

Die Review kommt auch zum Schluss, dass *eine verbesserte Kenntnis der molekularen Mechanismen (vermehrte Forschung !!)* dazu beitragen würde, dass weniger toxische Chemikalien zum Einsatz kämen. Dies wiederum würde die Erkrankungsrate an Krebs minimieren.

Alavanja, M. et al., A Cancer Journal for Clinicians Vol. 63 (2) March / April 2013; Koutros et al., Risk of Total and Aggressive Prostate Cancer and Pesticide use in the Agricultural Health Study; Am. J. Epidemiology 177 (1) 59 – 74 2013

Folgen/ Weitere Resultate

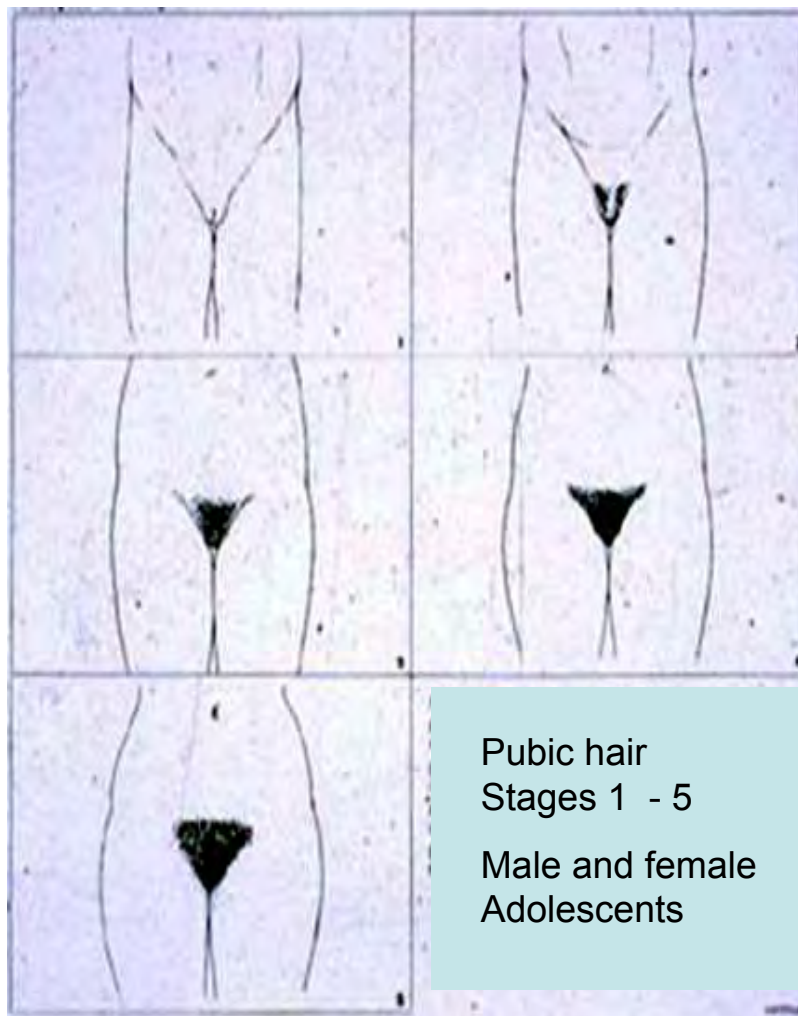
- In den Jahren 1975 – 2004 :Anstieg der Leukämien bei Kindern.
Ca. **80% lymphoblastische Leukämien (ALL)** zumeist Kinder im Alter von 1 bis 4 Jahren
Ca.17 % akut **myeloische Leukämien (AML)**
- Kalifornische Studie in Nord – und Süd Kalifornien:
1991 – 2996
Einfluss von Organochlorpestiziden:,
von PCB Kongeneren, von alpha- und gamma-Chlordane, von p.p`DDT und p,p`DDE Methoxychlor und Pentachlorphenol
- Das Vorkommen von PCB Kongeneren in Staub und Teppichböden bewirkte ein erhöhtes Risiko der ALL Erkrankung, wobei für die höchst- gegenüber den niedrigst - exponierten Kindern ein 3 fach höheres Risiko berechnet wure.
- Ward et al., 2009, Alavanja et al., 2013,
Metayer et al., 2013.
Urayama et al., A Meta analysis of the association between day care attendance and childhood acute lymphoblastic leukemia. Int. Journal Epidemiology 39 June 3 : 718 – 32, 2010
Rudant et al., Childhood acute leukaemia, early common infection and allergy, the ESCALE Study Am. J. Epidemiology 172 november (9) 1015 – 1027 2010

2. Further Effects: Male and Female Changes in Puberty

Assessment of sexual maturity ratings are listed below:

- **Males**
 - Genital stage 1 (G1) : Prepubertal
 - Testes: Volume less than 1.5 mL
 - Phallus: Childlike
 - Genital Stage 2 (G2)
 - Testes: Volume 1.6-6 mL
 - Scrotum: Reddened, thinner, and larger
 - Phallus: No change
 - Genital Stage 3 (G3)
 - Testes: Volume 6-12 mL
 - Scrotum: Greater enlargement
 - Phallus: Increased Length
 - Genital Stage 4 (G4)
 - Testes: Volume 12-20 mL
 - Scrotum: Further enlargement and darkening
 - Phallus: Increased length and circumference
 - Genital stage 5 (G5)
 - Testes: Volume more than 20 mL
 - Scrotum and phallus: Adul

Male and female : Pubic hair



- **Females**
 - Breast stage 1 (B1)
 - Breast: Prepubertal; no glandular tissue
 - Areola and papilla: Areola conforms to general chest line
 - Breast stage 2 (B2)
 - Breast: Breast bud; small amount of glandular tissue
 - Areola: Areola widens
 - Breast stage 3 (B3)
 - Breast: Larger and more elevation; extends beyond areolar parameter
 - Areola and papilla: Areola continues to enlarge but remains in contour with the breast
 - Breast stage 4 (B4)
 - Breast: Larger and more elevation
 - Areola and papilla: Areola and papilla form a mound projecting from the breast contour
 - Breast stage 5 (B5)
 - Breast: Adult (size variable)
 - Areola and papilla: Areola and breast in same plane, with papilla projecting above areola

Lawrence S. Neinstein, M.D., F.A.C.P.

Adolescent Health Curriculum Puberty - Normal Growth and Development

FIGURE 1 Probability of onset of breast development (A) and menarche (B) in European girls examined in 1991-1993 and 2006-2008 in relation to chronological age

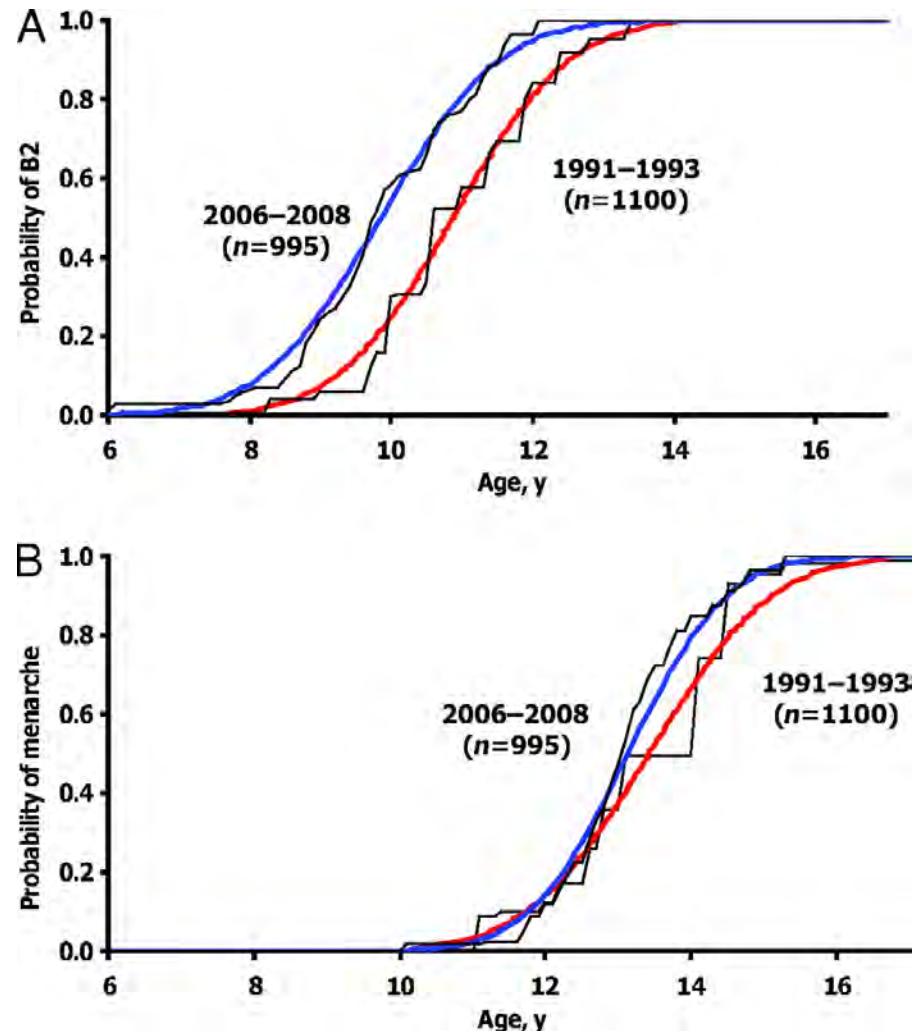
Veränderungen

Studie über 135 000 Mädchen ergab, dass der präpubertäre BMI (Gewicht kg / Grösse (m)²) im Alter von 7 Jahren assoziiert war mit einer verfrühten Pubertät.

Die Fettmasse und Fettzellen sind wichtig auch für die Abspeicherung von (fettlöslichen) Fremdstoffen.

Eine Korrelation mit Chemischen Expositionen (in welchem Alter auch immer) konnte für perfluorierte Stoffe gefunden werden (Steenland et al., EHP 2009)

Auch EDC können mit der Pubertät interferieren, estrogene, androgene und anti androgen wirksame Substanzen:
Environmental chemical pollutants:
DDT / DDE; PCBs, PBDE, HCB,
MethoxichlorEndosulfan, Dioxine, SM, ,
Phthalate (Oezen et al.,2011)



Aksglaede, L. et al. Pediatrics 2009;123:e932-e939

PEDIATRICS[®]

Chemicals in Human Milk Samples from Basel, Chemosphere 2010

Chemicals and number of positive milk samples

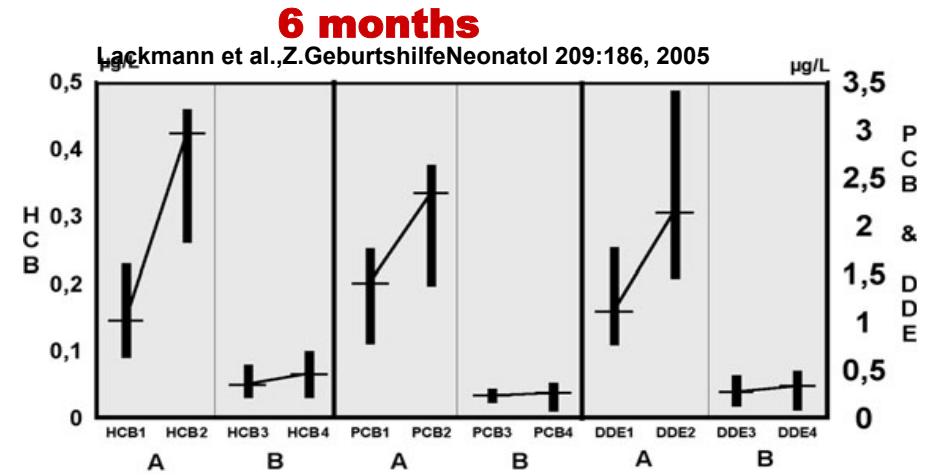
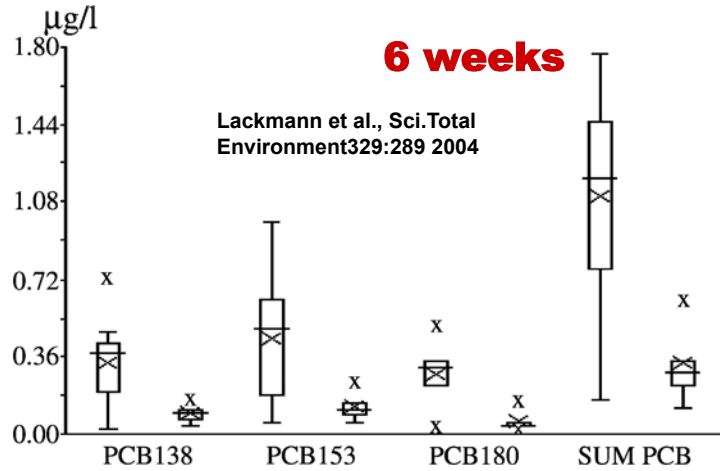
60% of the chemicals are present in more than two thirds of the milk samples

Daily intake above Reference Dose (RfD): **red**: mean value, **violet**: maximum value

Total of samples	54	Total of samples	54	Total of samples	54	Total of samples	20
PCBs		Pesticides		UV filters		Phthalate metabolites	
PCB 118	54	p,p'-DDT	54	EHMC	42	MEHP (from DEHP)	20
PCB 138	54	p,p'-DDE	54	Octocrylene	36	MnBP (from DnBP)	20
PCB 153	54	o,p'-DDT	34	4-MBC	11	MiBP (from DiBP)	20
PCB 180	54	Dieldrin	54	Benzophenone-3	7	7OH-MMeOP (DiNP)	6
PCB 28	52	HCB	54	Homosalate	3		
PCB 101	52	trans-Nonachlor	54	OD-PABA	1		
PCB 52	39	β -HCH	54			Parabens	
		γ-HCH	42	Fragrants		Methyl-paraben,	14
Flame Retardants:		α -HCH	3	Musk xylene	47	Ethyl-paraben	8
PBDEs		Oxychlorthane	53	Galaxolide	45	Propyl-paraben	6
		α -Chlordane	1	Musk ketone	34		
		cis-Heptachlor	53	Tonalide	7		
BDE 47	54	Toxaphene:		Habanolide	2		
BDE 153	54	Parlar 50	30	Phantolide	1		
BDE 99	42	Parlar 26	26				
BDE 100	41	Chlorpyriphos-ethyl	20				
BDE 28	7						
BDE 154	5						

Schlumpf et al., 2010

Organochlorine burden of Nursed and Formula-fed children

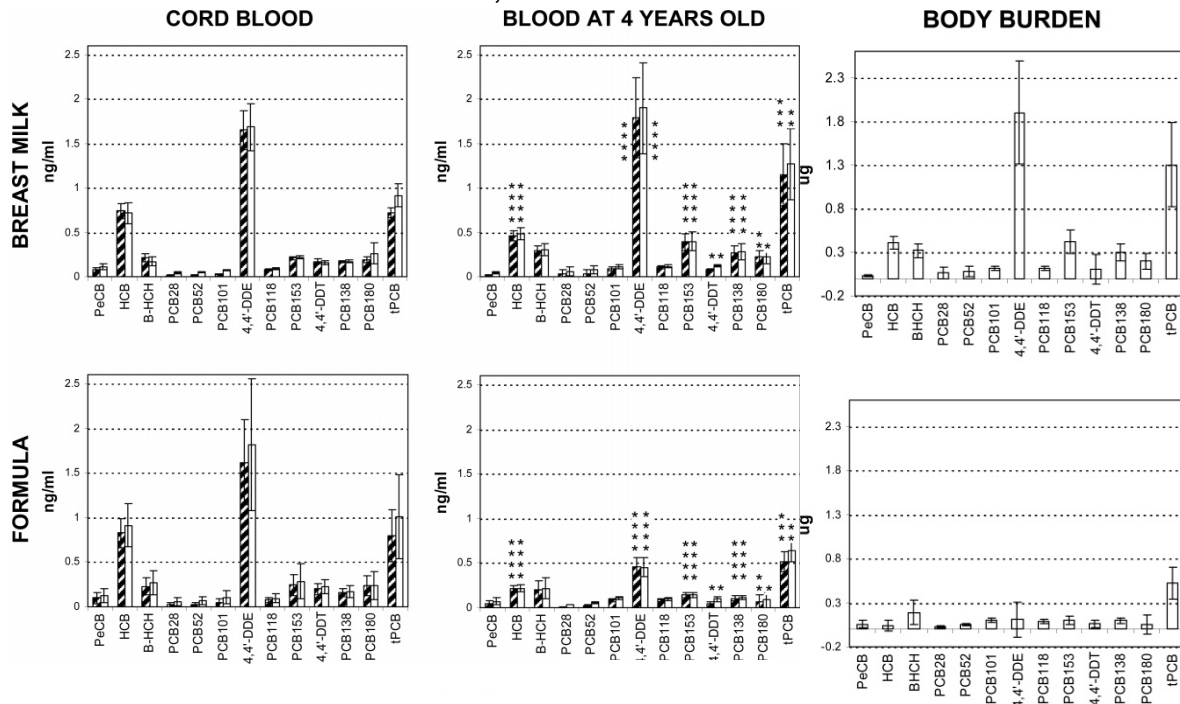


4 years
Carrizo et al., Environ. Sci.Technol.40: 1420 2006

11 years

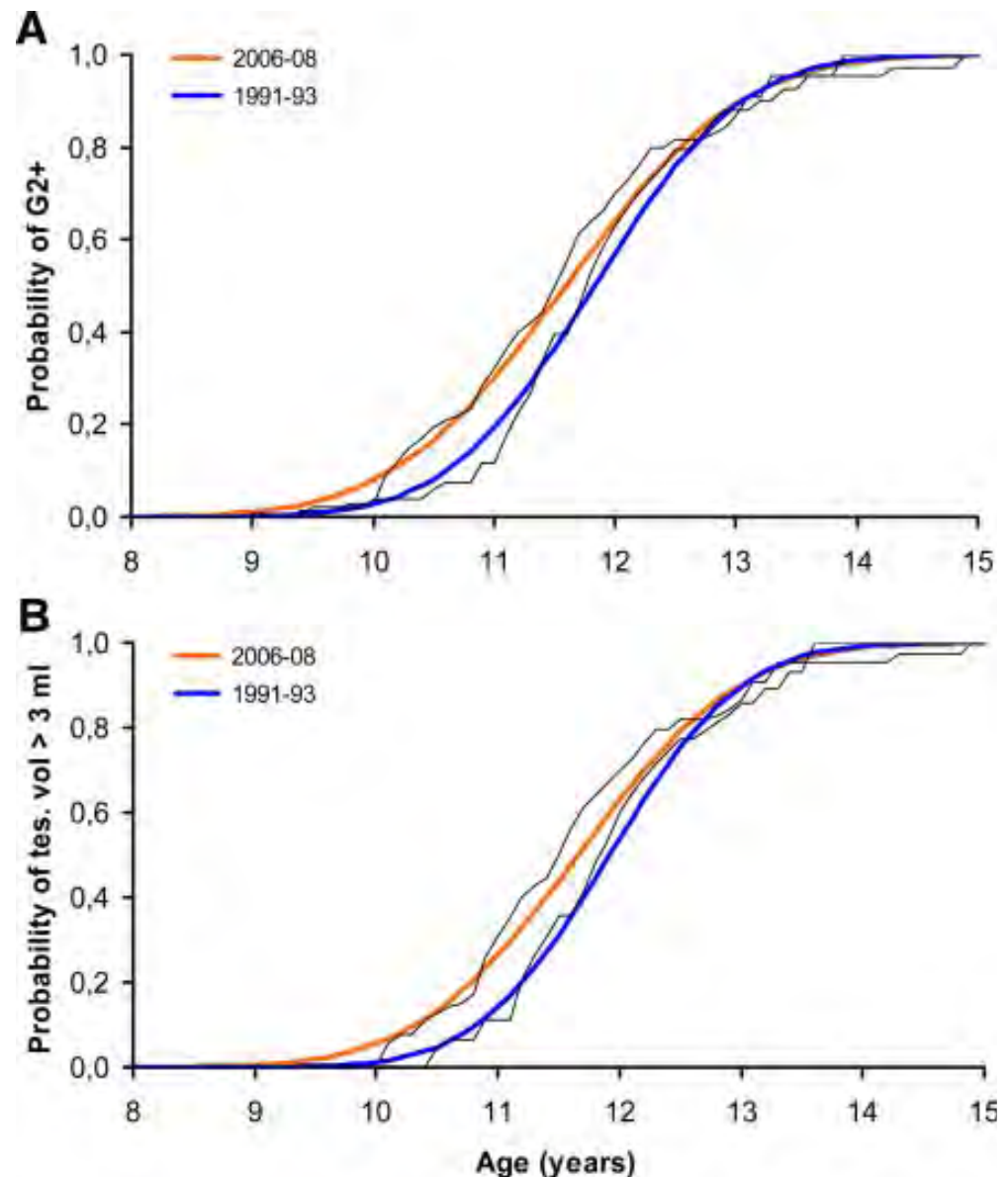
Link et al., Chemosphere 2005, 58: 1185 - 1201

Breastfeeding associated with **30%** higher median concentrations of DDE, HCB, PCB's and PCDD/PCDF concentrations

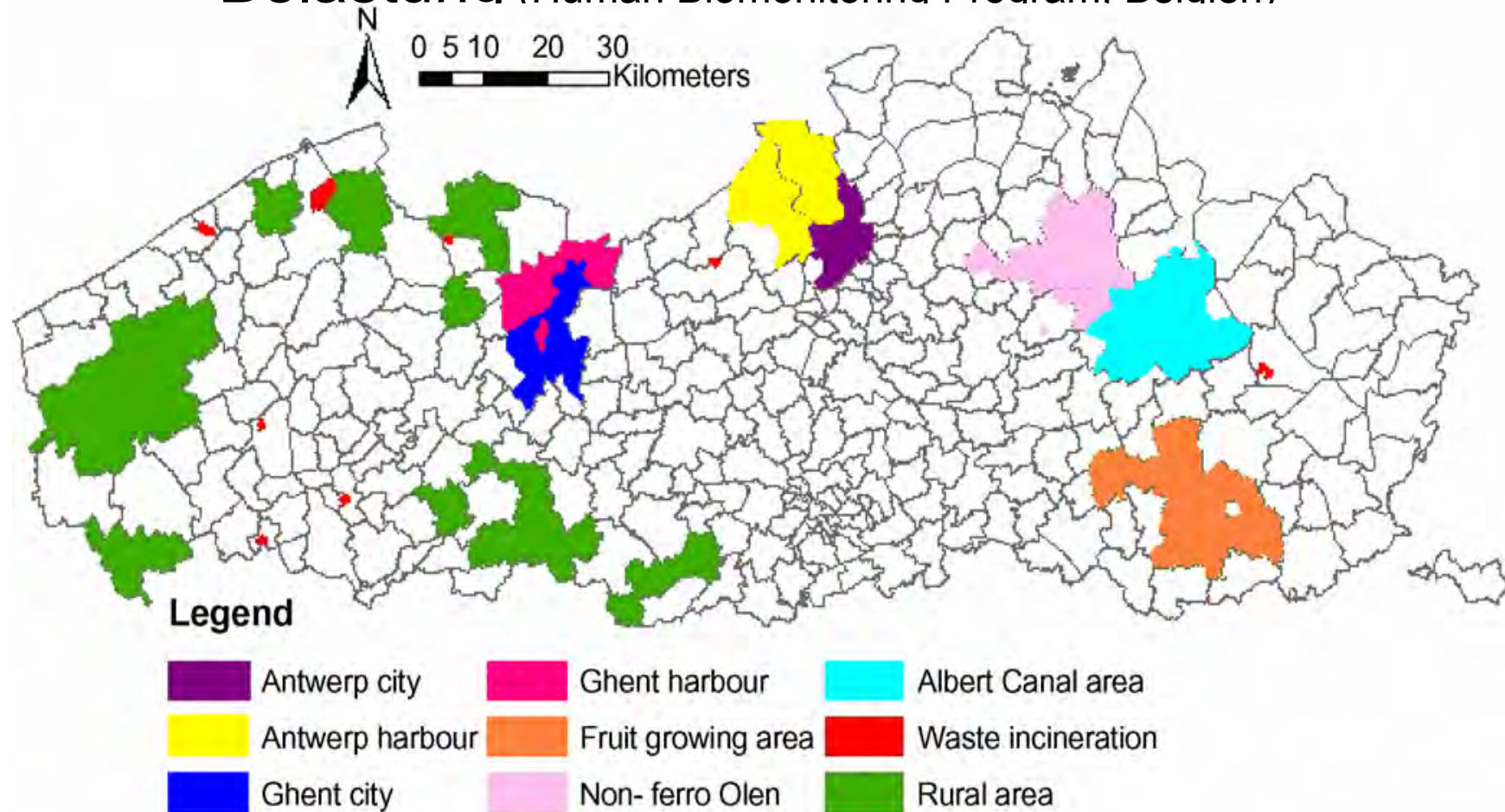


Pubertal development in healthy boys from the Copenhagen

Puberty Study. *Lines* represent the probabilities of observing genital stage 2 or more (G2) (A) or a testicular volume greater than 3 ml (TV 3) (B) in relation to age in 1528 healthy school boys in two study periods; the 2006–2008 (*orange line*) and the 1991–1993 (*blue line*) study periods. The nonparametric Turnbull estimates are presented as *thin black lines*. Mean age at entry into G2 and attainment of TV 3 were lower in the 2006-cohort compared with the 1991-cohort



Pubertät in Abhängigkeit der chemischen Belastung (Human Biomonitoring Program, Belaien)



9 different study areas: Participants with total different hormone levels: Testosterone; Estradiol; Aromatase; Luteinizing Hormone LH; Schilddrüsenhormone / trijodothyronine; and sexual maturation

waste incineration area: Significantly higher hormone values

Albert Canal Zone Significantly lower values (Chemical Industry)

Antwerp and Harbour: Sexual maturation somewhat slower



The town's history dates back to 1909 when by [Nicholas II](#)'s decree a military plant was established in the area. In 1929, the settlement was renamed Chapajevsk after the celebrated [Red Army](#) commander [Vasily Chapayev](#). The town served as a base for secret military production, hosting four such factories until the [dissolution of the Soviet Union](#) in 1991.

Studie Chapaevsk (Russian Children Study)



Several decades of industrial and agricultural chemical manufacturing left Chapaevsk severely contaminated with dioxin and dioxin like chemicals (PCBs).

Puberty

Transition from puberty to sexual maturation entails **rapid:physical, hormonal and cognitive development. Alteration in puberty – timing affects physical, sexual and cognitive maturation:**

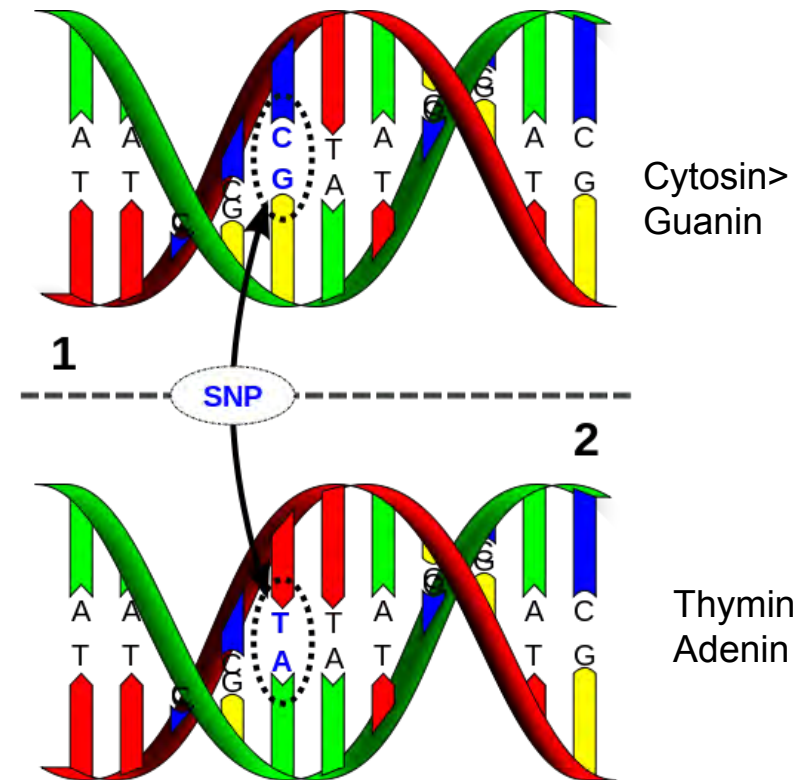
Early puberty: Risk for Metabolic Syndrome and obesity later in life

Delayed puberty: associated with decreased bone mineral density and delayed Testicular maturation

Longitudinal study of Chapajevsk boys

(Humblet et al., EHP 2013; Korrick et al., 2011)

- **Exposure to dioxins and PCB**
- Boys had approximate 3 times higher dioxin loads than European children. Higher TEQ values (TEQs) of dioxin were associated with later pubertal onset.
- Later pubertal onset are reflected in delayed testicular maturation.
- Common genetic polymorphisms in the gluco-corticoid receptor and the estrogen receptor alpha (ESR1) may modify the association between peripubertal serum dioxin concentrations and puberty onset.
- Single nucleotide polymorphisms, frequently called SNPs (pronounced “snips”), are the most common type of genetic variation among people. Each SNP represents a difference in a single DNA building block, called a Nucleotide.



Polymorphismus

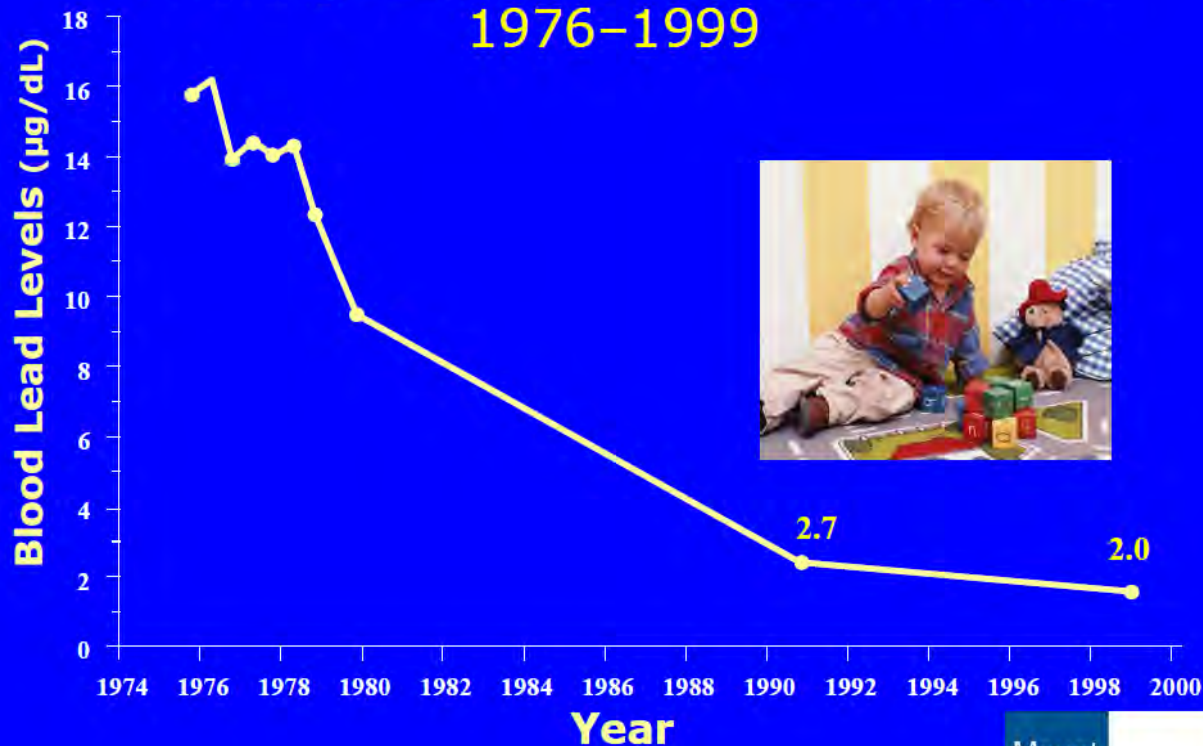
For example, a SNP may replace the nucleotide cytosine (C) with the nucleotide thymine (T) in a certain stretch of DNA.

Folgen / Effects

3. Entwicklungsneurotoxikologie

Consequences of Lead Removal from Gasoline

Environmental Disease is Preventable -
Declining Blood Lead Levels in the U.S.
1976-1999



- **90% decline** in children's blood lead levels
- **90% decline** in incidence of lead poisoning
- **~5 point increase** in **average IQ** of American children
- Annual **economic benefit to the US** of about \$200 billion
- This success has been repeated in countries around the world

Evidence for Environmental Contribution to Neurodevelopmental Disorders in Human

Prevalence increasing!

Amir Miodovnik Mount Sinai School , New York,



Learning Disabilities

ADHD

-Mental Retardation

Autism

Cerebral Palsy

Evidence for Environmental Contribution to Human Neurodevelopmental Disorders:

- Lead, Mercury (methylmercury), Cadmium, Arsenic, Manganese
- Polychlorinated Biphenyls (PCB)
- Organic Solvents (Ethanol, Toluene)
- Organophosphate Pesticides Chlorpyrifos
- Organochlorine Pesticides (e.g. DDT)
- Phthalates, Bisphenol A
- Polybrominated biphenyl ethers (PBDE)
- Polycyclic aromatic Hydrocarbons PAH

Key behavioral features of ADHD

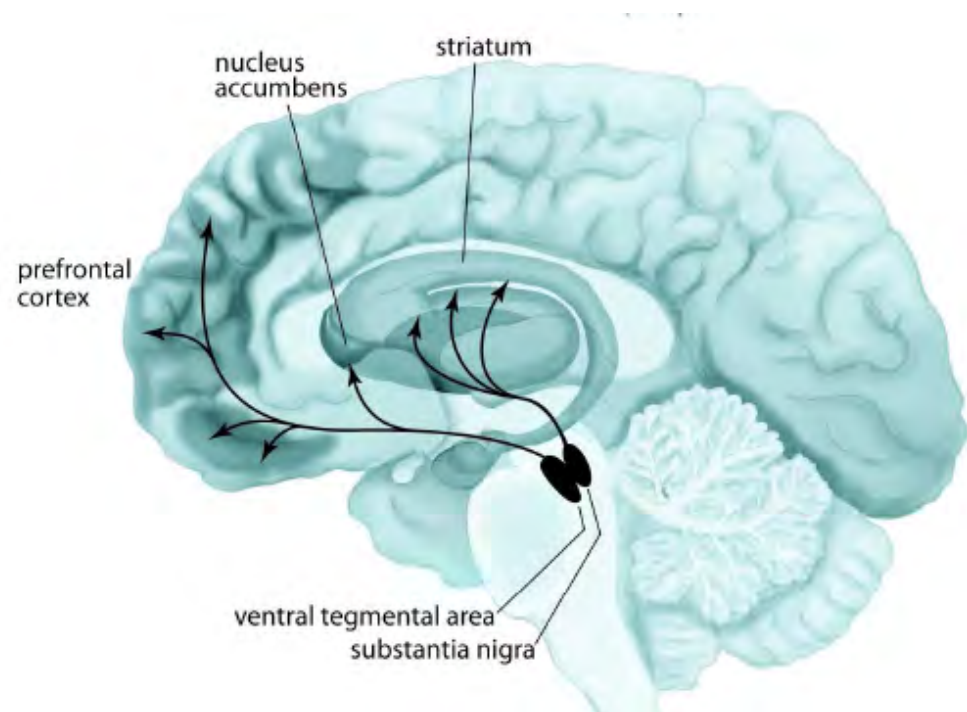
- Attentional problems
- Impaired executive functions:
 - Impaired response inhibition (impulsivity)
 - Impaired working memory
 - Impaired cognitive flexibility

see Aguiar et al. EHP 2010



Role of Dopamine (DA) in ADHD

- ADHD is associated with hypofunction of DA in the prefrontal cortex.
- Evidence is indirect.
 - Behavioral profile suggests prefrontal cortex.
 - Enhancing DA activity has a therapeutic benefit.

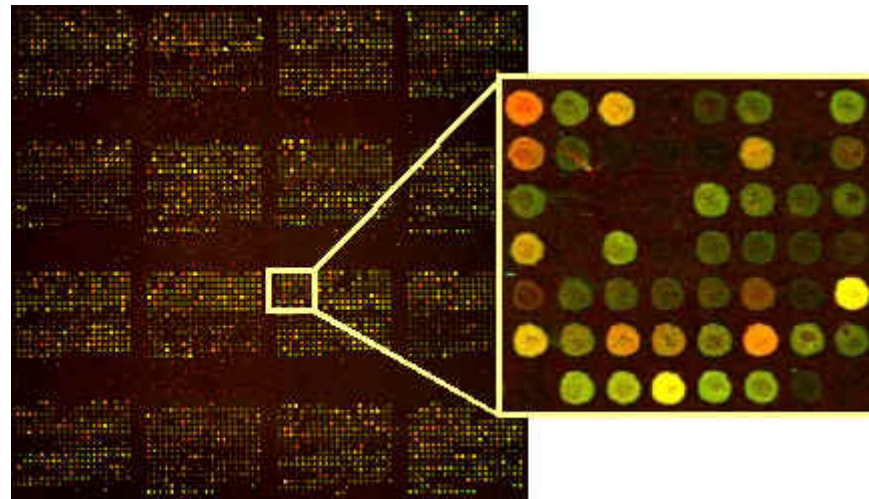


from Aguiar et al. EHP 2010

Genes.



- Genetic heritability accounts for about 70% of the prevalence of ADHD.
- Majority of polymorphisms associated with ADHD are in DA pathway.
 - DAT
 - D4 and D5
 - DA β -hydroxylase
 - NET
 - SNAP 25
- Multiple genes involved.



Effect of **Developmental Exposure** to Endocrine Disruptors on **Cognitive Processes, Emotionality and Social Behaviors**

Animal Models

Anxiety

Bisphenol A: ↑ M Anxiety

Vinclozolin ↓ M ↑ F Anxiety

Aggression

Social interactions

Bisphenol A ↑M Aggression

↑ Social interaction between Females

↓ F **Self-grooming** (non-social behavior)

Attention, Activity

PCB: ↓ Attention, ↑ Hyperactivity

Learning (mainly spatial tasks)

PCB: ↓ M and F

Bisphenol A ↓M

Phthalates (DINP, DBP) ↓ M ↑

Vinclozolin ↓M (extinction of cond. Resp.)

Children

Anxiety / Depression

Bisphenol A: ↑F Anxiety, ↑F Depression

Phthalates: ↑ Anxiety + ↑ Depression

M+F combined

Aggression

Social interactions

Bisphenol A ↑F Externalizing behavior

(Aggression)

Phthalates (DMP, DEP, DBP), M+F combined

↓ Social cognition + ↓Social communication

↑ Conduct problems

Attention, Activity

PCB: ↓ Attention, ↑ ADHD-type behaviors

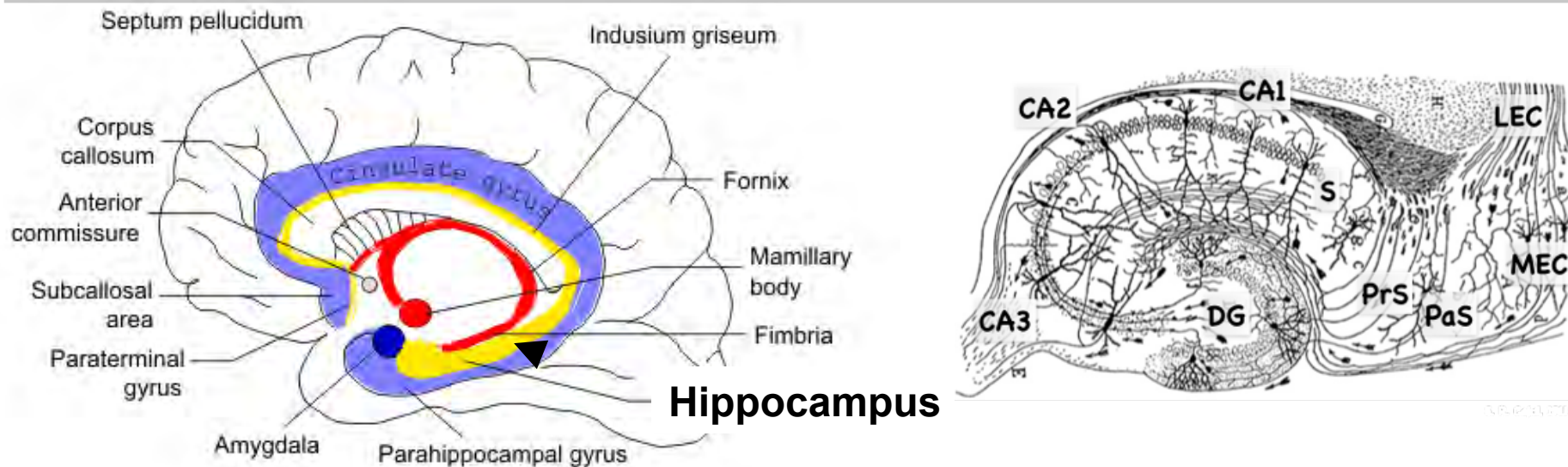
Bisphenol A: Hyperactivity ↓M ↑F

Phthalates (DMP, DEP, DBP): ↓Attention M+F

Learning

PCB: cognitive performance ↓

Hippocampus: Estrogen-sensitive Brain Structure Involved in Cognitive Functions



- Hippocampus cultures perform **de novo estradiol synthesis in vitro** (Prange-Kiel et al., 2009).
- **Neonatal** rat hippocampus exhibits an **increase in estrogen receptors and aromatase mRNA** (O'Keefe and Handa, 1990; Ivanova and Beyer, 2000).
- **Estradiol** regulates the expression of the **Brain-Derived Neurotrophic Factor** and enhances the **neurotrophic action of GABA** on immature hippocampal neurons (Solum and Handa, 2002; Nuñez and McCarthy, 2009).
- **Estradiol regulates spine density** in hippocampal neurons, *glutamate receptor subunits* and synaptic proteins (McEwen, 2002; Waters et al., 2009; Fester et al., 2009).

Autism Prevalence On The Rise*

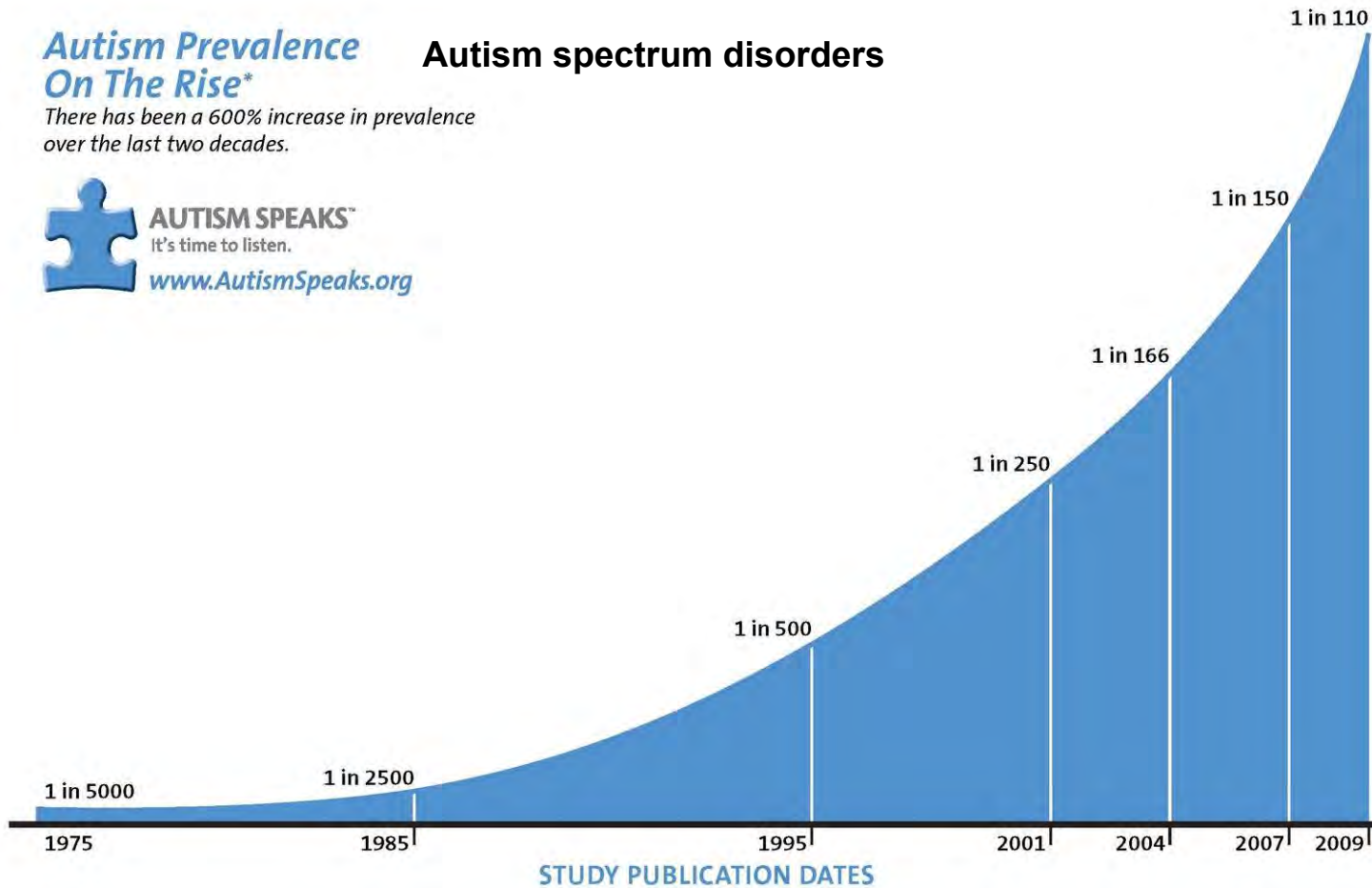
There has been a 600% increase in prevalence
over the last two decades.



AUTISM SPEAKS™
It's time to listen.

www.AutismSpeaks.org

Autism spectrum disorders



*Recent research has indicated that changes in diagnostic practices may account for at least 25% of the increase in prevalence over time, however much of the increase is still unaccounted for and may be influenced by environmental factors.

2011 State of California

Autism and Children`s Disabilities Profiles

State of California, Department of Education, Office of special Education Programm

	Children with Autism		Children with Disabilities	
	1999 - 2000	2008 - 2009	1999 - 2000	2008 - 2009
Age 3 - 5	3 422	11 224	57 651	70 497
Age 6 - 11	7 467	24 035	290 935	271 056
Age 12 - 17	2 528	15 342	272 010	294 272
Age 18 - 21	562	2 449	24 691	35 270
Age 6 - 21	10 557	41 826	587 636	600 598
Age 3 - 21	13 979	53 050	645 287	671 095

In 2000 13 979 children (2.17%) received special education servuces

In 2009 53 050 (7.90%)

Abschliessende Bemerkungen

- Die persistenten Organohalogen Pestizide (POP), häufig endokrin aktive Substanzen, sind immer noch vorhanden in zumeist unbekanntem Mengen..
- Ihre Wirkungen auf Mensch und Tier erscheinen in neuerer Literatur mit immer breiteren Wirkungsspektren
- In der Krebsentwicklung beobachten wir weitere Expositionen und neue Exponierte, die krank werden.
- Verschiebungen der Pubertät, Indikatoren veränderter Sexualentwicklung, werden kaum bemerkt. Gewöhnung `!
- Neurotoxe Auswirkungen, ADHD und Autismus, nehmen in beängstigender Masse zu und noch haben wir keine valablen mechanistischen Erklärungen dafür.
- Obwohl wir entwicklungstoxikologisches Wissen kontinuierlich intensivieren, und neuere Substanzen integrieren verfügen wir keineswegs über ein geeignetes Instrument diese toxischen Chemikalien unseren Kleinsten (im wahrsten Sinn des Wortes) vom Hals zu halten .