

# Die Krise in der Risikobewertung von Pestiziden am Beispiel der Neonicotinoiden

**Dr. Henk Tennekes**

Meet the Bees – Erster Wiener Bienenschutzkonferenz  
Tagungszentrum Schönbrunn, 1130 Wien

3. April 2014



# „Mit dem, was ich weiß, gäbe es keinen Frieden für mich, wenn ich stillhalten würde...“

Rachel Carson

- Henk A. Tennekes arbeitete 1980 - 1985 am Krebsforschungszentrum in Heidelberg. In dieser Zeit wurde der bekannte Krebsforscher Hermann Druckrey (1904 - 1994) sein Mentor.
- Tennekes Entdeckung (2009): die Wirkungsweise der Insektizide aus der Gruppe der Neonicotinoide zeigt etliche Gemeinsamkeiten mit krebserzeugenden Chemikalien auf
- Umweltverschmutzung mit diesen Insektiziden hat furchtbare Konsequenzen



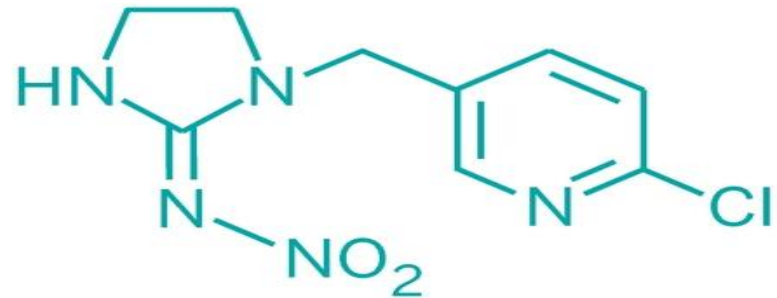
# Neonicotinoide sind hochtoxische Pestizide

Comité Scientifique et Technique de l'Etude Multifactorielle des Troubles des Abeilles (2003)

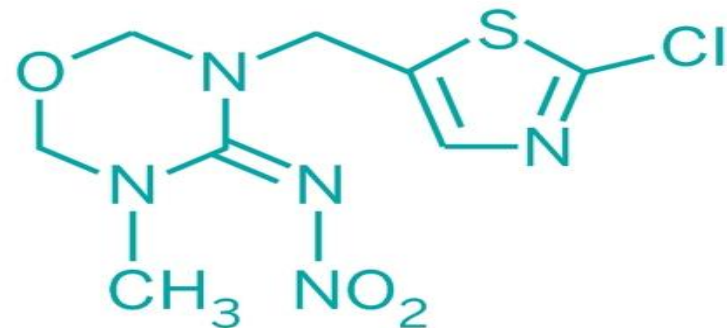
Tennekes, H.A. (2010) Toxicology 276, 1–4

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

- Folgende Grundeigenschaften machen Neonicotinoide zu einer massiven Bedrohung für die Umwelt und die globale Landwirtschaft:
- **Systemische Wirkung**
- **Neurotoxizität**
- **Persistenz in der Umwelt**



**Imidacloprid**



**Thiamethoxam**

# Problem I: Systemische Wirkung

Comité Scientifique et Technique de l'Etude Multifactorielle des Troubles des Abeilles (2003)

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

Haffmans, S. (2011): Systemische Pestizide: Eine stille Gefahr. PAN Germany Pestizid-Brief Januar/Februar 2011

- Neonicotinoide, die beispielsweise als Beizmittel für Saatgut verwendet werden, gelangen auf Grund ihrer guten Wasserlöslichkeit in alle Teile der Pflanze.
- Aus Sicht des chemischen Pflanzenschutzes sind sie gerade deswegen ein voller Erfolg.
- In viel geringeren Mengen ausgebracht als die traditionell verwendeten Insektizide, haben die dafür umso toxischeren Neonicotinoide jedoch katastrophale Folgen: Bienen oder Schmetterlinge, die Pollen, Nektar oder Guttationswasser von behandelten Pflanzen aufnehmen, vergiften sich daran.



# Problem II: Neurotoxische Wirkung

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

Comité Scientifique et Technique de l'Etude Multifactorielle des Troubles des Abeilles (2003)

E.C. Yang et al. (2008) Journal of Economic Entomology 101(6): 1743-1748

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

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

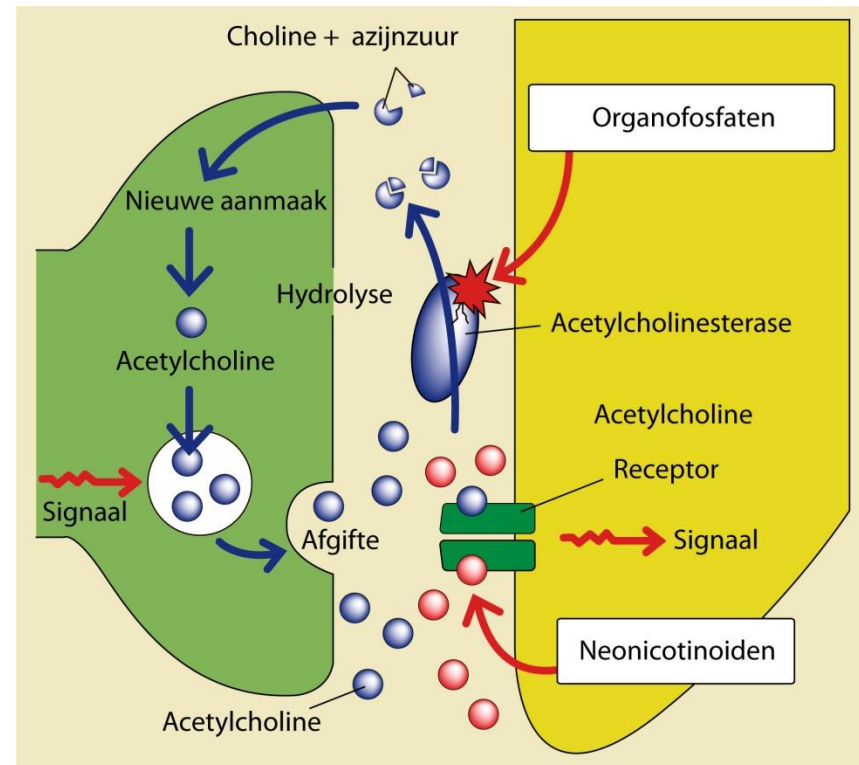
Haffmans, S. (2011): Systemische Pestizide: Eine stille Gefahr. PAN Germany Pestizid-Brief Januar/Februar 2011

M. Henry et al. (2012) Science Vol. 337 no. 6101 p. 1453 DOI: 10.1126/science.1224930

Tennekes H.A., Sánchez-Bayo, F. (2013) Toxicology 309, 39– 51

H. Feltham et al. (2014) Ecotoxicology, Januar 2014

- Der Giftstoff blockiert nikotinische Acetylcholinrezeptoren (nAChR) im zentralen Nervensystem des Insektes und stört so die Weiterleitung von Nervenreizen
- nAChR spielen in vielen kognitiven Prozessen eine wichtige Rolle
- Eine «Imidacloprid»-Dosis weit unterhalb der tödlichen Menge kann die Orientierung und das Lernverhalten von Honigbienen beeinträchtigen und die Effizienz der Pollensammeltätigkeit bei Hummeln massiv einschränken
- Eine Feldstudie bestätigt, dass viele Honigbienen bei praxisüblicher Ausbringung von Neonicotinoiden nicht mehr zu ihrem Stock zurück fanden



# Problem II: Neurotoxische Wirkung

## Sterblichkeit von Honigbienen durch Imidacloprid

***Es kommt mit der Zeit zu einer enormen Wirkungsverstärkung***

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

Sánchez-Bayo F., 2009. Ecotoxicology 18: 343-354

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

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

Tennekes H.A., Sánchez-Bayo, F., 2013. Toxicology 309, 39- 51

- Die Nervengifte wirken in niedriger Dosierung zwar nicht unmittelbar tödlich, sie haben aber dennoch langfristig die gleiche zerstörerische Wirkung und dies erst noch bei weit niedriger Gesamtdosis.
- Erst wenn man diese Wirkungsweise bei der chronischen Exposition verstanden hat, versteht man auch, weshalb die Neonicotinoide so problematisch sind.

Konzentration (µg/L)	Latenzzeit (Stunden)	Gesamtdosis (µg/L x Stunden)
57	48	<b>2.736</b>
37	72	<b>2.664</b>
10	173	<b>1.730</b>
1	162	<b>162</b>
0,1	240	<b>24</b>

# Problem II: Neurotoxische Wirkung

Die Charakteristik der Dosis-Wirkung von krebserregenden Substanzen (rechts) und Neonicotinoide (links) ist sehr ähnlich

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

Sánchez-Bayo F., 2009. Ecotoxicology 18: 343-354

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

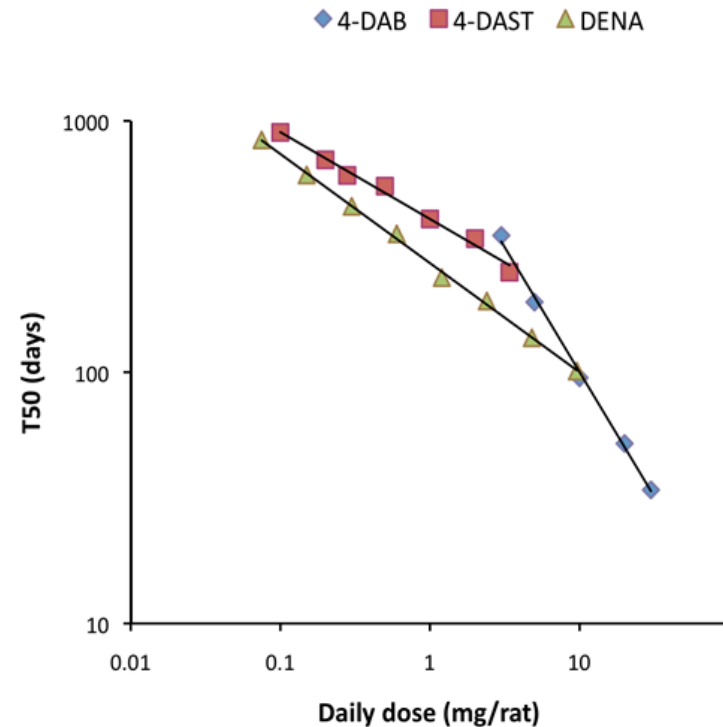
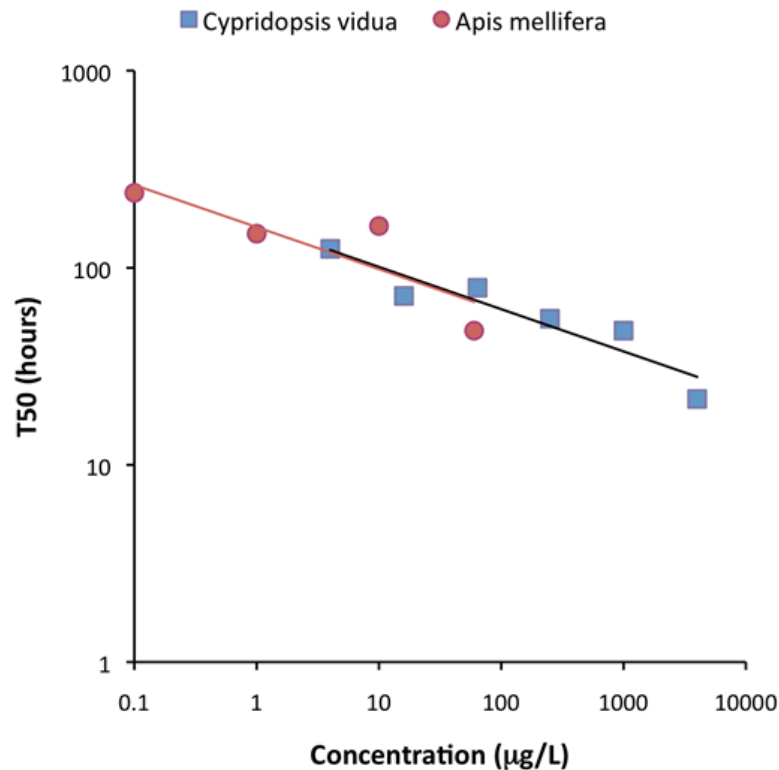
Tennekes HA, Sánchez-Bayo F, 2012. J. Environment. Analytic Toxicol. S4- 001

Tennekes H.A., Sánchez-Bayo, F., 2013. Toxicology 309, 39– 51

**Druckrey-Küpfmüller Gleichung**

$$\ln t_{50} \text{ (h)} = 5.19 - 0.17 \ln c \text{ (}\mu\text{g L}^{-1} \text{ or kg}^{-1}\text{)}$$

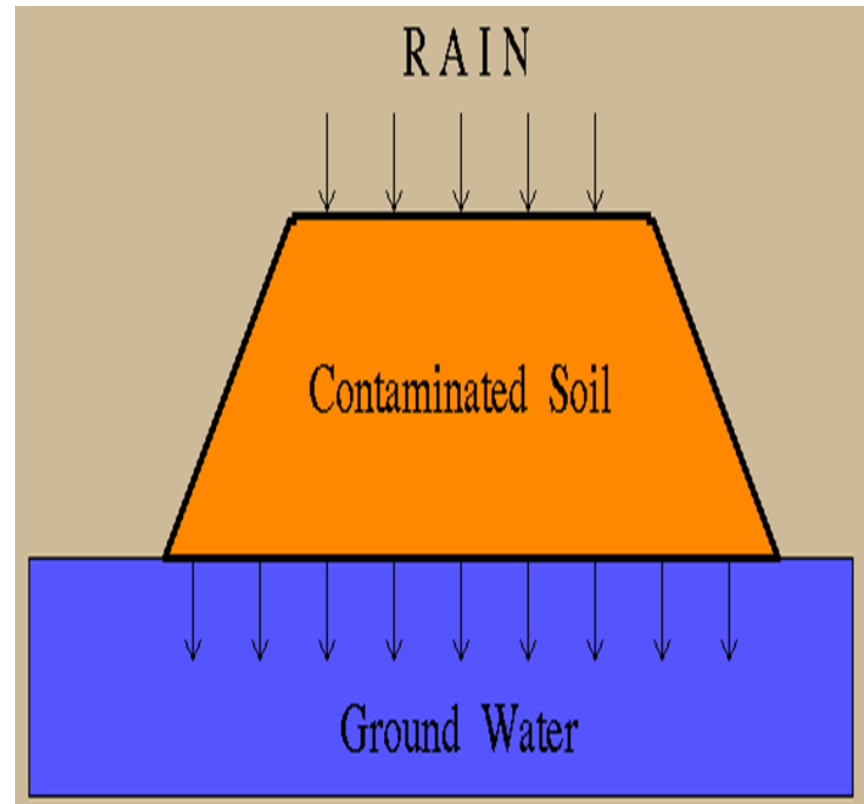
$$c \times t_{50}^{5.9} = \text{konstant}$$



# Problem III: Persistenz in der Umwelt

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

- Neonicotinoide bauen sich schlecht ab und werden leicht aus den Böden ausgewaschen.
- Via Oberflächengewässer und Grundwasser werden sie weit verbreitet und zu einer Gefahr für unzählige Nicht-Zielorganismen.
- Hinzu kommt ihre relativ grosse Beständigkeit.  
<Imidacloprid> beispielsweise baut sich in Gewässern mit neutralem pH kaum ab





# Katastrophale Folgen für Insekten

## Der Einsatz von Neonicotinoiden hat sich durchwegs verheerend auf Insektenarten ausgewirkt

M.A. Beketov et al. (2008) Science of the Total Environment 405: 96-108

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

T.C. van Dijk et al. (2013) PLoS ONE 8(5): e62374. doi:10.1371/journal.pone.0062374

- In einem Versuch, worin die Organismengesellschaften kleiner Fließgewässer innerhalb landwirtschaftlicher Nutzflächen realistisch nachgestellt wurden, rief eine einzige Stoßkontamination mit dem Neonicotinoid <Thiacloprid> langfristige Veränderungen in der gesamten Wirbellosengesellschaft hervor.
- WissenschaftlerInnen der Universität Utrecht zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der <Imidacloprid>-Belastungen der Oberflächengewässer und der Dichte der Makroinvertebraten. Für Flohkrebse, Zweiflügler, Eintagsfliegen, Asseln und Wasserlungenschnecken ließ sich dieser Zusammenhang sogar auf Populationsebene zeigen



# Das Ende der Artenvielfalt

«Wir sind die Zeugen eines ökologischen Kollapses des gesamten Wildtierbestands, der früher auf Feldern, in Hecken, Tümpeln und Flüssen lebte. Alle einstmals weit verbreiteten Arten, die wir aus unseren Kindertagen kennen, werden aus dem Angesicht der Landschaft gewischt.»

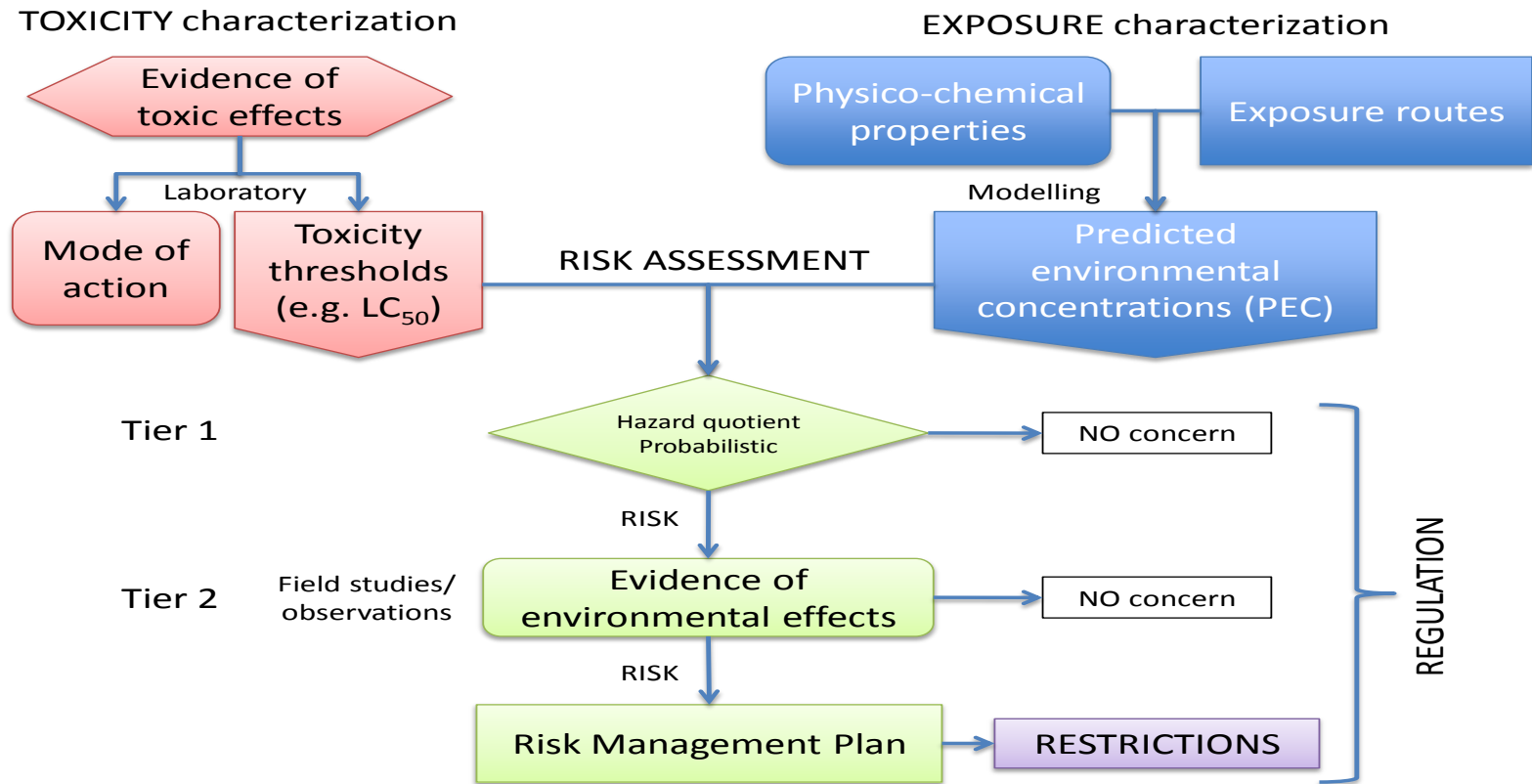
Graham White, Umweltjournalist und Imker



# Die konventionelle Risiko Analyse

## Vergleich Toxizität - Exposition

Risk Assessment Framework



# Imidacloprid und Bienen

## Konventionelle Risiko Analyse

Chauzat, M.-P et al., 2011. Environ. Toxicol. Chem. 30, 103–111

Blacquière, T., Smagghe, G., van Gestel, C., Mommaerts, V., 2012 Ecotoxicology 21, 973–992

Residues	Imidacloprid (PEC) ( $\mu\text{g L}^{-1}$ or $\text{kg}^{-1}$ )	Dietary NOEL ( $\mu\text{g L}^{-1}$ )	HQ = PEC/NOEL
Nectar	1	20	0.05
	3	20	0.15
Pollen	0.7	20	0.04
	10	20	0.5

# Imidacloprid und Bienen

## Neue (EFSA) Risiko Analyse

Chauzat, M.-P et al., 2011. Environ. Toxicol. Chem. 30, 103–111

Sánchez-Bayo F., 2009. Ecotoxicology 18, 343-354

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

Tennekes, H.A., Sánchez-Bayo , F., 2013. Toxicology 309, 39–51

EFSA Journal 2013;11(7):3295

### Druckrey-Küpfmüller Gleichung

$$\ln t_{50} \text{ (h)} = 5.19 - 0.17 \ln c \text{ (}\mu\text{g L}^{-1} \text{ or kg}^{-1}\text{)}$$

$$c \times t_{50}^{5.9} = \text{konstant}$$

Residues	Imidacloprid (PEC) ( $\mu\text{g L}^{-1}$ or $\text{kg}^{-1}$ )	c = PEC $\times$ frequency ( $\mu\text{g L}^{-1}$ or $\text{kg}^{-1}$ )	Predicted $t_{50}$ (hrs)	Percentage of average life expectancy
Nectar	1	0.11	263	26
	3	0.33	218	22
Pollen	0.7	0.08	280	28
	10	1.1	177	18

# Sterblichkeit von Buntfalken durch Diphacinon

Es kommt mit der Zeit zu einer Wirkungsverstärkung

## Druckrey-Küpfmüller Gleichung

$$\ln t_{50} = 6.86 - 0.63 \ln c$$

$$c \times t_{50}^{1.6} = \text{konstant}$$

Tennekes, H.A., Sánchez-Bayo, F., 2013. Toxicology 309, 39–51

- Diphacinon ist ein Gerinnungshemmer und wird zur Rattenbekämpfung (Rodentizid) eingesetzt
- Wirkungsprinzip: Unumkehrbare Bindung an Vitamin-K-Epoxid-Reduktase



# Neurotoxizität von Methylquecksilber in Ratten

Es kommt mit der Zeit zu einer Wirkungsverstärkung

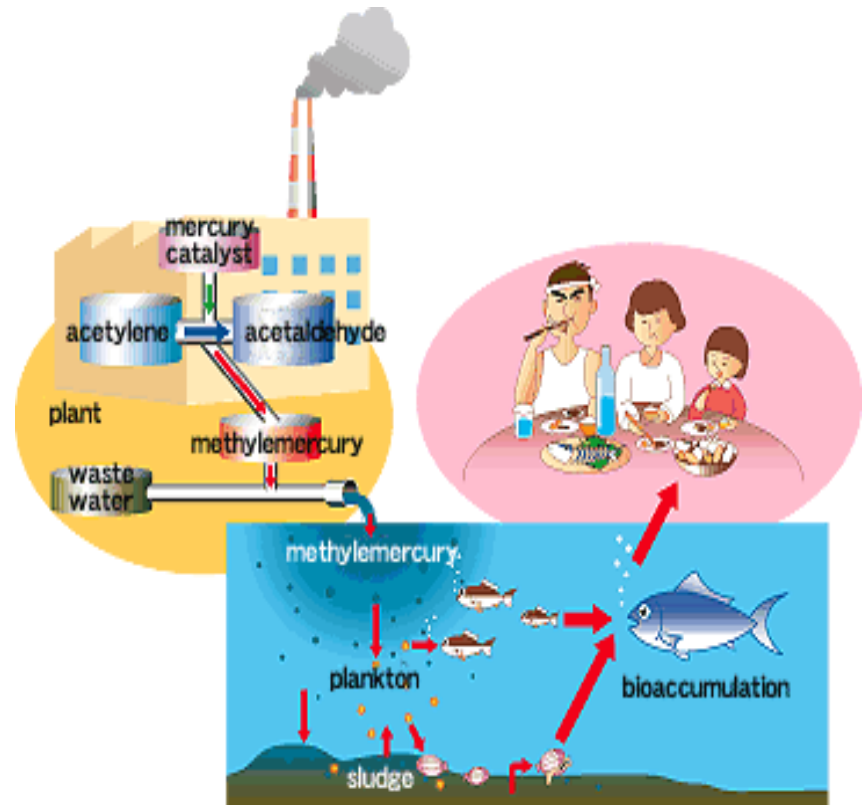
## Druckrey-Küpfmüller Gleichung

$$\ln t_{50} = 7.82 - 0.59 \ln c$$

$$c \times t_{50}^{1.7} = \text{konstant}$$

Tennekes, H.A., Sánchez-Bayo, F., 2013. Toxicology 309, 39–51

- Methylquecksilber zeichnet sich durch eine hohe Affinität zu Schwefel, insbesondere Sulfhydrylgruppen, aus, wie sie zum Beispiel bei der Aminosäure Cystein vorkommen. Mit diesen ist es in der Lage kovalente Bindungen zu knüpfen
- Die Minamata-Krankheit ist eine chronische Vergiftung durch organische Quecksilber-Verbindungen

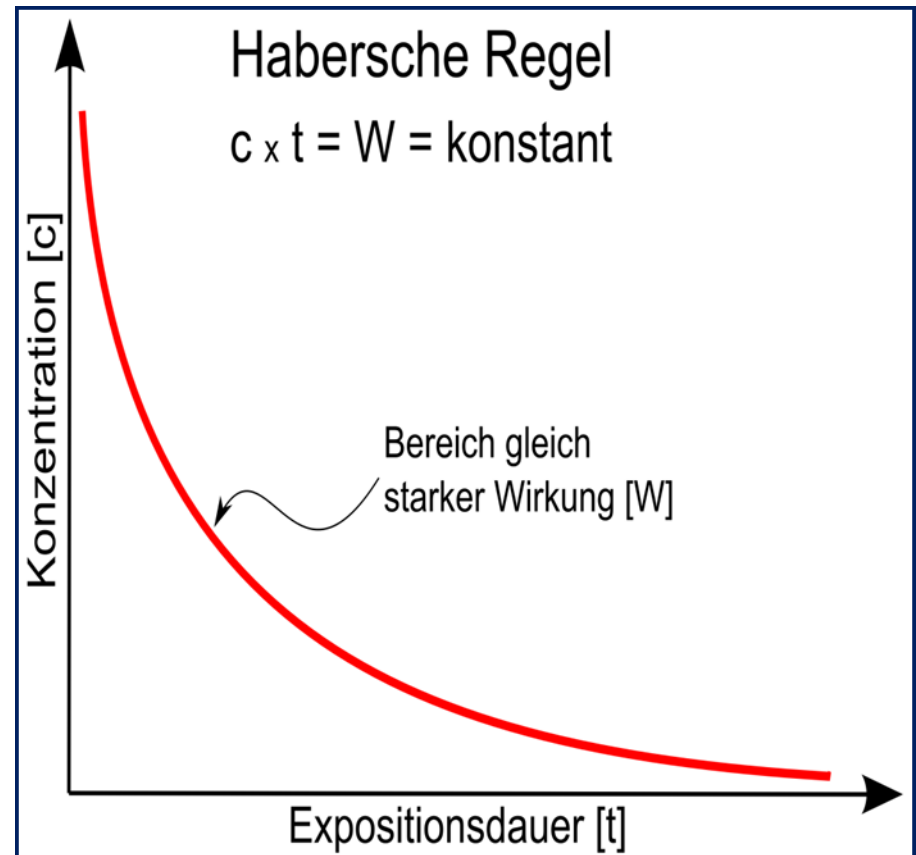


# Druckrey-Küpfmüller-Schriften

## Dosis und Wirkung in der Toxikologie

Wunderlich, V., 2005. *Medizinhistorisches Journal* 40: 369-97

- Die theoretischen Kenntnisse über die Beziehungen von Dosis und Wirkung in der Toxikologie gehen zu einem beträchtlichen Teil auf zwei Arbeiten zurück:
- Der Aufsatz „*Quantitative Analyse der Krebsentstehung*“ von Hermann Druckrey und Karl Küpfmüller (1897–1977) in der Zeitschrift für Naturforschung (1948)
- Die von denselben Autoren verfasste Schrift *Dosis und Wirkung. Beiträge zur theoretischen Pharmakologie* (1949)





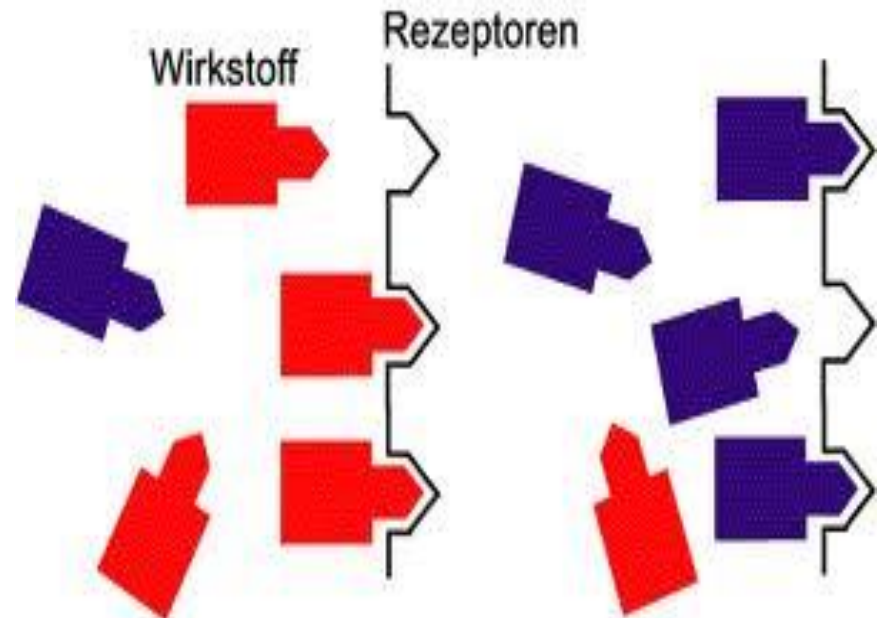
# Reaktion des Giftes mit spezifischen Rezeptoren

Druckrey, H. & Küpfmüller, K. (1949)

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

- “Die auf die Vorstellung Ehrlichs zurückgehende Auffassung, welche die pharmakologische Wirkung auf eine chemische (oder physikalische) Reaktion des Giftes mit spezifischen Rezeptoren bezieht, hat sich als höchst fruchtbar erwiesen. Sie ermöglicht die Anwendung der reaktionskinetischen Ansätze in der Biologie”

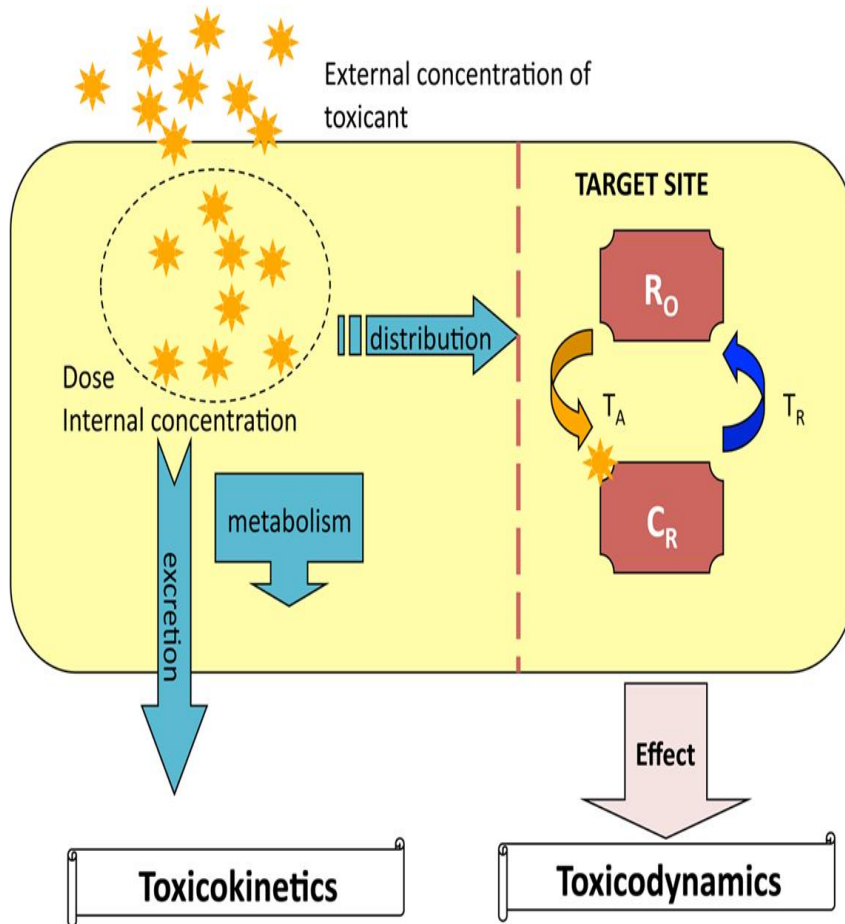
Bei der Darstellung erschien es unerlässlich, die komplexen Beziehungen zwischen Dosis und Wirkung in die grundlegenden Einzelvorgänge aufzulösen“



# Toxikokinetik und Ergokinetik (Toxikodynamik)

Druckrey, H. & Küpfmüller, K. (1949)

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



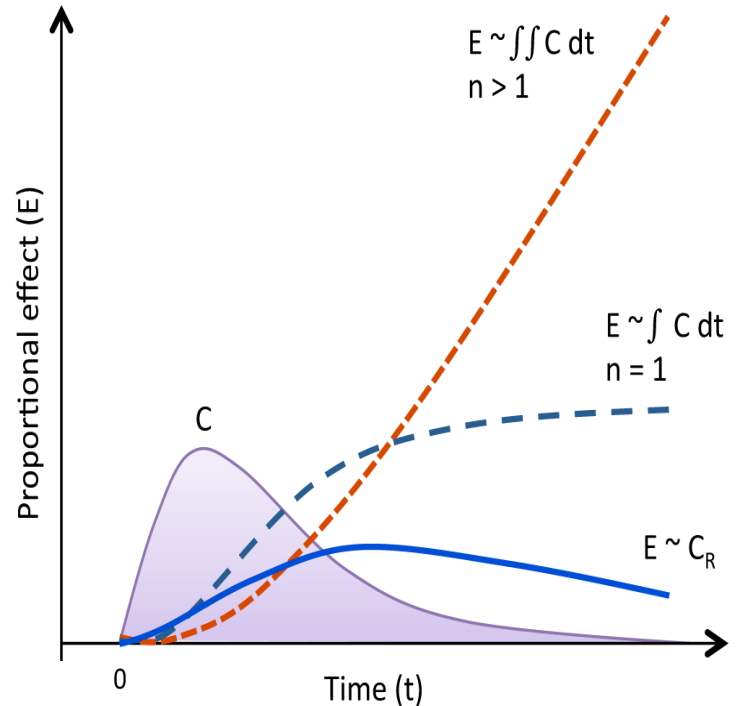
- “Der erste ist stets der Vorgang der Resorption. Aus ihm folgen die Beziehungen zwischen der Dosis und die Höhe der Giftkonzentration am Wirkungsort sowie dem zeitlichen Verlauf, den diese in den verschiedenen Teilen des Körpers nimmt.
- Der zweite Vorgang umfasst die chemische Reaktion des Giftes mit funktionswichtigen Bestandteilen der Zellen, also die Beziehung zwischen der Konzentration des Pharmakons am Wirkungsort und der durch sie bewirkten Rezeptoren-Besetzung.
- Von ihr hängt dann schliesslich drittens die eigentliche biologische Wirkung ab”

# Verstärkereffekte bei wiederholter Exposition

Druckrey, H. & Küpfmüller, K. (1949)

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

- Wirkstoffe, die sich *reversibel* an Rezeptoren binden, wirken abhängig von ihrer jeweiligen Konzentration
- Ist die Rezeptorenbesetzung aber praktisch *irreversibel*, so entspricht die Wirkung dem Integral der Konzentration über die Zeit.
- Sind sowohl die Rezeptorenbesetzung als auch die durch sie ausgelöste Wirkung irreversibel, so treten zusätzliche »Verstärkereffekte« auf .
- Die Wirkung entspricht dann dem doppelten Integral aus der Konzentration und der Zeit.
- Tatsächlich ist ‹Imidacloprid› das erste hocheffektive Insektizid, dessen Wirkungsweise auf der fast vollständigen und so gut wie nicht umkehrbaren Blockade der postsynaptischen nAChR der Insekten beruht.



# Erzeugung von Leberkrebs bei Ratten mit Diäthylnitrosamin

## *Es kommt mit der Zeit zu einer enormen Wirkungsverstärkung*

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

- Die zur Krebserzeugung erforderliche Gesamtdosis wird bei zunehmender Fraktionierung in geringere Tagesdosen über längere Zeit nicht größer, **sondern nimmt im Gegenteil erheblich ab.**

Tagesdosis (mg/kg)	Latenzzeit (Tage)	Gesamtdosis (mg/kg)
9,6	101	<b>963</b>
1,2	238	<b>285</b>
0,3	457	<b>137</b>
0,075	840	<b>64</b>