

# De impasse in de risicobeoordeling van bestrijdingsmiddelen

Dr. Ir. H.A. (Henk) Tennekes  
Amsterdam, 30 november 2017

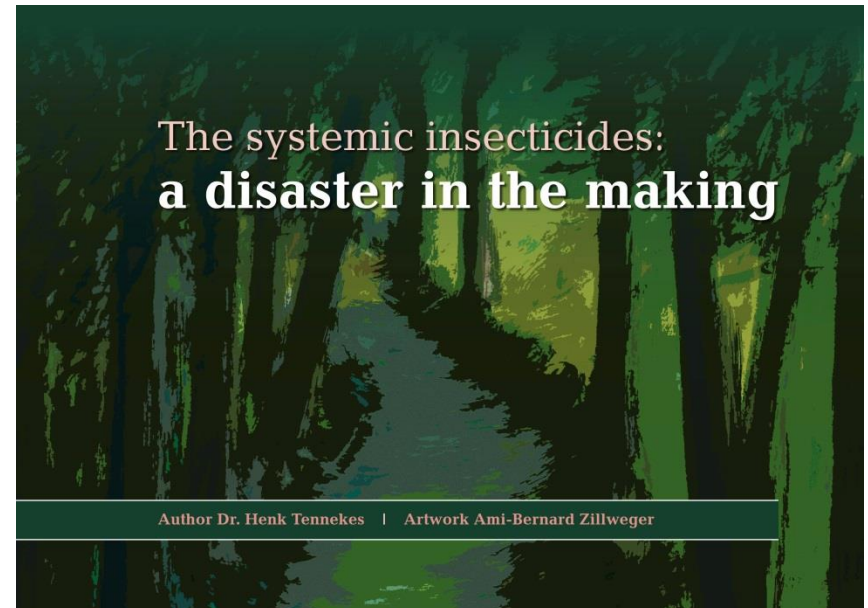
„Met dat wat ik weet zou ik geen rust meer hebben als ik zou zwijgen...“

Rachel Carson

## Uit de levensloop van Henk Tennekes

- 1980 – 1985 wetenschappelijk medewerker bij het Duitse Kanker Research Centrum in Heidelberg met Hermann Druckrey (1904 - 1994) als Mentor **dkfz.**
- vanaf 1992 Toxicologie consultant
- 2009 Ontdekking van grote overeenkomsten tussen neonicotinoïde insecticiden en kankerverwekkende stoffen

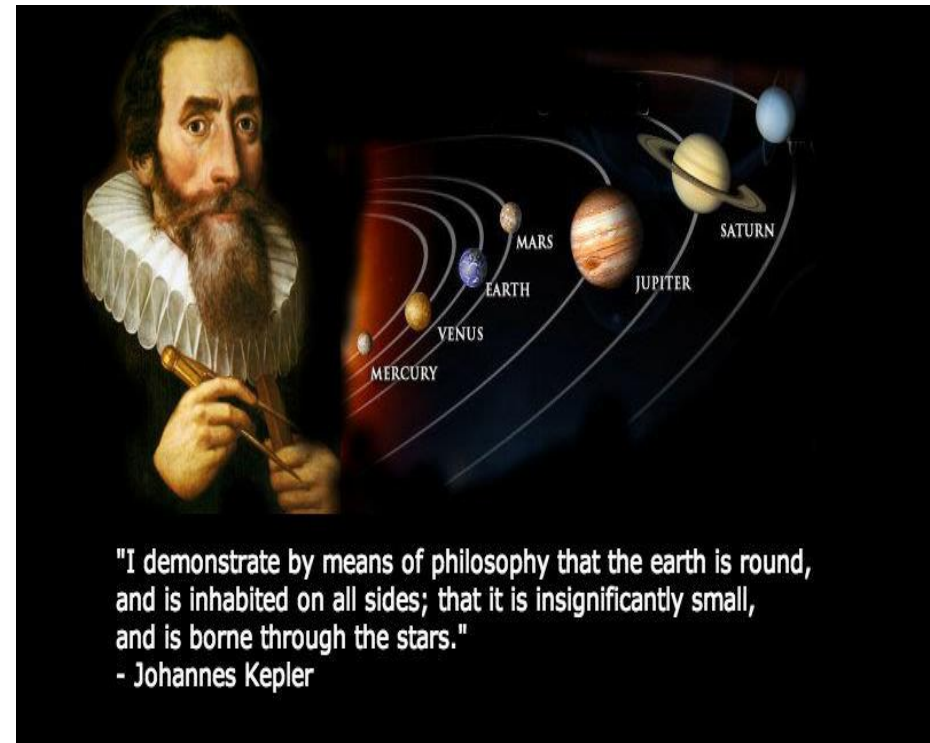
➔ **Catastrofale gevolgen**



# Wiskunde alleen bevredigt de geest door zijn buitengewone zekerheid

## Johannes Kepler (1571-1630)

- *“Zoals het oog voor de kleur, het oor voor het geluid, zo is de menselijke geest geschapen voor de kennis van kwantiteiten.*
- *Hij begrijpt een kwestie des te beter, des te meer hij de zuivere kwantiteiten benadert als hun oorsprong.*
- *Want onze geest bouwt door zijn aard voor de bestudering van de schepping op concepten, die berusten op kwantiteiten;*
- *als hij van deze concepten wordt beroofd, kan hij alleen door pure ontkenning definiëren”*



# Die Sonne ist die Quelle der Bewegung

Johannes Kepler (1571-1630) in zijn boek *Harmonice mundi*

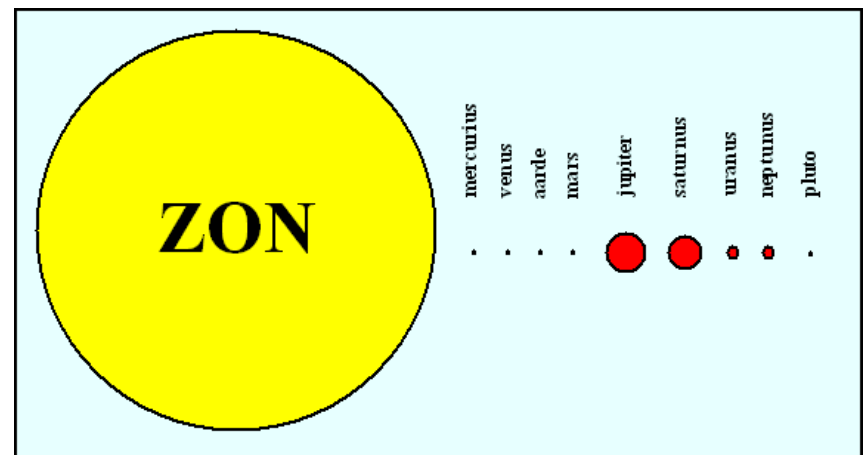
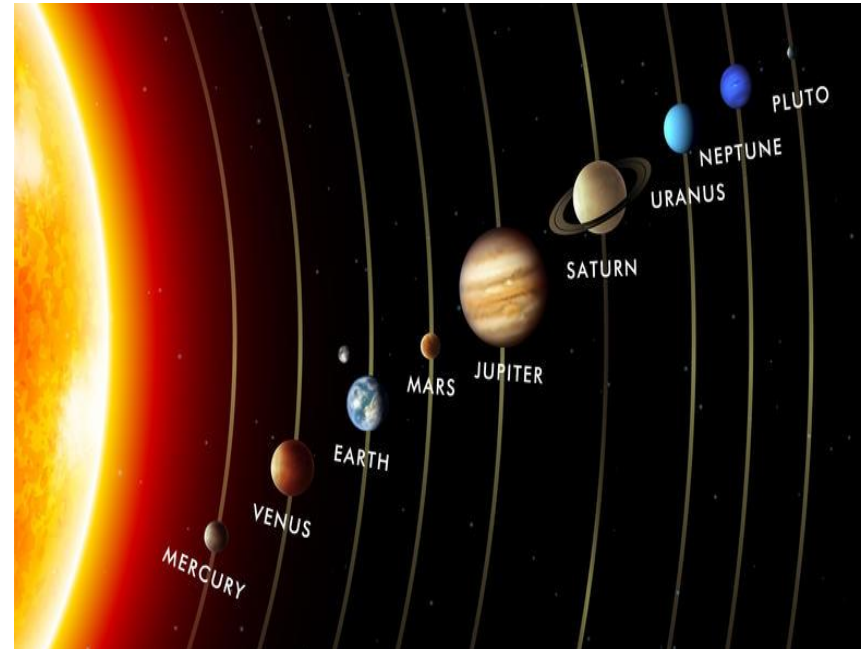
Johannes Kepler formuleerde drie natuurkundige wetten over het zonnestelsel

Zijn derde hoofdwet beschrijft het verband tussen omlooptijden  $T$  van planeten en hun afstand tot de zon  $r$

- $T^2 / r^3 = \text{constant}$

- $T^2 = k r^3$

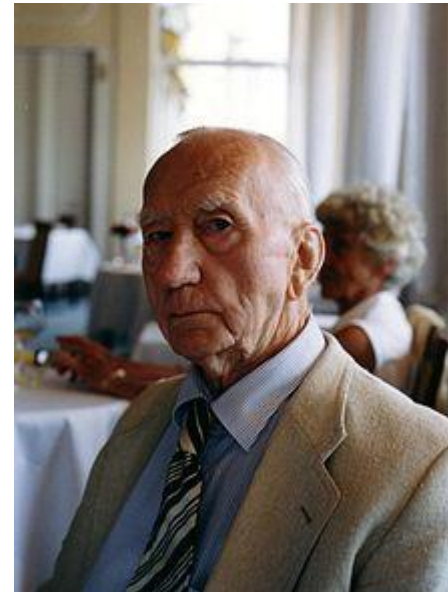
Hieruit concludeerde hij dat de beweging van planeten bepaald wordt door de aantrekkingskracht van de zon



# Geen vooruitgang zonder kwantitatieve experimenten

Hermann Druckrey (1904-1994) in een brief aan Adolf Butenandt

- *“In het creëren van homogeen erfelijk dierlijk materiaal voor alle instituten [zie ik] een noodzakelijke voorwaarde voor een wetenschappelijke farmacologie.*
- *Zonder deze voorwaarde zijn vergelijkbare kwantitatieve experimenten niet mogelijk*
- *Zonder kwantitatieve experimenten is geen vooruitgang mogelijk”*



# De cumulatieve giftigheid van kankerverwekkende stoffen

**De kleurstof dimethylaminoazobenzeen (Botergeel) veroorzaakt leverkanker in ratten**

Kankerverwekkende stoffen kennen geen drempelwaarde waar beneden ze onschadelijk zijn

- *"Het kankerverwekkende effect van dimethylaminoazobenzeen is uitsluitend afhankelijk van de totale dosis van de kankerverwekkende stof*

**D x T = constant (Regel van Haber)**

- *en is volledig onafhankelijk van zowel de tijd waarover de behandeling wordt verdeeld als ook van de grootte van de enkelvoudige doses."*
- *De schadelijke effecten van botergeel zijn ook met de kleinste enkelvoudige doses levenslang onomkeerbaar, en komen bovenop de effecten van latere doses totdat zich tumoren ontwikkelen na overschrijding van de kritische totale dosis"*

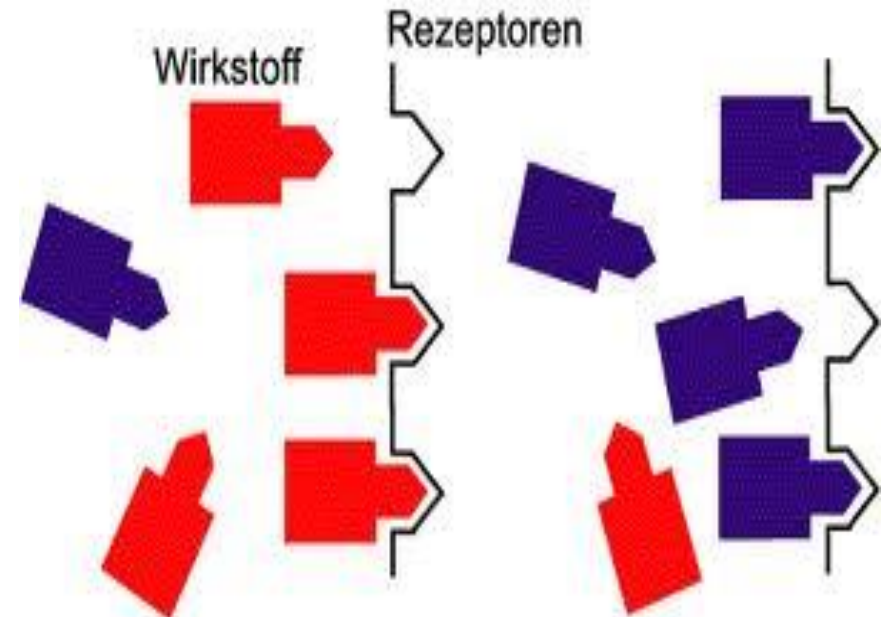
Dagelijkse dosis (mg/rat)	Gemiddelde tumor inductie tijd (dagen)	Totale dosis (mg/rat)
D	T	D x T
30	34	1020
20	52	1040
10	95	950
5	190	950
3	350	1050

# De werking van een gif wordt bepaald door interacties met bestanddelen van het lichaam die we receptoren noemen

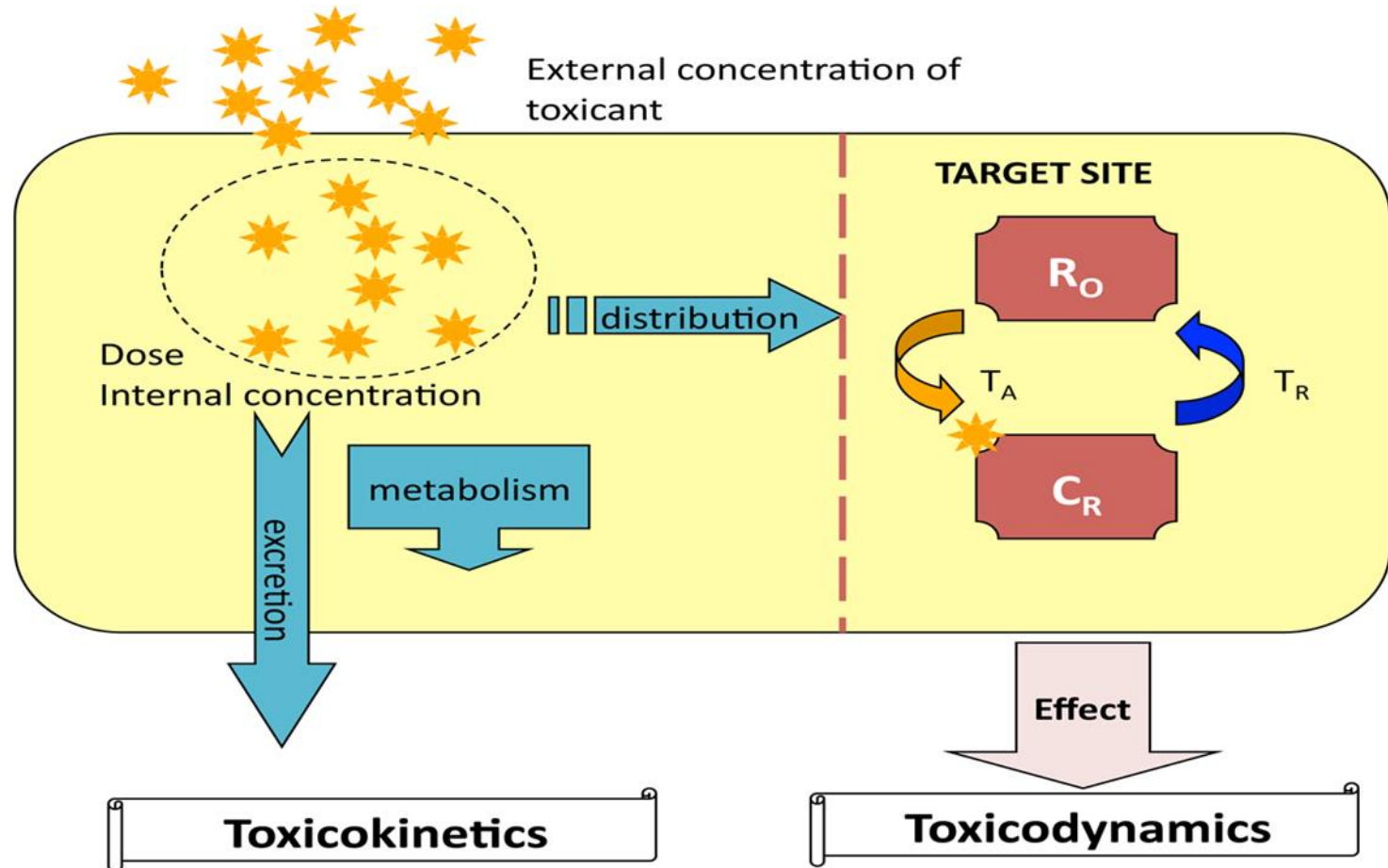
Druckrey, H. & Küpfmüller, K. (1949)

Dosis und Wirkung. Beiträge zur theoretischen Pharmakologie, Editio Cantor GmbH, Freiburg im Breisgau

- De opmerkelijke samenwerking van Druckrey met de fysicus Karl Küpfmüller in een Amerikaans interneringskamp in Hammelburg (Beieren) leidde tot een theoretisch fundament voor dosis-werkingsrelaties
- De werking berust op een interactie van het gif met specifieke receptoren.
- Het doel was de wetmatigheden van zulke interacties te herkennen

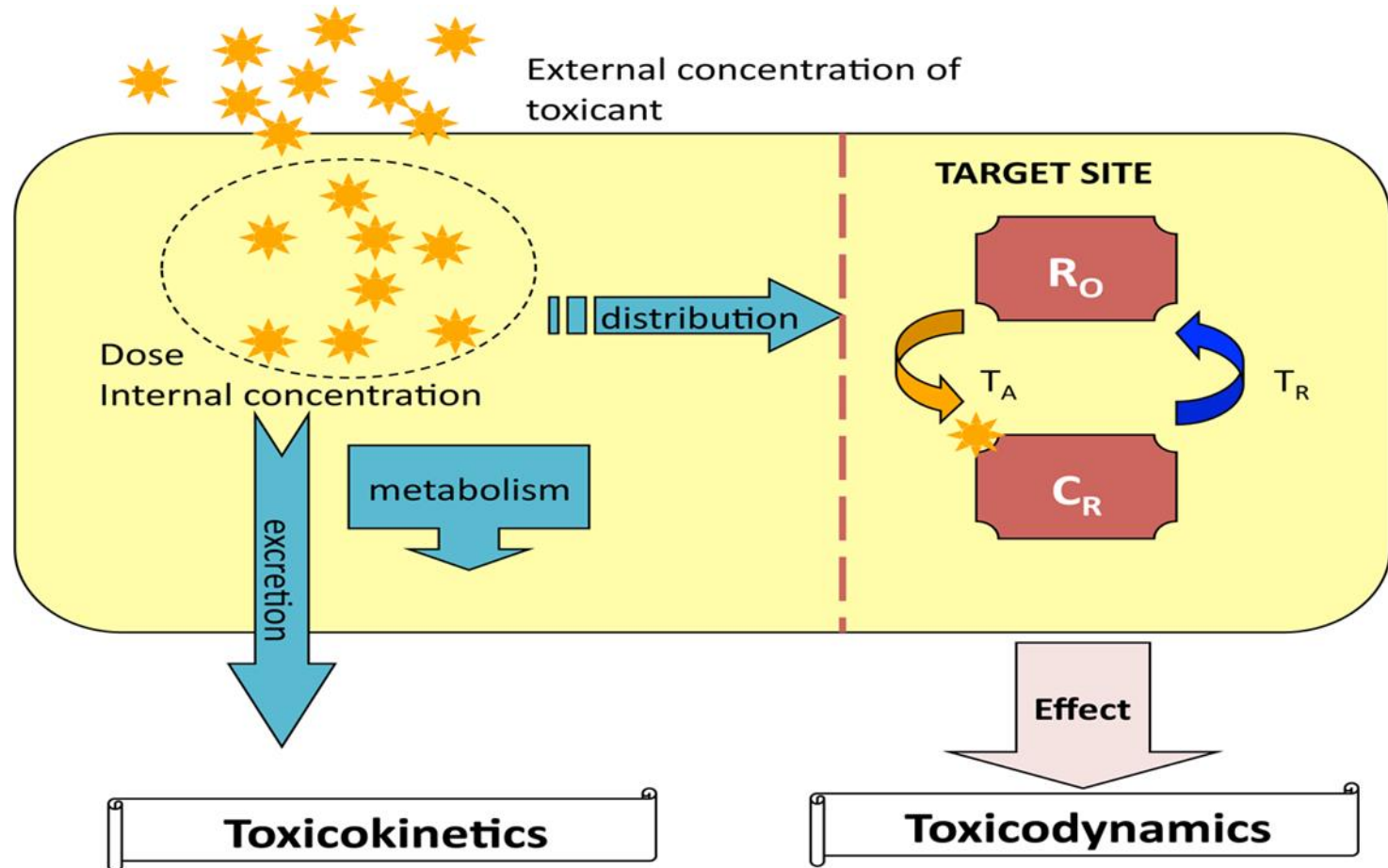


Een stof zal worden opgenomen en zich verdelen in het lichaam bij gelijktijdige afbraak in de lever en verwijdering door de nieren of de darmen. Zo ontstaat een tijdsafhankelijke gifconcentratie die interacties aangaat met specifieke receptoren, en de receptorbinding veroorzaakt dan een werking





Bepalend voor de dosis-werkingsrelatie is de **omkeerbaarheid (reversibiliteit) van de receptor binding**, die de uiteindelijke schadelijke werking veroorzaakt



# Irreversibele receptorbinding kan tot enorme versterking van de werking leiden

Druckrey, H. & Küpfmüller, K. (1949).

Dosis und Wirkung. Beiträge zur theoretischen Pharmakologie, Editio Cantor GmbH, Freiburg im Breisgau

Tennekes, H.A. (2010) Toxicology 276, 1–4.

- Als de receptorbinding nagenoeg onomkeerbaar is zal de concentratie van gebonden receptoren  $C_R$  worden bepaald door de integraal van gifconcentratie  $C$  over de tijd:

$$C_R \sim \int C dt \quad (1)$$

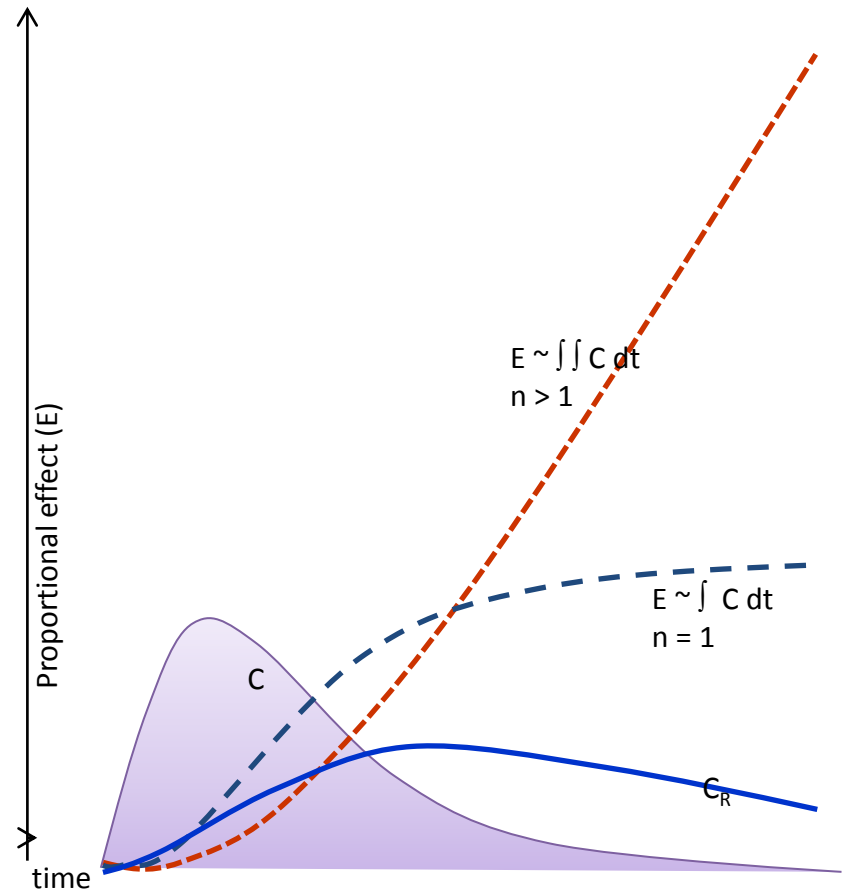
- Als het daaropvolgende effect eveneens onomkeerbaar is, wordt het effect  $E$  bepaald door de integraal van de concentratie van gebonden receptoren  $C_R$  over de tijd:

$$E \sim \int C_R dt \quad (2)$$

- Als je nu vergelijkingen (1) en (2) combineert, blijkt dat het effect  $E$  wordt bepaald door de dubbele integraal van de gifconcentratie  $C$  over de tijd:

$$E \sim \int \int C dt \quad (3)$$

- Dus bij een onomkeerbare receptorbinding en een onomkeerbaar effect gaat de tijd het effect versterken. Dat heeft Druckrey vervolgens aangetoond in proefdierexperimenten met kankerverwekkende nitrosamines.



# Inductie van Lever Kanker in Ratten met Diethylnitrosamine

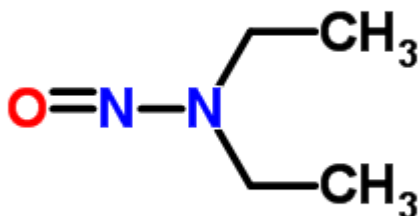
De kankerverwekkende werking wordt enorm versterkt door de tijd

Druckrey, H., Schildbach, A., Schmaehl, D., Preussmann, R., Ivankovic, S., 1963. Arzneimittelforsch. 13, 841–851

- Hoe lager de dosis,  
hoe hoger de latentietijd tot  
optreden van leverkanker,  
hoe lager de totale dosis

$D \times T^{2,3} = \text{constant}$

Druckrey – Küpfmüller vergelijking



Dagelijkse dosis (mg/kg) D	Latentietijd (dagen) T	Totale Dosis (mg/kg) D x T
9,6	101	963
1,2	238	285
0,3	457	137
0,075	840	64

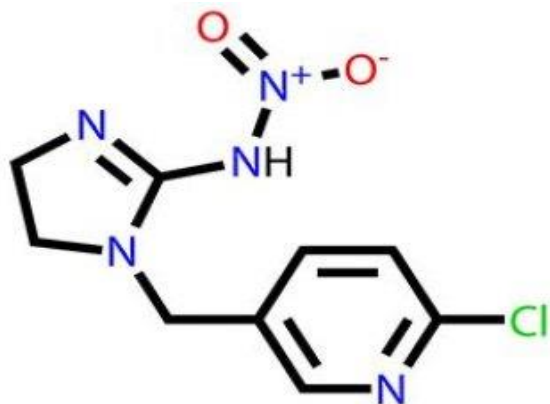
# Letale werking van Imidacloprid bij honingbijen

De werking wordt enorm versterkt door de tijd

Suchail S, Guez D, Belzunces LP, 2001. Environ. Toxicol. Chem. 20: 2482-2486

Tennekes HA, Sánchez-Bayo F, 2012. J. Environment. Analytic Toxicol. S4- 001

- Hoe lager de imidacloprid concentratie in de nectar, hoe langer de latentietijd tot het optreden van bijensterfte, hoe lager de totale dosis
- **$C \times T^{4.5} = \text{constant}$**   
Druckrey-Küpfmüller vergelijking

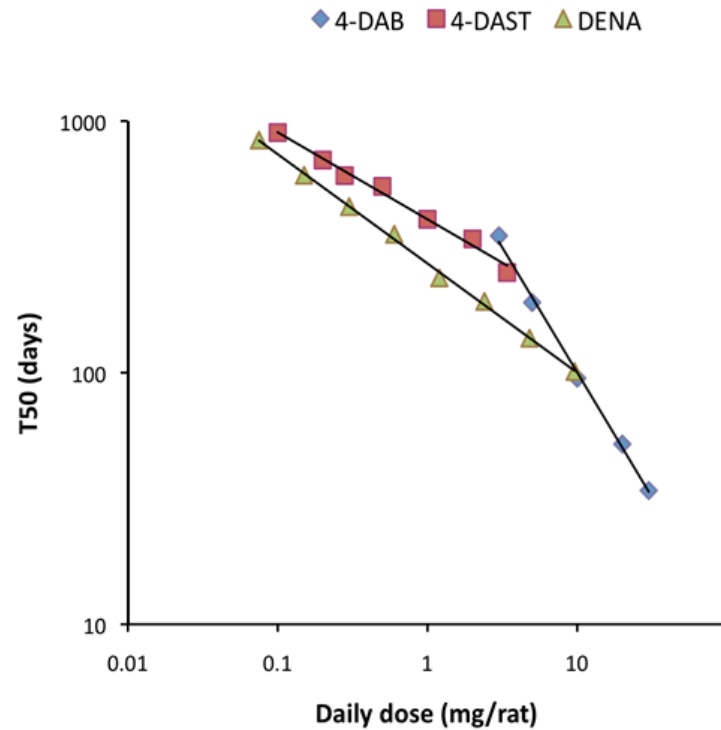
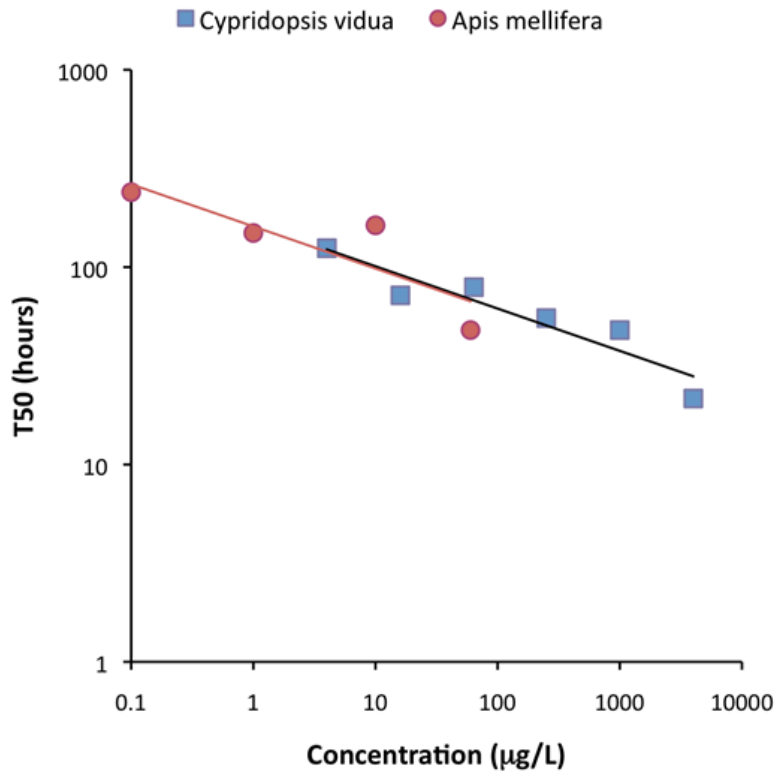


Concentratie (µg/L) C	Latentietijd tot sterfte (uren) T	Totale Dosis (µg/L x uren) C x T
57	48	2736
37	72	2664
10	173	1730
1	162	162
0.1	240	24

# De dosis-werking relaties van kankerverwekkende stoffen (rechts) en imidacloprid (links) lijken opvallend veel op elkaar

Druckrey-Küpfmüller Vergelijkingen  $C \times T50^n = \text{constant}$ , waarbij  $n \geq 1$

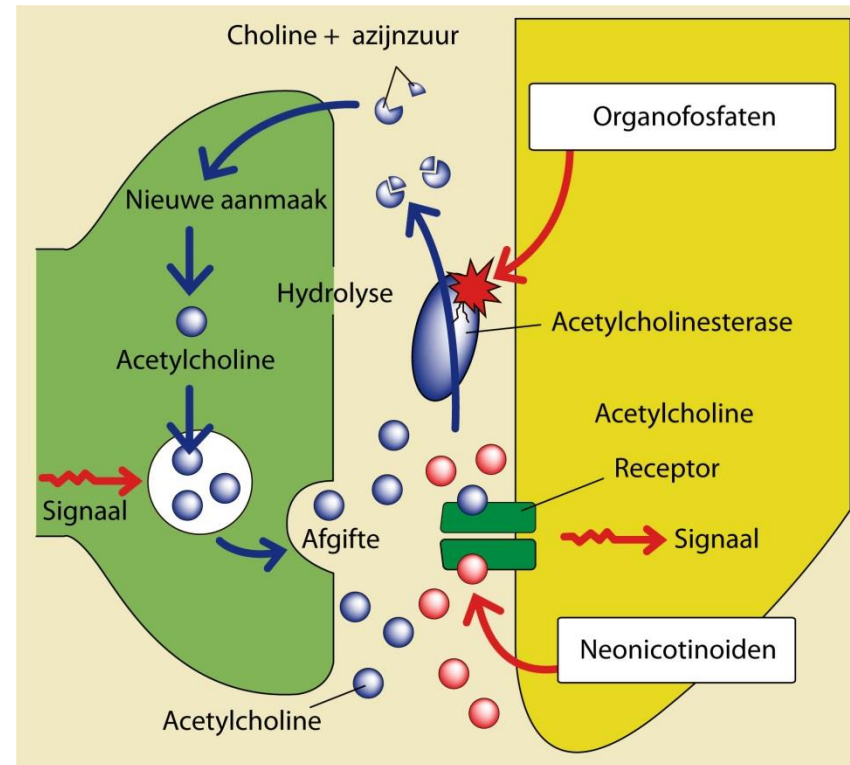
Tennekes, H.A. (2010) Toxicology 276, 1-4.



# De receptorbinding van imidacloprid is vrijwel onomkeerbaar evenals de beschadiging van het zenuwstelsel

- Schadelijke werking op cognitie
- Orientatie en leervermogen
- Foerageren
- Navigatie

***Imidacloprid blokkeert acetylcholine receptoren in het centrale zenuwstelsel van insecten***



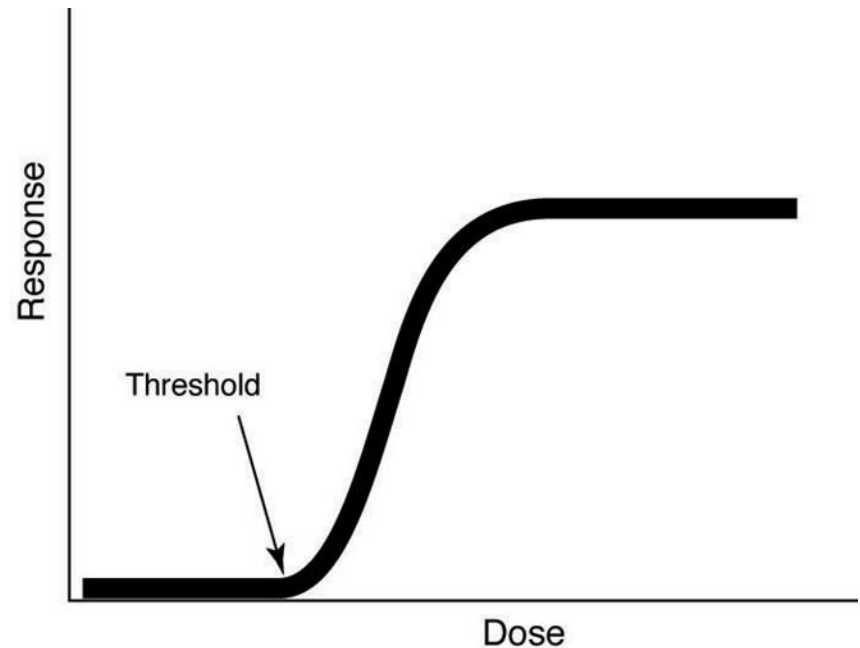
Tennekes, H. (2010): The Systemic Insecticides: A Disaster in the Making. ETS Nederland BV, Zutphen, Nederlande

Abbink, J. (1991): Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer (Germany, F.R.) Serial ID – ISSN: 0340-1723

Mehlhorn H, Mencke, N, Hansen, O. (1999) Parasitol Res 85: 625-637

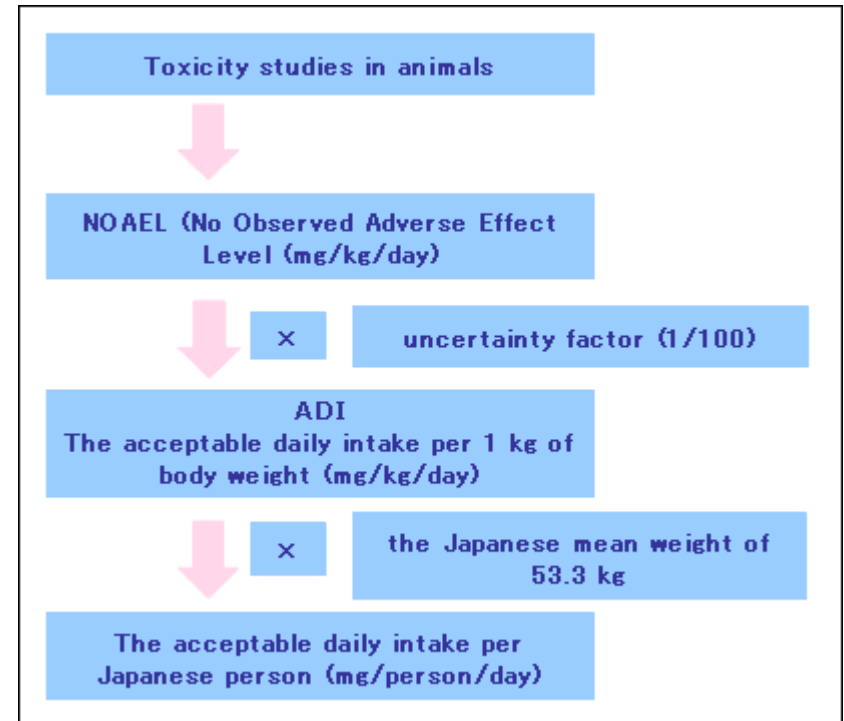
# De betekenis van Druckrey's werk voor de risicobeoordeling van chemische producten

- Voor sommige stoffen kan geen veilige ondergrens worden gedefinieerd
- Druckrey beschouwde de irreversibele werking van sommige stoffen als het belangrijkste risico in de omgang met chemische producten
- Reversible werkingen waren daarentegen van ondergeschikt belang omdat zij enkel en alleen door de dosis bepaald worden en pas boven een drempelwaarde optreden
- Dergelijke werkingen kunnen door een veiligheidsmarge worden uitgesloten



# Druckrey's werk is helaas in de vergetelheid geraakt

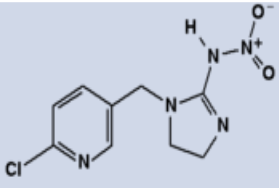
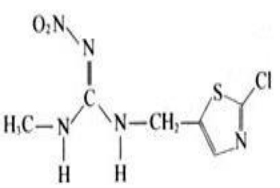
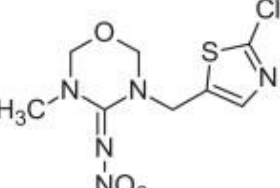
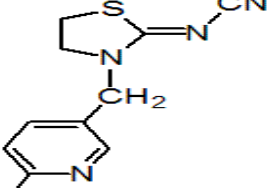
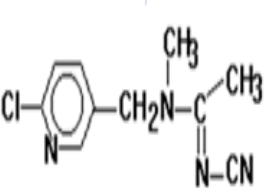
- In de jaren 1960 raakte de verschillende benadering van stoffen met reversibele en irreversibele werkingen in de vergetelheid
- Rond 1960 werd door WHO en FAO de risicobeoordeling van chemische producten gebaseerd op het concept van de **Acceptable Daily Intake (ADI)**
- De ADI wordt verkregen uit proefdierexperimenten waarbij een lage dosering van een stof in vergelijking met controledieren geen waarneembaar schadelijk effect meer veroorzaakt
- Dit zogenaamde **No-Observed-Adverse-Effect-Level (NOAEL)** wordt dan door een veiligheidsfactor, meestal 100, gedeeld





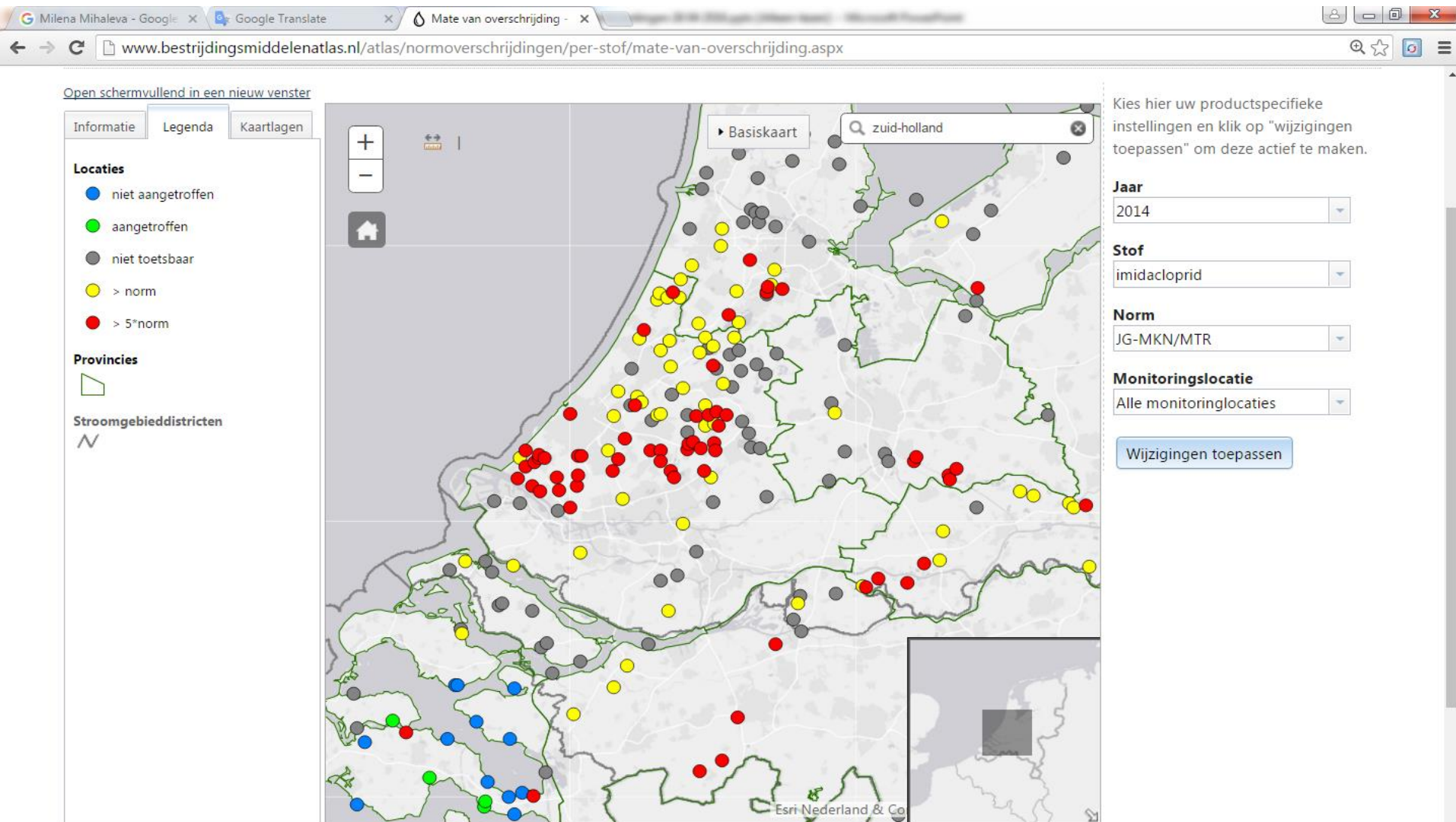
# De maximale halfwaardetijden van neonicotinoïde insecticiden in de bodem en het risico van uitspoeling naar het grondwater

Goulson D. Journal of Applied Ecology. Band 50, 2013, S. 97  
 Bonmatin J-M et al. Environ Sci Pollut Res Int. 2015; 22: 35–677–987

Parameter	Imidacloprid	Clothianidin	Thiamethoxam	Thiacloprid	Acetamiprid
Structuurformule					
Maximale halfwaardetijd in de bodem (jaren)	<b>3,4</b>	<b>19,0</b>	<b>1,0</b>	<b>0,2</b>	<b>1,2</b>
Risico van uitspoeling naar het grondwater (GUS Index)	<b>Hoog</b> <b>(3,76)</b>	<b>Zeer hoog</b> <b>(4,91)</b>	<b>Hoog</b> <b>(3,82)</b>	<b>Gering</b> <b>(1,44)</b>	<b>Zeer Gering</b> <b>(0,94)</b>

# De belasting van het Zuid-Hollandse oppervlaktewater met imidacloprid

Tennekes, H. (2010): The Systemic Insecticides: A Disaster in the Making. ETS Nederland BV, Zutphen, Nederlande



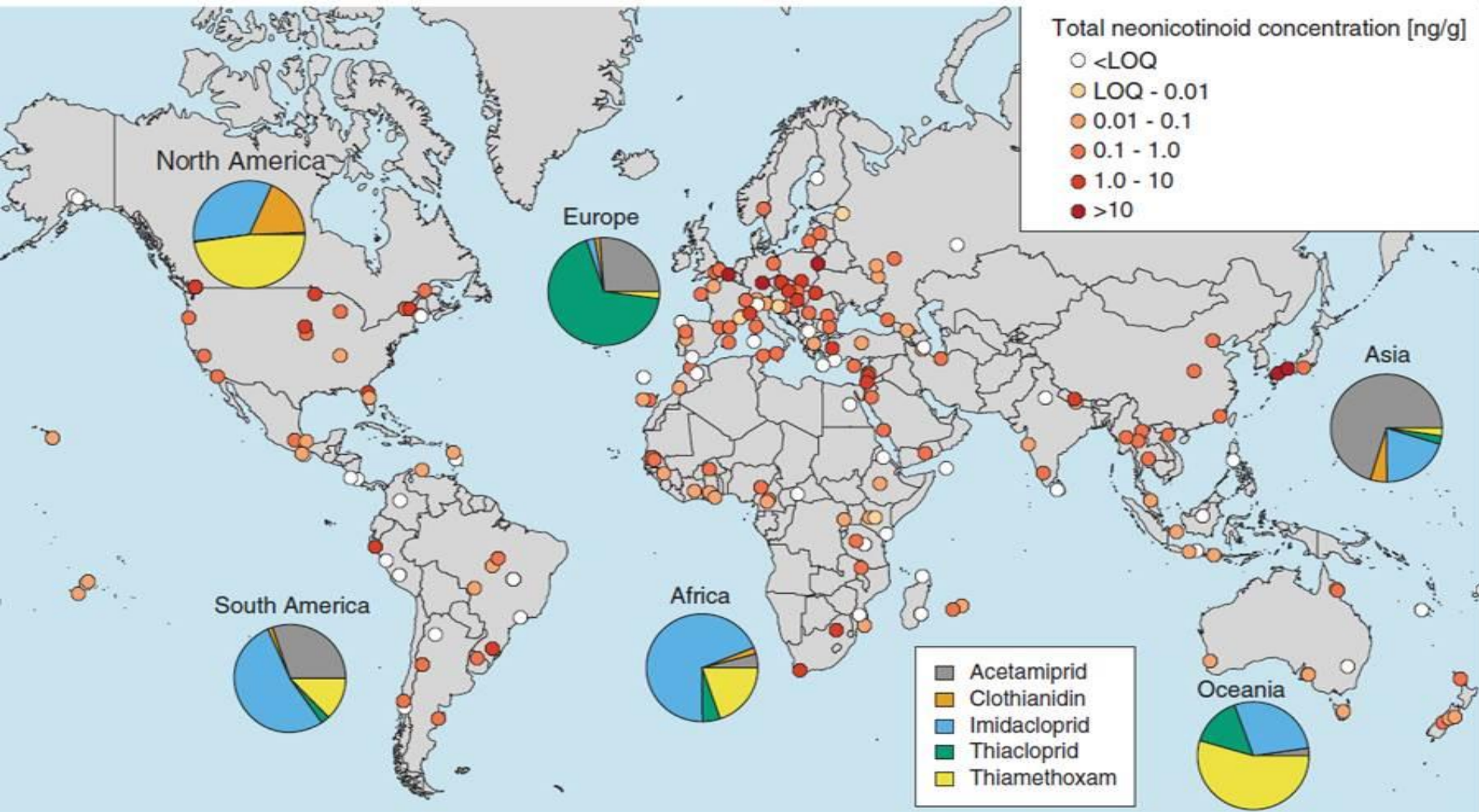
# Belasting van het Nederlandse oppervlaktewater met imidacloprid

Tennekes, H. (2010): The Systemic Insecticides: A Disaster in the Making. ETS Nederland BV, Zutphen

Locatie	Datum van water bemonstering	Imidacloprid concentratie (nanogram/L)	Factor boven de norm van 8,3 nanogram/L
Amsterdam	04.08.2004	6.000	<b>723</b>
Noordwijkerhout	19.12.2005	320.000	<b>38.554</b>
Rijnsburg	09.08.2005	120.000	<b>14.458</b>
Boskoop	23.06.2005	12.000	<b>1.446</b>
Waddinxveen	15.03.2007	54.000	<b>6.507</b>
Nieuwerkerk aan de IJssel	22.07.2004	35.000	<b>4.217</b>
Oude Wetering	19.03.2007	8.600	<b>1.036</b>

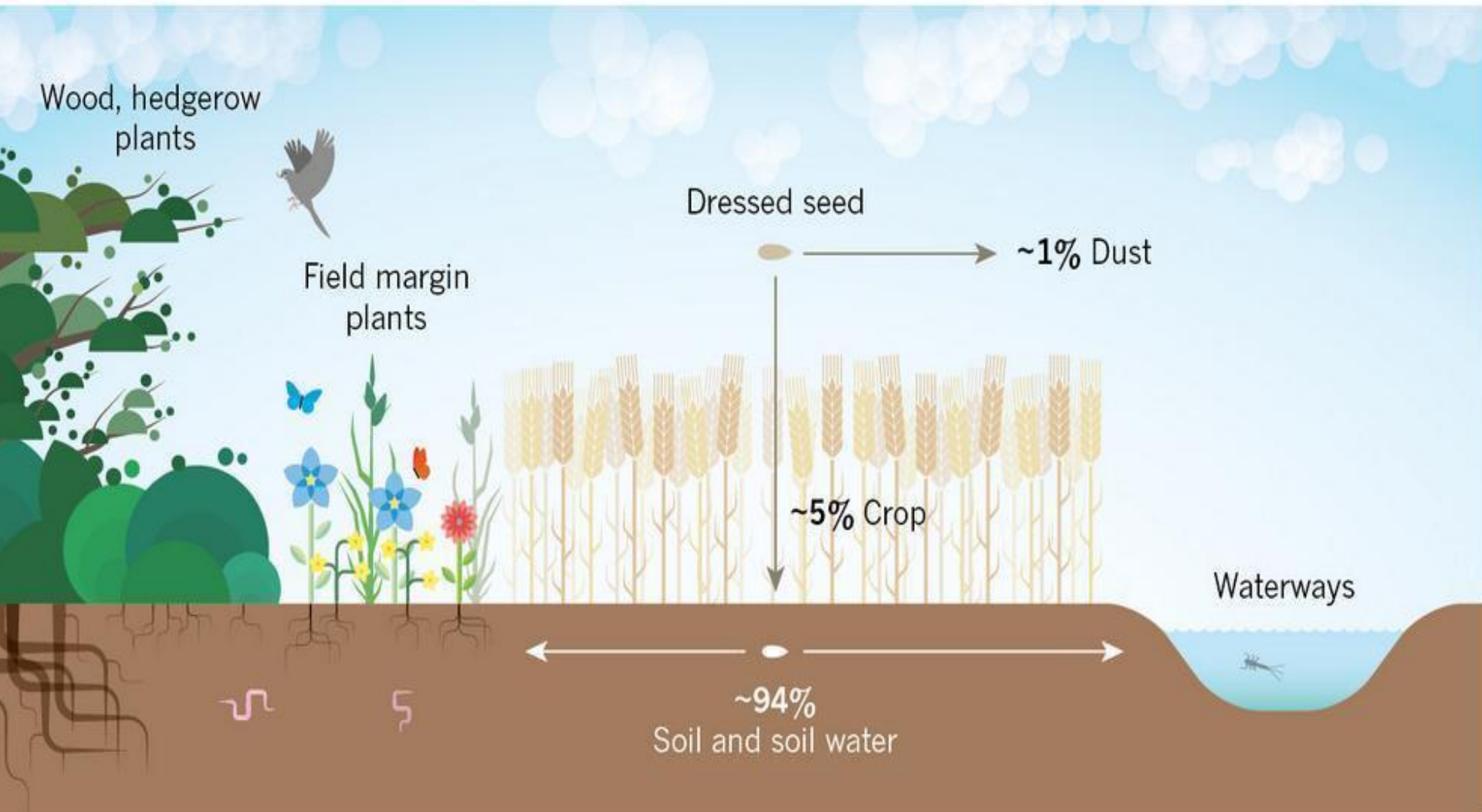
# Neonicotinoïden in honingmonsters

Mitchell EAD et al. Science Vol 358, Issue 6359, 06 October 2017



# Het overwegende deel van neonicotinoïden verspreidt zich door het gehele landschap en bedreigt insecten en insectenafhankelijke diersoorten

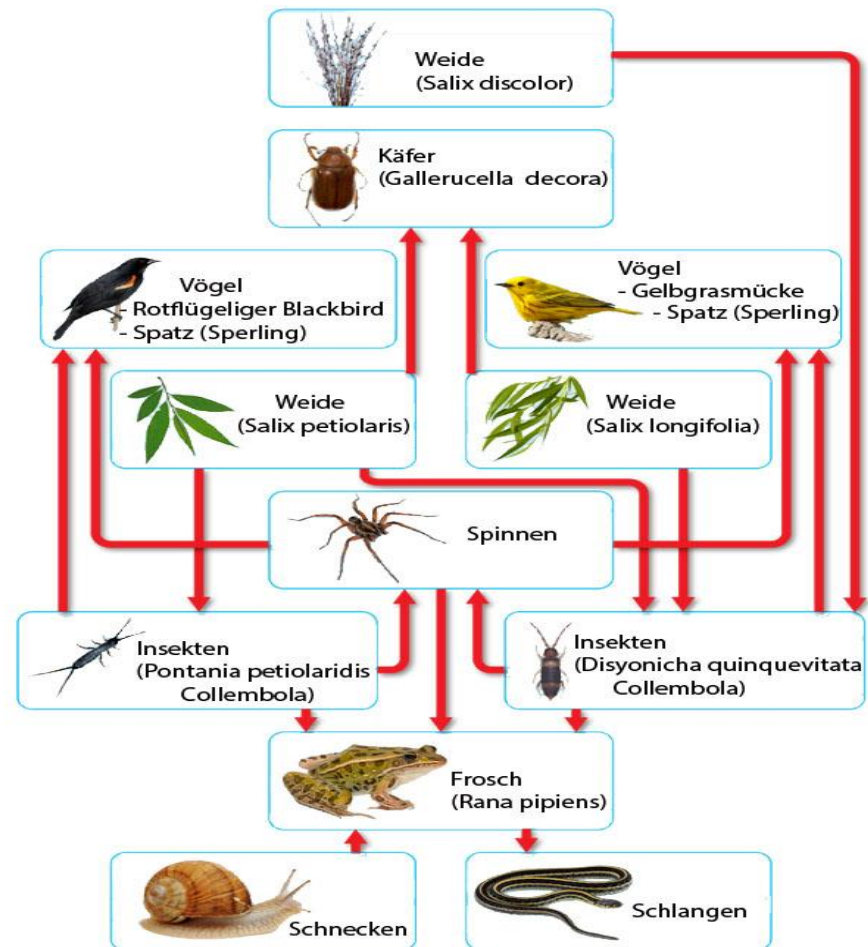
American Bird Conservancy



# Insecten staan aan de basis van de voedselketen

May Berenbaum (Entomologe, University of Illinois) NZZ Folio 07/01 - Thema: Käfer und Co

- De meeste vogels, zoetwatervissen, reptielen, amfibieën en diverse zoogdieren zijn voor hun voeding op insecten aangewezen.
- Egels en vleermuizen voeden zich met insecten
- Ook in het water gaat het niet zonder insecten: de voeding van veel vissen bestaat tot **90% uit insecten-larven**
- Sommige insecten vreten andere insecten waar de landbouw baat bij heeft



# De achteruitgang van loopkevers in NP Dwingelderveld

Tennekes, H. (2010): The Systemic Insecticides: A Disaster in the Making. ETS Nederland BV, Zutphen, Nederlande

- Het Nationaalpark Dwingelderveld is een heide- en bosreservaat van 3.700 hectare (ha) in de provincie Drenthe.
- Sjouke van Essen heeft op 38 locaties in 1991 und 2008 de aantallen loopkevers bepaald (Coleoptera: Carabidae).
- **Hij toonde een massale achteruitgang aan van 45.000 individuen in 94 soorten in 1991 tot 15.000 individuen in 79 soorten in 2008**



Nationaal Park  
Dwingelderveld

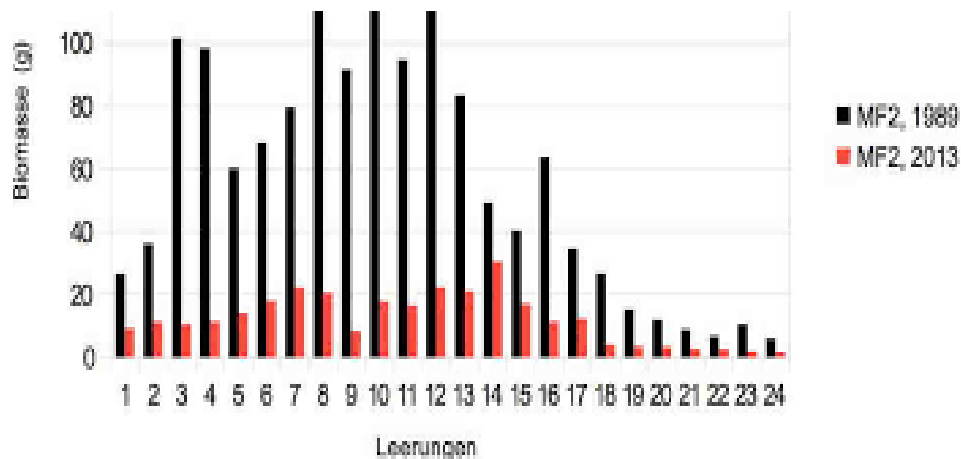


# Bepaling van de biomassa van vliegende insecten met 2 Malaisevallen in een natuurgebied in Krefeld in 1989 en 2013

Sorg, M et al. Mitteilungen aus dem Entomologischen Verein Krefeld Vol. 1 (2013), pp. 1-5

**Sinds 1989 is drie-kwart van de vliegende insecten verdwenen**

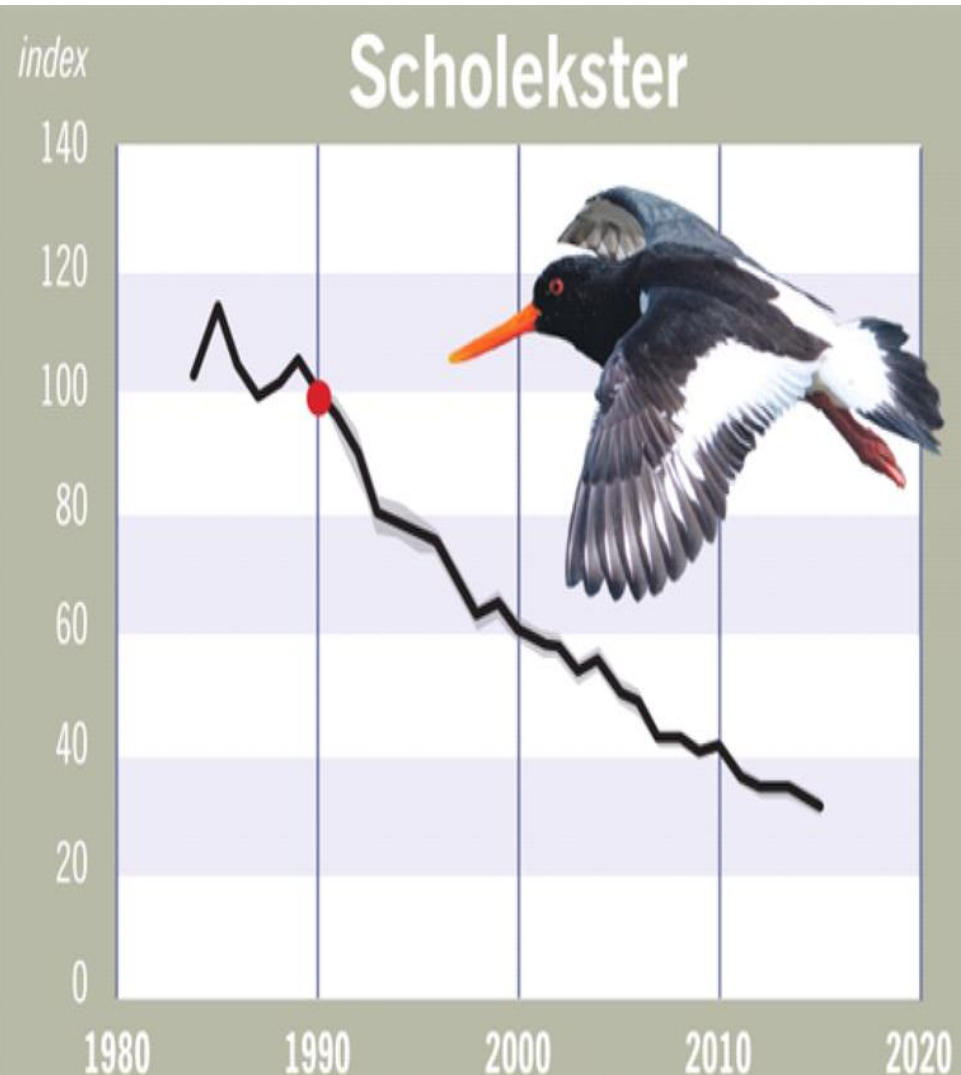
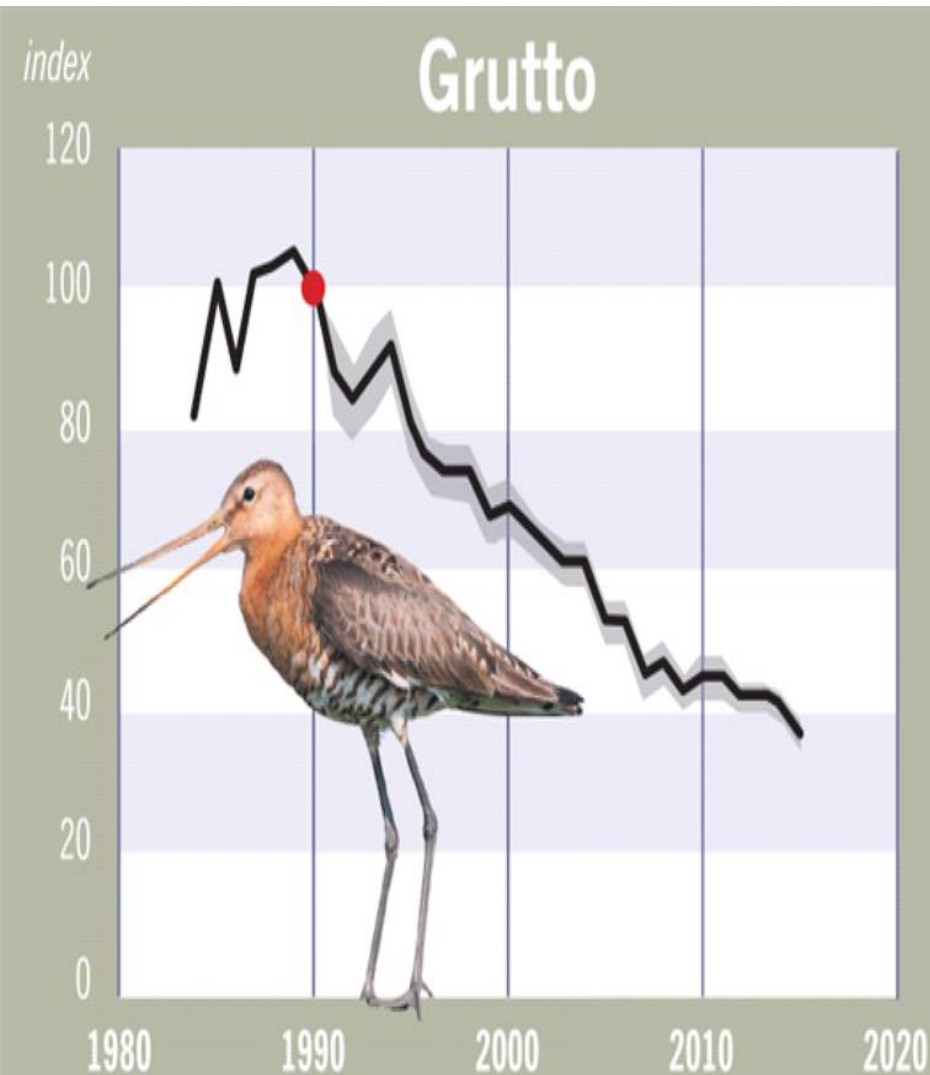
1989	Malaise val 1	Malaise val 2	2013	Malaise val 1	Malaise val 2
	1117,1 g	1425,6 g		257,3 g	294,4 g





# De grutto en scholekster dreigen uit te sterven in Nederland

## Er zijn te weinig insecten voor groeiende kuikens



„Knowing what I do,  
there would be no future peace for me if I kept silent...”

Rachel Carson



The systemic insecticides:  
**a disaster in the making**

Author Dr. Henk Tennekes | Artwork Ami-Bernard Zillweger

## Het boek is ook vertaald in het Duits

Preface by Professor Hubert Weiger, Chairman, *Friends of the Earth Germany*

German Translation: Sven Buchholz Tomas Brückmann Patricia Cameron



# Das Ende der Artenvielfalt: **Neuartige Pestizide töten Insekten und Vögel**

**Autor: Dr. Henk Tennekes | Illustrationen: Ami-Bernard Zillweger**

Herausgeber: Bund für Umwelt und Naturschutz Deutschland e.V. (BUND)

# Het einde van de biodiversiteit

«Alle soorten, die we uit onze jeugd kennen, worden uit het cultuurlandschap weggevaagd»

**Graham White, journalist en imker**

Tennekes, H. (2010): The Systemic Insecticides: A Disaster in the Making. ETS Nederland BV, Zutphen

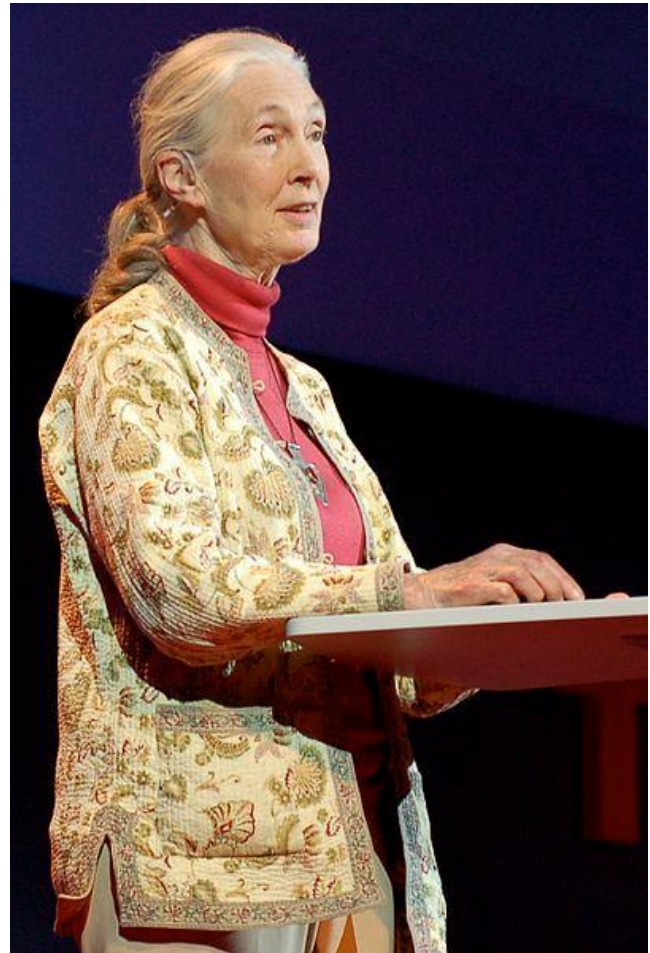


- *“Eens zullen we op dit donkere tijdperk van landbouw terugkijken en het hoofd schudden.*

*Hoe konden we ooit denken dat het een goed idee is voedsel met gif te produceren?”*

**Jane Goodall**

Engelse antropologe en biologe



# Slotopmerkingen

- Het is te betreuren dat het werk van Druckrey geen plaats heeft gevonden in de risicobeoordeling van chemische producten
- Het ADI concept is een historische dwaling omdat het geen onderscheid maakt tussen stoffen met reversibele en irreversibele werking, met verstrekkende gevolgen voor de gezondheid van mens en milieu
- De toxicologie moet met dosis-werkingsrelaties stoffen kunnen identificeren die onherstelbare schade kunnen veroorzaken
- Zulke stoffen mogen niet op de markt worden toegelaten
- We moeten streven naar een landbouw zonder bestrijdingsmiddelen!

