

Pesticideffekter i mennesker: Børn som risikogruppe

Philippe Grandjean
Syddansk Universitet /
Harvard School of Public Health

Er grænseværdier og andre regler
fastlagt, så de beskytter mod skader
under udviklingen?





Muligheder for pesticid- eksponering



- Årligt forbrug: 0.3 kg (EU) and 1 kg (US) per indbygger
- Erhvervsbetinget og bopælsbetinget
- Pesticidrester findes i 50% af frugt, grøntsager og kornprodukter i EU
- Mere end 25% indeholder mere end ét
- Grænseværdier ikke baseret på blandinger, ej heller på at beskytte børn

Muligheder for epidemiologiske undersøgelser

- Befolkningsgrupper med stor forskel i eksponeringen
- Eksponering uafhængig af 'confounders'
- Eksponeringen skal kunne klassificeres
- Tidlige effekter hos særligt sårbare
- Effekterne må udvikles i rimelig tidsmæssig relation til eksponeringen
- Undersøgelsen skal være etisk forsvarlig!

Kønsudvikling hos sønner af kvinder med erhvervsbetinget pesticideksponering under graviditeten

- 113 sønner
- Samme pædiater stod for alle kliniske undersøgelser
 - Kendte ikke til eksponeringer
- Standardiserede procedurer:
 - Testiklernes lokalisering
 - Hypospadi
 - Testikel-størrelse
 - Penislængde
 - Blodprøve til hormonanalyser

Klinisk undersøgelse ved 3-måneders alderen



Hyppighed af kryptorkisme

Unexposed mothers	Pesticide exposed mothers	P-value
0/22	7/91 7,7% (95%CI: 3,7-15,3)	0.34

Greenhouse cohort**	Copenhagen cohort*	Relative Risk
7/113 6.2% (95%CI: 3,0-12.4)	19/982 1.9% (95%CI: 1,2-3,0)	3.2 (1.4-7.4)

*Boisen et al. (2004). Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet*, 363:1264-69

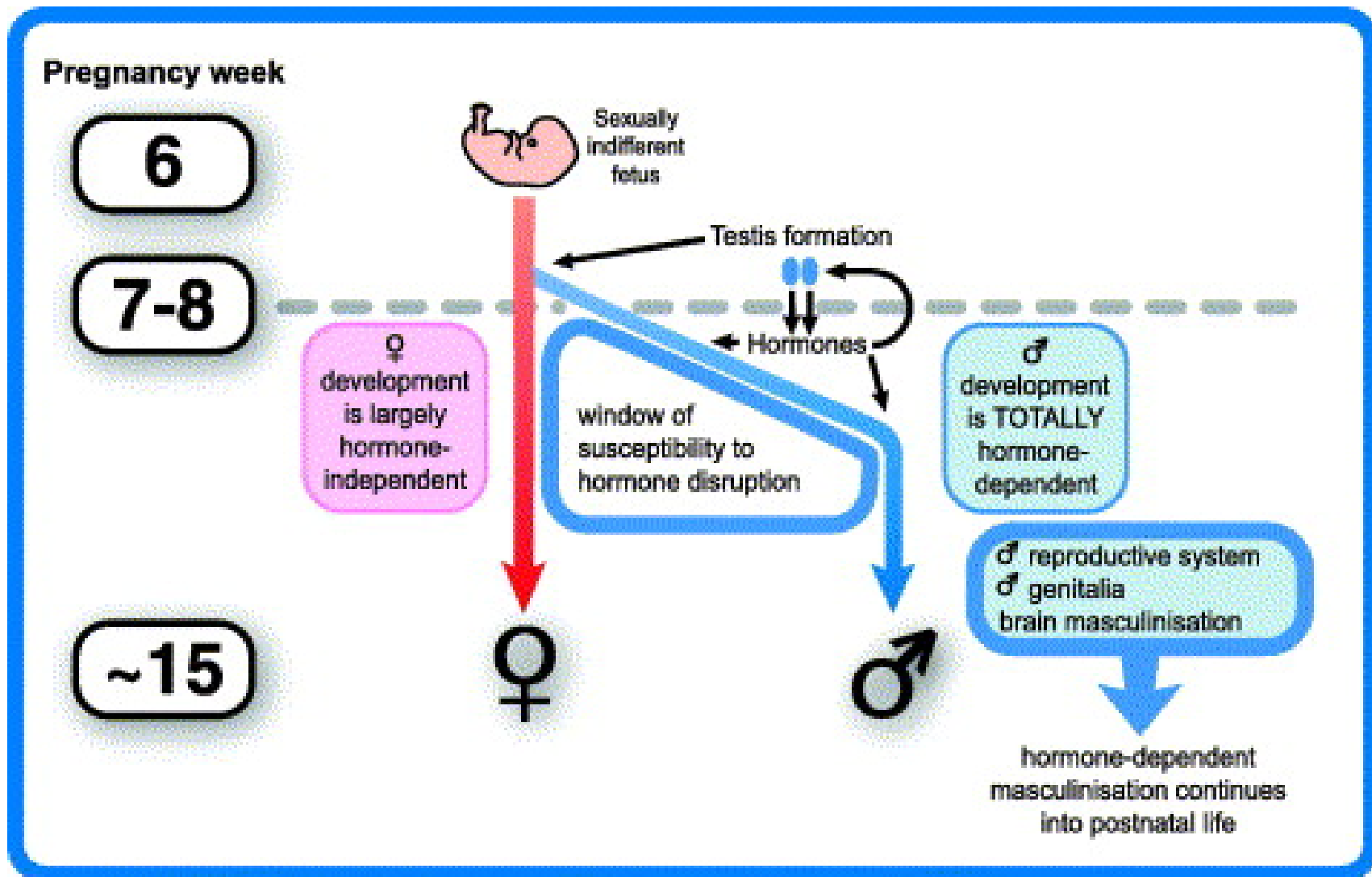
** Andersen et al (2008). Impaired reproductive development in sons of women occupationally exposed to pesticides during pregnancy. *Environ. Health Perspec.* 2008, 116: 566-572.

Differences* in reproductive organs and hormones between boys prenatally exposed to pesticides and unexposed

	Mean difference or relative difference (%) for log-transformed outcome*	P-value for difference
Penile length (cm)	- 0.28 (-0.54; -0.02) ↓	0.04
Testis volume (mm ³)	-16.3% (-34.6; 7.25) ↓	0.16
Testosterone (nmol/L)	-18.8% (-40.1; 9.97) ↓	0.18
LH/testosterone ratio	16.4% (-20.3; 69.8) ↑	0.43
SHBG (nmol/L)	2.94 (-19.1; 24.9) ↑	0.79
Inhibin B (pg/mL)	- 7.38% (-21.8; 9.74) ↓	0.37
FSH (IU)	14.8% (-13.9; 53.1) ↑	0.34
Joint multivariate test of the combined seven outcomes - all in anticipated direction		0.012

*adjusted for birth weight, birth length, gestational age, age at examination, WGA, smoking

Eksposering tidligt i graviditeten er særlig relevant, hvad angår påvirkning pga hormonforstyrrende stoffer



Relation til forebyggelse

- Den tidlige udvikling omfatter komplekse processer og mange stadier, som må gennemføres i den rigtige rækkefølge og på det rigtige tidspunkt
- Optimal funktion afhænger af integriteten af organet som helhed
- Fravær af en sygdom/diagnose betyder ikke fravær af en skadelig påvirkning

Følsomme stadier i hjernens udvikling

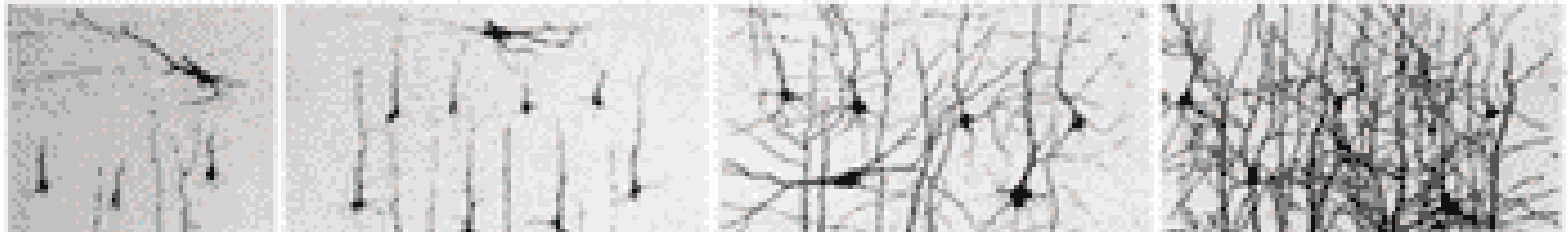


- Deling* og differentiering
- Migration
- Axondannelse**
- Dannelse af synapser
- Udtynding af synapser

*I tredje trimester dannes ca. 12.000 nerveceller i minuttet

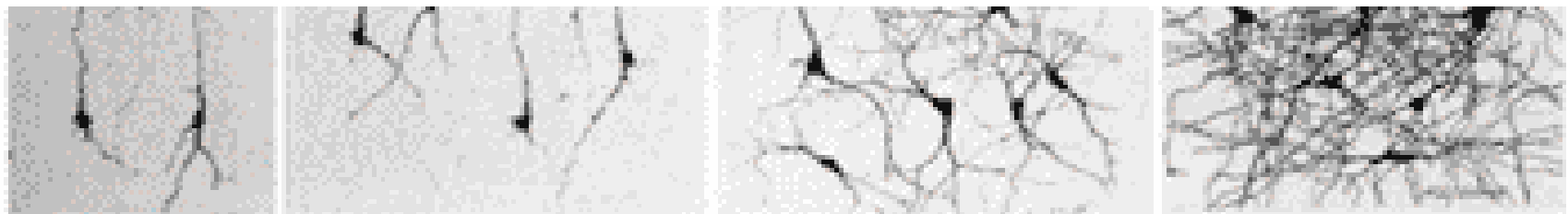
**Samlet længde i 20-års alderen: 176.000 / 149.000 km (m/k)

A Child's Brain Development Over Time



OP pesticider kan hæmme cholinesterase eller påvirke skjoldbruskkirtlens funktion (EBDTCs) med risiko for neurotoksisk påvirkning:

- Acetylcholin er ikke kun en vigtig neurotransmitter, men fungerer også som 'guidance substance' for migration
- Thyroidea-hormonet er essentielt for hjernens udvikling



Newborn

1 month

6 months

2 years

Hvor mange neurotoksiske stoffer?

- NLM Hazardous Substances Data Bank
- Industrial chemicals only (no biological toxins or drugs)
- Evidence from human poisoning cases or epidemiological studies
- Published in peer-reviewed literature
- **201 human neurotoxicants identified**

(Grandjean & Landrigan, The Lancet, 2006)

Types of neurotoxic chemicals (N = 201)

- Pesticides (N = 90)
- Metals and inorganics (N = 25)
- Solvents (N = 43)
- Other industrial chemicals (N = 43)

~50% are HPV chemicals



Status for forskning i USA

- Børn udsat for methylparathion ulovligt anvendt indendøre i Mississippi/Ohio havde problemer med tests for hukommelse og opmærksomhed, og forældrene angav hyppigere at barnet havde adfærdsproblemer (Ruckart PZ et al. EHP 2004; 112: 46-51)
- Børn fra New York City med udsættelse for chlorpyrifos havde dårlig Bayley score og større risiko for forsinket udvikling (Rauh VA et al., Pediatrics 2006; 118: 1845-59)
- To-årige latino børn fra landbrug i Californien viste forsinket udvikling og større risiko for udviklingsskader med øget forekomst af dialkyl fosfater i urinen hos moderen under graviditeten (Eskenazi B et al. EHP, 2008)



Ecuador er en af verdens førende producenter af roser – og centrum er i Tapacundo. Gartnerier er her den vigtigste arbejdsplads for kvinder, også under graviditeten.

**Over halvdelen af arbejdskraften er kvinder.
Gængse regler for arbejdshygiejne overholdes.
Forgiftninger er sjældne.
Men da kvinderne arbejder under graviditeten,
vil børn blive udsat for pesticider prænatalt.**

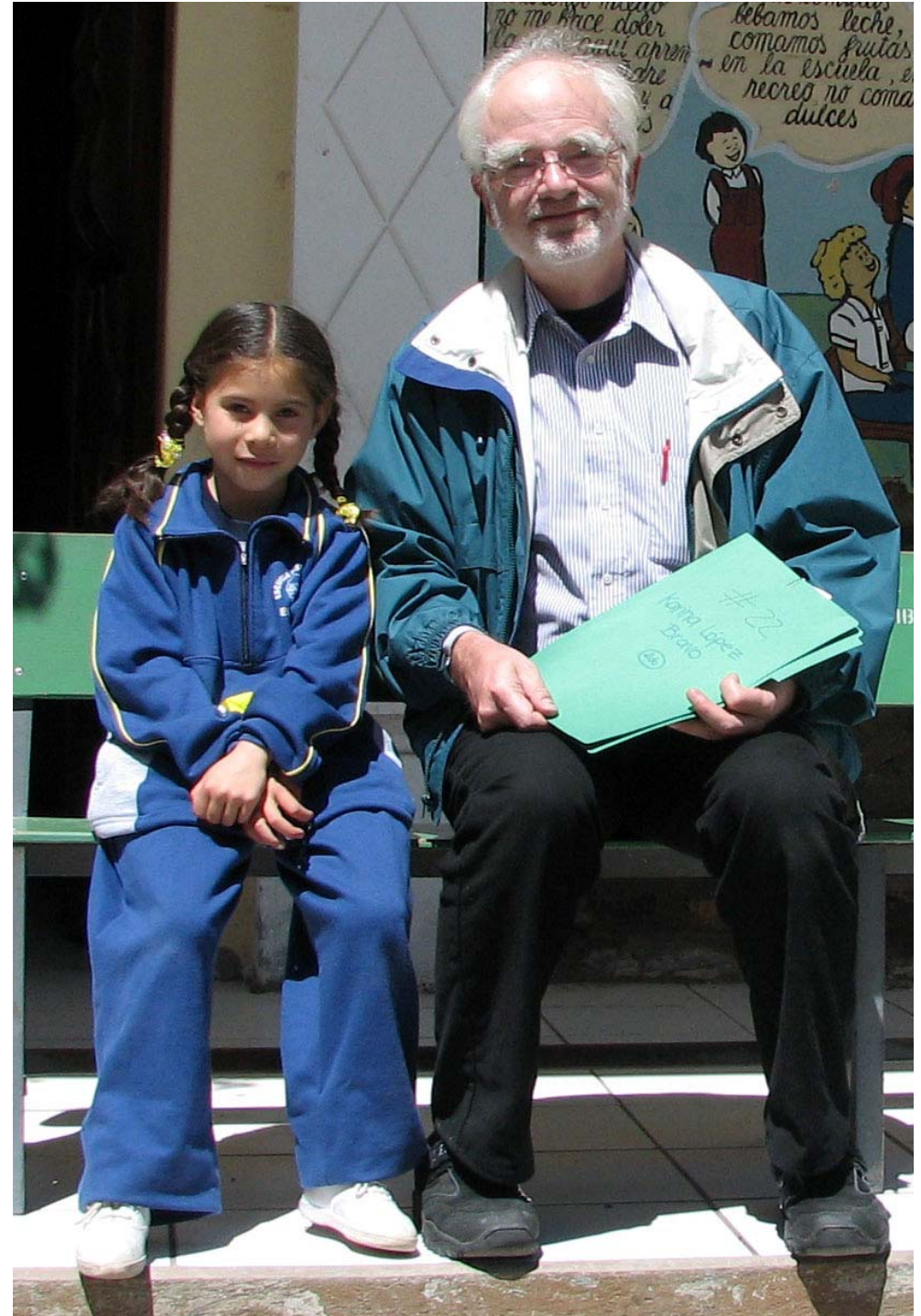




Eksponeringen skyldes især hudkontakt

Undersøgelsesplan

- Tværsnitsundersøgelse af børn i to yngste klasser i folkeskolen
- Største offentlige skole i Tabacundo
- Læge-undersøgelse, neuropsykologiske tests, neurofysiologiske undersøgelser, urin/blodprøver plus spørgeskemaer
- Moderens erhvervsanamnese med fokus på graviditeten



100% af børnene indvilgede
i at deltage i undersøgelsen



Pesticide Exposure and Stunting as Independent Predictors of Neurobehavioral Deficits in Ecuadorian School Children

Philippe Grandjean, MD, DMSc^{a,b}, Raul Harari, MD^c, Dana B. Barr, PhD^d, Frodl Debes, PsyD^a

^aInstitute of Public Health, University of Southern Denmark, Odense, Denmark; ^bDepartment of Environmental Health, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts; ^cCorporación para el Desarrollo de la Producción y el Medio Ambiente Laboral, Quito, Ecuador; ^dNational Center for Environmental Health, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia

CONCLUSION.

Prenatal pesticide exposure may cause lasting neurotoxic damage and add to the adverse effects of malnutrition in developing countries. The effects differ from those due to acute pesticide exposure.

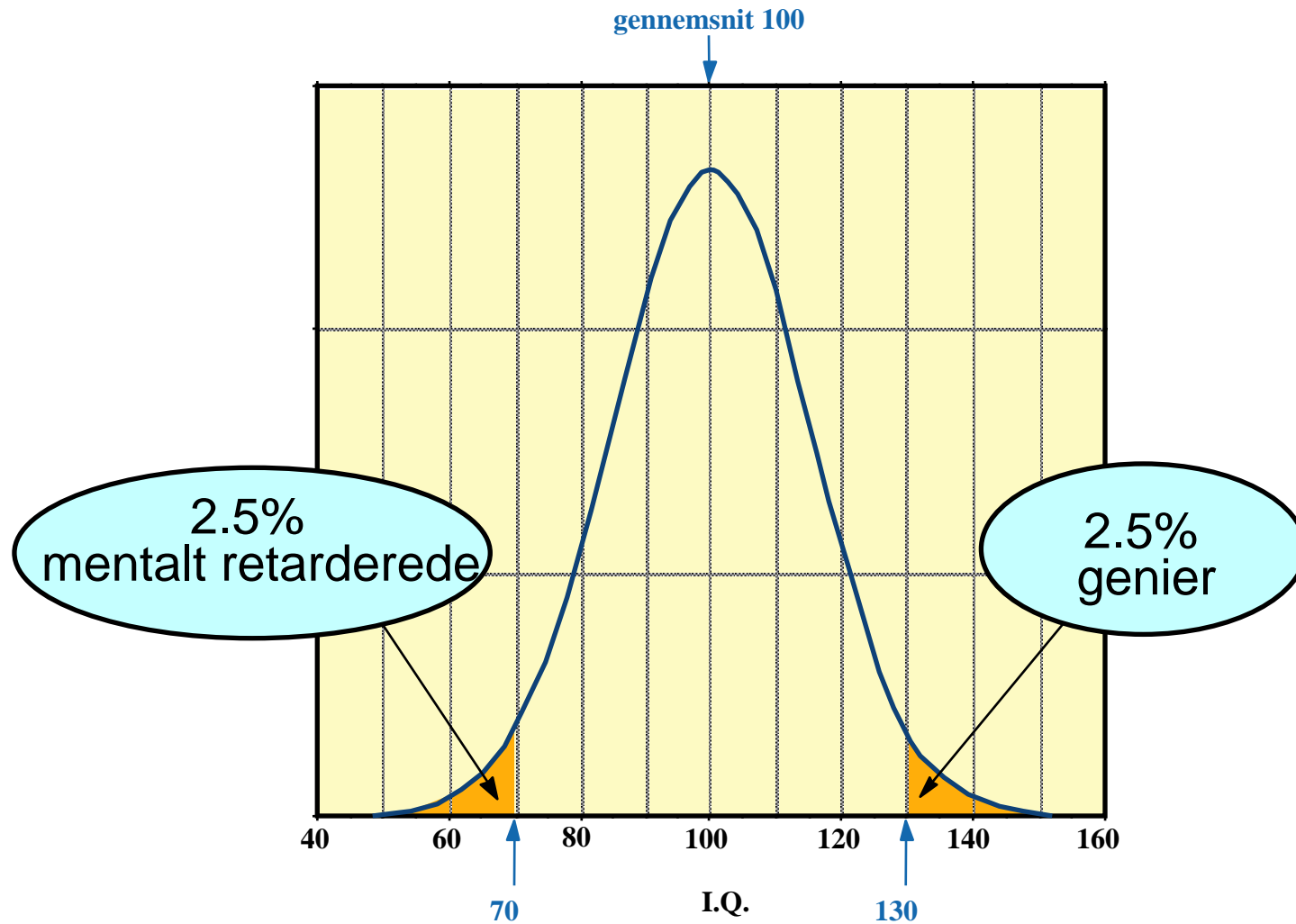
Pediatrics 2006;117;546-56



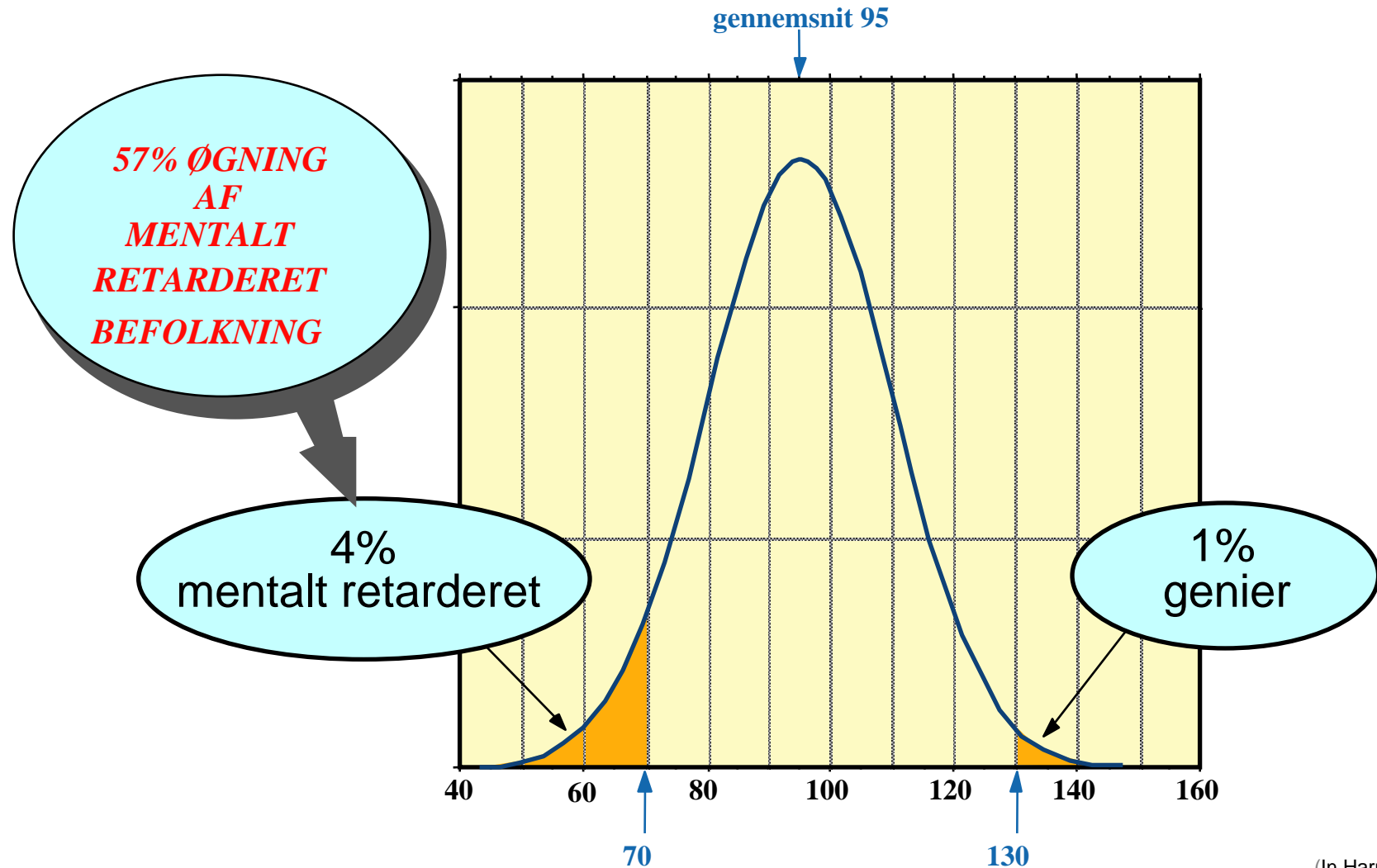
Study 2 conclusions (submitted)

- Of 84 participants at age 7-8 years, 35 had been exposed prenatally
- Strongest deficits on motor speed (Finger Tapping), visual performance (Stanford-Binet Copying); and visual memory (Stanford-Binet Recall)
- Developmental delay due to maternal exposure corresponds to 1.5-2 years
- Systolic blood pressure increased
- No association with paternal exposure

IQ fordeling i befolkningen



5 point lavere IQ gennemsnit - og generel venstreforskydning



Børn som risikogruppe

- Hjernen er særligt sårbar for giftvirkning under udviklingen – specielt i fosterstadiet
- Udviklingen af kønsorganerne programmeres tidligt i graviditeten og er påvirkelig af hormonforstyrrende stoffer
- Skader under udviklingen er irreversible
- På langt sigt må forventes nedsat IQ, nedsat fertilitet og øget sygdomsrisiko
- Dokumentation er utilstrækkelig pga mangel på prospektive data – og undervurderer formentlig påvirkningen
- **Godkendelser og grænseværdier tager ikke hensyn til skader under udviklingen**