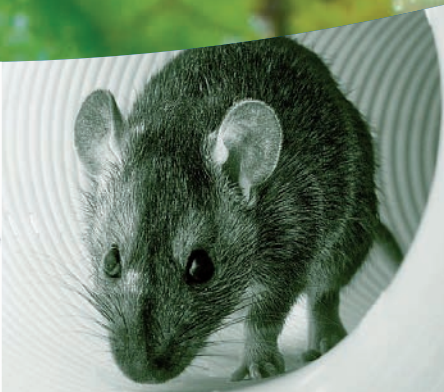




## In dieser Ausgabe:

Ratten in Zürich – Überwachung  
vor Bekämpfung | Großräumige Ratten-  
bekämpfung | Der Asiatische Marien-  
käfer | Qualitätsmanagement und  
Zertifizierung | Die Auwaldzecke | Praxis-  
bericht: Pharaoameisenbekämpfung  
mit Maxforce Quantum





Forschung: Ohne phenotypische Untersuchungen geht's (noch) nicht

# Nachweis von Resistenz

**Rodentizid-Resistenz: Die Arbeit an den Testmethoden und ein Seminar des RRAC**

Zur Entwicklung von Strategien im Resistenzmanagement beizutragen ist das Ziel des Rodenticide Resistance Action Committee (RRAC). Wichtige Voraussetzung dafür sind u.a. Testmethoden, um „praktische“ Resistenz gegen eine chemische Substanz zu bestimmen und diese nicht zuletzt auch gegen scheinbare Resistenzen, z.B. die sogenannte „Verhaltensresistenz“, abzugrenzen. Dr. Stefan Endepols erläutert im folgenden Beitrag noch einmal einige wesentliche Aspekte der Resistenzforschung und informiert über die Ergebnisse des kürzlich in Lyon veranstalteten Fachseminars des RRAC.

Vor 50 Jahren wurde erstmals Resistenz bei Ratten gegen ein Antikoagulant, Warfarin, nachgewiesen. Das war gerade einmal 5 Jahre nach dessen Einführung 1953. Seitdem wird Resistenz oft vermutet und gern für die Begründung mangelnden Bekämpfungserfolgs herangezogen. Allzu sorglos wird mit dem Begriff auch umgegangen, wenn Ratten Köder meiden, sei es wegen mangelnder Attraktivität oder als Ergebnis eines Lernprozesses. Was dann als „Verhaltensresistenz“ bezeichnet wird, hat mit Resistenz gegen eine chemische Substanz nichts zu tun.

Schwieriger wird die korrekte Verwendung des Begriffs, wenn tatsächlich eine Veränderung der Empfindlichkeit gegenüber einer Substanz, hier einem Antikoagulant, nachzuweisen ist. Geringe Unterschiede können stammabhängig sein. Zum Beispiel ist bekannt, dass Stämme der weißen Laberratte weniger empfindlich für Antikoagulantien sind als Wildratten. Sie sind deshalb aber nicht resistent. Auch zwischen Wildrattenstämmen können Unterschiede bestehen, die kaum messbar sind und die keine

praktische Bedeutung haben. Der Begriff Resistenz, manchmal eingeeengt als „technische Resistenz“, wird dann aber doch verwendet. Ob ein Resistenztest zu diesem Ergebnis führt oder nicht, hängt von den jeweiligen Testparametern ab. Diese können stark schwanken.

In den 1980er Jahren wurden einige Blutgerinnungstests für Ratten entwickelt, mit deren Hilfe es möglich ist, bestimmte Stämme voneinander zu unterscheiden. Sie liefern im Ergebnis eine Aussage, ob eine Stichprobe Ratten bezüglich ihrer Blutgerinnungsreaktion einem Referenzstamm zugehört oder nicht. Aussagen über die praktische Bekämpfbarkeit lassen sich daraus jedoch nicht zwangsläufig ableiten. Zudem variieren zahlreiche Parameter dieser Tests, wie Dosis, Zeitpunkt der Blutentnahme, Applikation des Wirkstoffs, Beigabe von Vitamin K3 oder der Schwellenwert. So sind die Tests für verschiedene Wirkstoffe, z.T. auch für einen Wirkstoff, nur schwer vergleichbar. Das hat seinen Grund darin, dass diese Tests mit verschiedenen Zielen und Tierstämmen entwickelt wurden.

Auffällig wurden die Grenzen dieser Blutgerinnungstests während eines Feldversuchsprogramms des Rodenticide Resistance Action Committee's (RRAC). Das RRAC ist eine Fachgruppe unter dem Dach von CropLife International (Vereinigung der Hersteller von Pflanzenschutzmitteln), der z.Zt. die Rodentizid-Experten aus sieben Herstellerfirmen angehören (siehe Kasten). Weil es ein Ziel des RRAC ist, zur Entwicklung von Strategien im Resistenzmanagement beizutragen, und Resistenztests dessen Basis bilden, war schnell Handlungsbedarf erkannt. Es sollten Methoden entwickelt werden, mit denen „praktische Resistenz“ bestimmt werden kann.

Entwickelt werden sollten vergleichbare Tests für möglichst alle Antikoagulantien. Die Ergebnisse dieser Tests sollen Aussagen darüber zulassen, ob eine Veränderung der Empfindlichkeit vorliegt, bzw. mit welcher Häufigkeit in einem Rudel oder Gebiet, und wie stark diese ist: Die Inzidenz und der Resistenzfaktor. Hierfür startete das RRAC ein Forschungsvorhaben mit Colin Prescott an der University of Reading. Dank einer Standardisierung für die



Humanmedizin auf Basis eines WHO-Standards (1994) war eine homologe Entwicklung der Blutgerinnungstests für alle Antikoagulantien für Ratten und Mäuse möglich. Diese gründen bei gleicher Testmethode auf der Empfindlichkeitscharakterisierung eines Referenzstammes für den jeweiligen Wirkstoff.

Die neue Testmethode wurde u.a. in einem Projekt das RRAC in Wales und in Westfalen eingesetzt, um die Inzidenz und den Resistenzfaktor für Bromadiolone zu bestimmen. Dabei stellte sich heraus, dass die Ratten aus Wales mit Resistenzfaktoren bei 2 bis 6 weniger resistent sind als die Westfalen mit 10 bis 15. Bekämpfungsversuche auf den entsprechenden Landwirtschaftsbetrieben zeigten zudem, dass der geringe Resistenzgrad in Wales nicht ausreichte, Bekämpfungserfolg zu verhindern, in Westfalen hingegen schon. Dieses Projekt wird weitergeführt, um auch für andere Stämme und Wirkstoffe Wissen über die Empfindlichkeit und praktische Resistenz zu erzeugen.

Seitdem an der Universität Würzburg das Gen des Komplexes 1 der Vitamin K-Epoxidreduktase (VKORC1) sequenziert wurde, ist es möglich, Nagerstämmen bezüglich der Varianten

Foto: Dr. Stefan Endepols



dieses Gens zu identifizieren, bzw. bisher unbekannte Varianten zu entdecken. Verschiedene Laboratorien führen nun genetische Untersuchungen durch und arbeiten an deren Deutung.

### **Das Fachseminar des RRAC in Lyon**

Um den aktuellen Stand dieser Arbeiten vorzustellen und zu diskutieren, veranstaltete das RRAC im März 2008 ein Fachseminar in Lyon, zu dem Wissenschaftler aus sechs Ländern eingeladen waren, die genetisch und biochemisch arbeiten, bzw. genetische Tests in Verbindung mit weiteren Untersuchungen bzw. Feldversuchen durchführen. Es stand ein ganzer Tag in guter Atmosphäre zur Verfügung, sich gegenseitig in Fachvorträgen zu informieren und Fragen bezüglich der Deutung genetischer Befunde zu beantworten.

In der umfassenden Diskussion wurde deutlich, dass eine Zuordnung der genetischen Varianten des VKORC1 zu Veränderungen in der Empfindlichkeit für Antikoagulantien bzw. Resistenz nicht, bzw.

für bestimmte Varianten nur eingeschränkt möglich ist, insbesondere, wenn es um andere Wirkstoffe als Warfarin geht. Relativ gut untersucht, wie die in Deutschland vorkommende Variante Y139C scheinen als Marker für Warfarin-Resistenz verwendbar zu sein. Letztlich wurde der Schluss gezogen, dass die Gefahr der Überinterpretation des Nachweises dieser genetischen Marker besteht und phenotypische Untersuchungen nach wie vor erforderlich sind.

Ein weiterer Schwerpunkt war die Frage, warum es so viele Varianten des VKORC1 gibt, und mit welchen Nachteilen der Besitz von Resistenz für das Individuum verbunden ist. Ohne solche "Kosten" für eine Resistenz müsste es bei dem seit einem halben Jahrhundert bestehenden Selektionsdruck durch die Bekämpfung mit Antikoagulantien mehr, wenn nicht gar nur noch resistente Tiere geben (z.B. wurden in Niedersachsen bereits vor 40 Jahren Warfarin-resistente Ratten gefunden, wo heute keine Bekämpfungsprobleme bestehen). Solche Kosten sind z.B. ein erhöhter Bedarf an Vitamin K3 in der Nahrung oder eine erhöhte Neigung zu Gefäßverkalkungen zumindest bei bestimmten Genotypen. Letztlich wurde eine Liste nicht oder nur unzureichend beantworteter Fragen aufgenommen, die Gegenstand zukünftiger Forschung sein können. Das Gebiet bleibt also besonders aus Sicht der Genetik und Evolutionsbiologie interessant, und die Arbeit an der Deutung von Resistenztests für die Praxis bleibt uns erhalten.

*Dr. Stefan Endepols*

*Bayer CropScience AG, Monheim*

*Rodenticide Resistance Action  
Committee:*

*Bayer CropScience · BASF · Liphatech  
Syngenta · Sorex · Rentokil · Pelgar*

*Informationen über das RRAC, seine Arbeit,  
Publikationen und Neuigkeiten, bald auch  
über das Seminar 2008, finden Sie bei  
[www.RRAC.info](http://www.RRAC.info)*