

Glyphosat: Herbizid mit Nebenwirkungen

Monika Krüger (Prof. em.) und
Awad Shehata

Veterinärmedizinische Fakultät , Universität
Leipzig

Hannover, 23.09. 2015

Glyphosat haltige Herbizide (Beispiel Roundup) - Einsatz in Landwirtschaft, Forst, Obst/Gemüsebau, allgemeine Unkrautbekämpfung



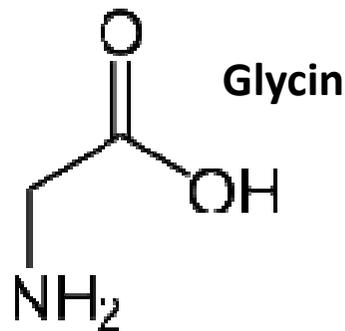
ATI

Umweltinstitut München, 2012

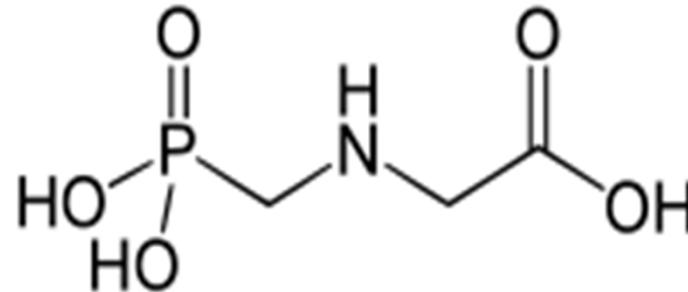
BUND 2012

Glyphosat [*N*-(Phosphonomethyl)-Glycin]

Glyphosat: systemisches und nicht selektives Herbizid (Pflanzengift)



Molekulargewicht: 75,0666 g



Molekulargewicht: 169,08 g

1950

1970

1996

2010

Synthetisiert
Henri Martin
Cilag AG (CH)
als Chelator

Produziert
durch
Monsanto

Zulassung
von
GVO in
USA

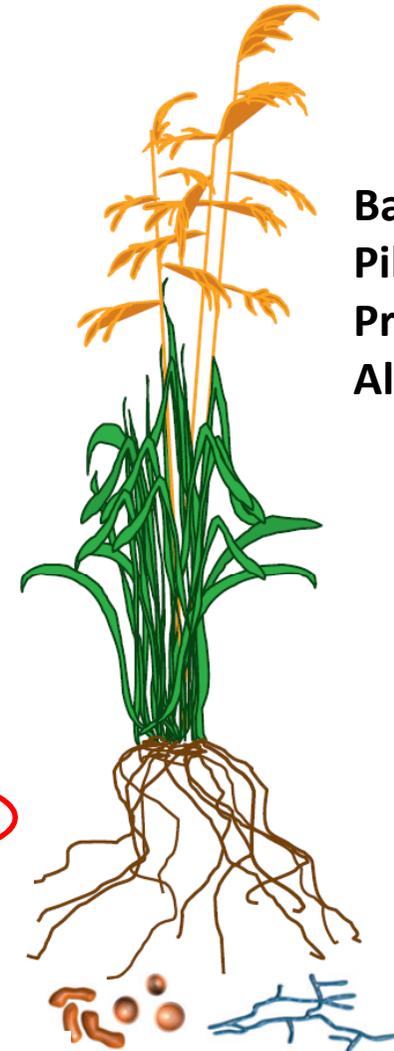
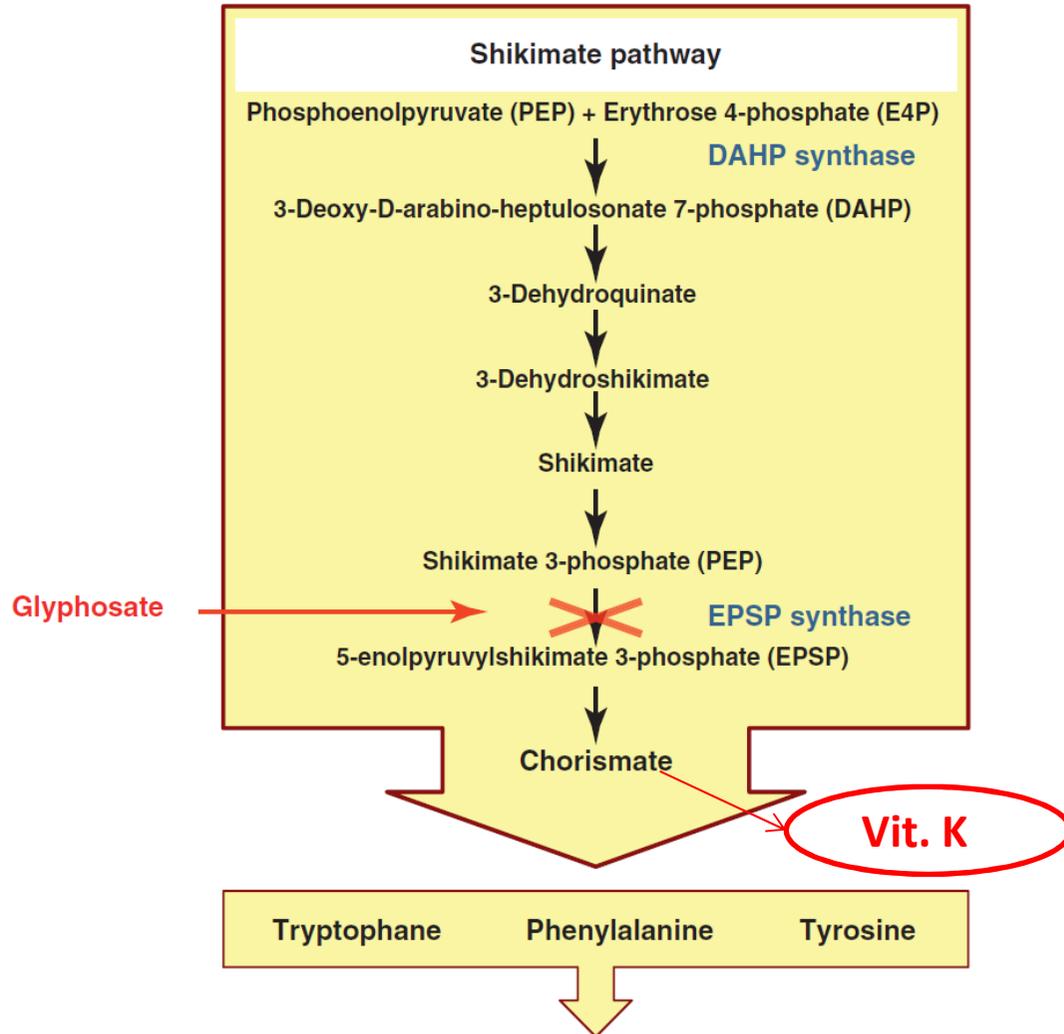
weltweit
verwendete
Glyphosatmenge
(0.5 Mio. T)
(Székács und Darvas, 2012).

Papst Franciscus zu Pestiziden

16.06.2015

- **“Wir werden krank, z. B. durch Inhalation von großen Mengen von Rauch, der von Brennstoffen für Kochen und Heizen entsteht. Das wird ergänzt durch...Dünger, Insektizide, Fungizide, Herbizide und toxische Pestizide insgesamt. Diese Technologie ist mit der Finanzwirtschaft verbunden, behauptet nur Probleme lösen zu wollen...kreiert dabei aber andere”.**

1. Glyphosat – herbizider Wirkungsmechanismus

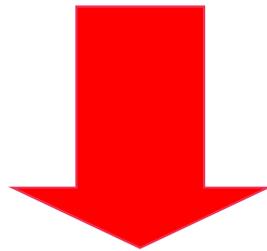


ATI

Behindert alle Proteine und Wirkstoffe, die die drei aromatischen Aminosäuren benötigen, Tannin, Lignin, Flavonoide etc, Wachststoffe.

2. Chelator

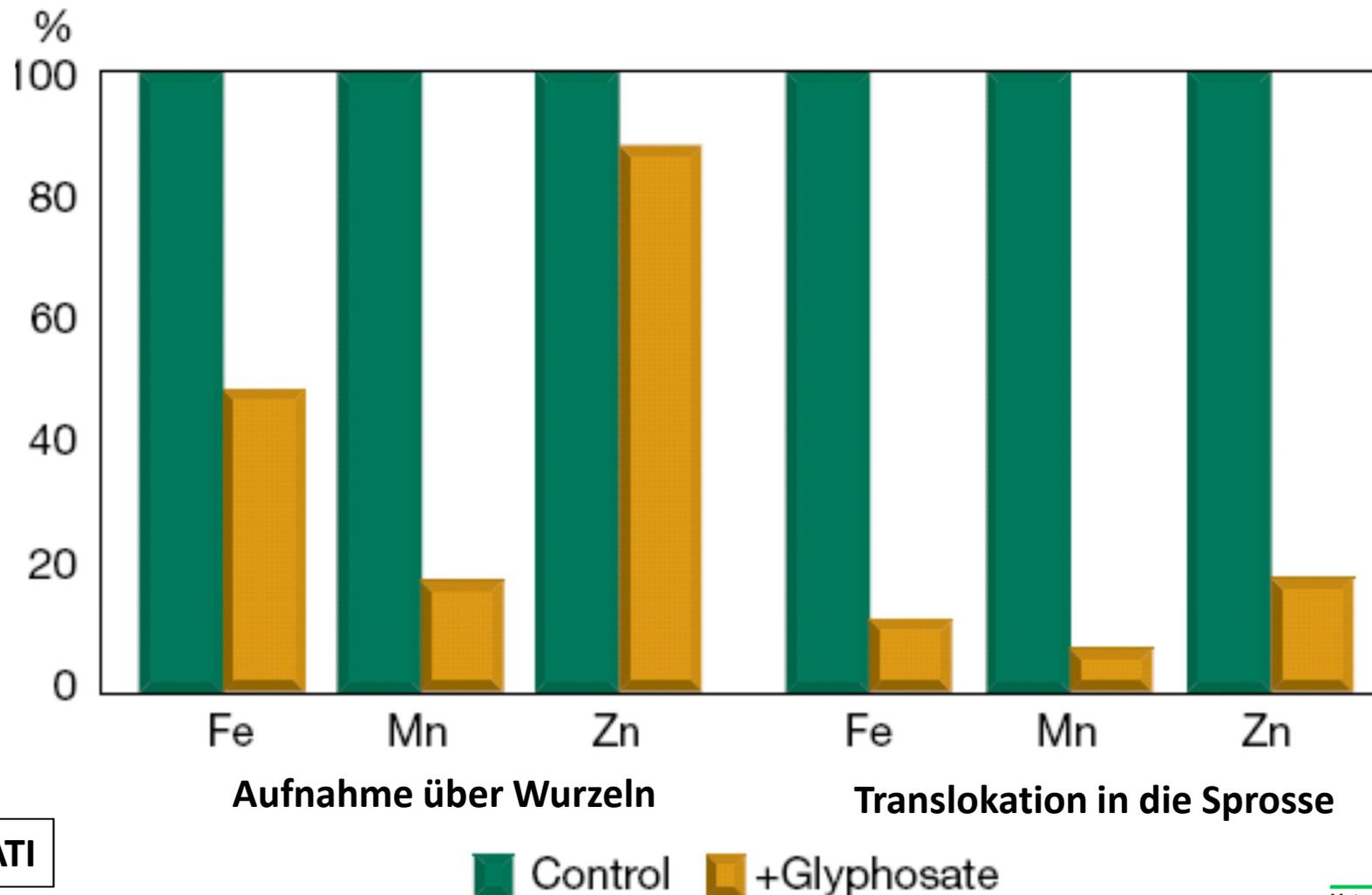
Starker Chelator, bindet zweiwertige Kationen wie Mg^{++} , Ca^{++} , Zn^{++} , Co^{++} , Mn^{++} , Fe^{++} usw. (bildet Komplexe mit Kationen)



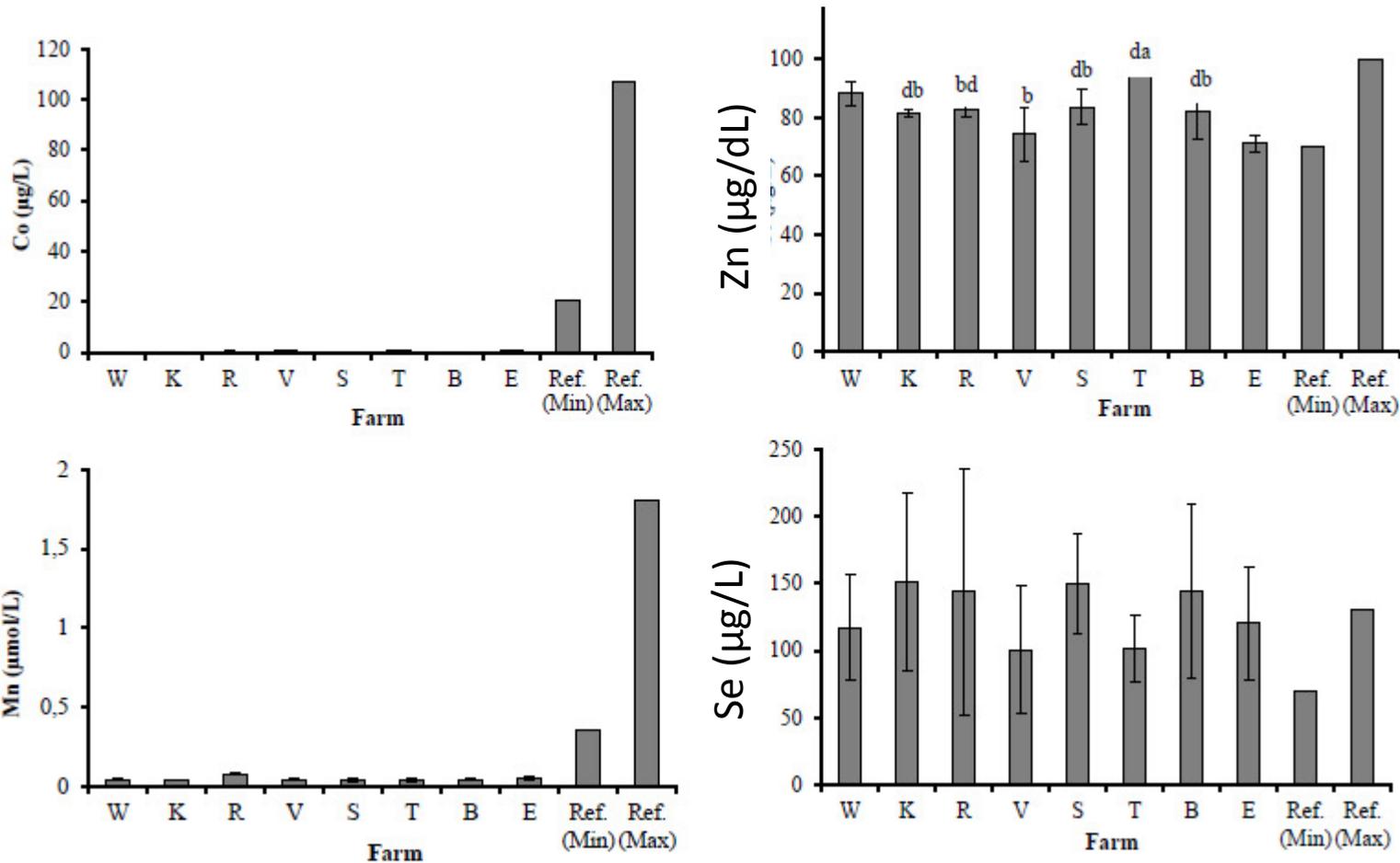
Kationen (bes. Spurenelemente) sind dann für Pflanzen und Tiere nicht mehr verfügbar

Einfluss von Glyphosat auf Mikronährstoffaufnahme und Nährstofftranslokation in Pflanzen (Sonnenblumen)

(Eker et al. 2006)



Einfluss von Glyphosat auf Spurenelementgehalt im Blutserum von Kühen (DK)



Krüger et al. 2013 Field Investigations of Glyphosate in Urine of Danish Dairy Cows

3. Wirkung auf Mikroorganismen

US patent 7,771, 736 B2 (2010)

As antimicrobials, these compounds may be expected to induce stasis rather than cell lysis or death, allowing the infection to be cleared by the host's immune system. Such an outcome is desirable as it will ame-

3. Bakterien besitzen 2 Formen von EPSPS

(Carr et al. 2011)

- **Klasse I: sensibel für Glyphosate in mikromolaren Konzentrationen**
- **Klasse II: noch aktiv in Gegenwart von Glyphosat**

Sensibel

Lactobacillus spp.
Enterococcus spp.
Bifidobacterium spp.
Bacillus spp.

Resistent

Salmonella Typhimurium
Salmonella Enteritidis
Salmonella Gallinarum
Clostridium tetani
Clostridium perfringens
Clostridium botulinum
Fusobacterium necrophorum

Shehata et al. 2012 The Effect of Glyphosate on Potential Pathogens and Beneficial Members of Poultry Microbiota In Vitro

Krüger et al. 2013 Glyphosate suppresses the antagonistic effect of *Enterococcus spp.* on *Clostridium botulinum*

Fusarium spp. sind resistent für Glyphosat

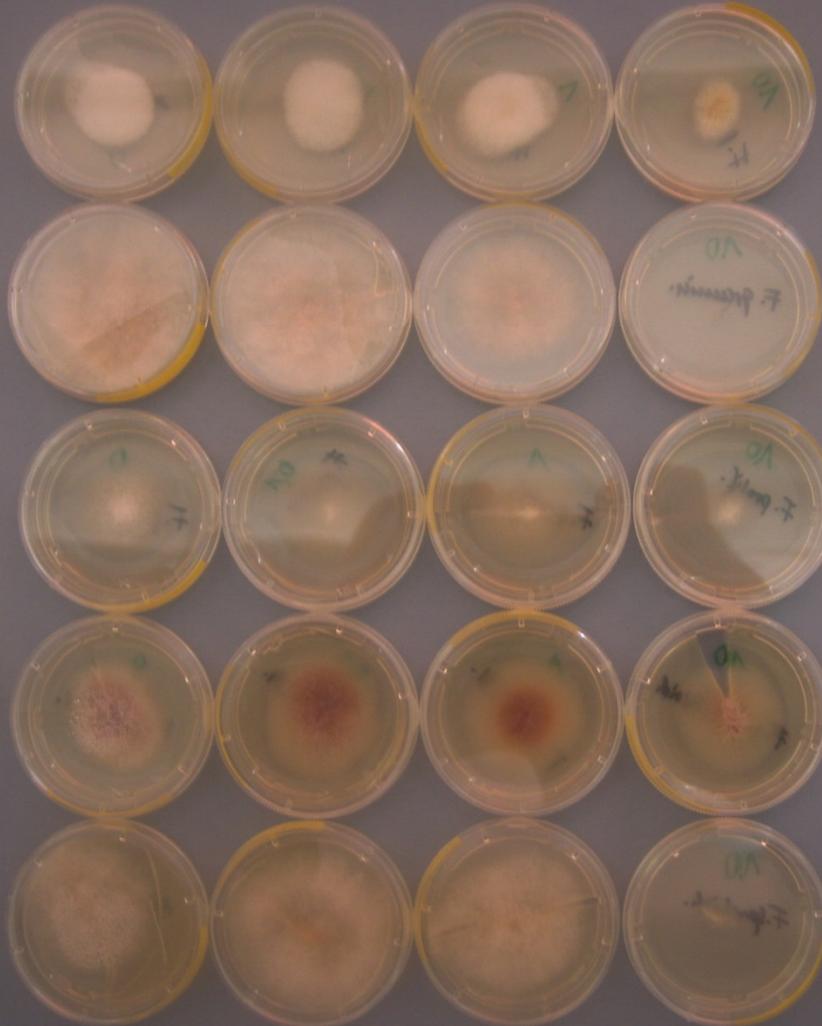
3d Wachstum auf
Sabouraudagar

ohne GP

0,1mg/ml

1mg/ml

10mg/ml



F. poae

F. graminearum

F. proliferatum

F. verticillioides

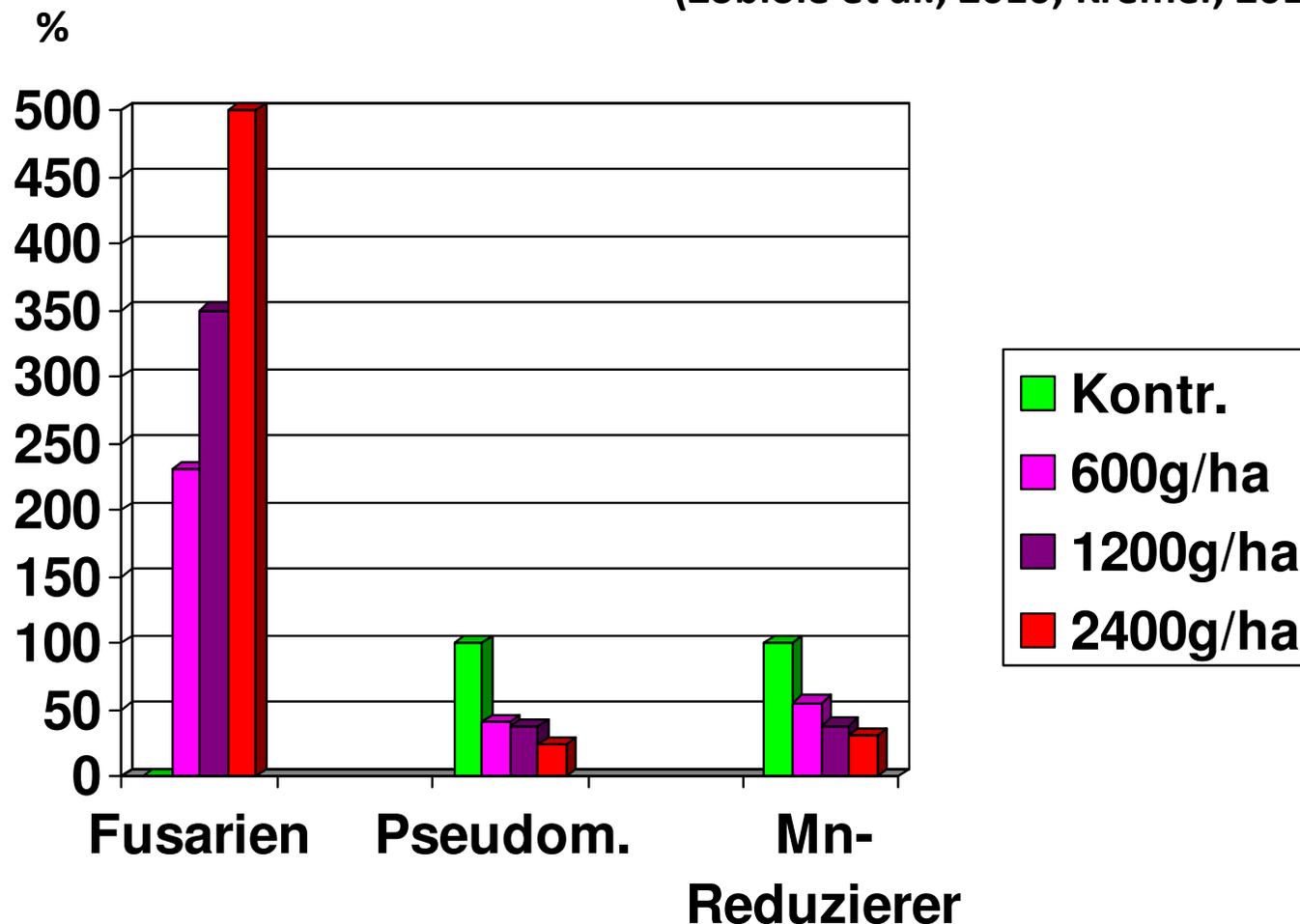
F. sporotrichioides

Mykotoxine

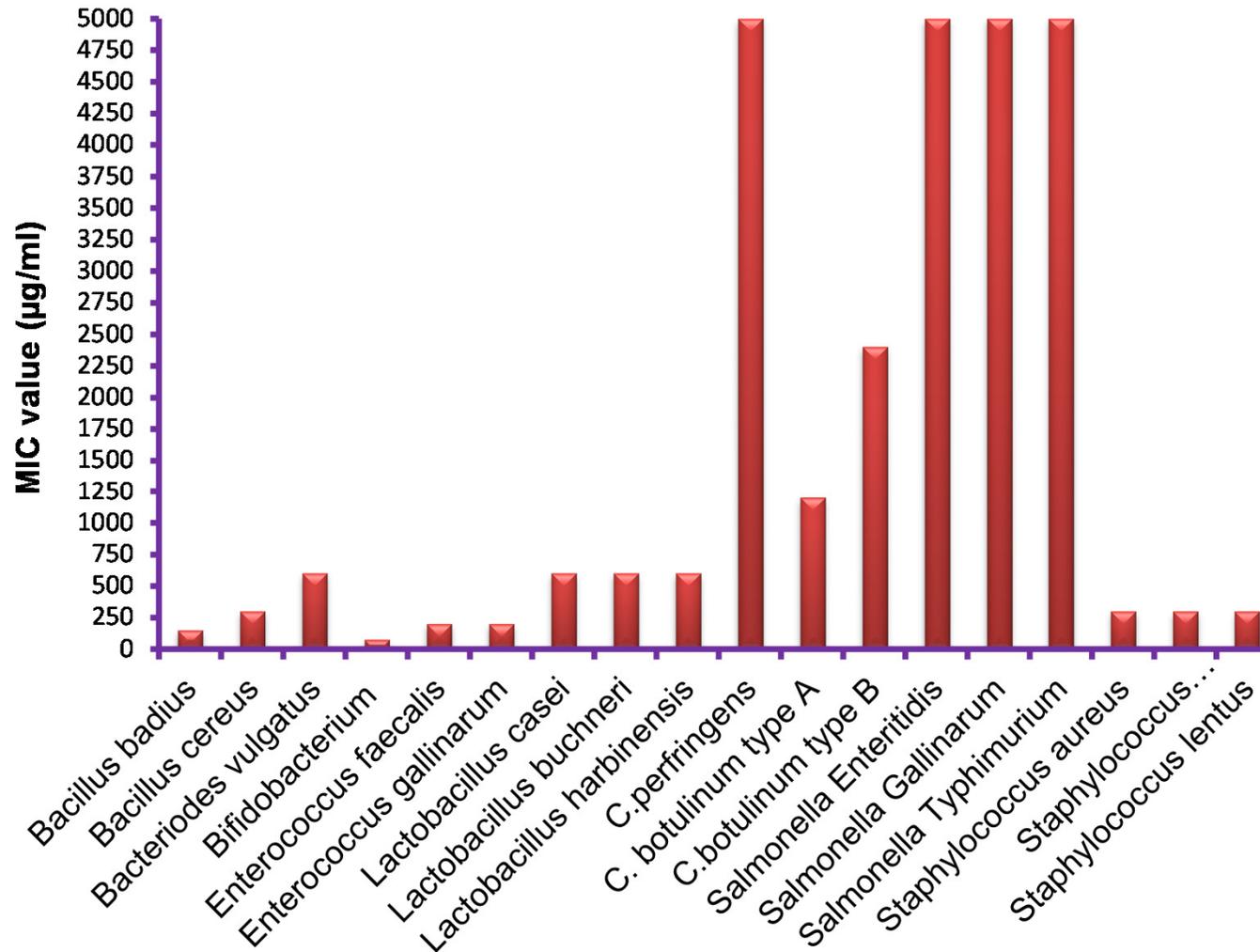
ATI

3. Einfluss von Glyphosat auf Bodenmikroorganismen

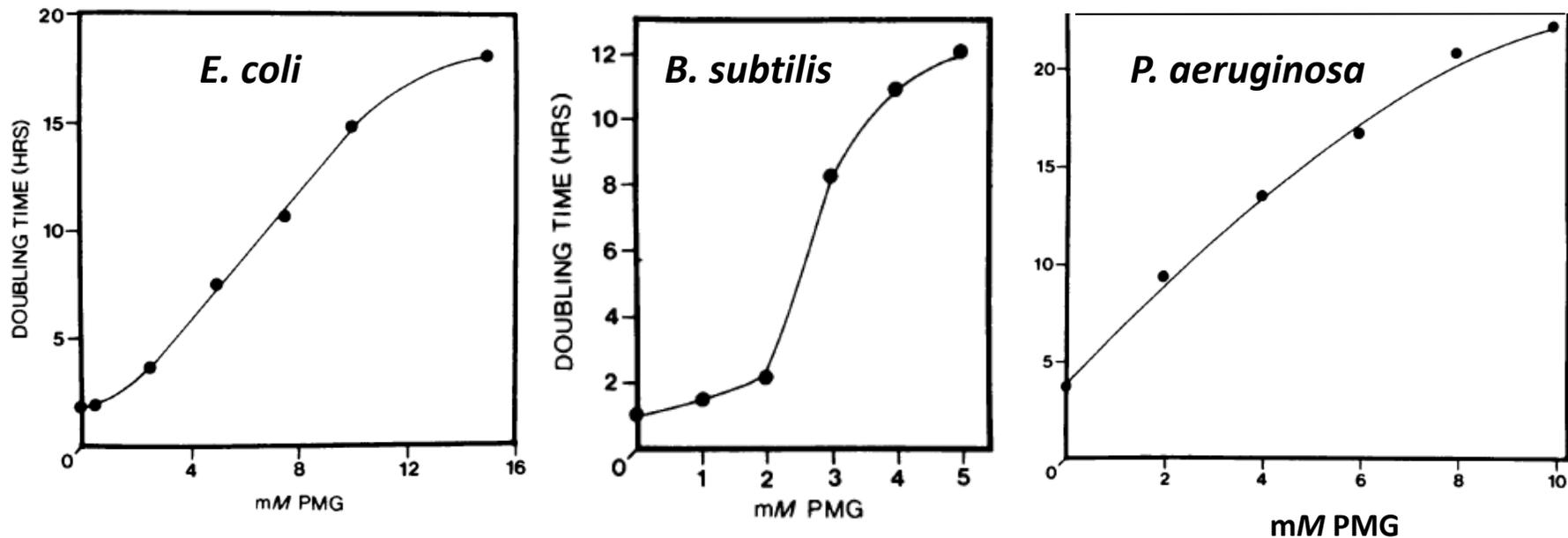
(Zobiolo et al., 2010; Kremer, 2010)



3. Auswirkungen von Glyphosat auf potenzielle Krankheitserreger und symbiotische Mikrobiota - Vertreter



3. Glyphosatwirkung auf bakterielle Generationszeit



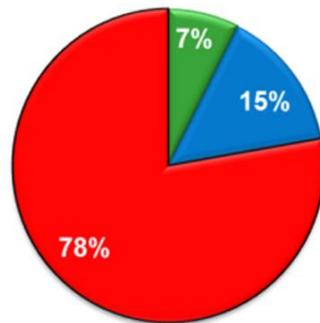
Fischer et al. 1986, J. Bacteriol. 186: 1147-1154

Verlust aromatischer Aminosäuren → Feed back auf Shikimate- Pathway-
Metabolite ist blockiert → toxische Intermediate akkumulieren

3.ESBL- bildende Enterobakterien sind auch Glyphosat-resistent

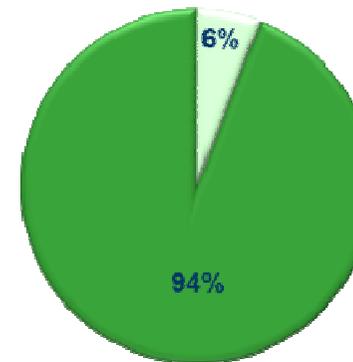
ESBL *E.coli* (N=26)

■ MHC = 600 µg/ml ■ MHC = 1200 µg/ml ■ MHC =2400 µg/ml



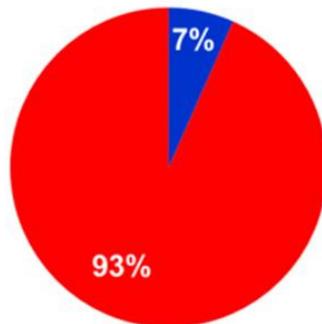
Sensitive *E.coli* (N=16)

■ MHC = 300 µg/ml ■ MHC = 600 µg/ml



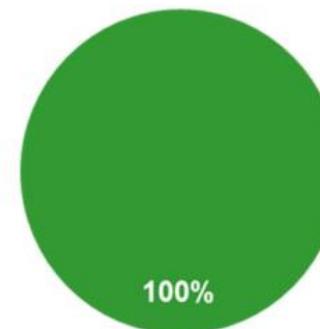
ESBL *Klebsiella* (N=14)

■ MHK 1200 ■ MHK 2400



Sensitive *Klebsiella* (N=5)

■ MHK 600



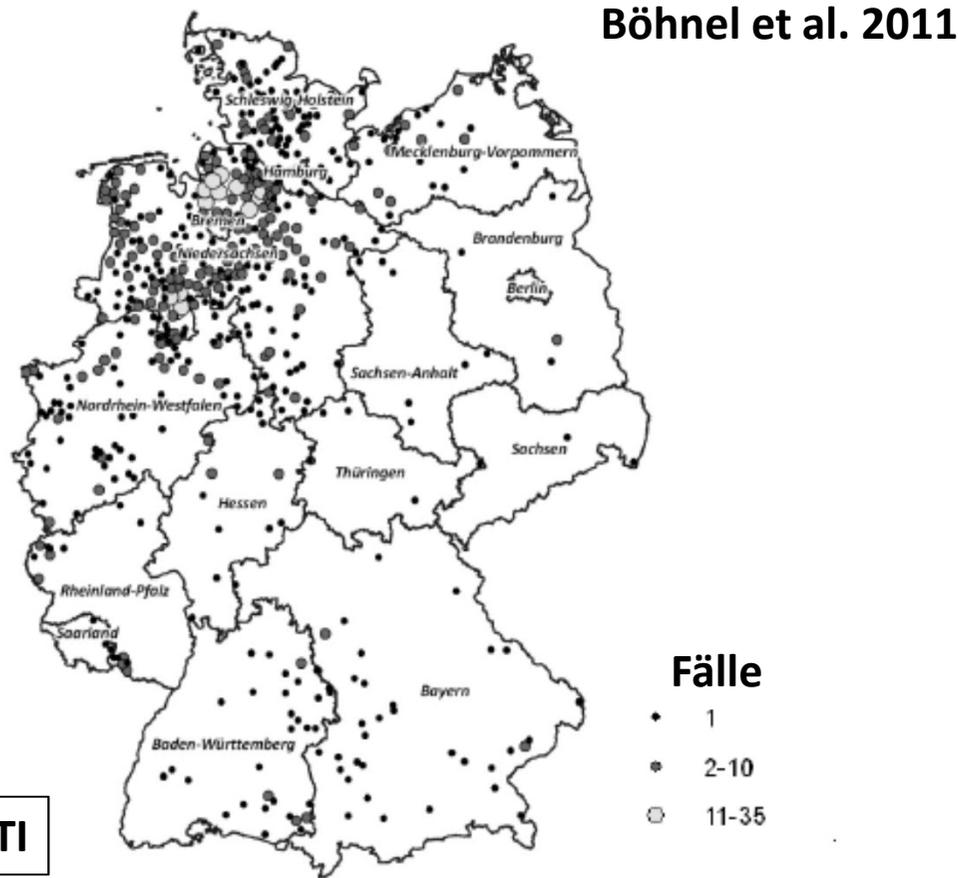
3. Subletale Konzentrationen von Glyphosat verursachen Veränderungen in AB-Empfindlichkeit bei *E. coli* und *S. Typhimurium*

Sublethal Exposure to Commercial Formulations of the Herbicides Dicamba, 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid, and Glyphosate Cause Changes in Antibiotic Susceptibility in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* serovar Typhimurium 2015, mBio, 6: 9-15

Brigitta Kurenbach,^a Delphine Marjoshi,^a Carlos F. Amábile-Cuevas,^b Gayle C. Ferguson,^c William Godsoe,^d Paddy Gibson,^a Jack A. Heinemann^a

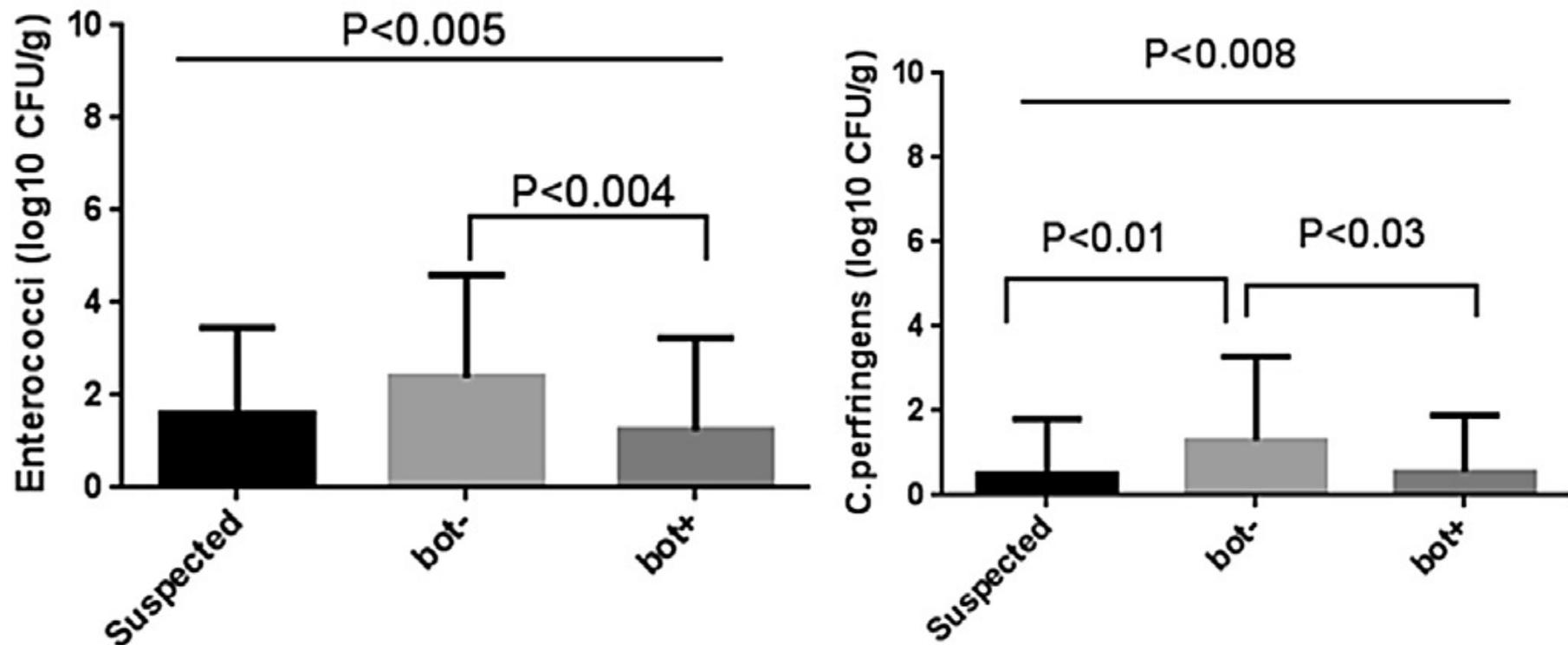
Gründe für Interesse an Glyphosat

- Seit Mitte der 1990er unerklärlicher Anstieg von chronischem oder viszeralem Botulismus in BRD



3. Gastrointestinale **Dysbiosen** fördern *Clostridium botulinum* –Kolonisation im Darm von Milchkühen

M. Krüger et al. / Anaerobe 27 (2014) 100-105



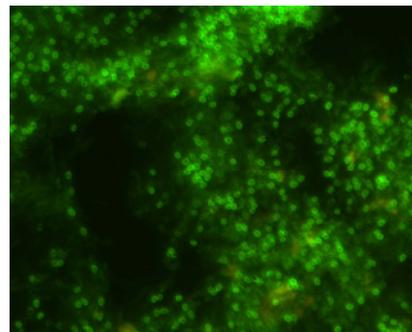
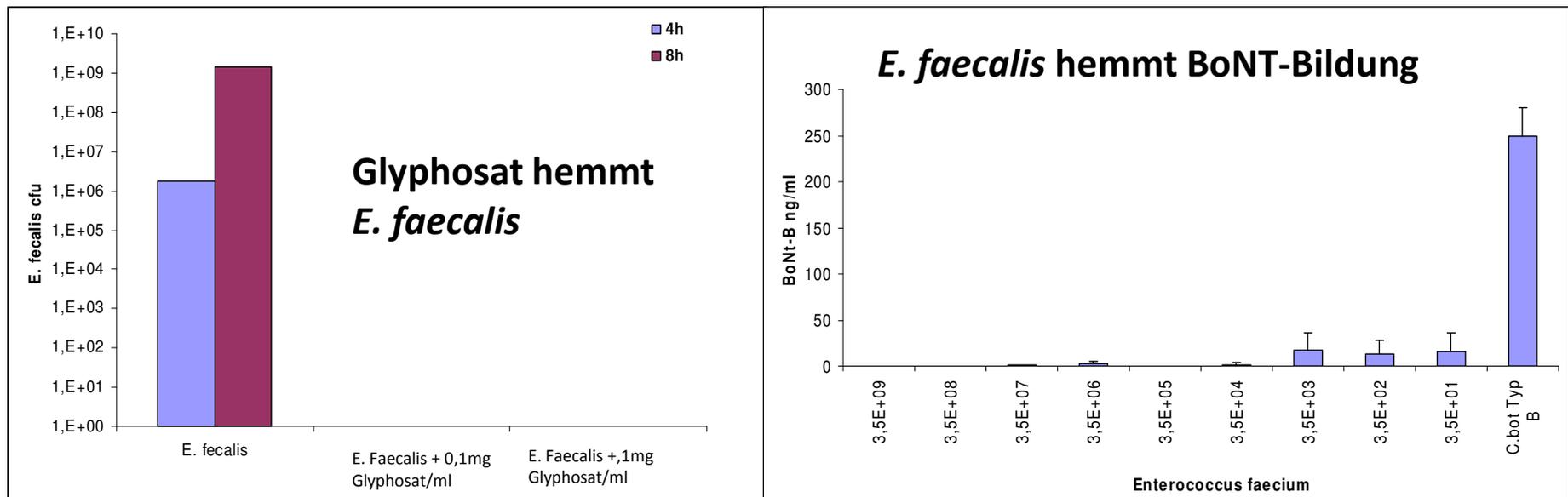
Antagonistische Bakterien im Kot

Antagonismus von Glyphosat-empfindlichen Bakterien für *C. botulinum* A, B, D, E

Coculture*	<i>C botulinum</i> Type A		<i>C botulinum</i> Type B		<i>C botulinum</i> Type D		<i>C botulinum</i> Type E	
	CFU		CFU		CFU		CFU	
	Mean±sd†	BoNT	Mean±sd	BoNT	Mean±sd	BoNT	Mean±sd	BoNT
<i>Enterococcus fecalis</i>	2.37±0.89	–	2.35±0.68	–	3.54±0.15	–	3.08±0.42	–
<i>Enterococcus faecium</i>	2.75±0.58	–	3.22±0.19	–	2.99±0.21	–	2.37±0.10	–
<i>Bacillus badius</i>	2.02±0.19	–	3.24±0.35	–	2.48±0.39	–	2.14±0.13	–
<i>Bacillus cereus</i>	6.30±0.11	++	6.20±0.59	++	7.00±0.16	++	6.18±0.28	++
<i>Escherichia coli</i> 1917 strain Nissle	6.60±0.26	++	6.62±0.40	++	6.74±0.58	++	7.28±0.75	++
Control	6.67±0.11	++	7.45±0.32	++	6.28±0.27	++	6.16±0.50	++

Shehata et al. 2012: Antagonistic effects of different bacteria on *Clostridium botulinum* types A, B, D, E. Vet. Rec. 10.1136/vr.101184.

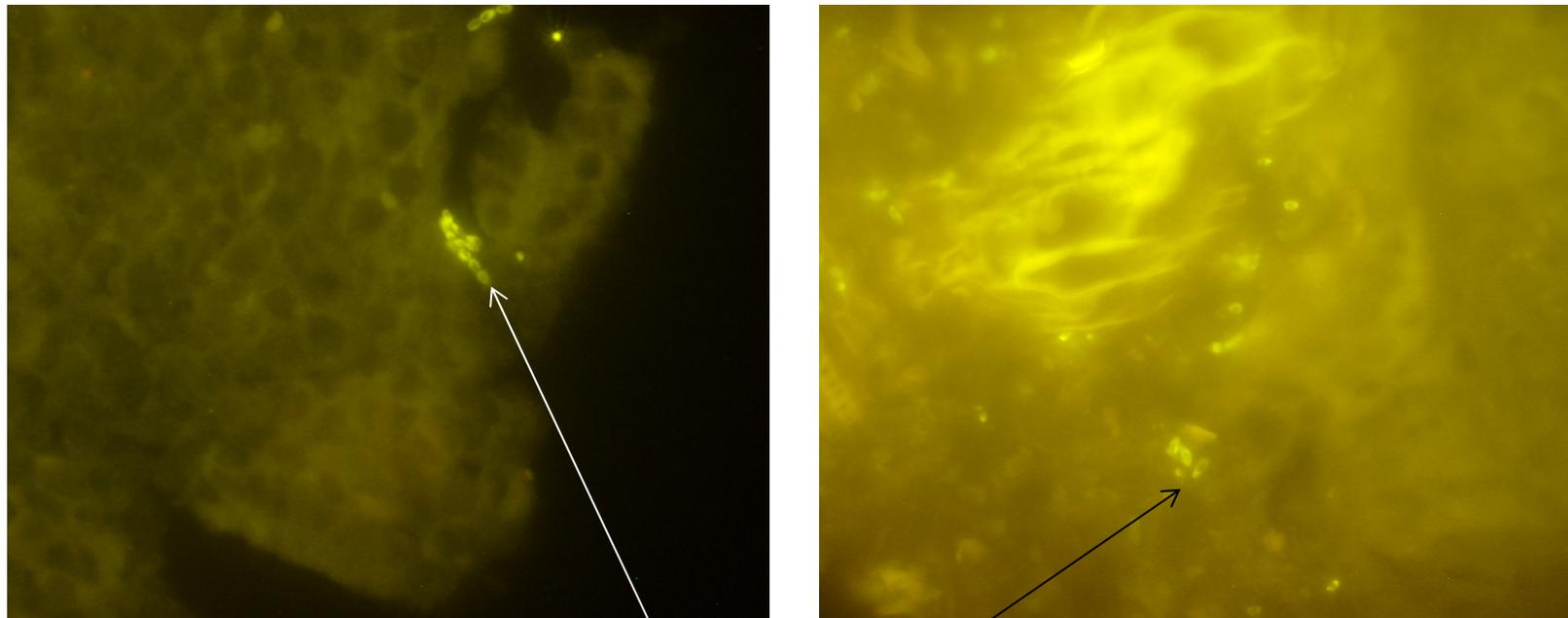
3. Einfluss von Glyphosat auf *C. botulinum* und seinen Gegenspieler *Enterococcus faecalis*



3. Blinddarm, chronischer Botulismus

Bakteriennachweis mit Clostridiensonde

Swidsinski, 2010



ATI

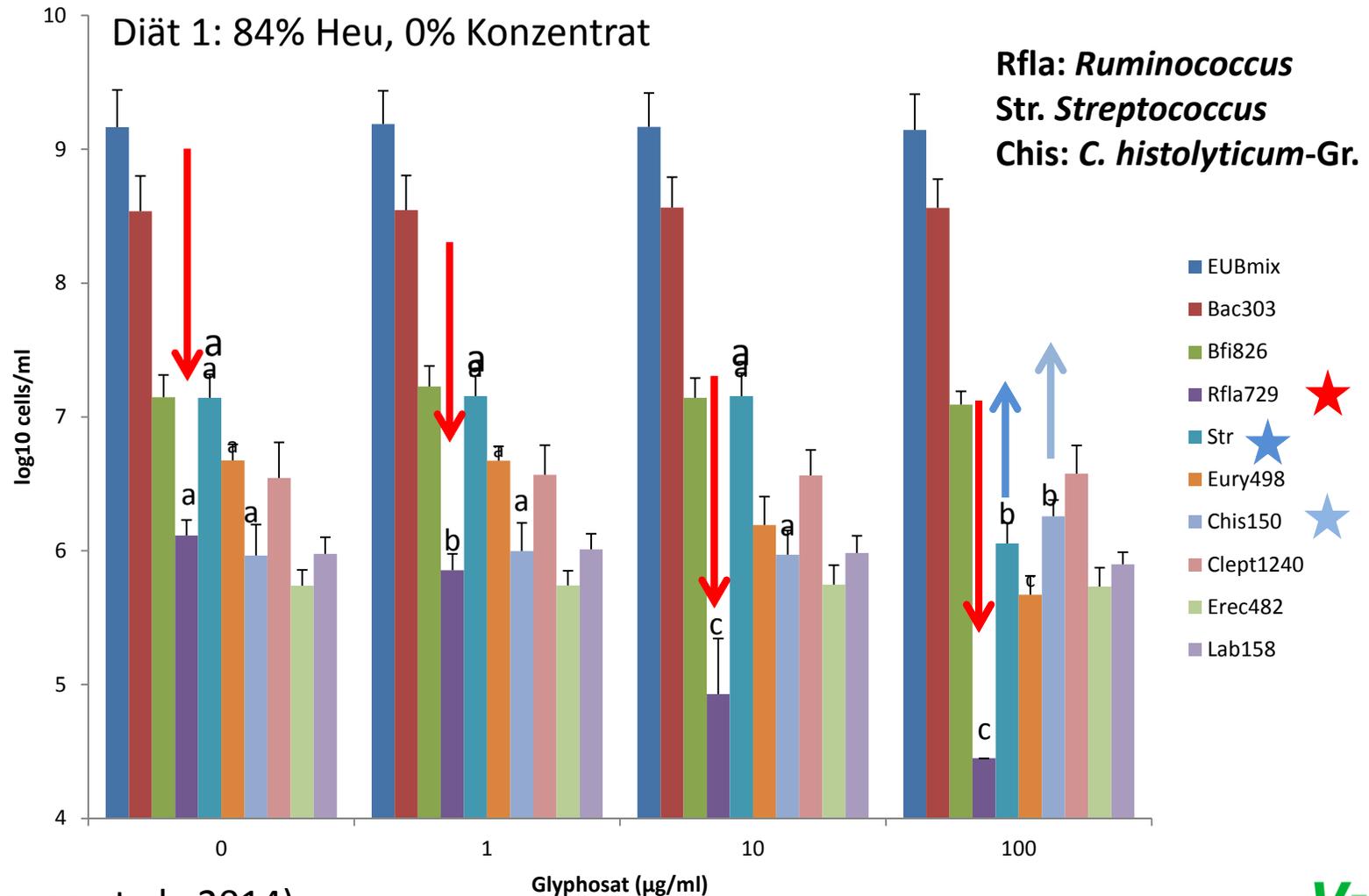
Versporete Bakterien, Tennisschlägerform

Symptome Chronischer Botulismus



ATI

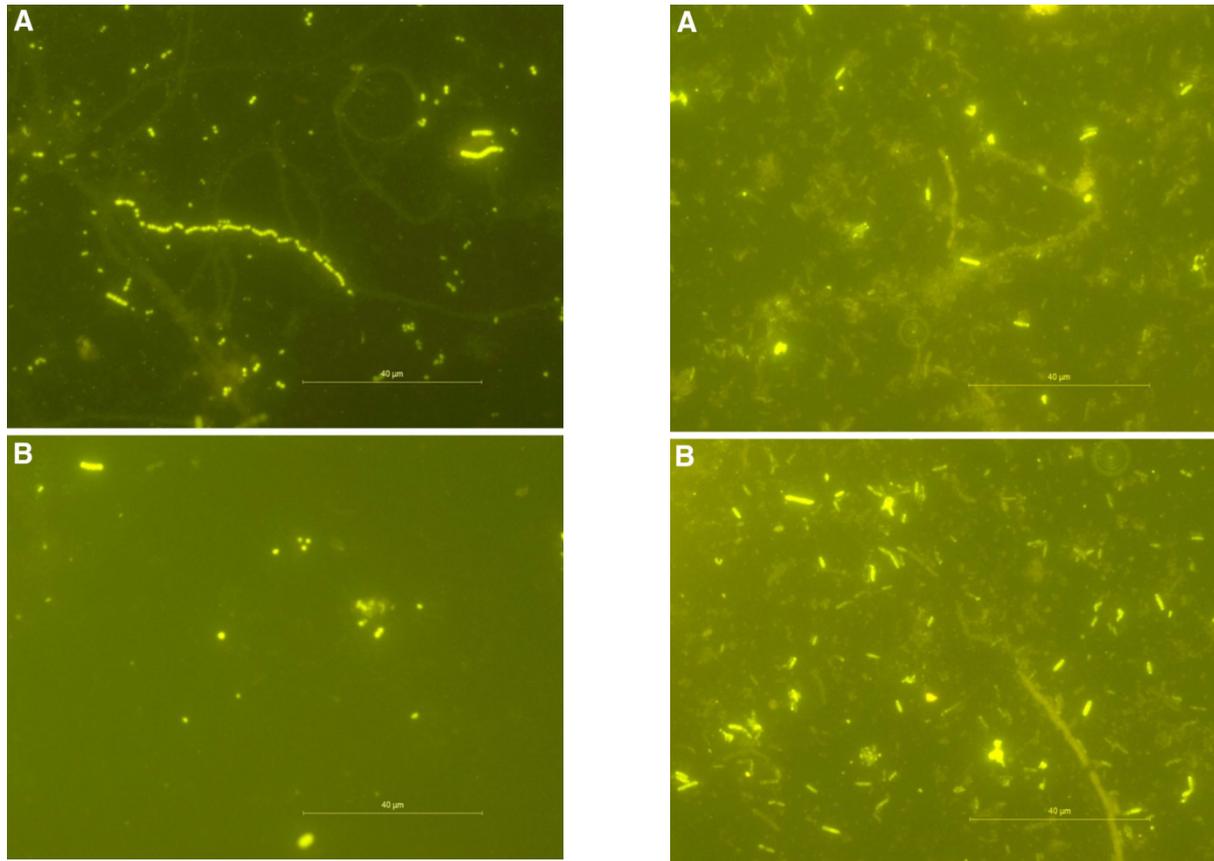
3. Einfluss von Glyphosat auf die Pansen-Bakterien



(Ackermann et al. 2014)

3. Einfluss von Glyphosat auf Pansenmikrobiota

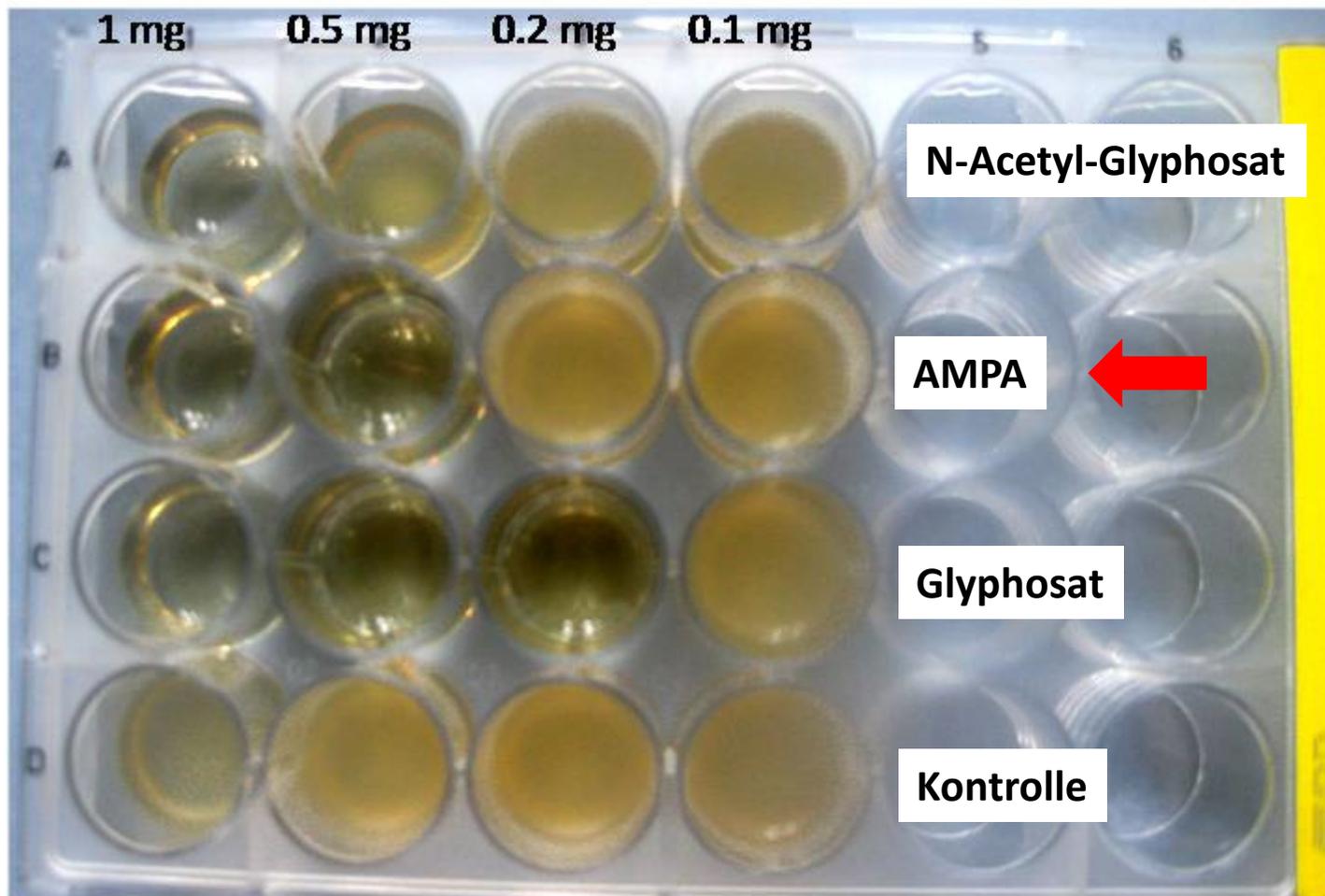
(Ackermann et al. 2014)



Rfla729 in Diät 1, A: 0 µg/ml Glyphosat B: 10 µg/ml Glyphosat
Chis 150 in Diät 1, A: 0 µg/ml Glyphosat B: 10 µg/ml Glyphosat

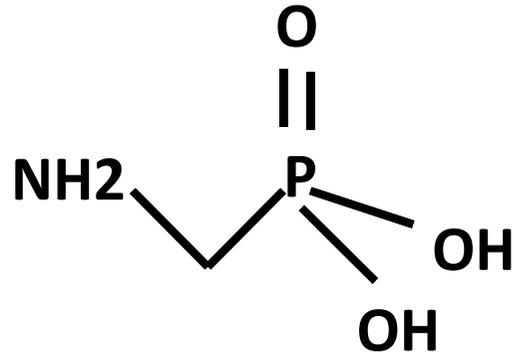
ATI

3. Antimikrobielle Wirkung von Glyphosat, N-Acetyl-Glyphosat und AMPA (mg/ml) auf *E. faecalis*



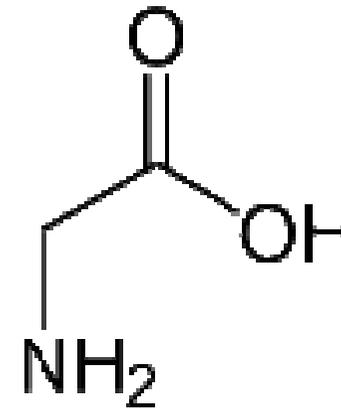
Aminomethylphosphonsäure

AMPA



AMPA

Molekularmasse: 111,04 g



Glycin

75,0666 g

AMPA

- **Phytotoxisch**
- **Wird von Bakterien auf Blattoberfläche und in Pflanzen (Glyphosatoxidoreduktase) aus Glyphosat gebildet**
- **Wird in Blättern, Stengel, Bohnen von Soja gefunden**
- **Mehr AMPA in Bohnen von behandelten GVO und Nicht-GVO-Sojabohnen nachgewiesen als Glyphosat**
- **Hauptschaden von Glyphosat auf GVO-Sojapflanze erfolgt durch AMPA, nicht durch Glyphosat**

Reddy et al. 2004: J. Agric. Food Chem. 52: 5139-5143, Reddy et al. 2008: J. Agric. Food Chem. 2008, 56, 2125–2130

Nachweis von Glyphosat und AMPA im Urin von Mastkaninchen mittels Massenspektroskopie ($\mu\text{g/l}$) (Hoppe, 2013)

Bestand	Glyphosat Mittelwert	Min.	Max.	AMPA Mittelwert	Min.	Max.
A (n=15)	12,5	3,2	42,3	1,4	0,4	5,1
B (n=7)	34,7	31,87	40,7	20,4	14,01	33,04

Nachweis von Glyphosat und AMPA in Urinen, Blut, Speichel von Kühen einer 1200er MVA in Thüringen (Vergleich ELISA vs. GC-MS)

Substrate	n	ELISA Mittelw. ng/ml	ELISA min. ng/ml	ELISA max. ng/ml
Urin	6	11.04	5.3	17.7
Blut	6	2,5	1.6	3.4
Speichel	6	0.7	0.3	1.1



Substrate	n	Glypho. Mittelw. GC-MS ng/ml	Glypho. min. GC-MS ng/ml	Glypho. max. GC-MS ng/ml	AMPA Mittelw. GC-MS ng/ml	AMPA min. GC-MS ng/ml	AMPA max. GC-MS ng/ml
Urin	6	14.9	7.7	24.6	9.7 (65%)	3.7	17.5
Blut	6	0.34	0.24	0.45	0.22	0.12	0.26
Speichel	6	0.3	0.1	0.7	0.2	0.05	0.22

Zusammenfassung

- Glyphosat beeinflusst durch Hemmung des Shikimisäure-Stoffwechselfades die Synthese aromatischer Aminosäuren – **Tryptophan, Phenylalanin, Tyrosin** – den Stoffwechsel von Bakterien, Pilzen, Protozoen und Algen.
- Glyphosat ist ein Chelator
- Glyphosat besitzt antimikrobielle (bakteriostatische) Eigenschaften.



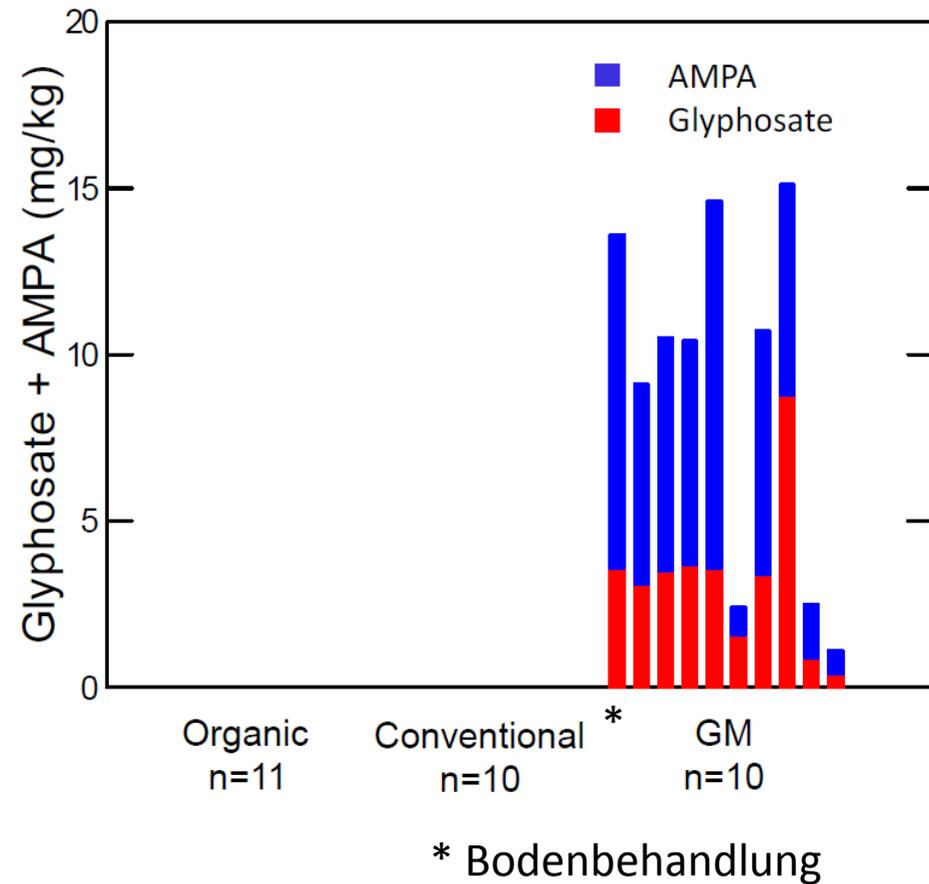
Glyphosat-Quellen für Mensch und Tier

- Futter-/Nahrungsimporte - **GVO-Soja, GVO-Raps, GVO-Mais !!!!**
- Getreide und Stroh nach Vorernte-Sikkation (Deutschland seit Mai 2014 verboten)
- Kontaminiertes Brunnenwasser

Nachweis von Glyphosat und AMPA in Soja (Bohn et al. 2013)

VERORDNUNG Nr. 441/2012 DER EU- KOMMISSION
Rückstandshöchstgehalte Glyphosat in Futtermitteln

Futtermittel	Grenzwert mg/kg
Leinsamen	10
Sonnenblumenkerne	20
Rapssamen	10
Sojabohne	20
Gerste	20
Mais	1
Hafer	20
Roggen	10
Weizen , Dinkel, Triticale	10
Süßlupine	10

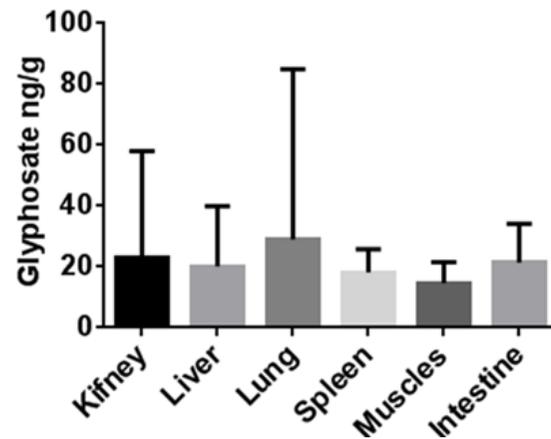
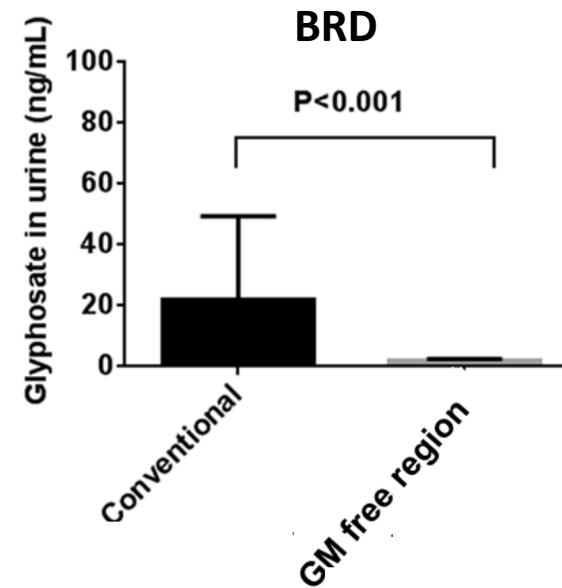
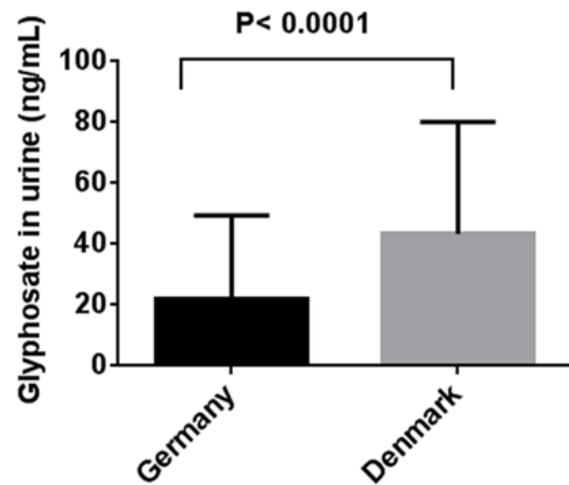


Glyphosat-und AMPA-Rückstände in argentinischer Soja

(Then, 2013)

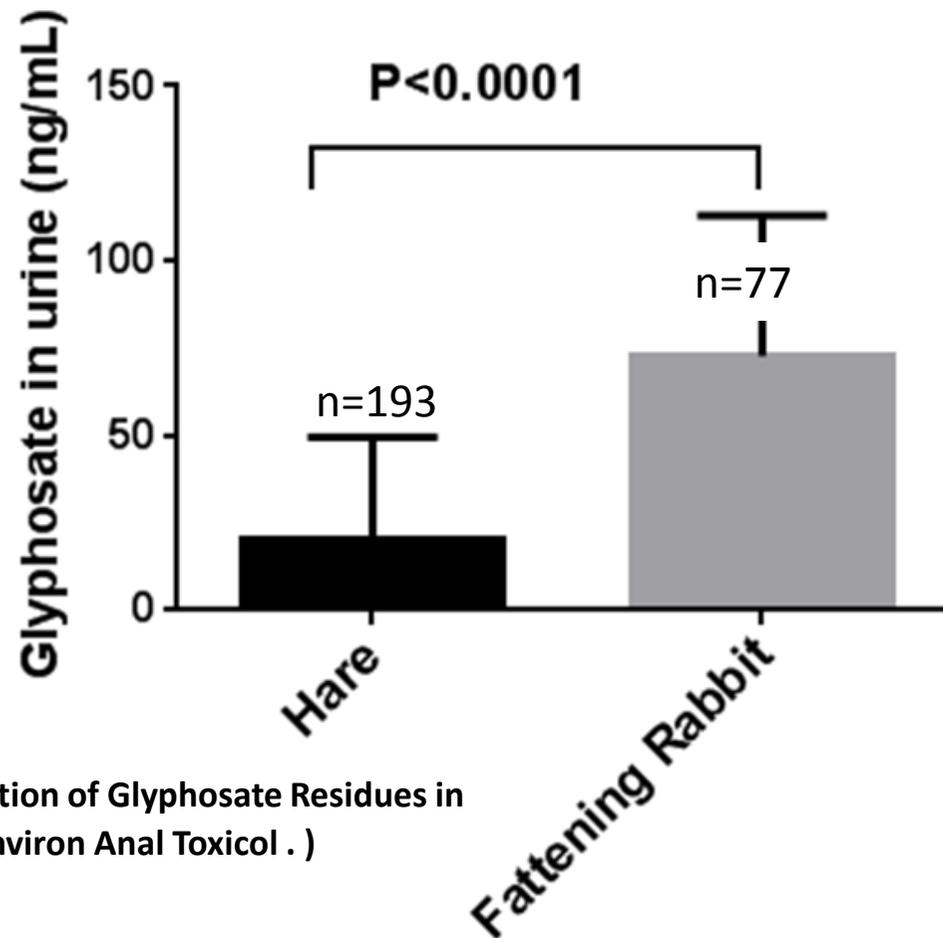
#	Rückstände (mg/kg), Juni 2013			Rückstände (mg/kg), Sept. 2013		
	Glyphosat (acid)	AMPA	Glyphosat (Summe)	Glyphosat (acid)	AMPA	Glyphosate (Summe)
M1	5,3	<0,05	<5,34			
M2	7,4	6	16,54	1,4	10	16,63
M3	11,6	<0,05	<11,67	7,5	46	<u>77,54</u>
M4	22,5	18,1	50,06			
M5	18,8	13,7	39,66			
M6	11	13,2	31,10	12	12	30,27
M7	19,4	22,6	53,81			
M8	11,3	23,6	47,23			
M9	25,8	47	<u>97,36</u>	16,2	52,5	<u>96,14</u>
M10	14,3	<0,05	<14,38			
M11	23,9	33,8	75,36	4	46,5	<u>74,80</u>

Nachweis von Glyphosat in Urinen, Organen und Fleisch von Milchkühen



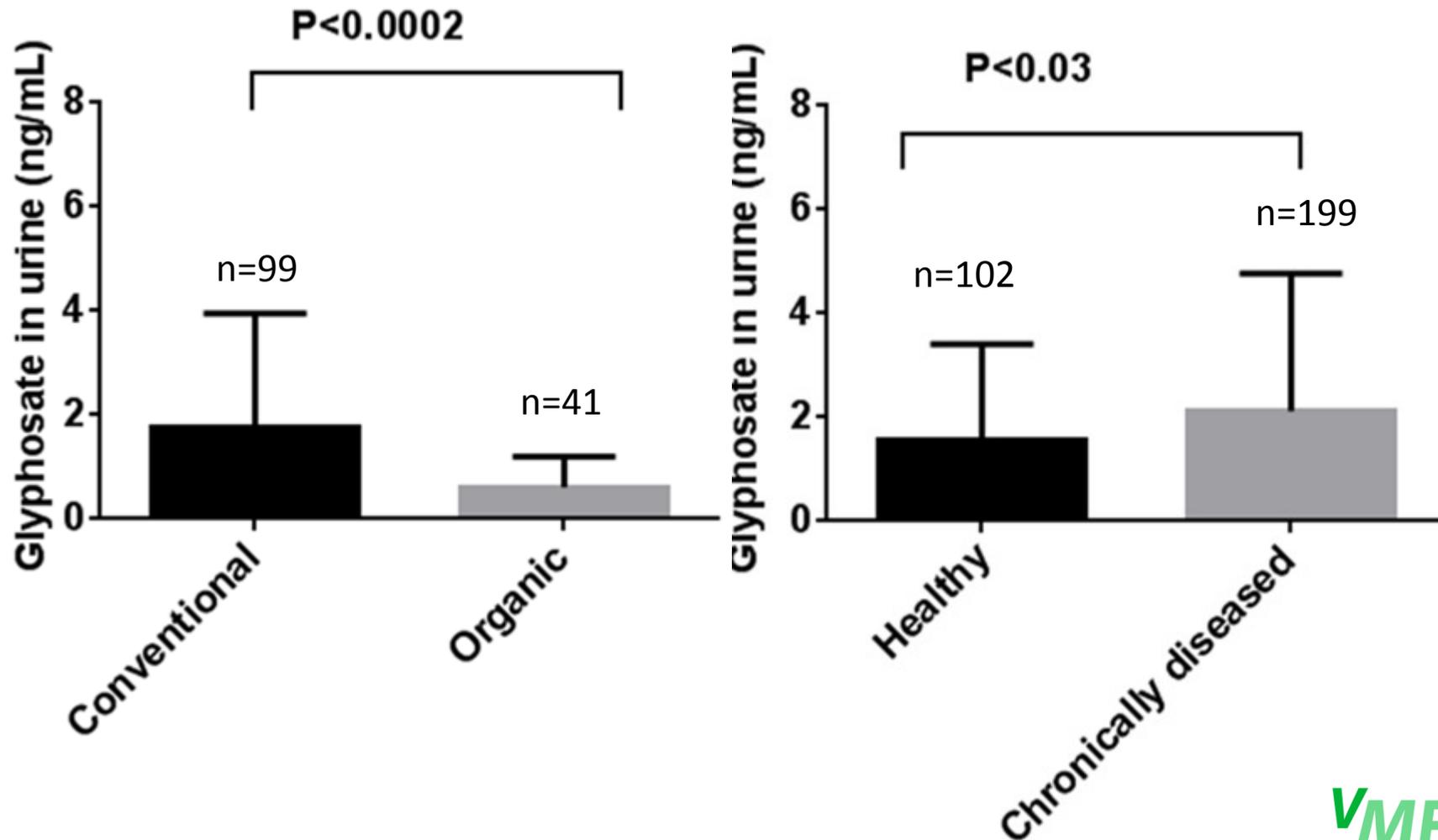
Krüger et al. 2014: Detection of Glyphosate Residues in Animals and Humans.
 J Environ Anal Toxicol 2014

Nachweis von Glyphosat im Urin von Hasen und Mastkaninchen



(Krüger et al. 2014: Detection of Glyphosate Residues in Animals and Humans. J Environ Anal Toxicol .)

Nachweis von Glyphosat im Urin von Menschen



Glyphosatgehalte in Organen und Muskulatur von Schlachtrindern und Konsummilch (Schledorn 2014)

Glyphosatkonzentration in ng/ml				
Rinderorgane	Mittelwert	n	Standardabweichung	Medianwert
Dünn-Dickdarm	28,01	32	16,55	23,29
Leber	14,88	41	18,57	9,46
Niere	14,19	26	28,25	4,01
Lunge	17,25	23	43,59	4,87
Muskulatur	16,31	6	7,17	16,29
Konsummilch				
ng/ml	8,91	57	12,83	3,26

Glyphosatgehalte in Getreide und Getreideprodukten (Schledorn 2013)

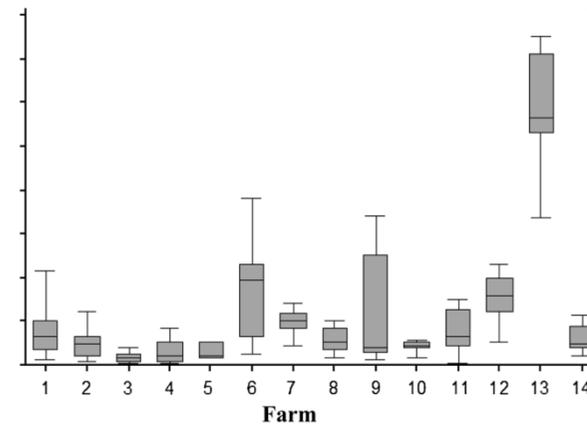
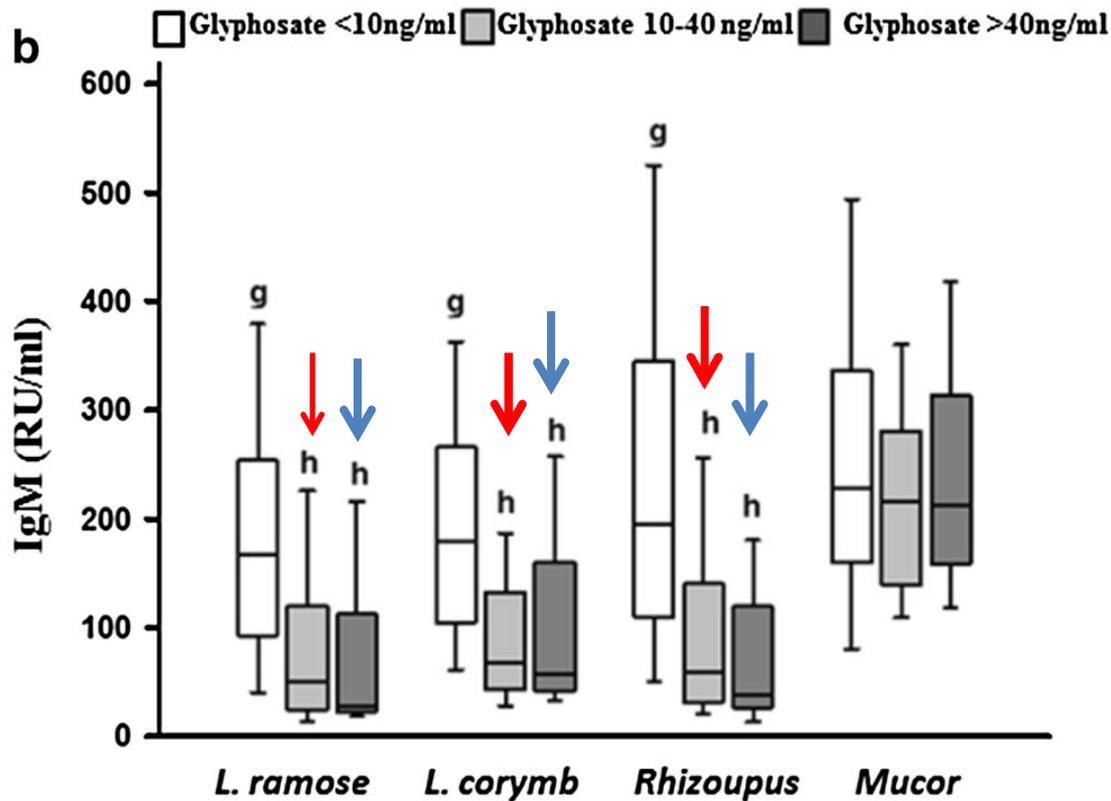
Produkt	n	Glyphosat ng/g±Stabw.
Weizenkörner	2	637,1±5,25
Weizenmehl	6	15,16±5,45
Weizenbrötchen	2	35,96±5,15
Roggenmehl	2	14,74±10,4
Roggenkleie	1	233,95
Roggenbrot	3	20,3±9,6
Malzpulver	1	78,02
Bio-Getreidekörner/Mehl	7	6,70±10,29

Weitere Glyphosat - Effekte

(Samsel und Seneff, 2013)

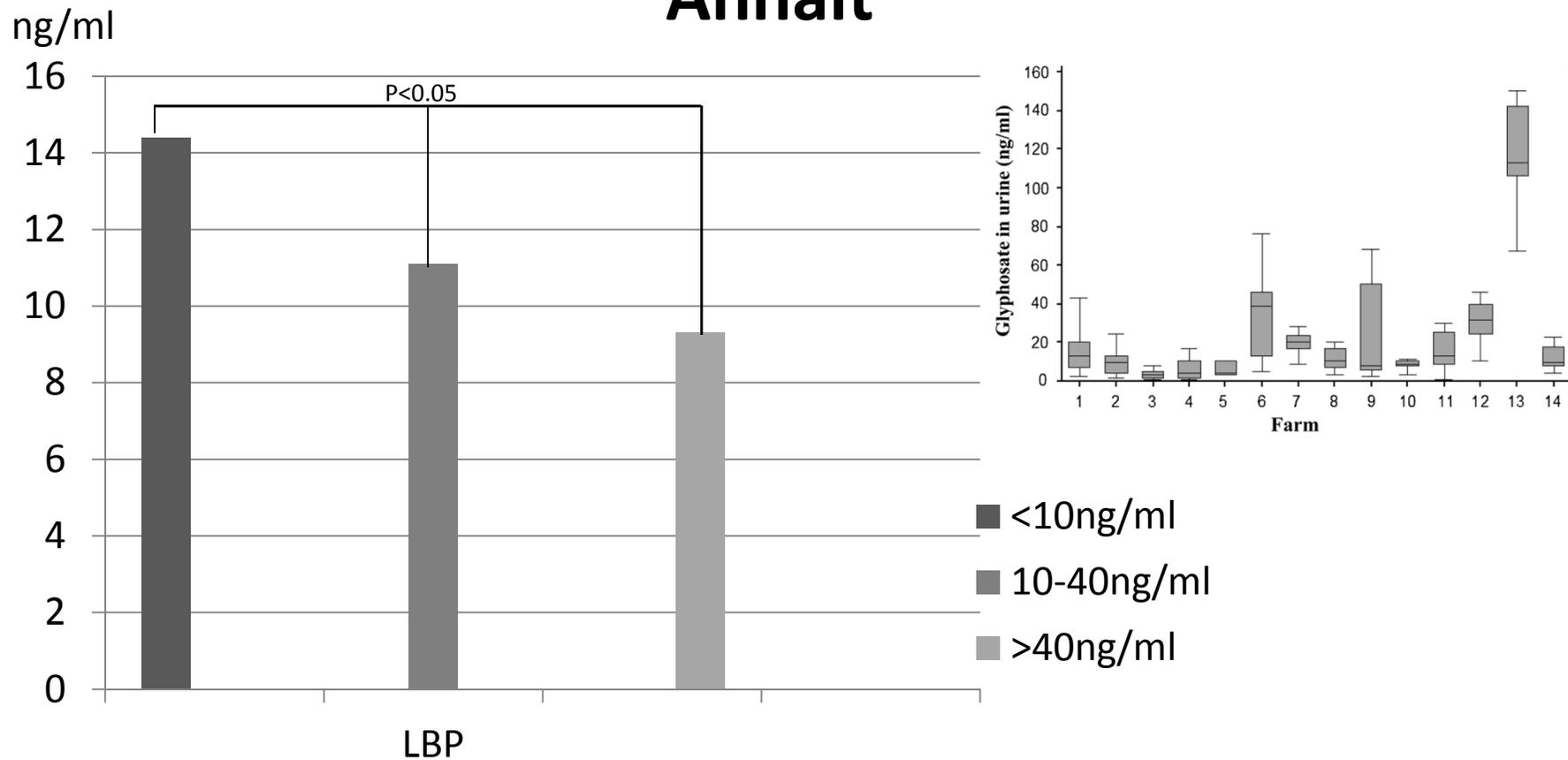
- **Hemmung der Cytochrom P450 (CYP)-Enzyme (Leber, Darmepithel)**
- **Reduktion der Detoxifizierung von Xenobiotica (Mykotoxine, Bakterientoxine, Organophosphate, etc.)**
- **Langsame Manifestierung von Entzündungen im gesamten Körper**
- **Oxidativer Stress**
- **Hormonzerstörer**
- **Hemmung der Biosynthese aromatischer Aminosäuren und verwandter Substanzen durch die MDT-Mikrobiota**
- **Intravaskuläre disseminierende Koagulation durch „Aussalzen “ von Blutproteinen**

Einfluss von Glyphosat auf IgM Antikörper gegen Schwärzepilze bei Milchkühen aus Sachsen-Anhalt



(Schrödl et al. 2014)

Einfluss von Glyphosat auf das Akut-Phase-Protein LBP bei Milchkühen aus Sachsen-Anhalt



Missgebildete Ferkel (DK)



Nachweis von Glyphosat in Organen und Muskeln von missgebildeten, lebend geborenen Ferkeln (DK)

	Minimum	Maximum	Mean \pm SD
Lung (N=38)	0.15	80	7.7 \pm 18
Liver (N=38)	0	29.25	2.1 \pm 2.2
Kidney (N=38)	0.1	38	3.2 \pm 1.8
Muscles (N=38)	4.4	6.4	4.9 \pm 1.8
Brain (N=38)	0.4	19.7	3.1 \pm 4.1
Intestin (N=12)	0.7	7.7	2.4 \pm 19
Heart (N=8)	0.4	80	12.9 \pm 29.8

(Krüger et al. 2014: Detection of Glyphosate in Malformed Piglets, J Environ Anal Toxicol 2014)

Zusammenfassung

- **Glyphosat ist in Ausscheidungen und Organen von Tieren und Menschen nachweisbar.**
- **Glyphosat steht in Beziehung zum chronischen Botulismus, beeinflusst das Immunsystem, den Leberstoffwechsel, den Spurenelementstoffwechsel, Fruchtbarkeit sowie das Immunsystem.**
- **Glyphosat kann in den Organen missgebildeter Ferkel nachgewiesen werden.**



Danke für die Aufmerksamkeit

- PD Dr. Schrödl
- Dr. Shehata
- DVM A. Gerlach
- Vet. H. Gerlach
- Vet. S. Krüger
- Vet. Müller
- Vet. Kotsch
- Vet. Ackermann
- Vet. Neuhaus
- Vet. Schledorn
- Vet. Rulff
- Dr. rer. nat. M. Gac

