



#LebenstattGift



**Beeinflussen Pestizide
die kindliche Gesundheit?**

Kennen Sie in ihrem Umfeld hyperaktive Kinder, die sich in der Schule nicht konzentrieren können oder Gedächtnisstörungen aufweisen?

Sie gehören zu den 6% europäischen Kindern mit Aufmerksamkeitsdefiziten. In einem Bericht vom Dezember 2016 schätzt das europäische Parlament, dass durch die Organophosphor-Pestizide in der EU jährlich insgesamt 13 Mio IQ-Punkte verloren gehen. Dies entspricht einem Produktivitätsverlust von 125 Mia Euro oder 1 % des Brutto-Inland-Produktes (BIP) der Union. Ausserdem werden 59'300 Fälle geistiger Behinderung alleine dieser Pestizidgruppe angelastet mit zusätzlichen sozialen Kosten von 21 Mia Euro.

Die neue Generation ist in einem schlechteren Gesundheitszustand als die vorangehende. Probleme mit Aufmerksamkeitsdefiziten, Hyperaktivität, Autismus, Asthma, Krebs und vorzeitiger Pubertät nehmen stark zu. Wissenschaftliche Studien lassen wenig Zweifel daran, dass die Pestizide an dieser Entwicklung nennenswert beteiligt sind.

Die in der Umwelt vorhandenen Pestizide können selbst in minimalen Konzentrationen irreversible Gesundheitsstörungen verursachen, vor allem im Mutterleib und in der frühen Kindheit.

Kinder nehmen mehr Pestizide auf als Erwachsene, da sie trotz ihrer kleinen Grösse für ihre Entwicklung mehr Nahrung benötigen. Wenn sich ihre Organe entwickeln und während der verschiedenen Wachstumsphasen reagieren sie besonders empfindlich auf sogenannte endokrine Disruptoren (hormonaktive Substanzen), wie sie Pestizide häufig darstellen.

→ **Aber was sind denn endokrine Disruptoren?**

Es sind Moleküle, die unsere natürlich vorkommenden Hormone nachahmen. Unsere Hormone zirkulieren im Körper und wirken als Boten, die unsere verschiedenen Organe aufeinander abstimmen. Wenn endokrine Disruptoren anwesend sind, stören diese die Botschaft. Das lässt sich etwa mit einem alten, schlecht geregelten Radio vergleichen, das ein kräftiges Grundrauschen erzeugt. Die Übermittlung der Botschaft wird gestört und die empfindlichen biologischen Mechanismen können entgleisen, manchmal mit irreversiblen Folgen.

Die Toxizität eines endokrinen Disruptors ist nicht direkt proportional zu der aufgenommenen Menge. Allein die Tatsache, dass eine hormonaktive Substanz vorliegt, genügt, um z.B. die Entwicklung des Foetus in kritischen Entwicklungsstadien zu stören. Eine ähnliche Wirkung entfalten solche Substanzen bei chronischer Belastung des Organismus selbst in sehr geringen Mengen.

Eine Reduktion von Pestiziden in Nahrung und Umwelt würde einerseits die Kinder in ihren kritischen Entwicklungsstadien schützen und andererseits die toxische Belastung der Erwachsenen im gebärfähigen Alter verkleinern, was wiederum künftigen Generationen zugute käme.

→ **Bericht des Europäischen Parlaments über die Auswirkungen von Pestiziden auf die Gesundheit**

- <http://bit.ly/2qKfyu9>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5658984/>

Die Belastung der Bevölkerung mit bestimmten Pestiziden lässt sich mit der Untersuchung von Urin- und Blutproben untersuchen. Mehrere Studien aus Frankreich¹⁻³, Deutschland⁴, den Niederlanden⁵, Spanien⁶, Belgien⁷, Polen⁸ und Dänemark⁹ haben nachgewiesen, dass die europäischen Bürger chronisch mit organophosphor- und pyrethroiden Pestiziden belastet werden. Das gilt insbesondere für Kinder, wahrscheinlich aufgrund grösserer Essmengen im Vergleich zum Körpergewicht. Mengenmässig werden Europäer in Studien durchschnittlich vergleichbar oder mehr belastet als die amerikanische Bevölkerung.

Die Pestizidrückstände in der Nahrung sind die Hauptquelle der generalisierten Intoxikation der Bevölkerung. Dies wurde in Studien bestätigt, die zeigen, dass die Urinkonzentration der Pestizide nach einer Woche ausschliesslich biologischer Ernährung stark zurückgeht¹⁰⁻¹².

Ähnliche Schlussfolgerungen erlauben Studien, die einen Anstieg der Ausscheidung von Pestiziden im Urin nachweisen, wenn viele konventionell produzierte Früchte und Gemüse konsumiert werden¹³. Umgekehrt ergibt ein regelmässiger Konsum biologischer Produkte deutlich niedrigere Werte im Urin¹⁴.

Die Belastung mit Pestiziden in der Nahrung hat viele Konsequenzen. Beim Kind zeigen mehrere Studien einen Zusammenhang zwischen der aufgenommenen Menge von Pflanzenschutzmitteln und neurologischen sowie Verhaltensstörungen.

Eine Kohortenstudie von Geburtsjahrgängen in New York hat eine Beeinträchtigung der kognitiven Entwicklung im Alter von 12 und 24 Monaten und von 6 bis 9 Jahren ergeben, wenn im Urin der Schwangeren erhöhte Konzentrationen von organophosphor Pestiziden gemessen wurden¹⁵.

In einer weiteren Geburtenkohorte im Stadtzentrum New Yorks wurde der Nachweis des organophosphor Pestizids Chlorpyrifos in der Nabelschnur mit retardierter psychomotorischer und mentaler Entwicklung der Kinder im Verlauf der ersten 3 Jahre ihres Lebens¹⁶, eines geringeren Arbeitsgedächtnisses und IQ im Alter von 7 Jahren¹⁷, strukturellen Veränderungen im Sinne einer dünneren Grosshirnrinde im Schulalter¹⁸ und leichtem bis mittelschwerem Zittern der Arme im Alter von 11 Jahren¹⁹ in Verbindung gebracht.

Aufgrund dieser und ähnlicher Studien wurde Chlorpyrifos kürzlich als neurotoxisch für die menschliche Entwicklung klassiert²⁰.

Neuere Studien der Wirkung von organophosphor Insektiziden auf die neurologische Entwicklung beim Menschen kommen zum Schluss, dass sich die Belastung der Mütter während der Schwangerschaft - in gängigen Konzentrationen, wie sie in der allgemeinen Bevölkerung beobachtet werden - wahrscheinlich negativ auf die neurologische Entwicklung der Kinder auswirkt²¹⁻²³.

Die Folgen auf die Gesundheit nachfolgender Generationen hat grosse finanzielle Auswirkungen. In der EU verursachen endokrine organophosphor Disruptoren die höchsten jährlichen Gesundheitskosten überhaupt, vor allem aufgrund ihrer Toxizität auf die neurologische Entwicklung.

Da das menschliche Gehirn in der Kindheit wächst und sich funktionell entwickelt, reagiert es auf neurotoxische Mittel nach der Geburt sehr empfindlich²⁴.

Die 5-jährigen Kinder der CHAMACOS Kohorte zeigten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Aufmerksamkeitsdefizit und Hyperaktivitäts Syndroms (ADHS), wenn sie erhöhte Konzentrationen von Metaboliten von organophosphor Pestiziden im Urin aufwiesen²⁵.

Gemäss einer Querschnittsstudie der NHANES Datenbank steigt das Risiko bei Kindern zwischen 8 bis 15 Jahren, ein ADHS zu entwickeln, um 55%, wenn die Konzentration von organophosphor Metaboliten im Urin um das Zehnfache erhöht ist²⁶. Lassen sich in derselben Studie ausserdem Pyrethroid-Metaboliten im Urin der Kinder nachweisen, verdoppelt sich ihr Risiko, an einem ADHS zu erkranken im Vergleich zu Kindern mit Metaboliten unter der Messgrenze²⁷.

Ausserdem war der Nachweis von Pyrethroid-Metaboliten im Urin von Kindern in neueren amerikanischen und kanadischen Studien nach Aussagen ihrer Eltern mit Lernstörungen, ADHS und anderen Verhaltensstörungen assoziiert²⁸⁻²⁹.

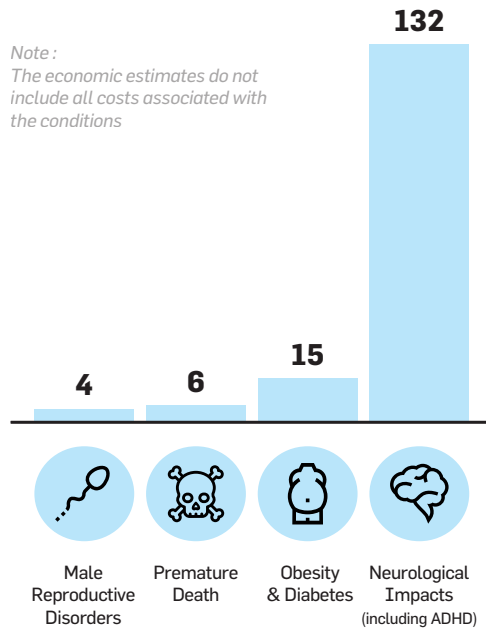
Ein kürzlich publizierter Bericht basiert auf amerikanischen Daten und hat die negativen Effekte von organophosphor Pestiziden auf den IQ von Schulkindern untersucht, um annähernd die Kosten für die EU zu beziffern. Der Verlust an IQ-Punkten wurde auf 13 Mio jährlich geschätzt. Dies entspricht einem Produktivitätsverlust von 125 Mia Euro oder 1 % des Brutto-Inland-Produktes (BIP) der Union³⁰. Ausserdem werden 59'300 Fälle geistiger Behinderung alleine dieser Pestizidgruppe angelastet mit zusätzlichen sozialen Kosten von 21 Mia Euro. Obwohl diese Berechnung mit Unsicherheiten behaftet ist, unterschätzt sie wahrscheinlich die tatsächlichen Kosten, weil sie nur eine einzelne Stoffklasse erfasst hat.

Health effects from endocrine disrupting chemicals cost the EU 157 Billion Euros each year

This is the tip of the iceberg: Costs may be as high as €270B

€157B Cost by Health Effect

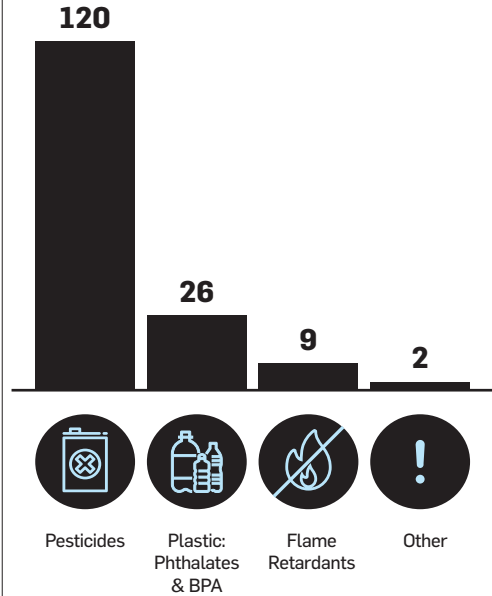
Note:
The economic estimates do not include all costs associated with the conditions



SOME EDC-RELATED HEALTH OUTCOMES NOT INCLUDED:

- Breast Cancer
- Prostate Cancer
- Immune Disorders
- Female Reproductive Disorders
- Liver Cancer
- Parkinson's Disease
- Osteoporosis
- Endometriosis
- Thyroid Disorders

€157B Cost by EDC Type



SOME EDCs NOT INCLUDED:

- Atrazine
- 2, 4-D
- Styrene
- Triclosan
- Nonylphenol
- Bisphenol S
- Polycyclic Aromatic Hydrocarbons
- Cadmium
- Arsenic
- Ethylene glycol

Wie bereits erwähnt, konnte bewiesen werden, dass eine biologische Ernährung die Belastung der Verbraucher mit organophosphor Pestiziden stark reduziert. Damit könnten Hochrisikogruppen wie schwangere Frauen und Kinder ihre Pestizid-Belastung minimieren, wenn sie konventionell produzierte Früchte und Gemüse meiden, die die höchsten Rückstände dieser Stoffe aufweisen.

Bemerkenswert ist die Tatsache, dass die Autoren des Berichtes des europäischen Parlaments in keinem einzigen Fall eine epidemiologische Studie zur Risikobeurteilung für die Zulassungsbehörden der EU akzeptiert haben, die einen Zusammenhang zwischen der Belastung mit Pestiziden und Auswirkungen auf die Gesundheit hergestellt hat.

Die Behauptung, dass die epidemiologischen Daten über Chlorpyrifos nicht zur Risikoevaluation herangezogen werden können, weil andere neurotoxische Stoffe an den beobachteten Schäden beteiligt gewesen sein könnten, illustriert, wie schwierig es ist, die Bevölkerung wirksam zu schützen, die generell einem ganzen Strauss von neurotoxischen Stoffen gleichzeitig ausgesetzt ist.

Ausserdem könnten auch andere Gesundheitsschäden ausser den beschriebenen kognitiven Defekten evaluiert werden, z.B. die Wirkung der endokrinen Disruptoren, aber die Behörden verlangen deren Untersuchung immer noch nicht.

Die genitalen Missbildungen

Prof. Sultan, pädiatrischer Endokrinologe, Universität Montpellier, France: « Zwischen den genitalen Missbildungen der Knaben und der foetalen Belastung durch Pestizide der Mutter besteht ein Zusammenhang. Das Kind eines Bauern hat 4.5x mehr Risiko, eine genitale Missbildung zu entwickeln als ein Kind ohne Belastung während der foetalen Entwicklung³¹. »

→ Micropenis

Eine Studie aus Nordost Brasilien³², wo die meisten Familien von der Landwirtschaft leben, in Favelas wohnen und sich mit DDT gegen kriechende und fliegende Insekten wehren, hat gezeigt, dass Micropenisse 40x häufiger auftreten als in der Literatur angegeben wird. Es handelt sich dabei nicht um eine Ursache-Wirkungs-Beziehung, aber die foetale Belastung mit Pestiziden durch die berufliche Umwelt oder im Wohnbereich ist mit einer höheren Frequenz an Hypospadie (zu kurze Harnröhre, die nicht an der Penisspitze, sondern vorher an seiner Unterseite mündet) und vor allem Micropenissen verbunden.

Dies bestätigt den Einfluss der Pestizide auf Foeten und dabei speziell auf die sexuelle Entwicklung von Knaben.

→ Missbildungen des Penis

Frauen, die während ihrer Schwangerschaft Pestiziden ausgesetzt sind, haben ein höheres Risiko, einen Knaben mit einer Penismissbildung zur Welt zu bringen, wie einer Studie aus dem Süden Frankreichs zu entnehmen ist. Die Forscher stellen ebenfalls eine höhere Anzahl Micropenisse fest.

Die Studie, die 2015 in der Fachzeitschrift *European Urology* publiziert wurde, ist speziell aufschlussreich³³. Sie wurde von Nicolas Kalfa (Kinderchirurg) und Charles Sultan (pädiatrischer Endokrinologe) von 2009 bis 2014 in den universitären Spitalzentren von Montpellier, Nizza, Marseille und Bordeaux an 700 Kindern durchgeführt, wovon 400 an Hypospadie litten (Definition vgl. oben). Viele mussten deswegen operiert werden.

Eine Zusammenfassung der Studie präzisiert, dass Knaben ein gesamthaft 3fach erhöhtes Risiko haben, mit einer Hypospadie zur Welt zu kommen, wenn sie während ihrer sexuellen Entwicklung endokrinen Disruptoren (Pestizide, Lösungsmittel, Detergentien...) als Foeten ausgesetzt wurden. Der Beruf ihrer Eltern und ihr Wohnort spielt dabei eine Rolle für den Kontakt mit diesen hormonaktiven Substanzen.

Kinder mit Hypospadie leben häufiger in der Nähe einer Kehrlichtverbrennungsanlage, einer Deponie, einer Chemiefabrik oder im Umkreis von 3 km von intensiver Landwirtschaft, so Prof. Sultan.

« Lange gab es widersprüchliche Daten zwischen genetischen und Umweltfaktoren », ruft Prof. Sultan in Erinnerung. Er plant nun eine Studie zur vorzeitigen Pubertät der Mädchen, « ein beunruhigendes Phänomen » und « immer wichtiger im Süden von Frankreich » mit Umweltverschmutzung, insbesondere Pestiziden, als wahrscheinliche Ursache.

« 68% der Mädchen, die sehr jung in die Pubertät gekommen sind, leben in einem risikobehafteten Umfeld », bemerkt er und unterstreicht, dass die Umweltverschmutzung beim Knaben zu « einem Micropenis und der Entwicklung der Brustdrüsen in der Pubertät » führt.

« Noch nie gab es so viele Knaben mit Micropenissen auf meiner Abteilung », beklagt der Arzt, der auf das Vorsorgeprinzip verweist und für ein rasches Verbot der Pestizide eintritt, deren Einsatz 2014 um 11% zugenommen hat.

Referenzen

- 1 /** Viel JF, Warembourg C, Le Maner-Idrissi G, Lacroix A, Limon G, Rouget F, Monfort C, Durand G, Cordier S, Chevrier C. Pyrethroid insecticide exposure and cognitive developmental disabilities in children: the PELAGIE mother-child cohort. *Environ Int.* 2015;82:69–75. [PubMed]
- 2 /** Cartier C, Warembourg C, Le Maner-Idrissi G, Lacroix A, Rouget F, Monfort C, Limon G, Durand G, Saint-Amour D, Cordier S, et al. Organophosphate insecticide metabolites in prenatal and childhood urine samples and intelligence scores at 6 years of age: results from the mother-child PELAGIE cohort (France) *Environ Health Perspect.* 2016;124(5):674–680. [PMC free article] [PubMed]
- 3 /** Fréry N, Guldner L, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Bibondo M. Exposure of the French population to environmental chemicals. Volume 2 - Polychlorobiphenyls (NDL-PCBs) and pesticides, in French. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Polychlorobiphényles (PCB-NDL) et pesticides.
- 4 /** Heudorf U, Butte W, Schulz C, Angerer J. Reference values for metabolites of pyrethroid and organophosphorous insecticides in urine for human biomonitoring in environmental medicine. *Int J Hyg Environ Health.* 2006;209(3):293–299. [PubMed]
- 5 /** Spaan S, Pronk A, Koch HM, Jusko TA, Jaddoe VW, Shaw PA, Tiemeier HM, Hofman A, Pieirik FH, Longnecker MP. Reliability of concentrations of organophosphate pesticide metabolites in serial urine specimens from pregnancy in the generation R study. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2015;25(3):286–294. [PMC free article] [PubMed]
- 6 /** Roca M, Miralles-Marco A, Ferre J, Perez R, Yusa V. Biomonitoring exposure assessment to contemporary pesticides in a school children population of Spain. *Environ Res.* 2014;131C:77–85. [PubMed]
- 7 /** Croes K, Den Hond E, Bruckers L, Govarts E, Schoeters G, Covaci A, Loots I, Morrens B, Nelen V, Sioen I, et al. Endocrine actions of pesticides measured in the Flemish environment and health studies (FLEHS I and II) *Environ Sci Pollut Res Int.* 2015;22(19):14589–14599. [PubMed]
- 8 /** Wielgomas B, Nahorski W, Czarnowski W. Urinary concentrations of pyrethroid metabolites in the convenience sample of an urban population of northern Poland. *Int J Hyg Environ Health.* 2013;216(3):295–300. [PubMed]
- 9 /** Mørck T, Andersen H, Knudsen L: Organophosphate metabolites in urine samples from Danish children and women - measured in the Danish DEMOCOPHES population. Danish Environmental Protection Agency. 2017.
- 10 /** Lu C, Toepel K, Irish R, Fenske RA, Barr DB, Bravo R. Organic diets significantly lower Children's dietary exposure to Organophosphorus pesticides. *Environ Health Perspect.* 2006;114(2):260–263. [PMC free article] [PubMed]
- 11 /** Oates L, Cohen M, Braun L, Schembri A, Taskova R. Reduction in urinary organophosphate pesticide metabolites in adults after a week-long organic diet. *Environ Res.* 2014;132(0):105–111. [PubMed]
- 12 /** Bradman A, Quiros-Alcala L, Castorina R, Aguilar Schall R, Camacho J, Holland NT, Barr DB, Eskenazi B. Effect of organic diet intervention on pesticide exposures in young children living in low-income urban and agricultural communities. *Environ Health Perspect.* 2015;123(10):1086–1093. [PMC free article] [PubMed]
- 13 /** Ye M, Beach J, Martin JW, Senthilselvan A. Associations between dietary factors and urinary concentrations of organophosphate and pyrethroid metabolites in a Canadian general population. *Int J Hyg Environ Health.* 2015;218(7):616–626. [PubMed]
- 14 /** Curl CL, Beresford SA, Fenske RA, Fitzpatrick AL, Lu C, Nettleton JA, Kaufman JD. Estimating pesticide exposure from dietary intake and organic food choices: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) *Environ Health Perspect.* 2015;123(5):475–483. [PMC free article] [PubMed]
- 15 /** Engel SM, Wetmur J, Chen J, Zhu C, Barr DB, Canfield RL, Wolff MS. Prenatal exposure to organophosphates, paraoxonase 1, and cognitive development in childhood. *Environ Health Perspect.* 2011;119(8):1182–1188. [PMC free article] [PubMed]

- 16** / Rauh VA, Garfinkel R, Perera FP, Andrews HF, Hoepner L, Barr DB, Whitehead R, Tang D, Whyatt RW. Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics*. 2006;118(6):e1845–e1859. [PMC free article] [PubMed]
- 17** / Rauh V, Arunajadai S, Horton M, Perera F, Hoepner L, Barr DB, Whyatt R. Seven-year neurodevelopmental scores and prenatal exposure to chlorpyrifos, a common agricultural pesticide. *Environ Health Perspect*. 2011;119(8):1196–1201. [PMC free article] [PubMed]
- 18** / Rauh VA, Perera FP, Horton MK, Whyatt RM, Bansal R, Hao X, Liu J, Barr DB, Slotkin TA, Peterson BS. Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(20):7871–7876. [PMC free article] [PubMed]
- 19** / Rauh VA, Garcia WE, Whyatt RM, Horton MK, Barr DB, Louis ED. Prenatal exposure to the organophosphate pesticide chlorpyrifos and childhood tremor. *Neurotoxicology*. 2015;51:80–86. [PMC free article] [PubMed]
- 20** / Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):330–338. [PMC free article] [PubMed]
- 21** / Gonzalez-Alzaga B, Lacasana M, Aguilar-Garduno C, Rodriguez-Barranco M, Ballester F, Rebagliato M, Hernandez AF. A systematic review of neurodevelopmental effects of prenatal and postnatal organophosphate pesticide exposure. *Toxicol Lett*. 2014;230(2):104–121. [PubMed]
- 22** / Ross SM, McManus IC, Harrison V, Mason O. Neurobehavioral problems following low-level exposure to organophosphate pesticides: a systematic and meta-analytic review. *Crit Rev Toxicol*. 2013;43(1):21–44. [PubMed]
- 23** / Munoz-Quezada MT, Lucero BA, Barr DB, Steenland K, Levy K, Ryan PB, Iglesias V, Alvarado S, Concha C, Rojas E, et al. Neurodevelopmental effects in children associated with exposure to organophosphate pesticides: a systematic review. *Neurotoxicology*. 2013;39C:158–168. [PMC free article] [PubMed]
- 24** / Grandjean P, Landrigan PJ. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet*. 2006;368(9553):2167–2178. [PubMed]
- 25** / Marks AR, Harley K, Bradman A, Kogut K, Barr DB, Johnson C, Calderon N, Eskenazi B. Organophosphate pesticide exposure and attention in young Mexican-American children: the CHAMACOS study. *Environ Health Perspect*. 2010;118(12):1768–1774. [PMC free article] [PubMed]
- 26** / Bouchard MF, Bellinger DC, Wright RO, Weisskopf MG. Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics*. 2010;125(6):e1270–e1277. [PMC free article] [PubMed]
- 27** / Wagner-Schuman M, Richardson JR, Auinger P, Braun JM, Lanphear BP, Epstein JN, Yolton K, Froehlich TE. Association of pyrethroid pesticide exposure with attention-deficit/hyperactivity disorder in a nationally representative sample of U.S. children. *Environ Health*. 2015;14(1):44. [PMC free article] [PubMed]
- 28** / Quiros-Alcala L, Mehta S, Eskenazi B. Pyrethroid pesticide exposure and parental report of learning disability and attention deficit/hyperactivity disorder in U.S. children: NHANES 1999-2002. *Environ Health Perspect*. 2014;122(12):1336–1342. [PMC free article] [PubMed]
- 29** / Oulhote Y, Bouchard MF. Urinary metabolites of organophosphate and Pyrethroid pesticides and behavioral problems in Canadian children. *Environ Health Perspect*. 2013;121(11–12):1378–1384. [PMC free article] [PubMed]
- 30** / Bellanger M, Demeneix B, Grandjean P, Zoeller RT, Trasande L. Neurobehavioral Deficits, Diseases and Associated Costs of Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals in the European Union. *J Clin Endocrin Metab*. 2015; 10.1210/jc.2014-4323. [PMC free article] [PubMed]
- 31** / Mutational analysis of steroidogenic factor 1 (NR5a1) in 24 boys with bilateral anorchia: a French collaborative study. *Human Reproduction*, 2007, 22 (12): 3255-3261. <http://humrep.oxford-journals.org/content/22/12/3255>
- 32** / High prevalence of micropenis in 2710 male newborns from an intensive-use pesticide area of Northeastern Brazil. *International Journal of Andrology* Volume 35, Issue 3, pages 253–264, June 2012. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2605.2011.01241.x/abstract>
- 33** / <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26007639>