

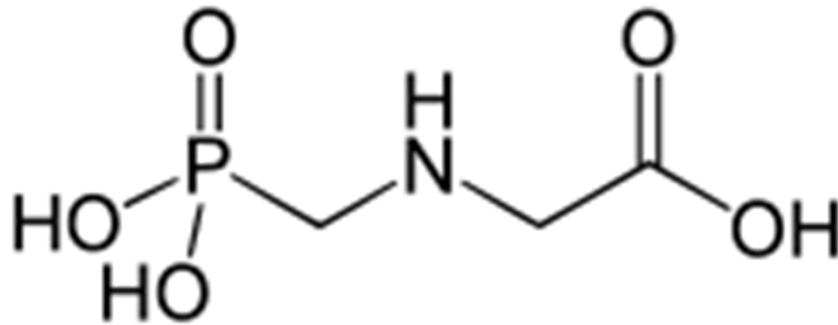
GLYPHOSAT: Wirkung des Totalherbizids auf Menschen und Tiere

**Monika Krüger, Jürgen Neuhaus, Arwad Shehata,
Wieland Schrödl**

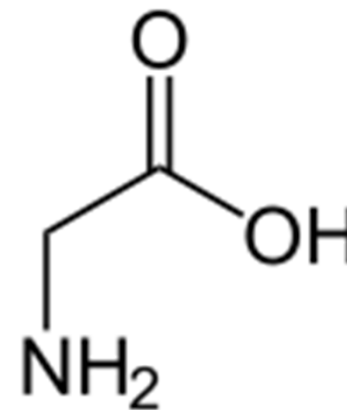
**Institut für Bakteriologie und Mykologie
Universität Leipzig**



Glyphosat



N-(Phosphonomethyl)-glycin



Glycin

Arthur Schopenhauer

**Jede Wahrheit durchläuft drei
Phasen:**

In der ersten wird sie verlacht

In der zweiten wird sie wild bekämpft

**In der dritten wird sie als Selbstver-
ständlichkeit akzeptiert**



Inhalt

- **Einleitung**
- **Wirkung auf Tiere, Menschen, Bakterien, Pilze**
- **Nachweis von Glyphosat Proben von Menschen und Tieren**
- **Erkrankungen durch Glyphosat ?**
- **Was nun?**



Glyphosat

- **Def.** Glyphosat ist ein systemisches und nicht-selectives Herbizid, dass sowohl in der Landwirtschaft als auch in nichtlandwirtschaftlichen Gebieten weltweit verwendet wird. (WHO, 1994)

INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA 159



Glyphosatabbau in Umwelt

ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA 159, 1994

- Hauptmetabolit = AMPA (toxisch)
- Hydrolyse: 6,3% nach 32d bei pH 5, 7, 9 und 5°C sowie 35°C (Monsanto, 1987)
- Photodegradation: <1%
- Bakterieller Abbau, Biodegradation: aerob>anaerob

**Pseudomonas spp., Laktosespalter
nutzen G als P-Quelle**



Glyphosat –Aufnahme bei Säugetieren

- **20-30 % nach oraler Aufnahme im oberen Teil des Magen-Darm-Trakts absorbiert**
- **Nach 5-6h Maximalwert im Blut**
- **Verteilung im extravasalen Gewebe**
- **Eliminationshalbwertszeit 14,4 h**

(Brewster et al. 1991)

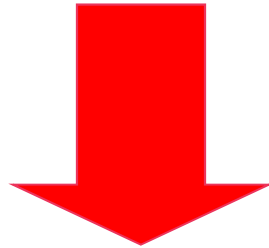
- **Akkumulation in Geweben**

(Paganelli et al. 2010)



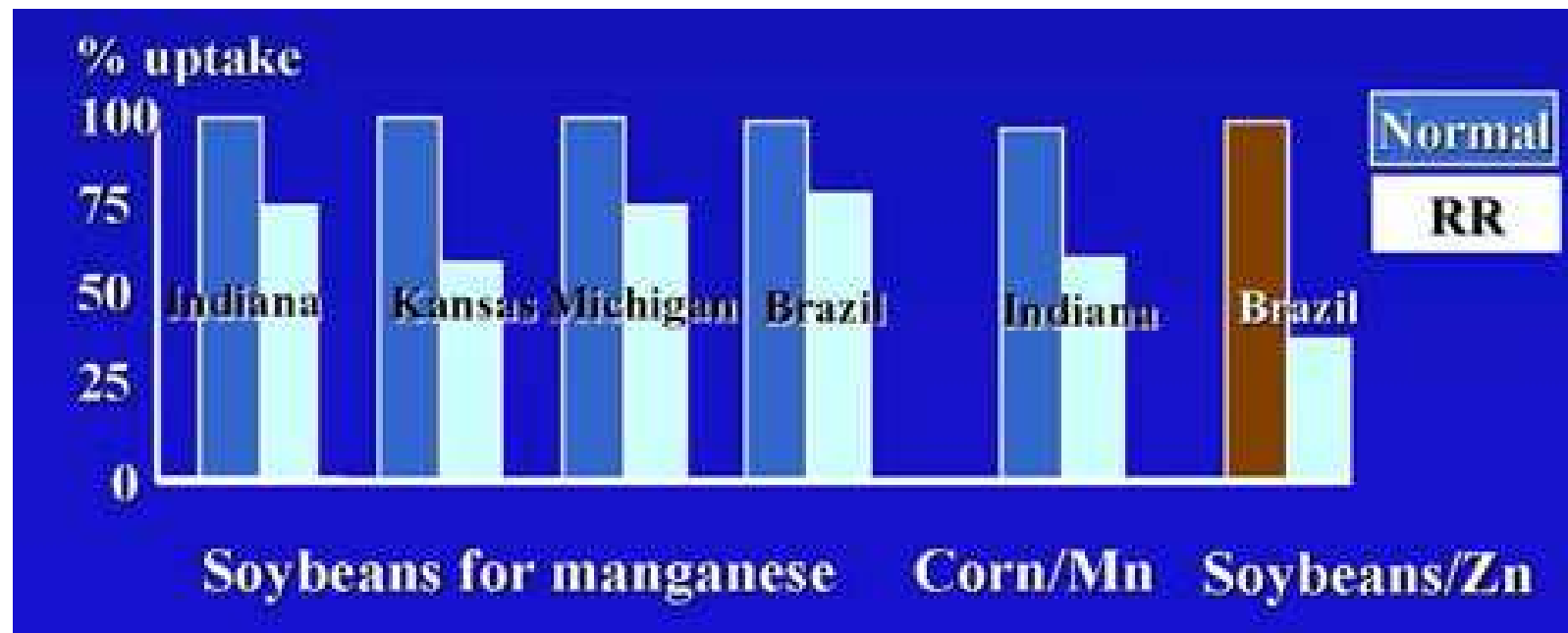
Glyphosatwirkung

Starker Chelator, jedes Kation wird chelatiert
Mg, Ca, K, Zn, Co, Mn usw. (bildet Komplexe mit Kationen)



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

Mangan –und Zinkaufnahme von RR-Soja und RR-Mais in USA



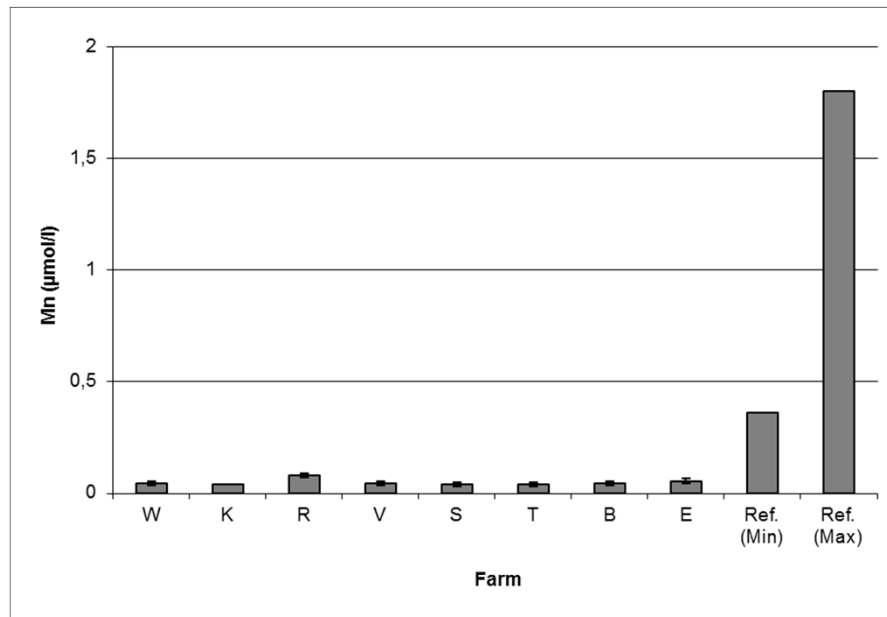
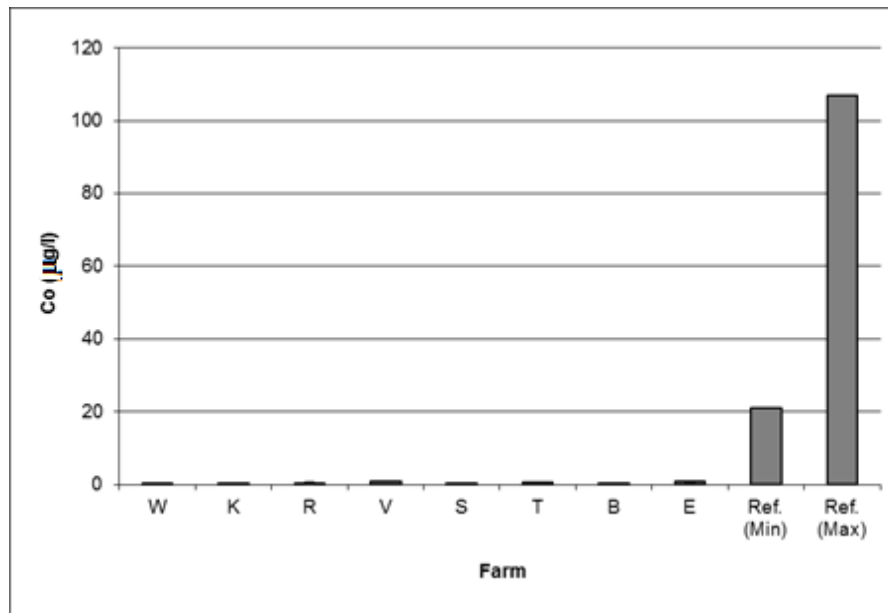
Spurenelementmangel im Blutserum von Kühen mit Glyphosat im Urin

Parameter	Trockenst.	Kühe	Millionäre	Färsen	Kalbinnen	Referenz	Einheit
Cu	94,9	67,5	83,1	64,7	76,8	102 - 203	µg/dl
Mn	0,04	0,03	0,05	0,04	0,04	0,36-1,8	µmol/l
Se	36,6	27,6	34,9	23,3	27,1	70 - 100	µg/l
Zn	76,1	88,4	77,2	91,7	129,5	70-130	µg/dl
Co	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	21,2 - 107,2	µg/l



* Pool 3 Tiere

Nachweis von Co und Mn im Blutserum von Kühen (DK 2012)





Kuh des Betriebes Ku mit Hautdefekten (Zn-Mangel)

Fürll et al. 2004, Sekundärer Manganmangel als Bestandsproblem bei Milchkühen (Mn-Mangel)

12/127

Sekundärer Manganmangel als Bestandsproblem bei Rindern
M. Fürll, T. Sattler, M. Anke

WIEDERKÄUER

Fallbericht

Anamnese

In einem bayerischen Fleckviehbestand (Betrieb A) mit sehr guter Milchleistung (ca. 9000 kg FCM/Jahr, 60 Rinder, 35 melkende Kühe, 40 Abkalbungen/Jahr, ganzjährige Stall-Anbinde-Haltung, Embryotransfer) häuften sich in den letzten zwei Jahren direkte Kuhverluste, ohne dass das klinische Bild sowie wiederholte Sektionen konkrete Ursachen ergaben. Die Kühe zeigten laut Angaben des Besitzers eine verminderte Futteraufnahme, Abmagerung, aufgezoogene Bauchdecken und Lahmheiten, kamen zum Festliegen und mussten schließlich geschlachtet oder

euthanasiert werden. Die Erkrankungen traten besonders nach den Abkalbungen auf. Die Futtermittel bestand aus Mais- und Grassilage, Stroh, Heu ad libitum, Kraftfutter, Zuckerrüben, Futterkalk, Biertreber und Schrot und war nach den Bedarfsnormen der Gesellschaft für Ernährung (2001) ausbalanciert. In den letzten zwei Jahren waren 60 der 80 geborenen Kälbern männlich, d. h., das Geschlechterverhältnis war mit 75% zugunsten der Bullenkälber verschoben. Weiterhin wurde besonders bei den Bullenkälbern über vermehrt lebensschwach mit »Sehnenverkürzungen und verkrümmten Beinen« geborene Tiere berichtet, die zum Teil erst nach ca. vier Wochen voll steh- und bewegungsfähig wurden.

Neben diesem Betrieb A bewirtschaftete der Tierhalter einen zweiten, ca. 25 km entfernten kleineren Betrieb B mit acht bis zehn Kühen, in dem keine klinischen Störungen wie in Betrieb A auftraten.

Untersuchung und Behandlung einer erkrankten, hospitalisierten Kuh

In die Medizinische Tierklinik der Universität Leipzig wurde eine achtjährige Fleckviehkühe, die vier Wochen vorher abgekalbt hatte und den oben genannten anamnestischen Angaben entsprach, zur Diagnostik eingewiesen. Die Kuh konnte nach dem Transport beim Abladen nur sehr schlecht laufen (Stützbeinlahmheit) und ließ sich nach dem Hinlegen in der Box zunächst einen Tag nicht zum Aufstehen bewegen.

Klinische und labordiagnostische Untersuchung

Der Ernährungszustand war mit ca. 650 kg mäßig, der Pflegezustand gut. Körpertemperatur, Puls- und Atemfrequenz bewegten sich im oberen physiologischen Bereich. Das Haarkleid war struppig. Die stark dehydrierte, peripher kühle Haut wies zahlreiche großflächige und tief greifende Dekubitusstellen auf, besonders an den Hüften sowie den Sprung- und Karpalgelenken (Abb. 1). Die apathische bis somnolente Kuh nahm nur wenig Futter auf. Pansenbewegungen und Kotabsatz waren physiologisch.

An den Gliedmaßen fielen die Umfangsvermehrungen der Karpal- und Tarsalgelenke sowie besonders der Fesseln (Abb. 1, 2) auf. Sie waren palpativisch derb (ließen Knochenzubildungen vermuten), kaum schmerzhaft, nicht vermehrt warm und nicht gerötet. Die passive Bewegung der Gliedmaßen sowie die Prüfung der Schmerzempfindung zeigten sich ohne besonderen Befund. Die gut gepflegten Klauen ließen keine Entzündungserscheinungen erkennen. Eine weitere klinische Untersuchung konnte erst am nächsten Tag nach intensivmedizinischer Behandlung und Aufheben der Kuh per Flaschenzug durchgeführt werden. Im Stand entlastete das Tier die Gliedmaßen wechselweise. Die Vorderbeine waren leicht vorbiegig und durchtrittig (Abb. 2). Es zeigte sich eine Asymmetrie der Nachhand. Die rektale Untersuchung verlief ohne besonderen Befund.

Die labordiagnostischen Untersuchungen ergaben im Blutbild eine Neutrophilie und im Blutserum eine gesteigerte AST-



Abb. 1 Fleckviehkühe mit umfangreichen Dekubitusstellen und Gelenkauffreibungen



Abb. 2 Fleckviehkühe mit Fehlstellung der Vordergliedmaßen



Fehlstellung der Vorderbeine, Betrieb Ku



Glyphosat-Quellen

- **Futterimporte - GVO-Soja, GVO- Raps, GVO-Mais**
- **Getreide und Stroh nach Vorernte-Sikkation**
- **Kontaminiertes Brunnenwasser**



VERORDNUNG Nr. 441/2012 DER EU- KOMMISSION

Rückstandshöchstgehalte Glyphosat in Futtermitteln

24.05.2012

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

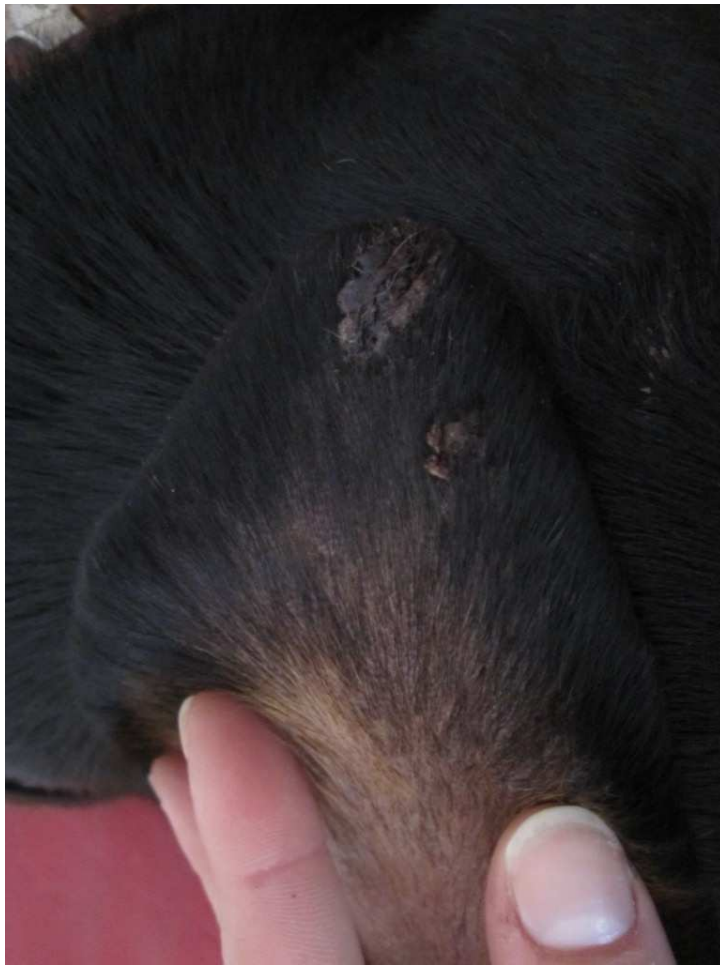
Beispiele



Glyphosatgehalte in Futtermitteln

Futtermittel Nutztiere	Glyphosatgehalt mg/kg
Rindermischpellets Mö	0,971
Rindermischpellets Da	0,765
Rindermischpellets Po	0,507
Rübbenschnitzel	0,002
Wildpellets	0,506
Weizen geschält	0,131
Garlix Leckmasse	2,6
Eicheln	0,309
Mais	0,035
Rindermischpellets Fakultät	0,131

Ohr-Erosionen Hund



Ohr-Erosionen Rind



EU-Marktzulassung von RR-Soja

- **1996 Zulassung der RR-Sojabohne (Monsanto) für Import und Verarbeitung zu Lebens- und Futtermitteln in der EU (ohne Kennzeichnungspflicht)**
- **2004 erst Kennzeichnung der Importe als gvo**

RR= Roundup Ready (Monsanto)



Glyphosat-resistente Bakterien und Pilze



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-



EPSPS-Klassen bei Bakterien

- **Klasse I – EPSPS: empfindlich für Glyphosat in mikromolarer Konzentration**
- **Klasse II – EPSPS: noch in Anwesenheit von Glyphosat enzymatisch aktiv**
- **Klasse I und Klasse II 30% Aminosäurehomologie**



EP-Patent 2 327 785 A2:

EPSP-Synthase Domänen, die bei Bakterien für Glyphosat-Resistenz kodieren (2011)

- Glyphosat hemmt aromatische Aminosäure-Biosynthese
- **Tötet nicht nur Pflanzen**, sondern ist auch **toxisch für Bakterienzellen**
- **Es hemmt viele** bakterielle EPSP-Synthasen, bestimmte bakterielle EPSP- Synthasen haben **hohe Toleranz für Glyphosat**



Bakterien mit hoher Glyphosattoleranz (EP 2 327 785 A2)

- *Enterobacterium* spp.
- *C. perfringens*
- *C. acetobutylicum*
- *Fusobacterium nucleatum*
- *Pseudomonas vesicularis*
- *Escherichia coli*
- *Salmonella Typhimurium*
- *Bacillus subtilis*
- *C. tetani*
- *Ochrobacter/Brucella*



Glyphosatwirkung auf Fusarien

3d Wachstum auf
Sabouraudagar

ohne GP

0,1mg/ml

1mg/ml

10mg/ml

F. poae

F. graminearum

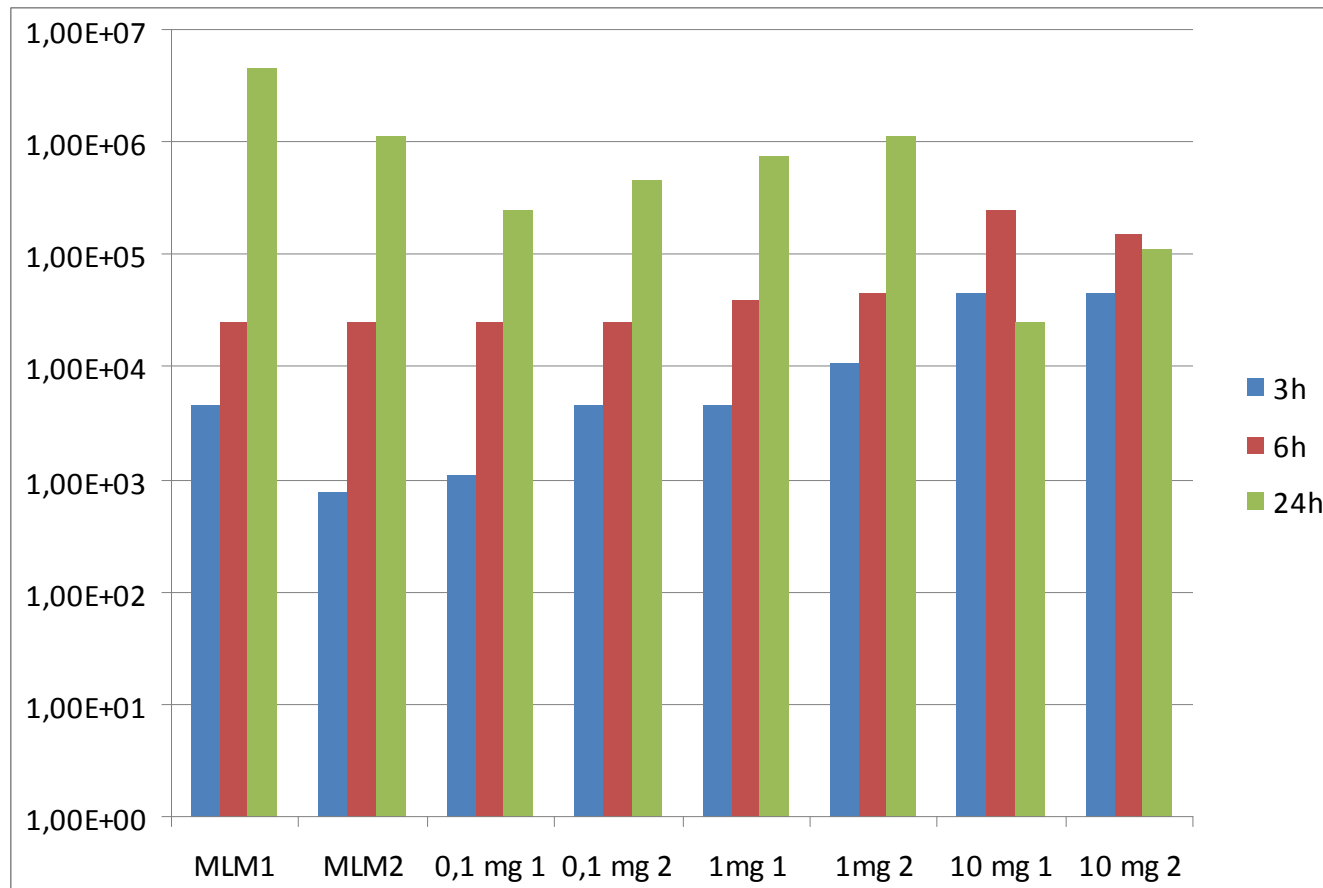
F. proliferatum

F. verticillioides

F. sporotrichioides



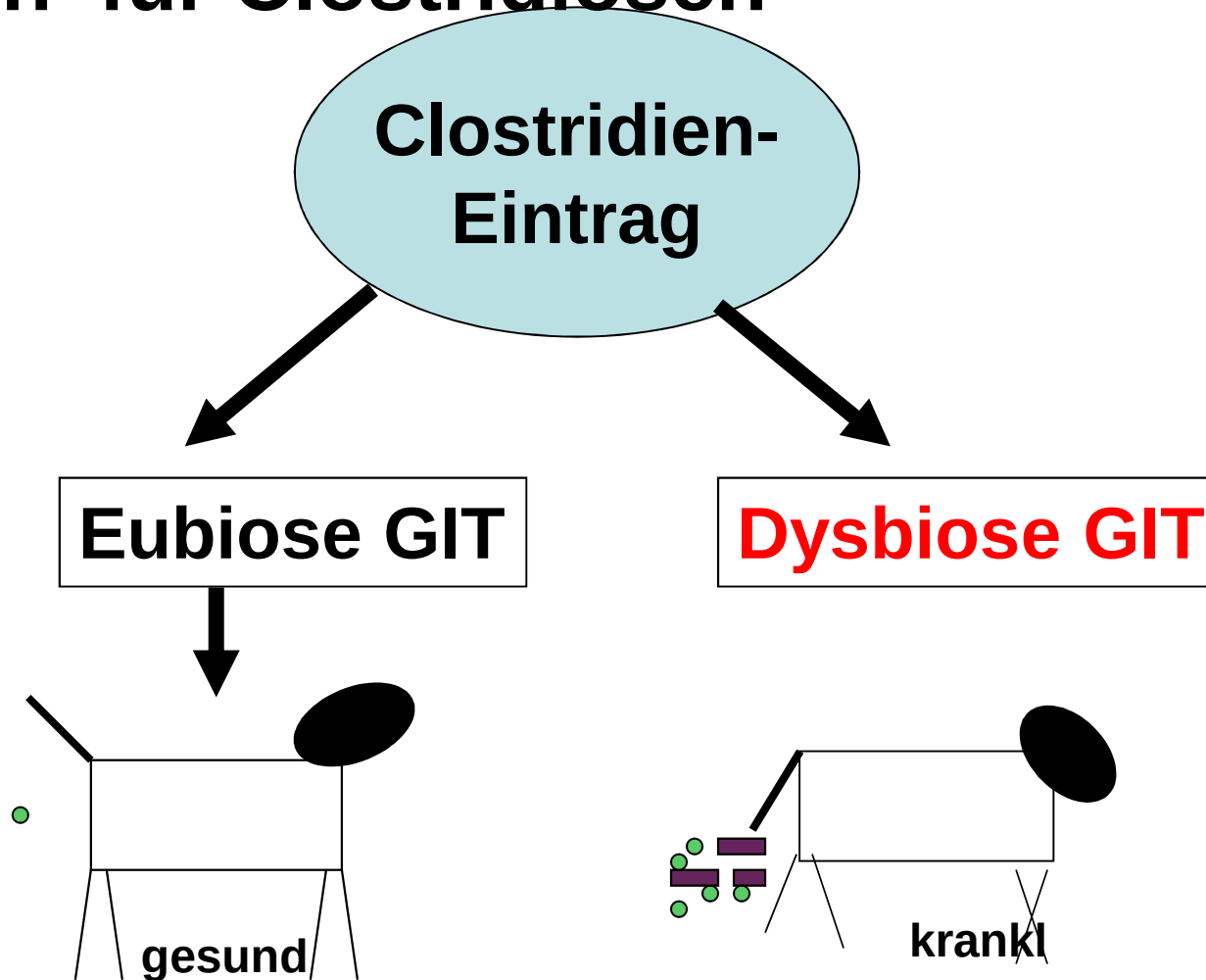
Glyphosatwirkung auf *C. perfringens*



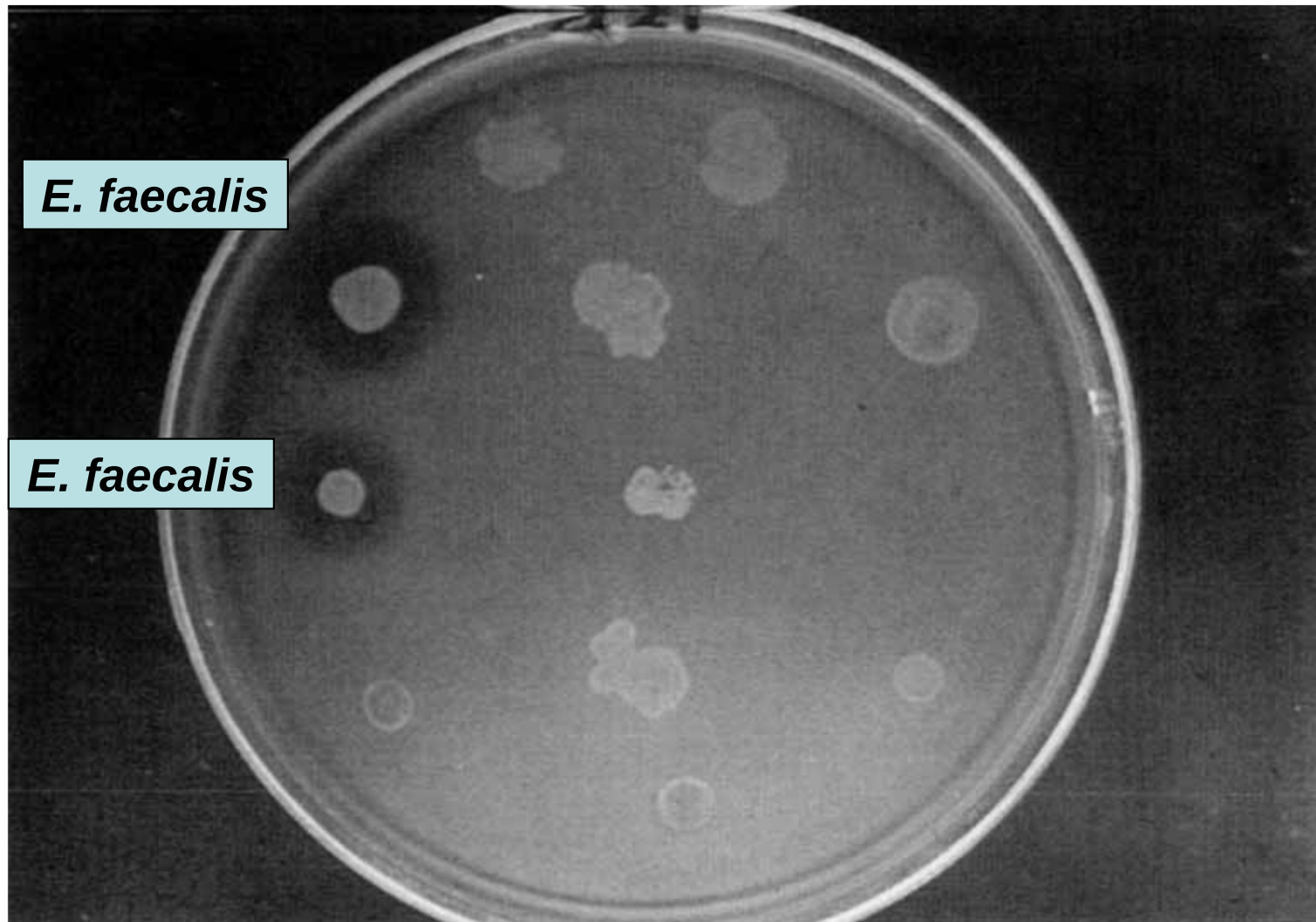
Wirkung von Glyphosat im MDT von Rindern?



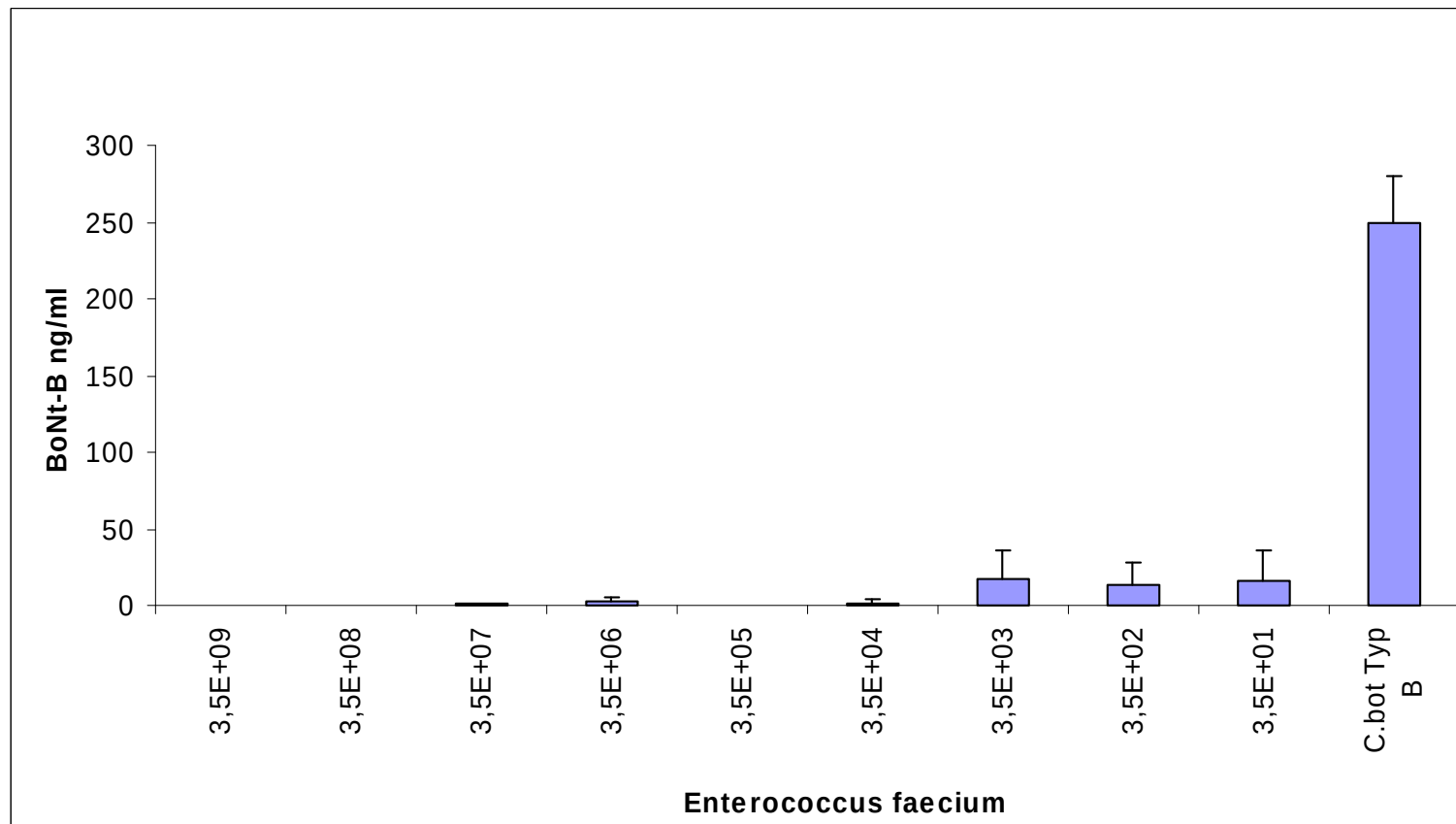
Dysbiosen sind prädisponierende Faktoren für Clostridiosen



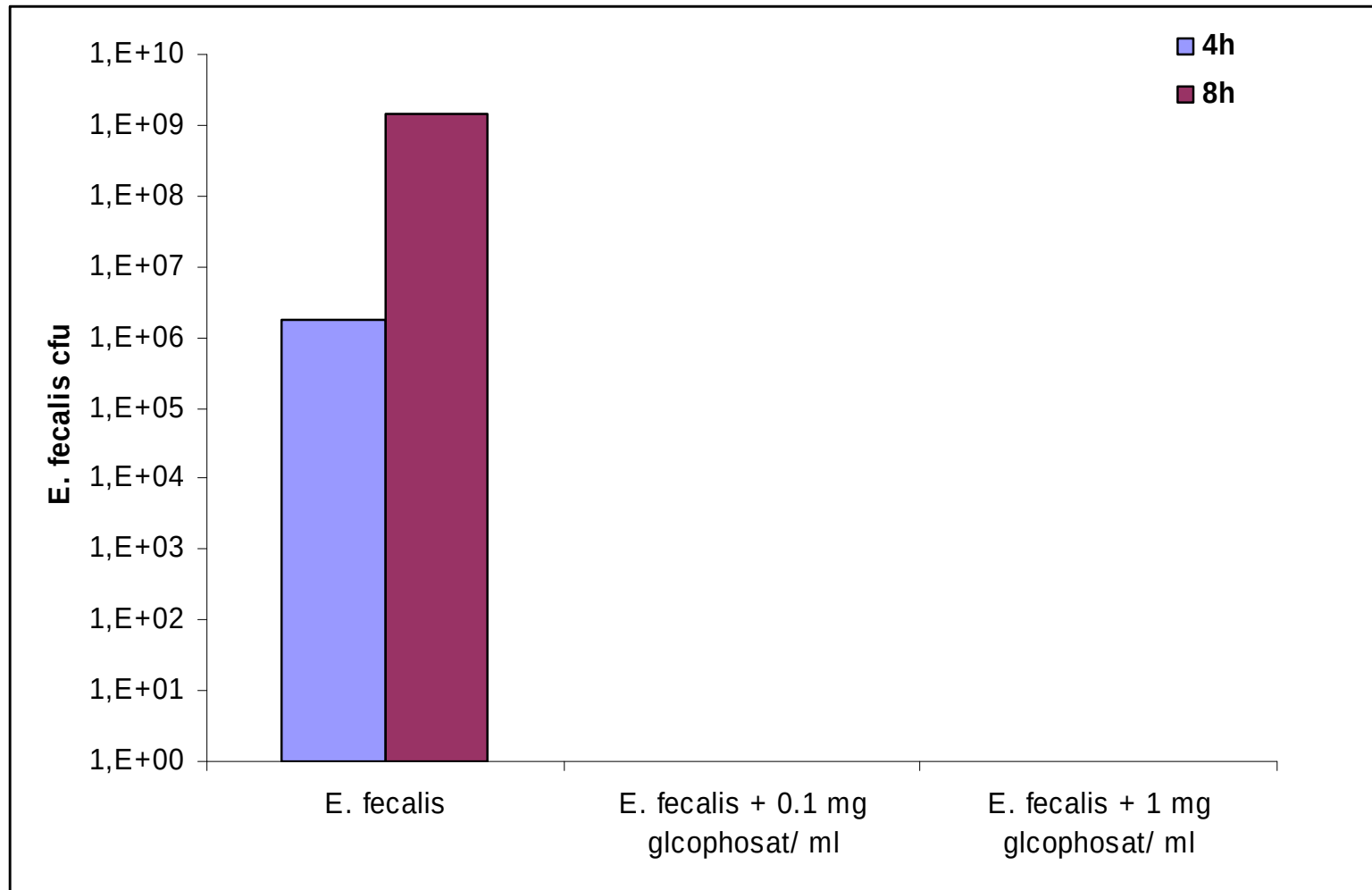
Inhibition of *C. botulinum* by commensale bacteria



Einfluss verschiedener *E. faecium*- Konzentrationen auf BoNT B Expression



Einfluss von Glyphosat auf das Wachstum von *E. faecalis*



Glyphosat hemmt Enterokokken, die Antagonisten von *C. botulinum*

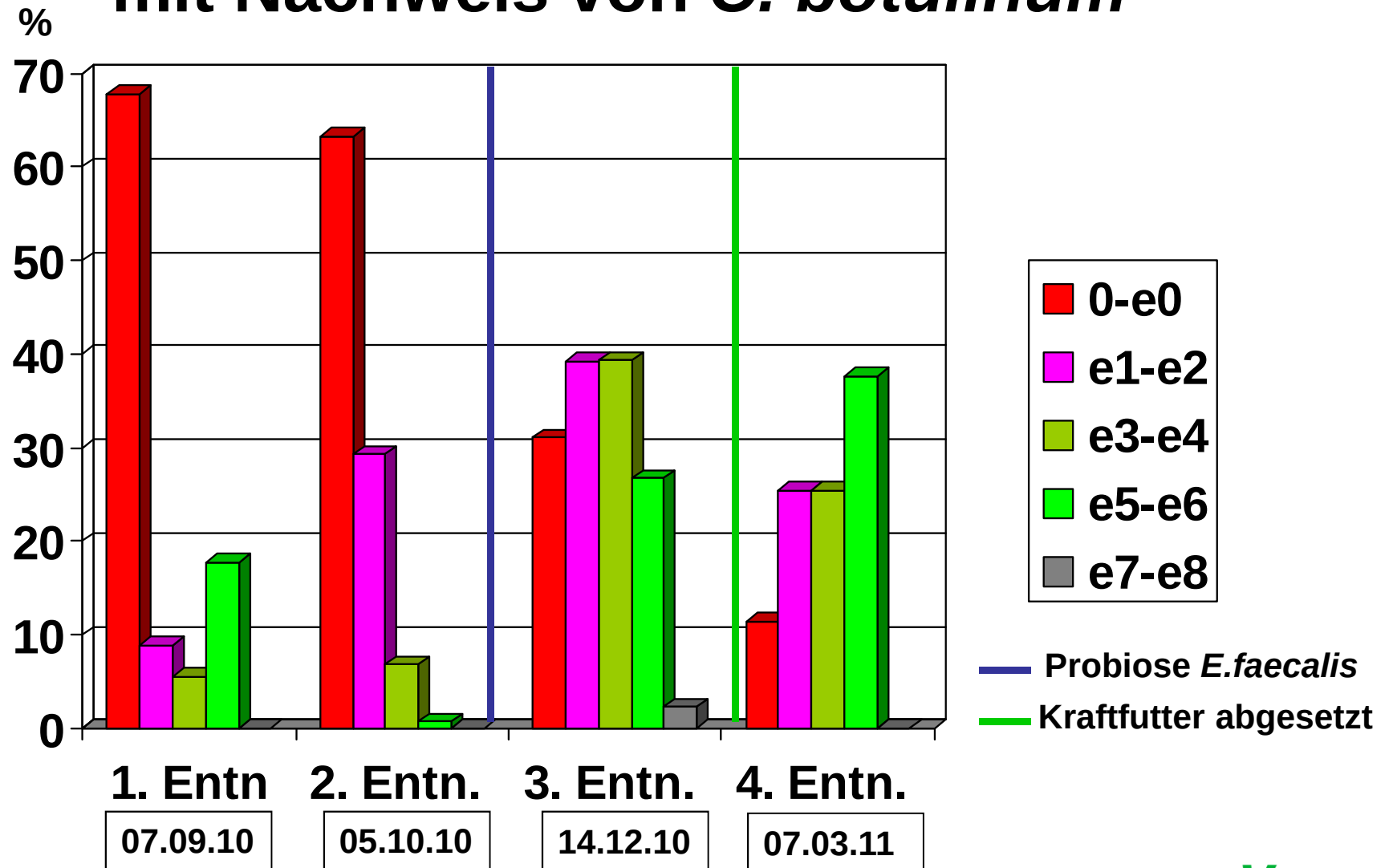
Herbicide concentration (mg/ml)	Glyphosate			Herbicide formulation		
	<i>C. botulinum</i> type B (cfu/ml) (mean ± SD)	BoNT (ng/ml) ⁴	<i>E. faecalis</i> (cfu/ml) (mean ± SD) ⁵	<i>C. botulinum</i> type B (cfu/ml) (mean ± SD)	BoNT (ng/ml)	<i>E. faecalis</i> (cfu/ml) (mean ± SD)
0	6,9 ± 0,34	300±47	8,2± 0,87	6,9 ± 0,34	270±120	8,2± 0,87
0,1	5,3± 0,78	312±20	0	5,1± 0,78	337±50	0
1	5,4 ± 0,45	319±60	0	3,3 ± 0,80	0	0
10	3,2 ± 0,43	0	0	3,0 ± 0,65	0	0

Monika Krüger, Awad Shehata; Wieland Schrödl, Arne Rodloff

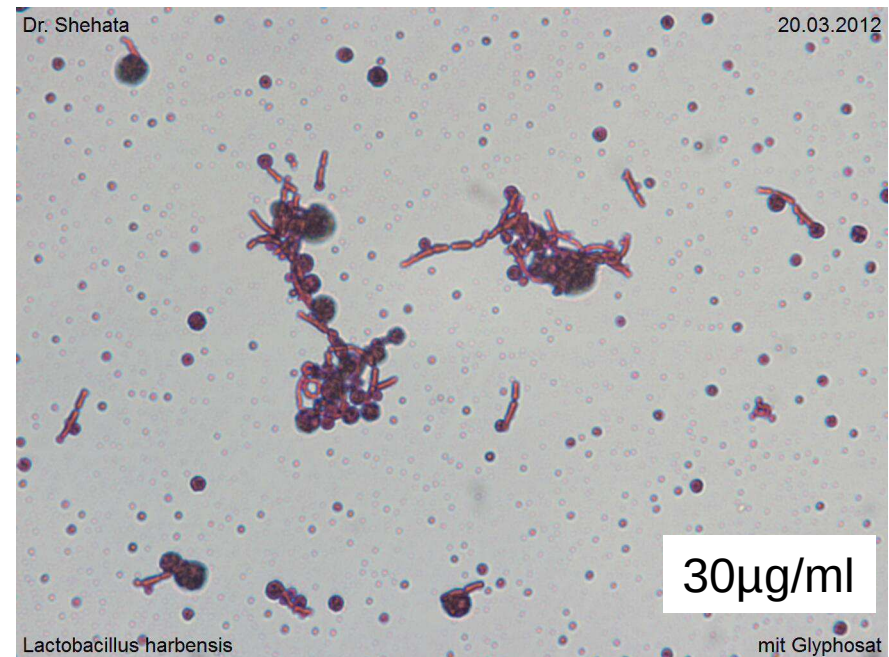
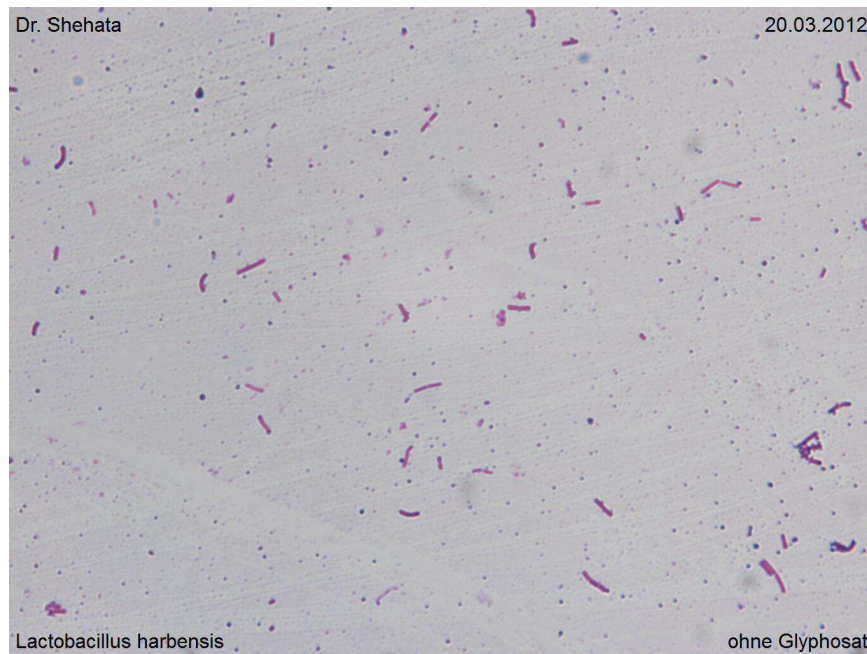
Glyphosate suppresses the antagonistic effect of Enterococcus spp. on Clostridium botulinum

Anaerobe, 2013.

Enterokokken-Gehalt im Kot von Kühen mit Nachweis von *C. botulinum*

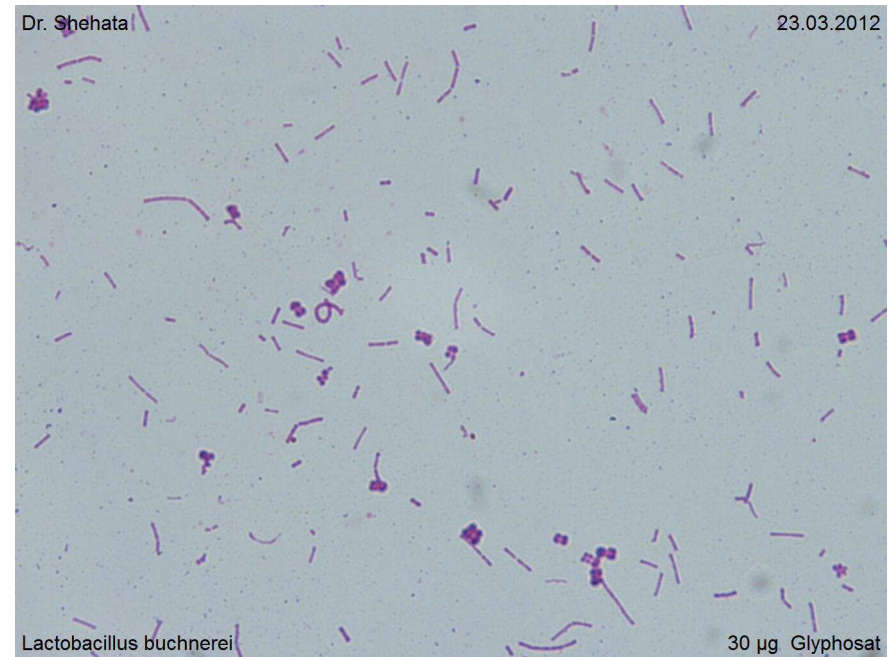
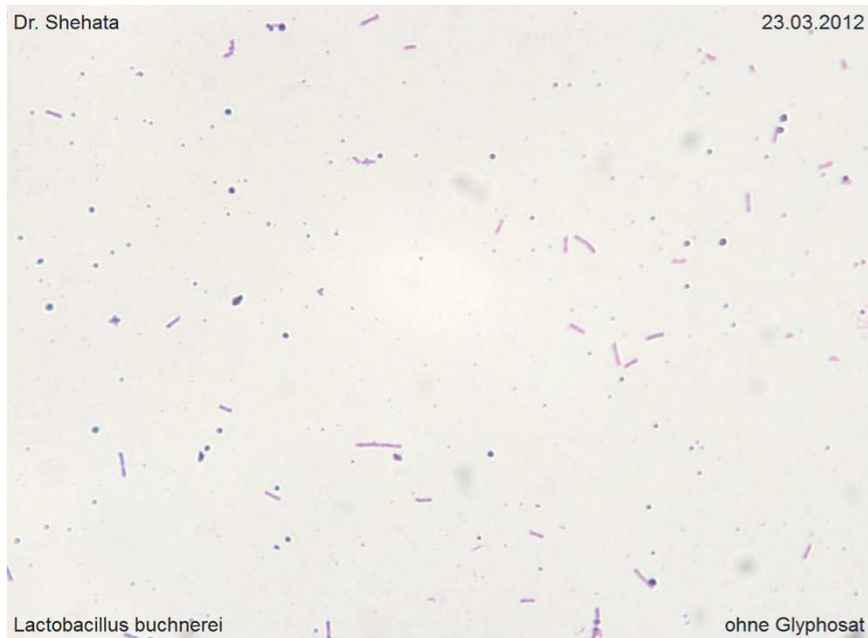


Wirkung von Glyphosat auf *Lactobacillus harbinensis*



Awad A. Shehata • Wieland Schrödl • Alaa. A. Aldin • Hafez M. Hafez • Monika Krüger (2012):
The Effect of Glyphosate on Potential Pathogens and Beneficia Members of Poultry Microbiota
In Vitro. Curr Microbiol DOI 10.1007/s00284-012-0277-2.

Einfluss von Glyphosat auf *L. buchneri*



Nachweis von Glyphosat in Proben von Menschen und Tieren



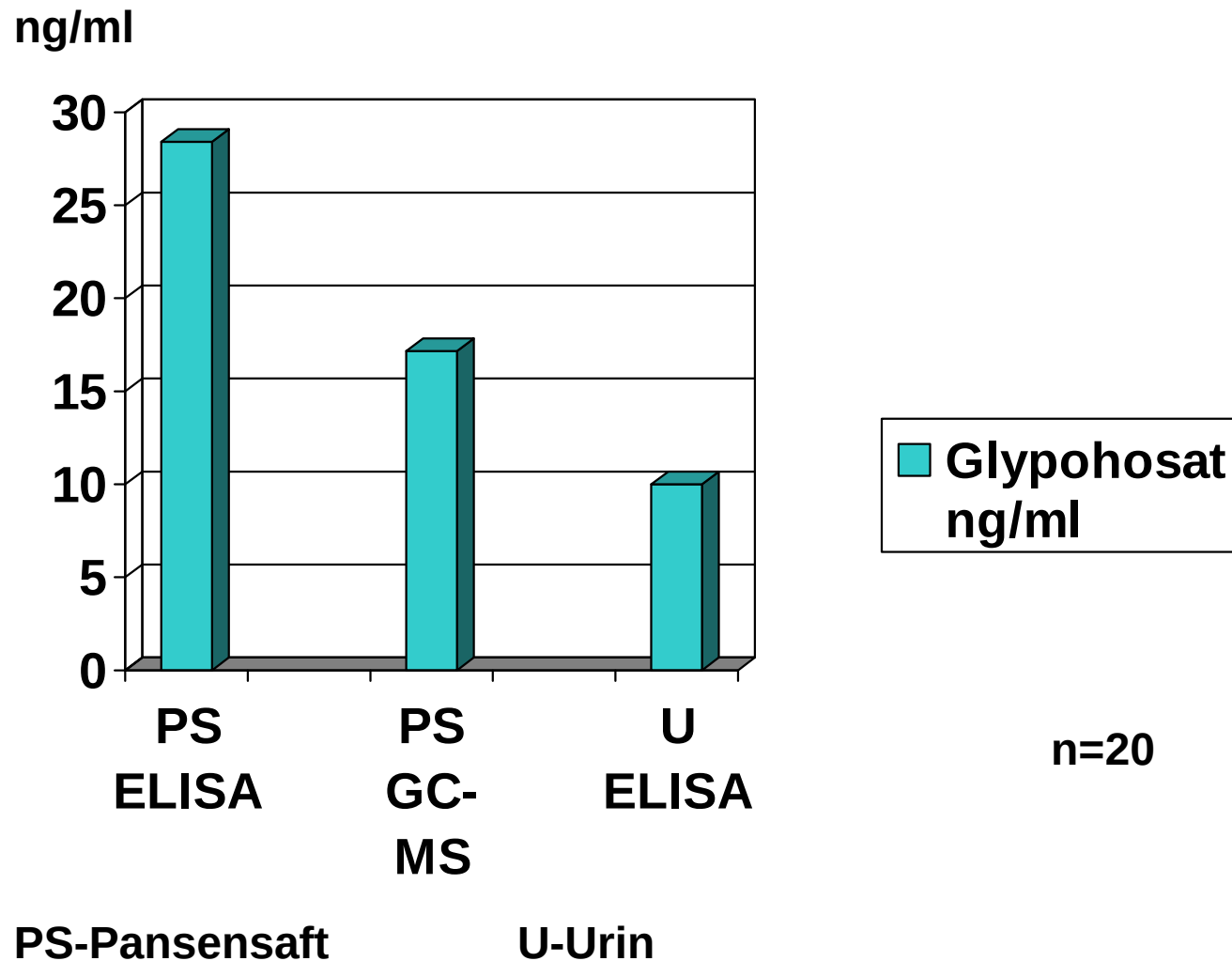
Validierung des Glyphosat **ELISA** mit **LC-MS-MS**

Urine	n	r (ELISA : LC-MS-MS)
Mensch	14	0,87
Rind	21	0,963

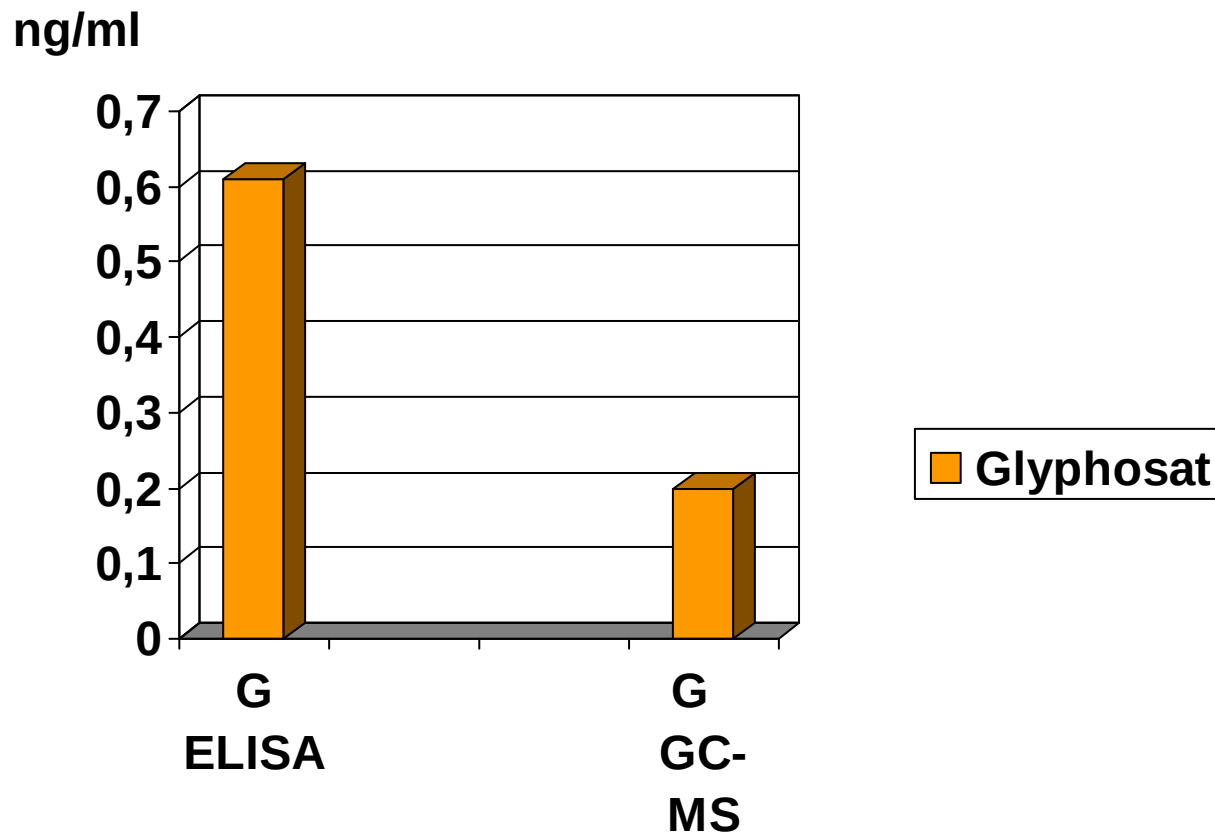
LC-MS-MS=liquid chromatography with **tandem mass spectrometric detection methods**



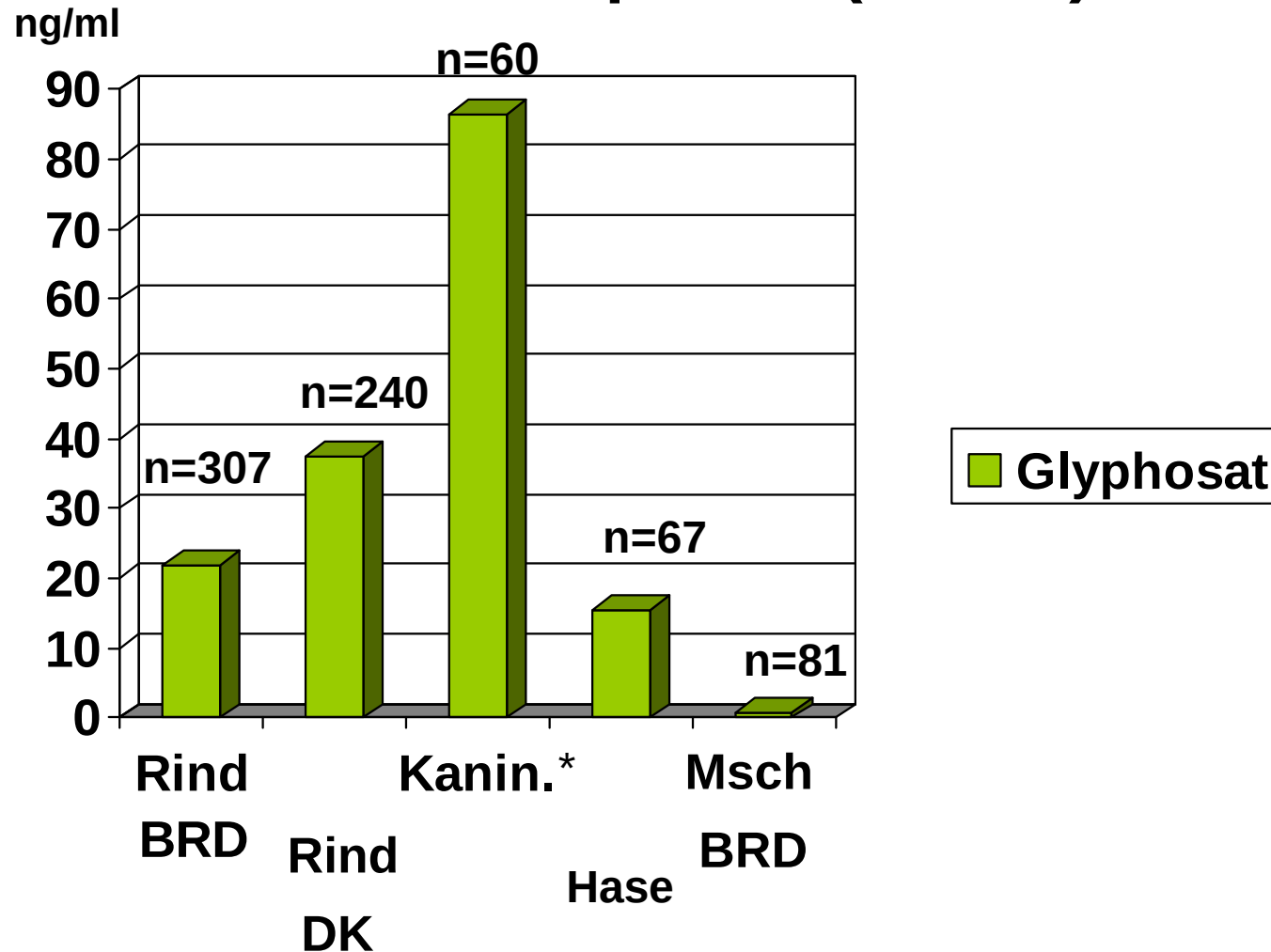
Nachweis von Glyphosat in Pansensaft und Urin von Kühen (n=20) Methodenvergleich



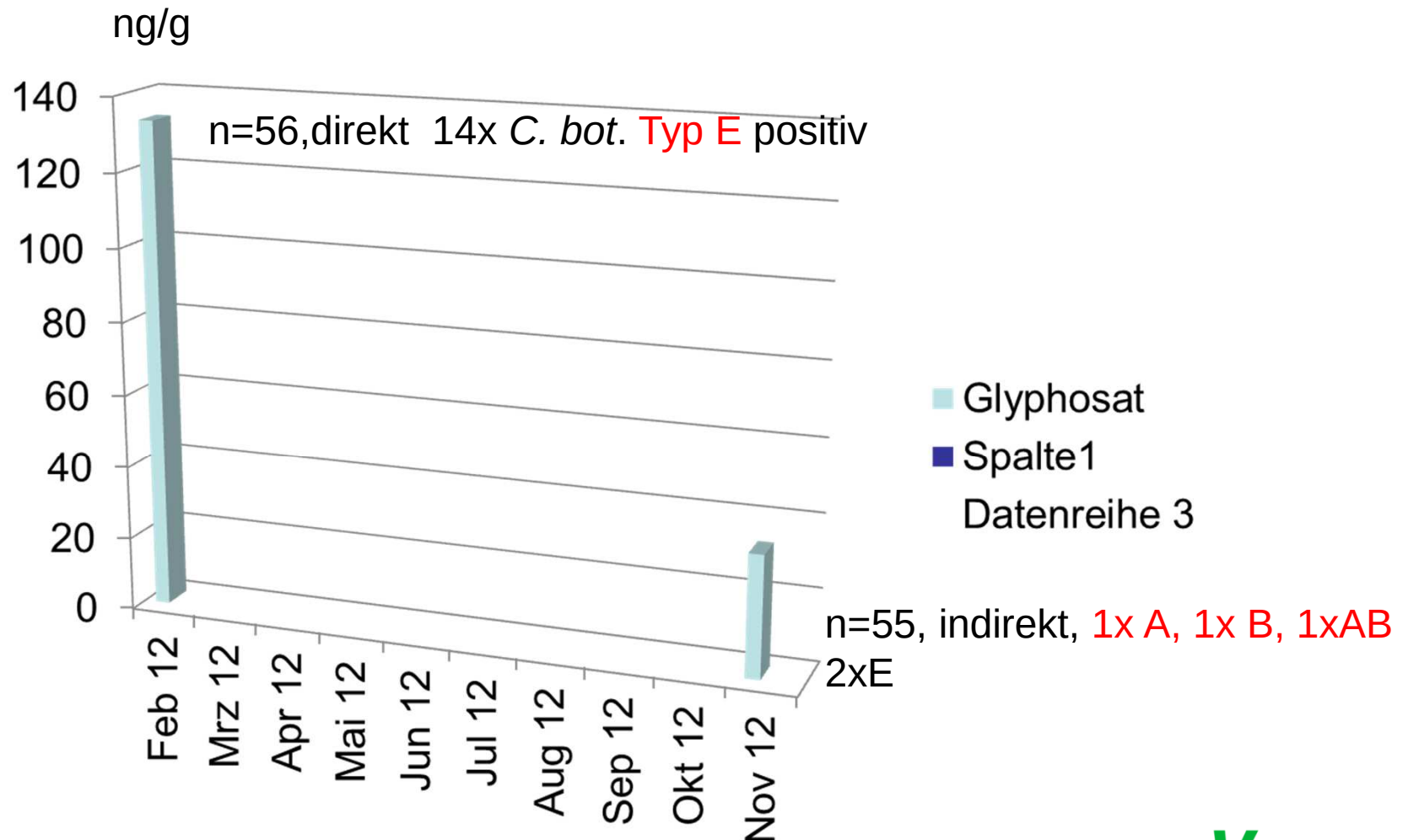
Nachweis von Glyphosat in Humanurinen (n=51) (Bioprodukte-Esser)



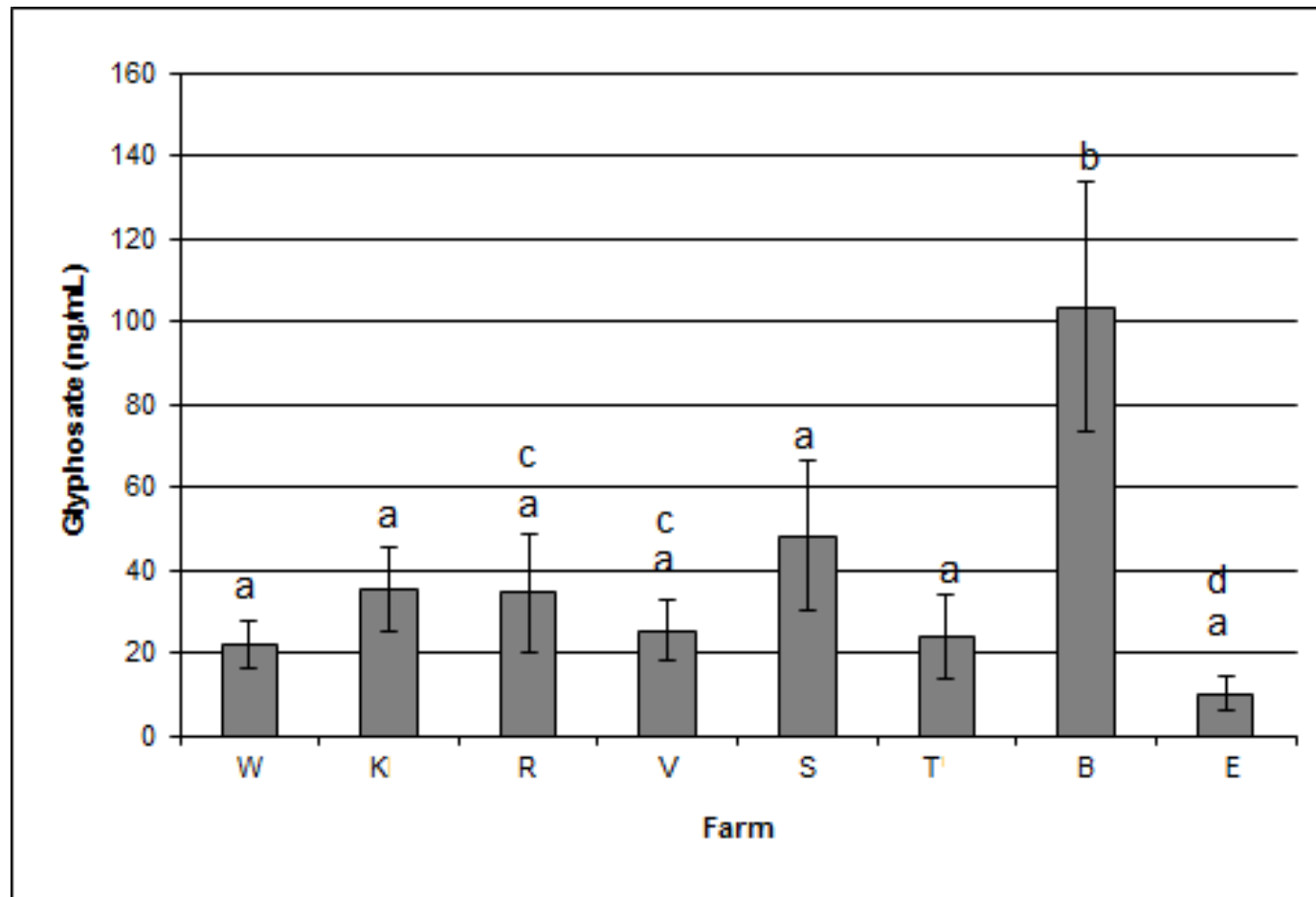
Vergleich Glyphosatgehalte in Urinproben verschiedener Spezies (ELISA)



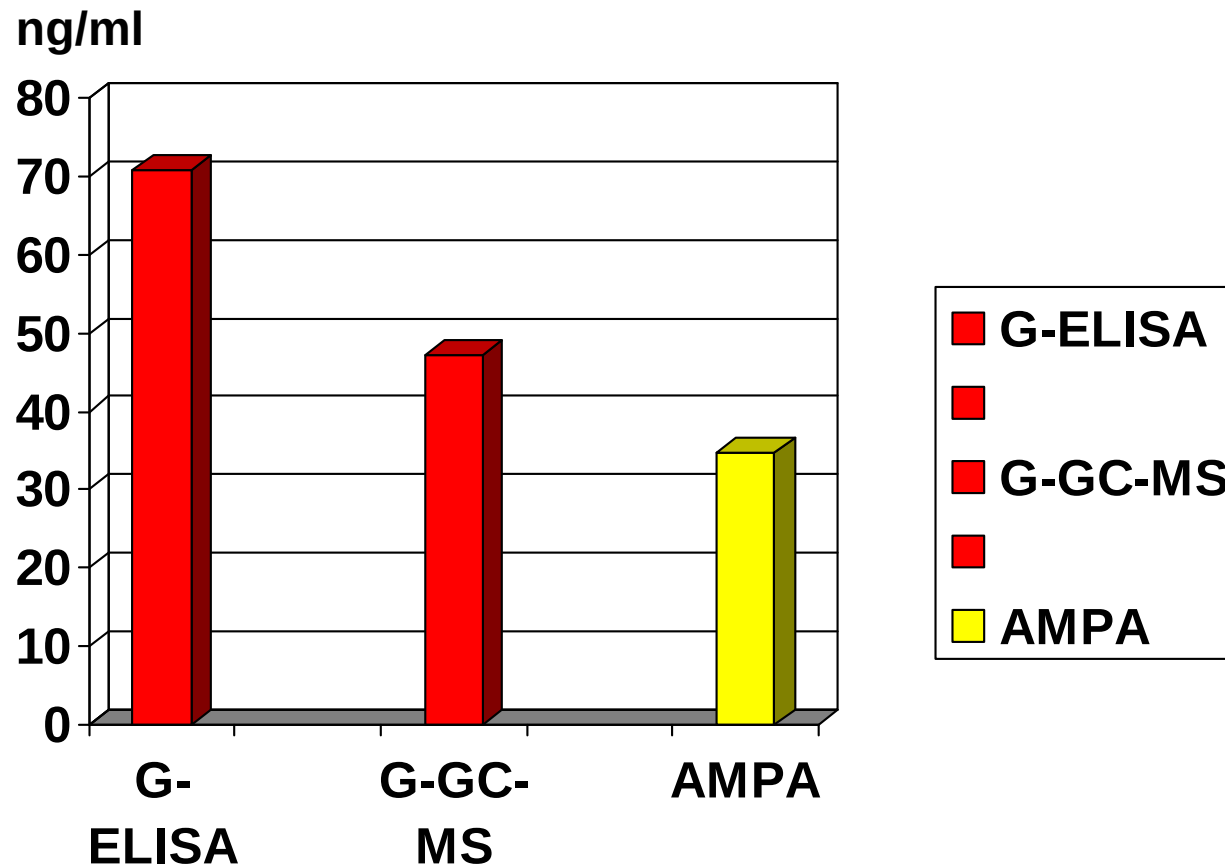
Glyphosatnachweis im Stuhl von MS-Patienten



Nachweis von Glyphosat im Urin von Kühen (DK 2012)



Nachweis von Glyphosat in Gärresten (n=6) (Vergleich ELISA vs. GC-MS)



Erkrankungen durch Glyphosat ?

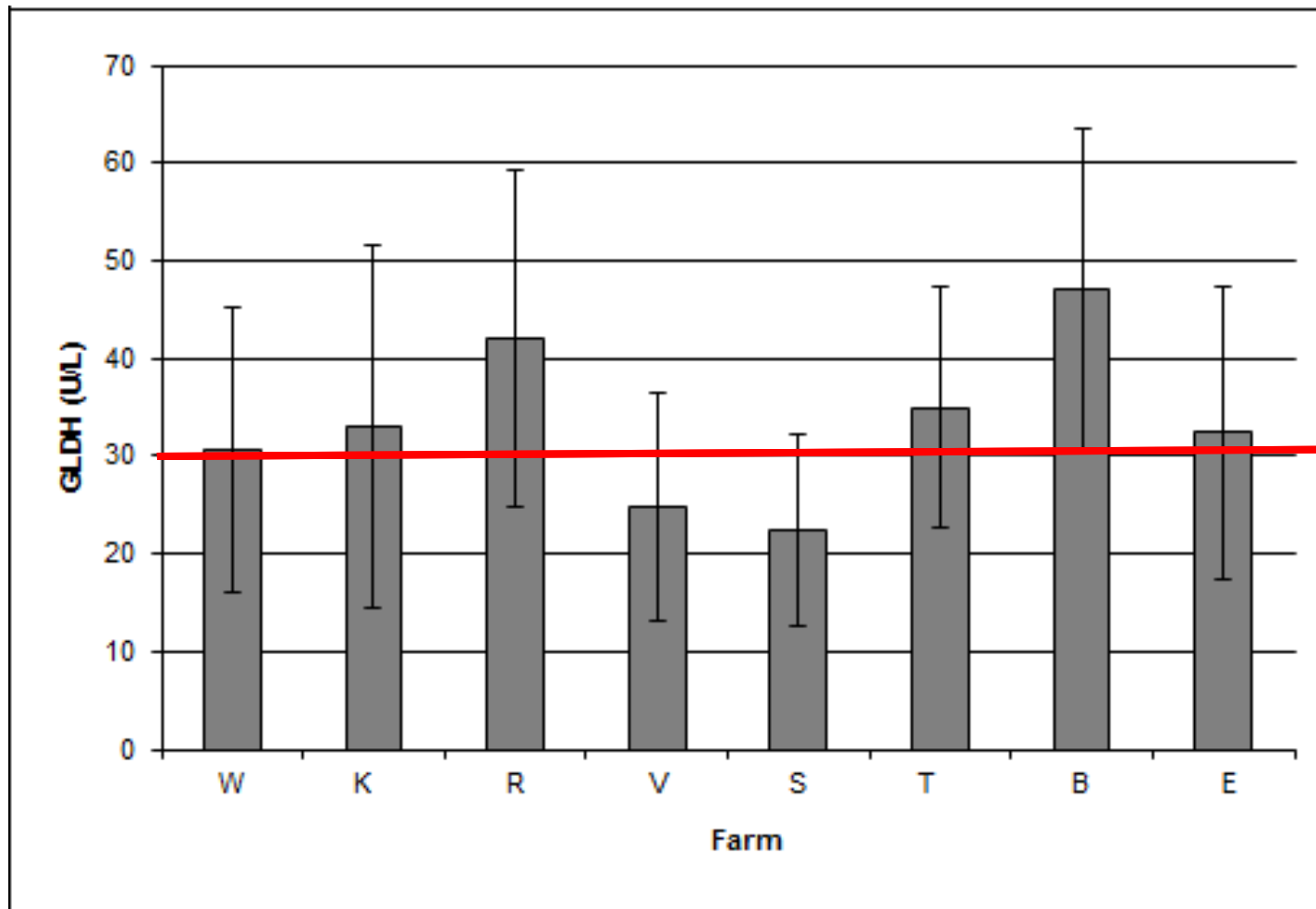


Glyphosatwirkung

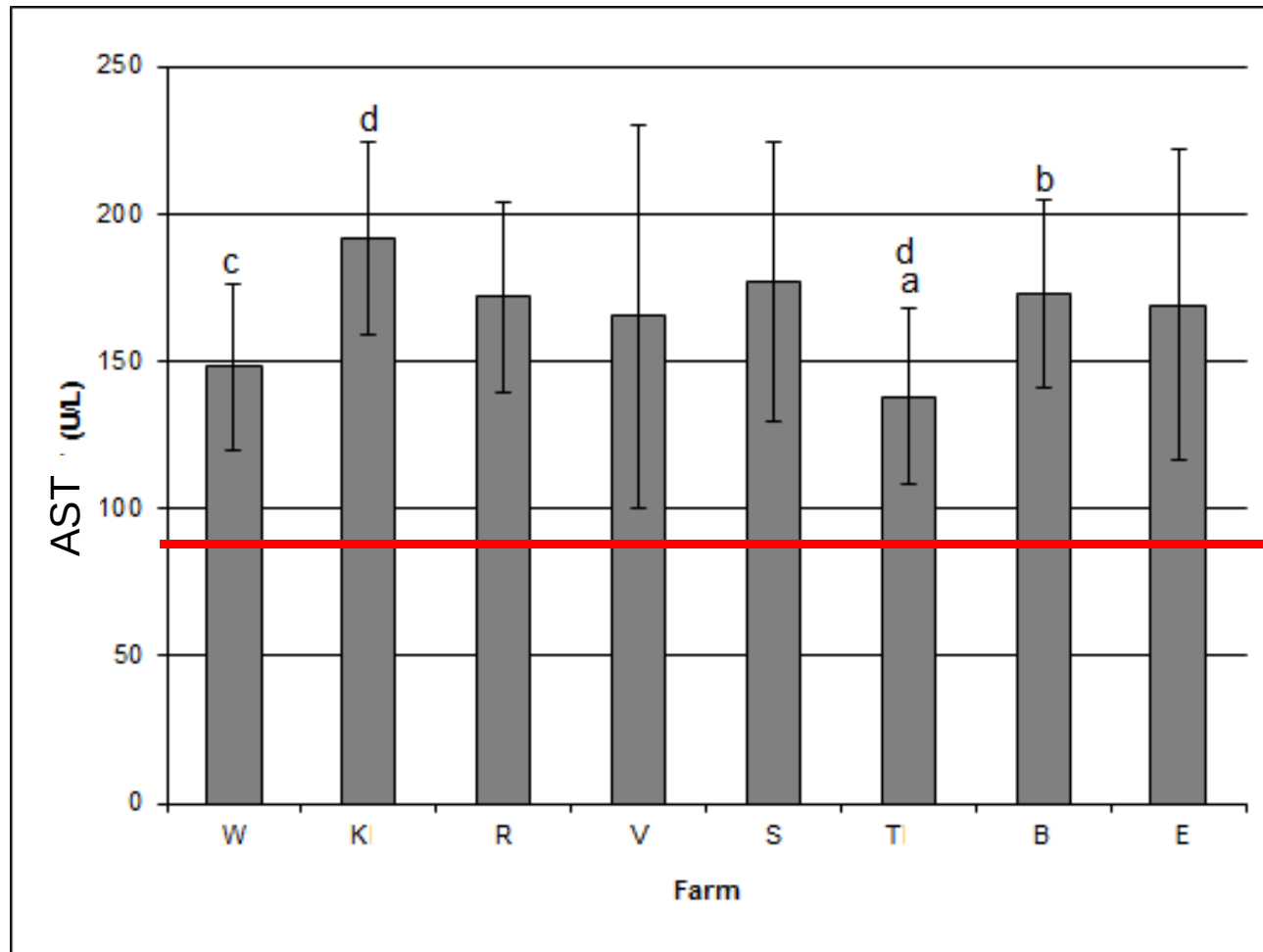
**Zytotoxische Aktivität Leber- und
Nierenschäden**



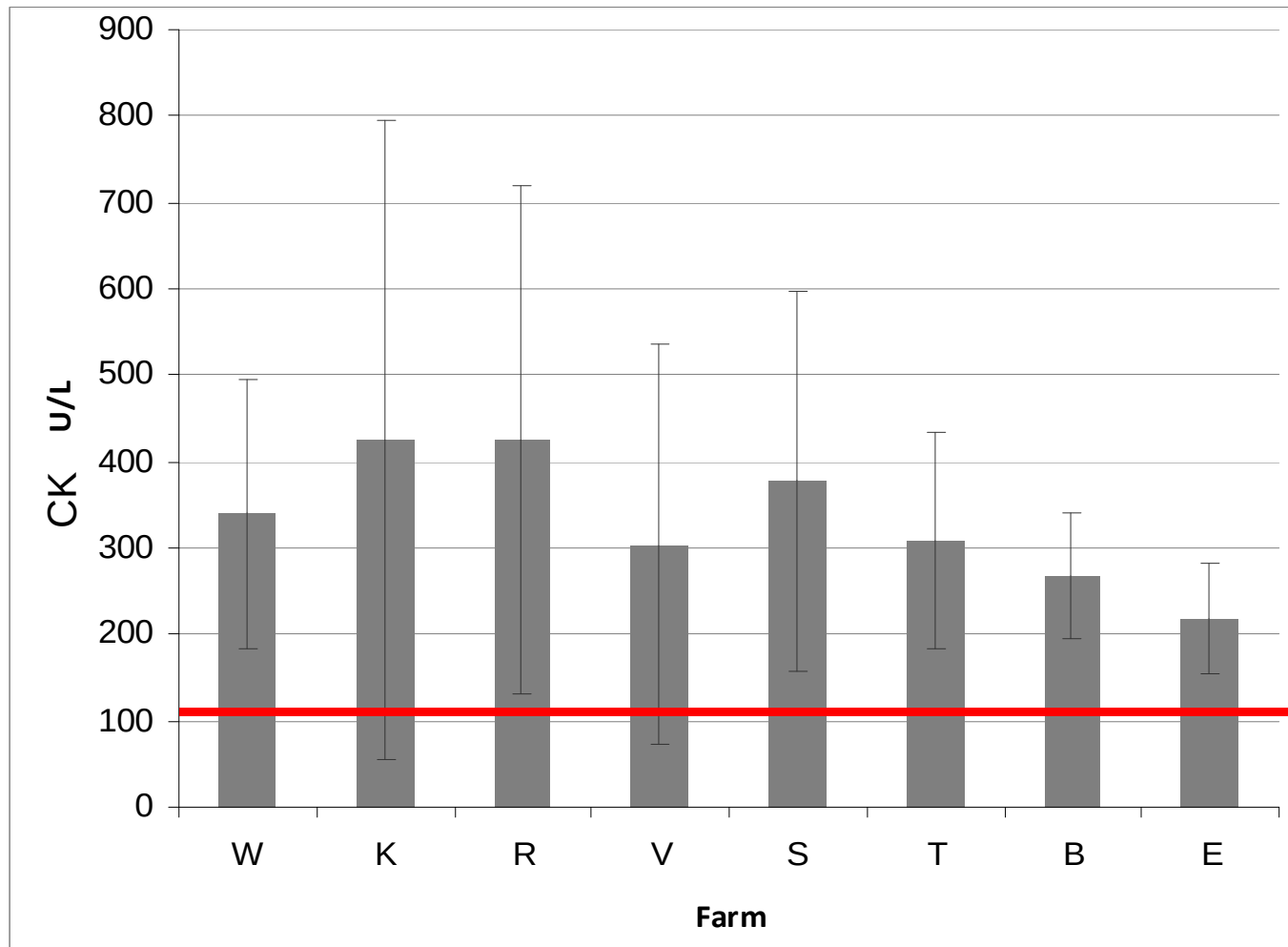
Nachweis von GLDH im Blutserum von Kühen (DK 2012)



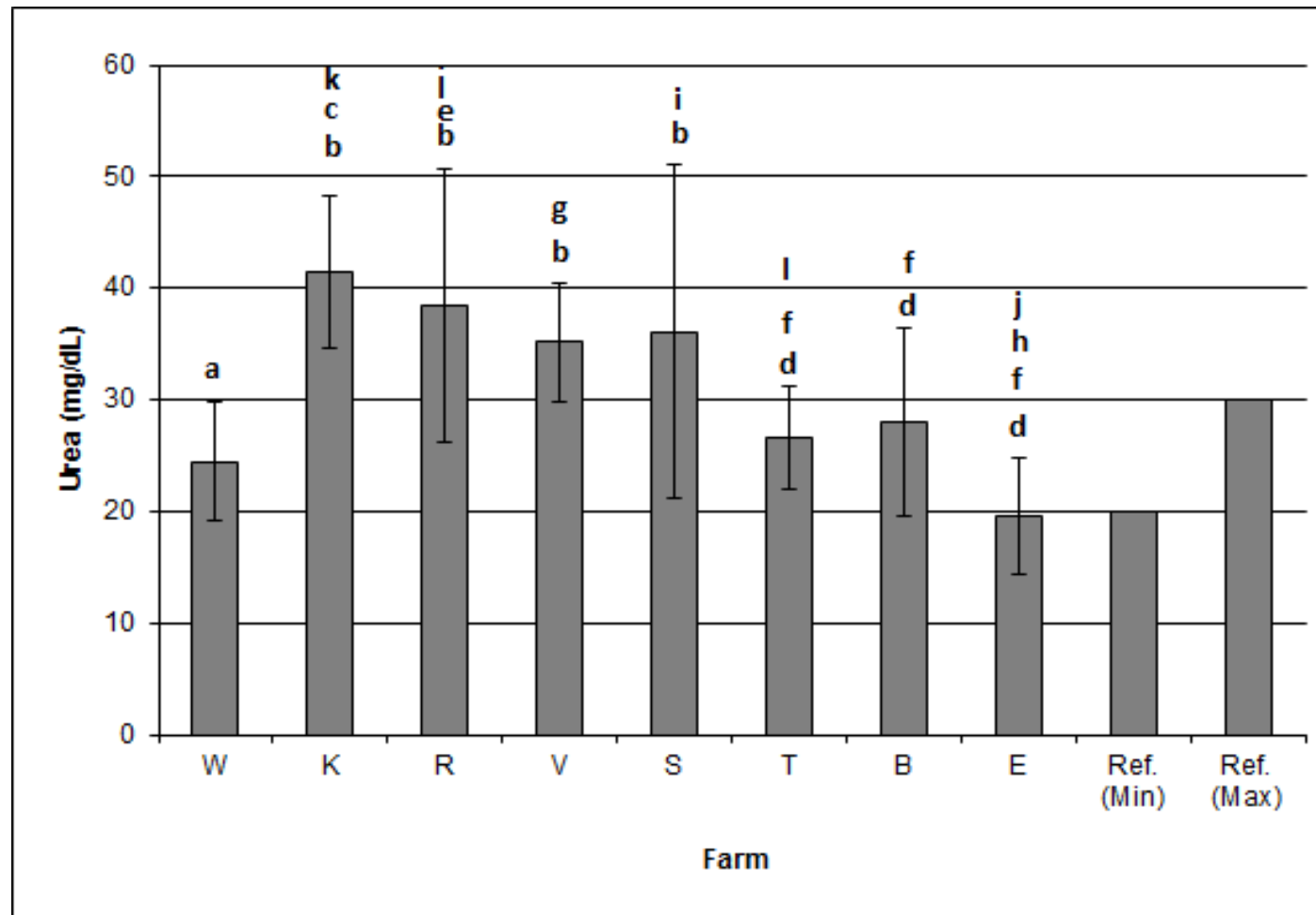
Nachweis von AST im Blutserum von Kühen (DK 2012)



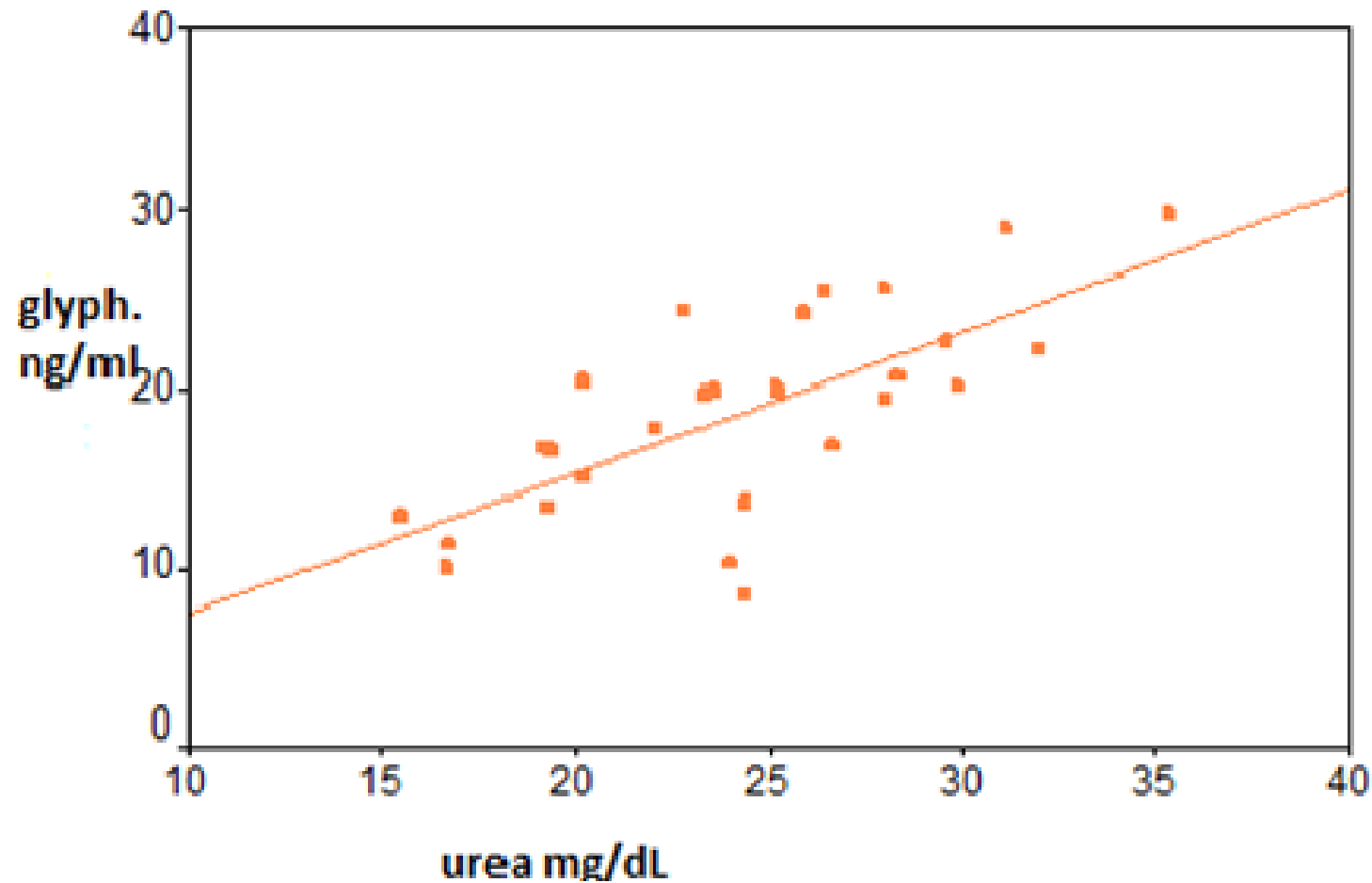
Nachweis von CK im Blutserum von Kühen (DK 2012)



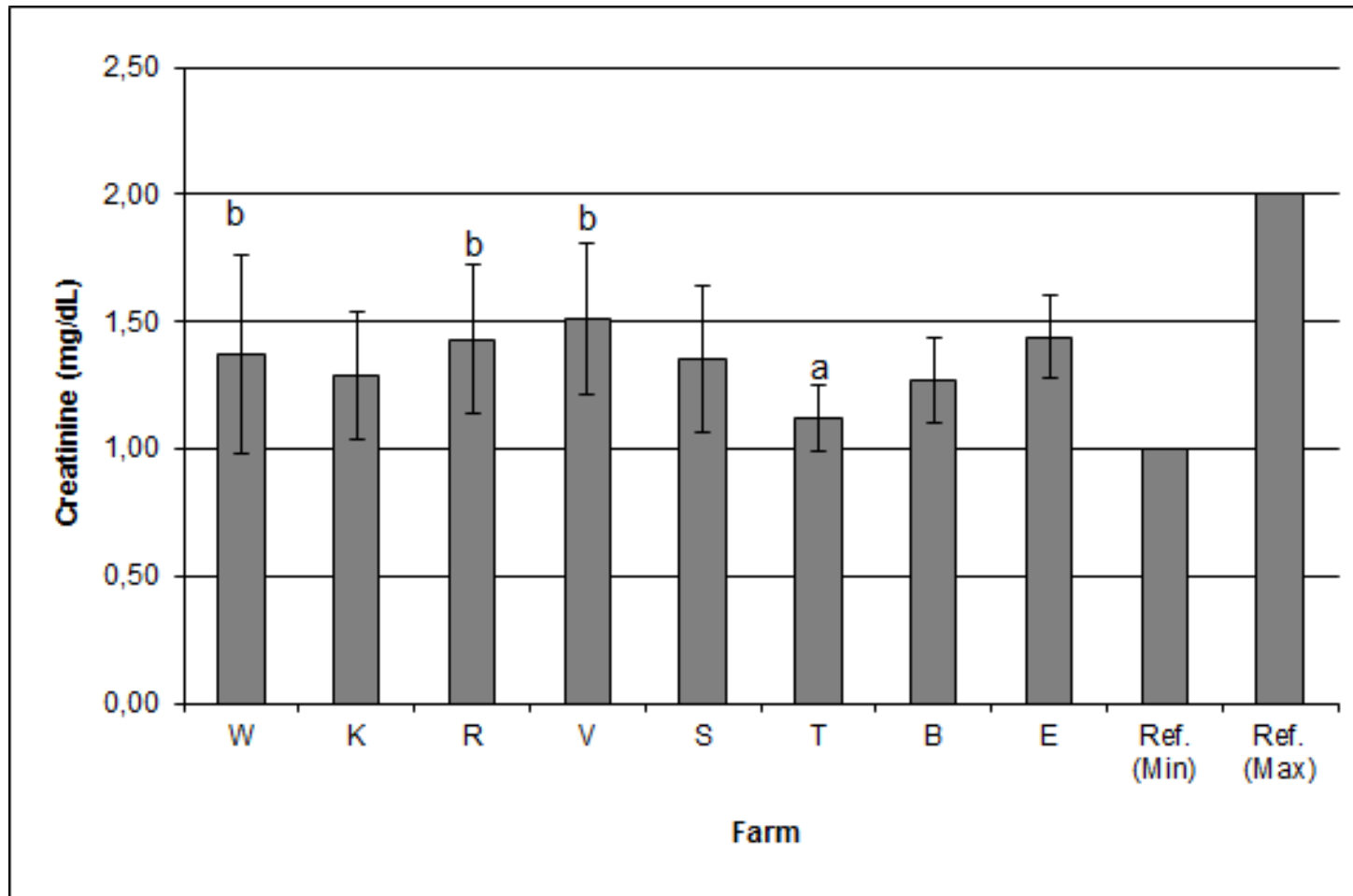
Nachweis von Harnstoff im Blutserum von Kühen (DK 2012)



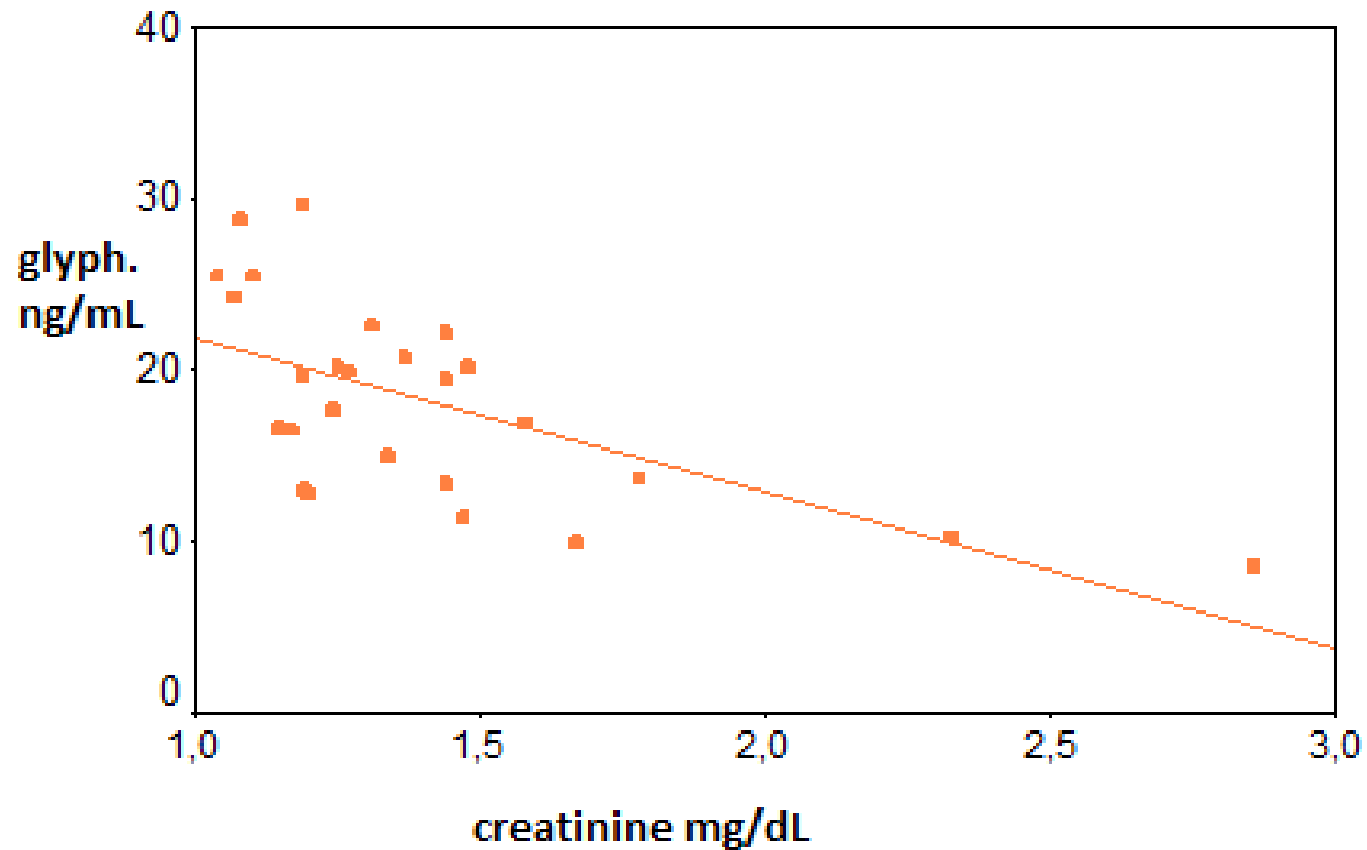
Beziehung zw. Glyphosat im Urin und Harnstoff im Blutserum



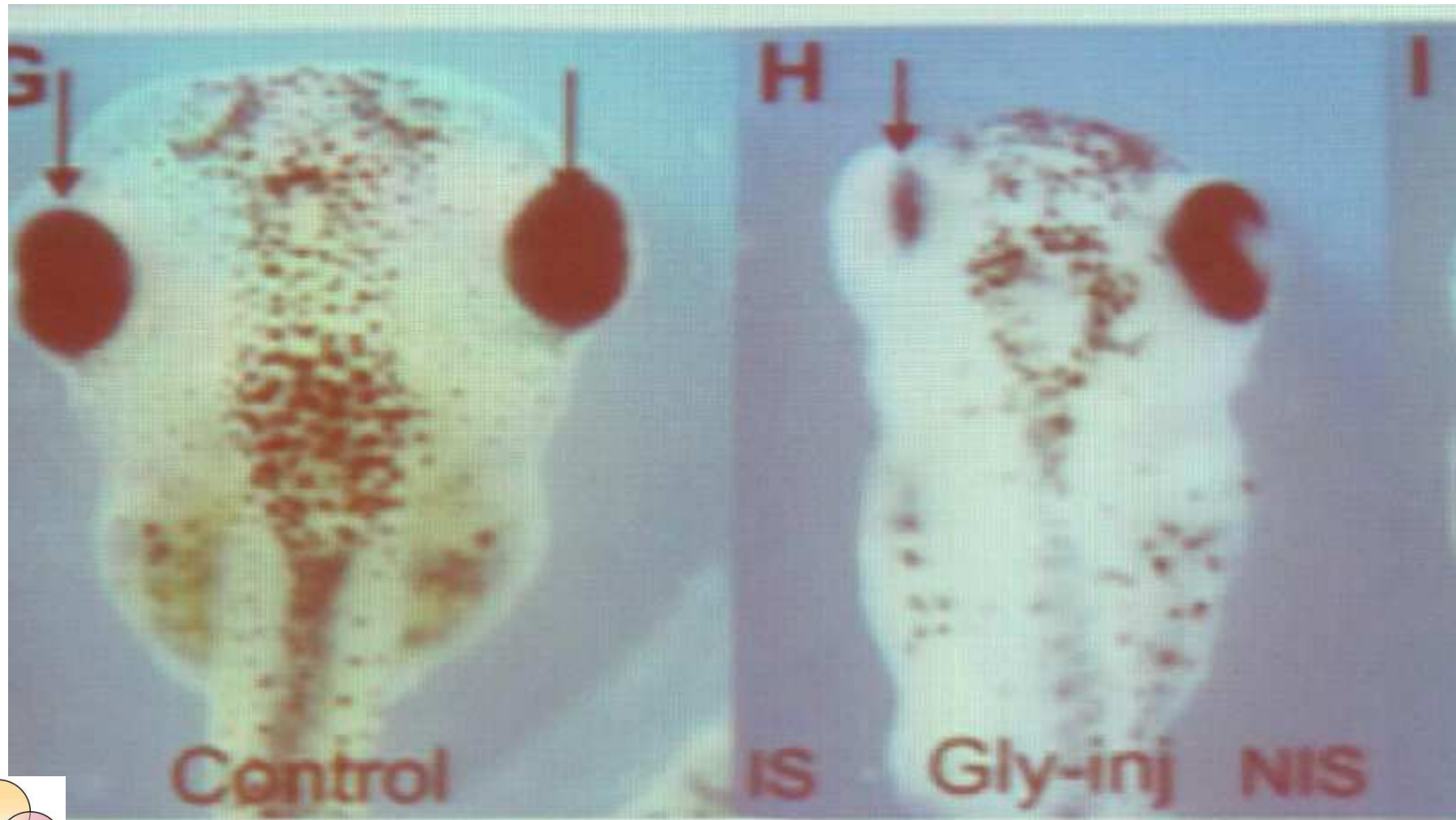
Nachweis von Creatinin im Blutserum von Kühen (DK 2012)



Beziehung zw. Glyphosat im Urin und Creatinin im Blutserum



Missbildungen bei Fröschen



Carrasco, 2010, Missbildungen bei menschlichen Föten



Carrasco, 2010, Missbildungen bei menschlichen Föten

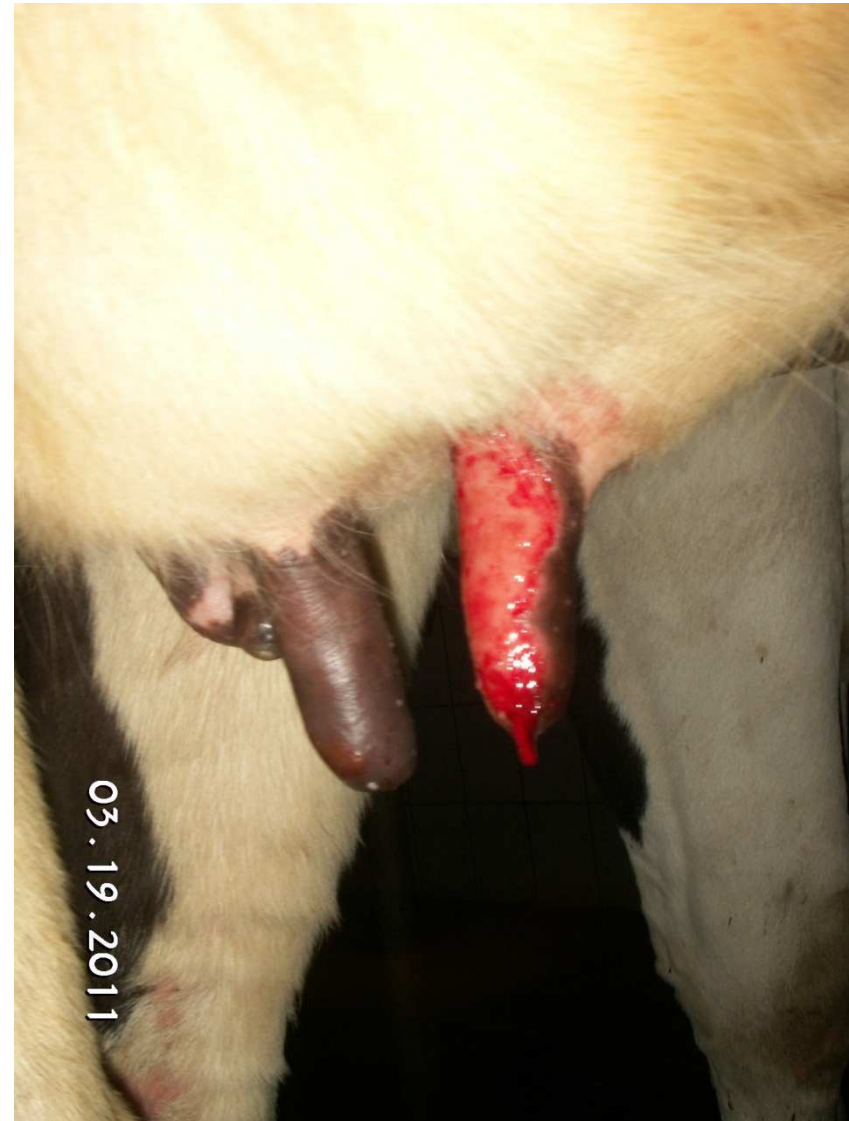


Deformierte Ferkel (Dänischer Bericht, 2012)





Zitzenhautnekrosen



Chronischer Botulismus und Glyphosat

Besteht ein Zusammenhang?



Bestand K in T



Frischabkalber



01.07.2011



physiologische Körperhaltung



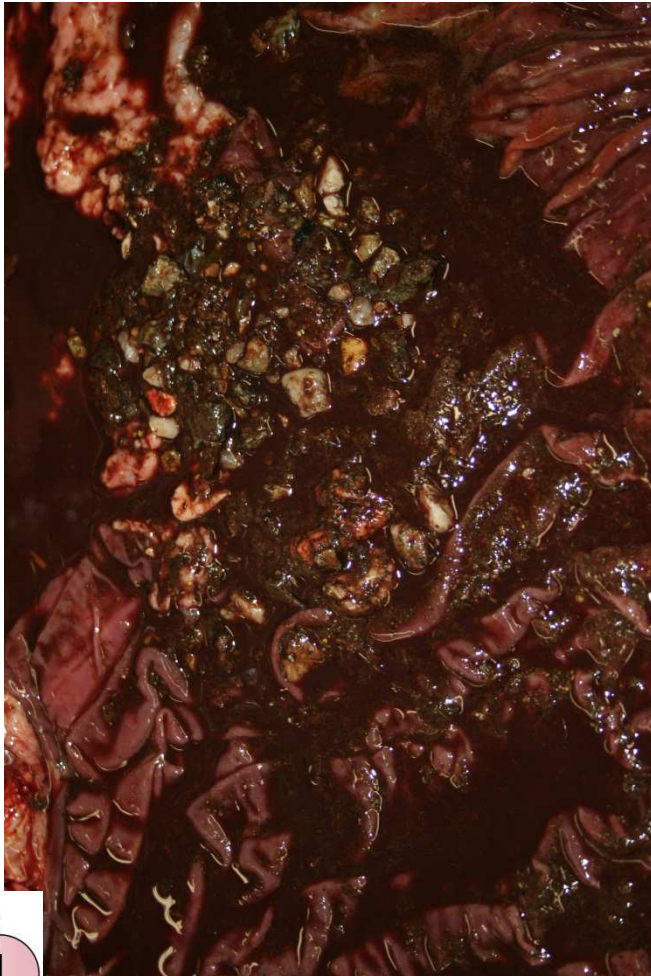


Überkreuzte Hinterbeine

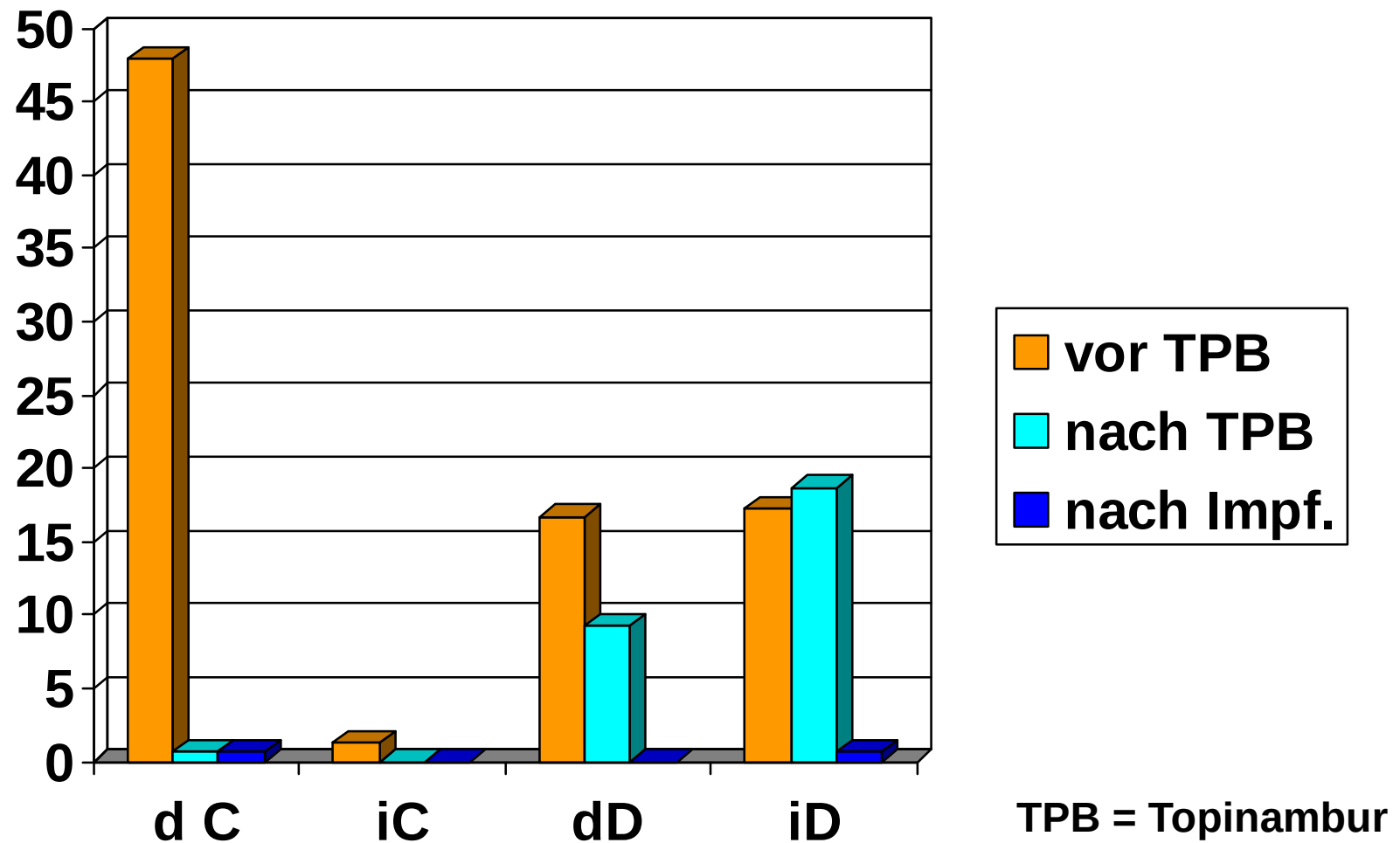




Konventioneller Bestand Labmägen und Inhalte euthanasierter Kühe

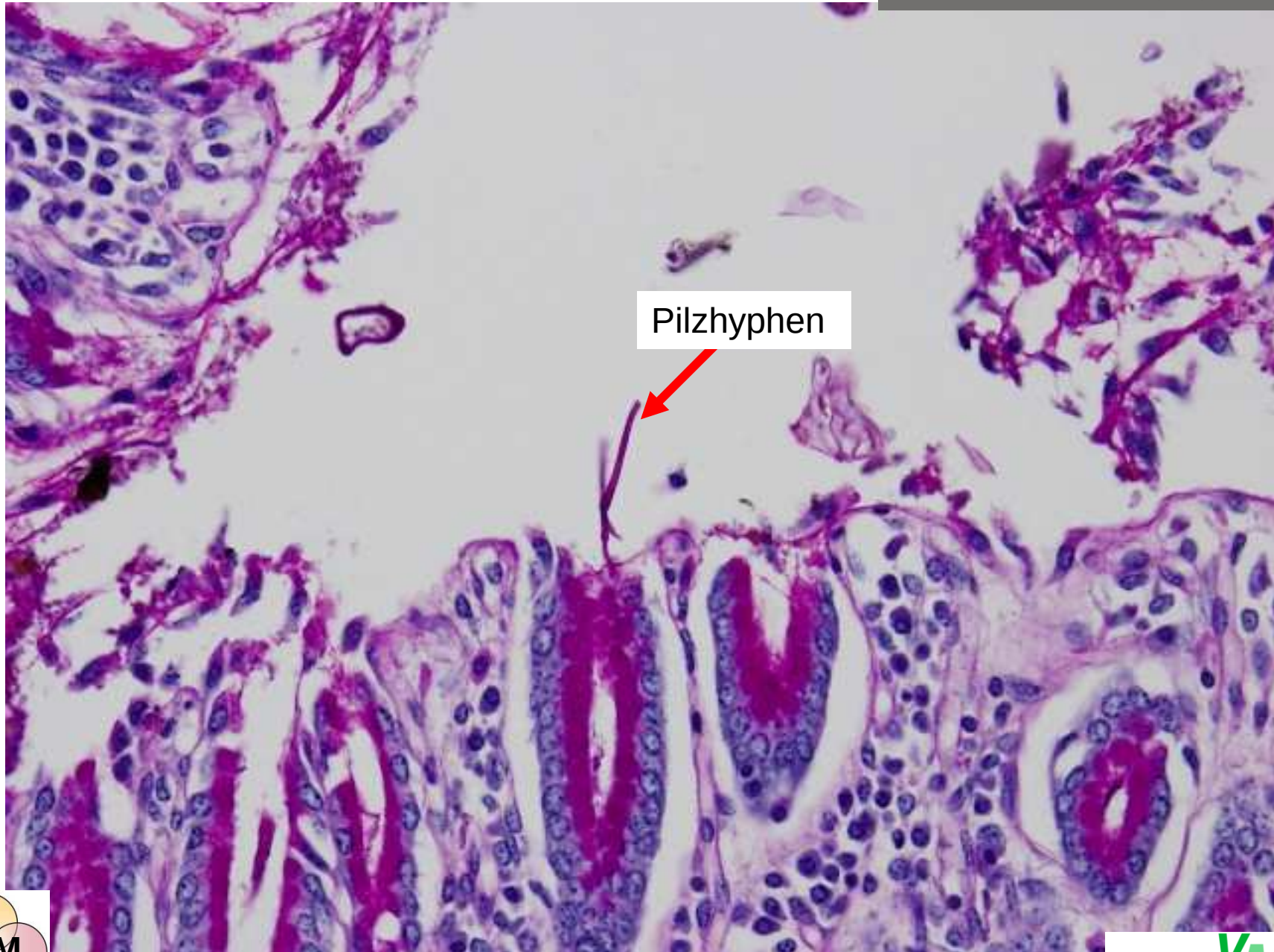


Ergebnisse des direkten *C. botulinum*-Nachweises (ELISA) im Kot erkrankter Milchkühe





Schlachttier: Labmagen, diffuse plasmazellulär-dominante, teils erosive Abomasitis mit multifokalem Nachweis septierter Pilzhyphen sowie Bakterien (Stäbchen und Kokken)





Mykologischer Befund der Labmagenschleimhaut

- *Lichtheimia ramosa*
- *Mucor ramosissimus*
- *Aspergillus fumigatus*
- *Geotrichum candidum*
- *Candida rugosa*
- *Candida lambica*

Was ist zu tun?



Maßnahmen

1. Langfristige Ziele

Wiederherstellung der Funktionalität der **Kreislaufsysteme Boden-Pflanze-Tier-Mensch** durch Reduktion, besser Beseitigung der Glyphosat-Einträge in die Systeme.



Maßnahmen

2. Kurz-mittelfristige Ziele

Neutralisierung der G-Wirkung in den einzelnen Systemen durch geeignete Maßnahmen bei Tieren und Menschen (Einsatz von Huminsäuren / Pflanzenkohle)

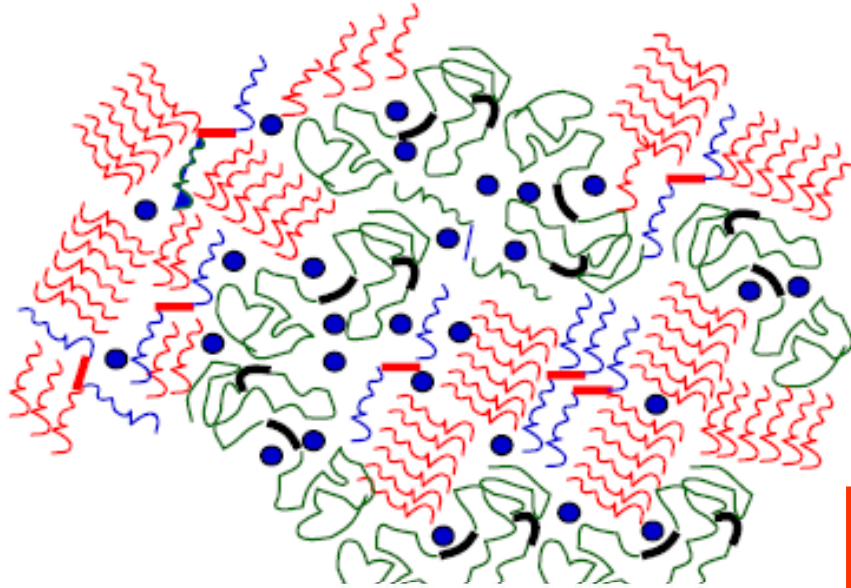
Boden: Stoppen des G-Einsatzes, Ausbringen von Huminsäuren und PF-Kohle



Bindung von Glyphosat durch Huminsäuren



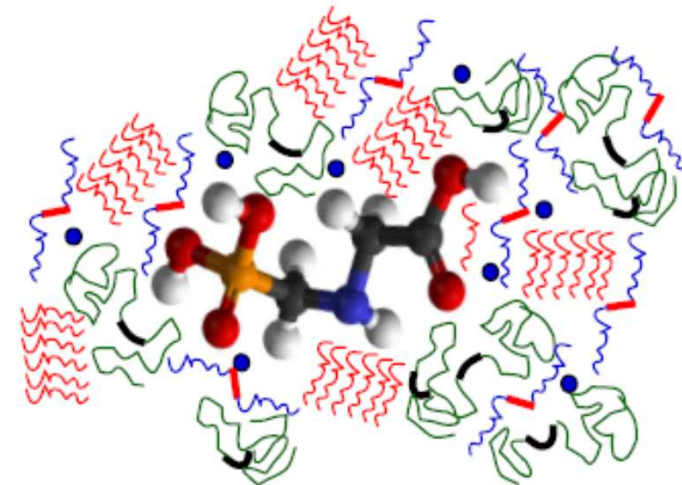
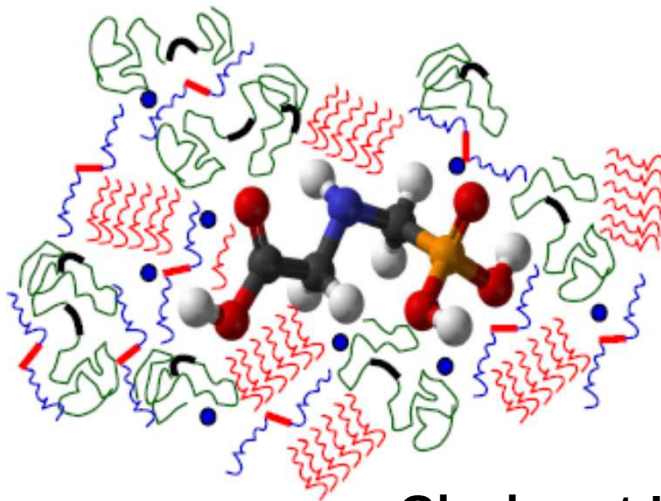
Huminsäure



Glyphosat



+



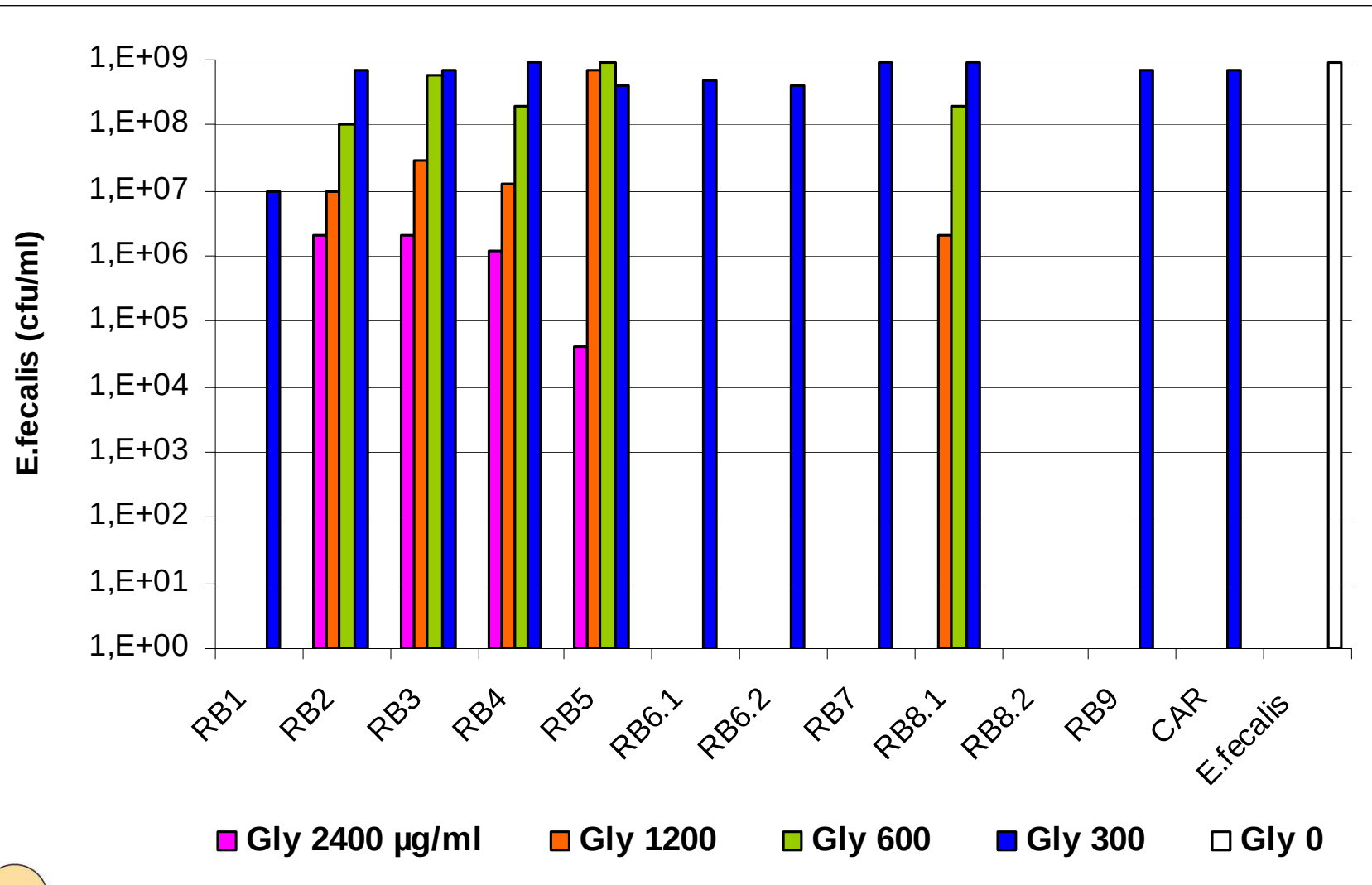
Glyphosat-Huminsäure-Komplexe

Huminsäuren

- **Natürliche Stoffe im Boden, die durch Abbau von Pflanzenmaterial sowie Metabolismus von Mikroorganismen entstehen**



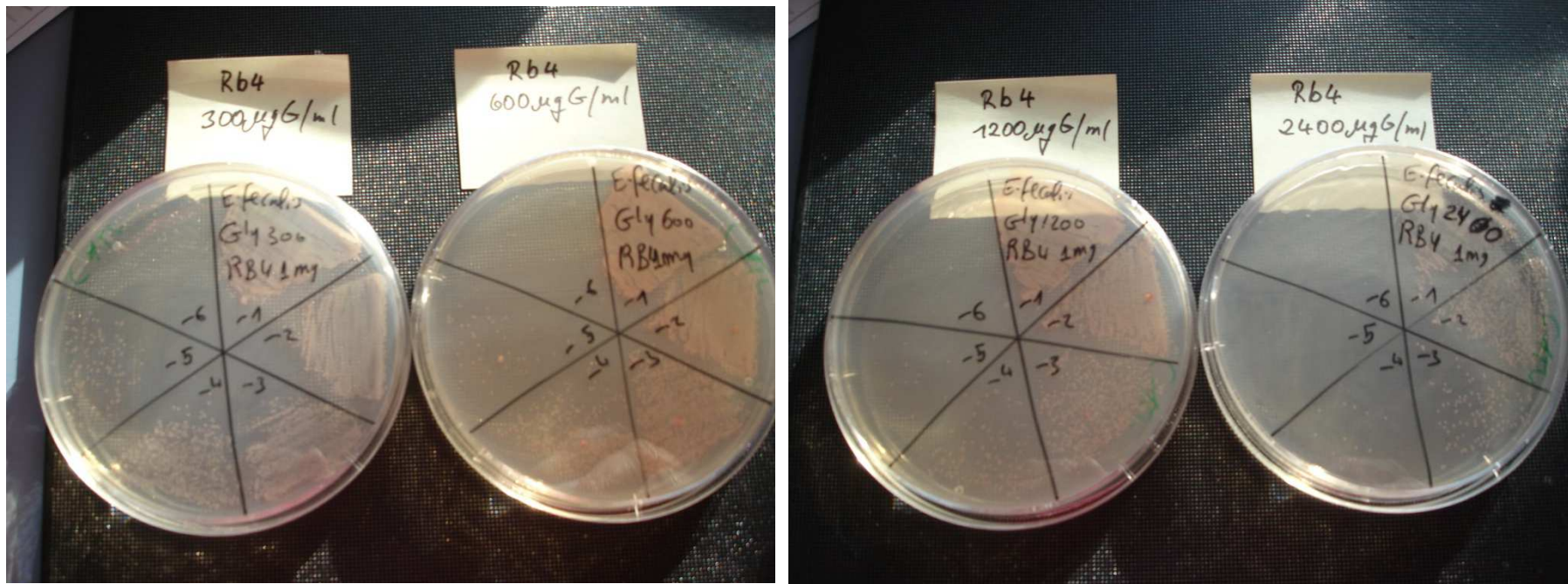
Glyphosat-Bindungsvermögen verschiedener Huminsäuren



Huminsäurekonzentration = 1mg/ml

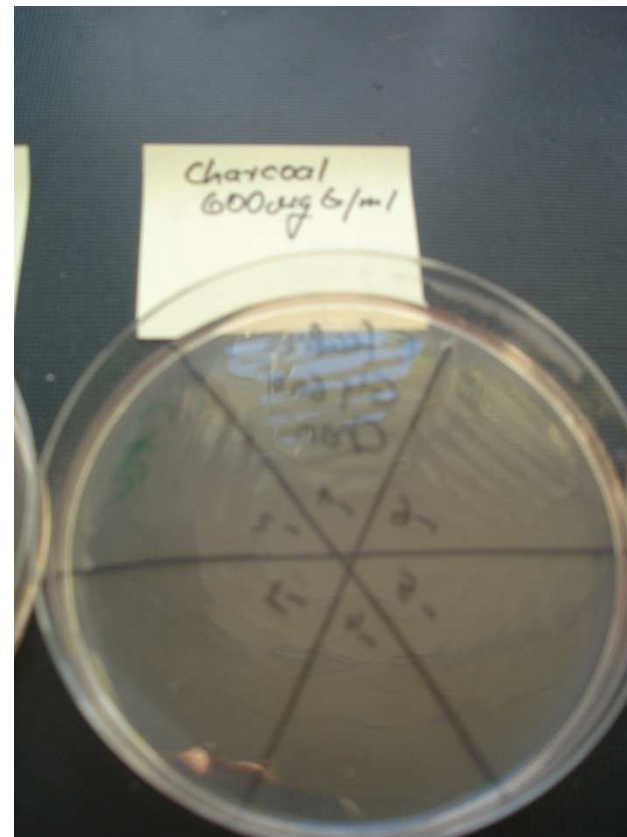
Bindung von Glyphosat durch Huminsäuren

RB 4/ 1mg/ml

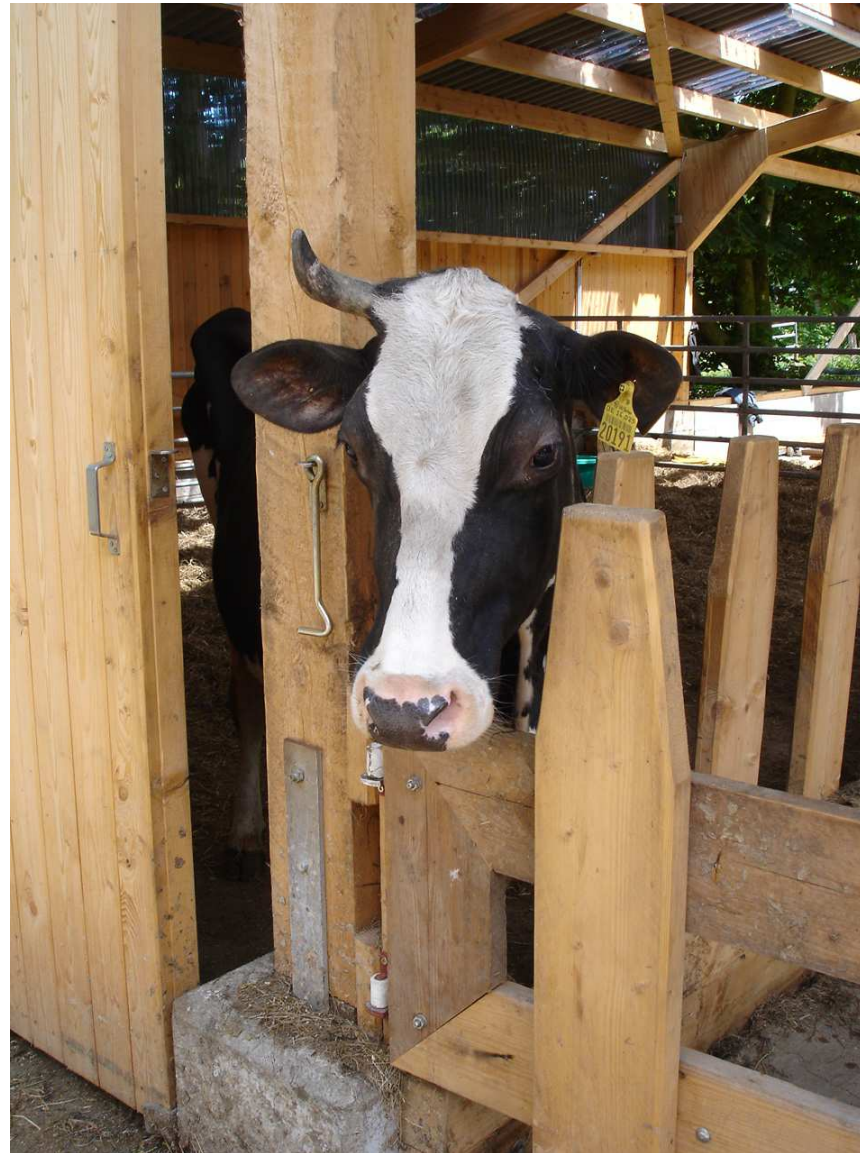


Glyphosat-Hemmung bis 2400 µg/ml

Bindung von Glyphosat an Holzkohle



Fragen?



Wir danken für die Aufmerksamkeit