

TEXTE

14/2022

Konzeptstudie zu Entwicklungsmöglich- keiten eines umweltverträglicheren Rodentizids

Abschlussbericht

TEXTE 14/2022

Ressortforschungsplan des Bundesministerium für Umwelt,
Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz

Forschungskennzahl 3719 67 406 0

FB000474

Konzeptstudie zu Entwicklungsmöglichkeiten eines umweltverträglicheren Rodentizids

Abschlussbericht

von

Johannes Hohenberger, Klaus Kümmerer
Leuphana Universität Lüneburg, Lüneburg

Im Auftrag des Umweltbundesamtes

Impressum

Herausgeber

Umweltbundesamt
Wörlitzer Platz 1
06844 Dessau-Roßlau
Tel: +49 340-2103-0
Fax: +49 340-2103-2285
buergerservice@uba.de
Internet: www.umweltbundesamt.de

 [/umweltbundesamt.de](https://www.facebook.com/umweltbundesamt.de)

 [/umweltbundesamt](https://twitter.com/umweltbundesamt)

Durchführung der Studie:

Leuphana Universität Lüneburg
Universitätsallee 1
21335 Lüneburg

Abschlussdatum:

November 2020

Redaktion:

Fachgebiet IV 1.2
Anton Friesen & Stefanie Wieck

Publikationen als pdf:

<http://www.umweltbundesamt.de/publikationen>

ISSN 1862-4804

Dessau-Roßlau, Februar 2022

Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den Autorinnen und Autoren.

Kurzbeschreibung: Konzeptstudie zu Entwicklungsmöglichkeiten eines umweltverträglicheren Rodentizids

Im Zuge der vorliegenden Konzeptstudie wurde zuerst ein Anforderungskatalog mit 21 Kriterien erstellt, anhand dessen die Eignung potentieller Wirkstoffe für eine wirksame und umweltverträglichere Nagetierbekämpfung abgeschätzt werden kann. Anschließend wurden Methoden ermittelt, die unter anderem über physiologische oder biochemische Systeme eine erhöhte Zieltierspezifität (Selektivität) von Rodentiziden ermöglichen und somit die Gefahr von Primär- und Sekundärvergiftungen von Nicht-Zieltieren verringern können. Um kurzfristig umsetzbare Strategien zur Verbesserung der Umwelteigenschaften von Rodentiziden aufzuzeigen, wurden zunächst in der Humanmedizin bereits eingesetzte blutgerinnungshemmende oder -fördernde Substanzen ermittelt, die bessere Umwelteigenschaften als die aktuell verwendeten Antikoagulanzen aufweisen und diese möglicherweise ersetzen könnten. Dabei erwiesen sich unter den Antikoagulanzen Dicoumarin und Dabigatranetexilat, bei den gerinnungsfördernden Medikamenten 4-(Aminomethyl)benzoesäure und Tranexamsäure als besonders vielversprechend. Des Weiteren könnten die Wirksamkeit und Umwelteigenschaften der derzeit als Biozide genehmigten Rodentizide kurzfristig verbessert werden, wenn reine Enantiomere anstelle der bisherigen Isomergemische der Wirkstoffe hergestellt werden würden. Zusätzlich kann durch Mikroverkapselung der Wirkungseintritt von Rodentiziden verzögert werden. Wirkstoffe, wie 2-Fluoressigsäure oder Natriumhexafluorosilikat, die aufgrund ihrer akuten Wirkung und der damit verbundenen Köderscheu derzeit nicht (mehr) als Rodentizide eingesetzt werden, aber gute Umwelteigenschaften aufweisen, könnten so wieder in Betracht gezogen werden. Mittelfristig können bekannte Wirkstoffe durch Modifikation verbessert werden, z.B. durch die Einführung funktioneller Gruppen, die die Abbaubarkeit erhöhen und/oder das Bioakkumulationsrisiko senken. Das größte Optimierungspotential birgt letztlich die komplette Neuentwicklung eines Wirkstoffs, bei der die oben genannten Kriterien bereits beim Design beachtet werden, allerdings ist diese langfristige Strategie mit dem höchsten Entwicklungsaufwand verbunden.

Abstract: Final report to the “Concept study on development options for a more eco-friendly rodenticide”

In the course of the present concept study first a catalogue of requirements was established that contains 21 criteria to evaluate the suitability of potential active substances for rodent control. Subsequently, methods were developed to increase the target specificity (selectivity) of potential rodenticides by e.g. utilising physiological or biochemical systems, thus decreasing the risk of primary and secondary poisonings of non-target animals. In order to find short-term strategies for the improvement of ecological properties of rodenticides, promising anticoagulant as well as coagulant compounds used in human medicine were identified. Among the anticoagulants dicoumarin and dabigatran etexilate show superior properties compared to currently approved anticoagulant rodenticides; among coagulants 4-(aminomethyl)benzoic acid and dabigatran etexilate were found to be especially promising. Alternatively, the efficacy and ecological profile of currently approved rodenticides as biocides could be improved by manufacturing enantiomerically pure compounds instead of isomer mixtures. Additionally, microencapsulation can be applied in order to delay the onset of effects. Substances like 2-fluoroacetic acid or sodium hexafluorosilicate, which have been disregarded as a rodenticide due to their acute mode of action and the associated bait shyness, but show good environmental properties, might be taken into account again. As a medium-term strategy known active compounds could be improved by introducing functional groups that increase degradability and/or decrease the risk of bioaccumulation. Ultimately, the greatest potential for improvement

lay within the development of completely new compounds. However, this long-term strategy is considered to bear the highest development efforts.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	9
Tabellenverzeichnis.....	10
Abkürzungsverzeichnis.....	11
Zusammenfassung.....	12
Summary.....	18
1 Anforderungen an die Eigenschaften eines rodentiziden Wirkstoffs.....	24
1.1 Hintergrund.....	24
1.2 Anforderungskriterien.....	27
1.2.1 Wirksamkeit.....	27
1.2.2 Umweltverträglichkeit.....	28
1.2.3 Anwendbarkeit.....	29
1.3 Bewertungssystem.....	29
2 Erhöhung der Spezifität für Zielorganismen.....	32
2.1 Hintergrund.....	32
2.2 Angriffspunkte, in denen Nagetiere empfindlicher reagieren als andere Nicht-Zieltiere	33
2.2.1 Geringere Organgröße.....	33
2.2.2 Störung der Temperaturregelung.....	33
2.2.3 Störung der Ammoniakausscheidung.....	34
2.2.4 Störung der Glykämie.....	34
2.2.5 Störung des Vitamin A-Haushalts.....	35
2.3 Systemunabhängige Erhöhung der Zielspezifität durch die Wirkstoffkonzentration.....	35
2.3.1 Deaktivierung durch sauren pH-Wert.....	36
2.3.2 Mikroverkapselung.....	36
2.3.3 Brechmittel.....	36
2.3.4 Geschmack.....	37
2.3.5 Metabolismus.....	37
2.3.6 Zweikomponentengifte.....	38
2.3.7 Renale Ausscheidung.....	38
3 Nutzung umweltverträglicher Wirkstoffalternativen.....	40
3.1 Vorgehensweise.....	40
3.2 Wirkstoffalternativen aus der Medizin.....	41
3.2.1 Antikoagulanzen.....	41
3.2.2 Antihämorrhagika.....	47

3.3	Modifikation bekannter Rodentizide und deren Formulierungen	50
3.3.1	Modifikation der chemischen Struktur zur Verbesserung der Umwelteigenschaften	50
3.3.2	Verbesserung der Wirkstoffeigenschaften durch Prodrugs auf Basis bekannter Wirkstoffe	51
3.3.3	Verbesserung verschiedener Eigenschaften durch Mikroverkapselung	53
3.4	Historische und/oder pflanzliche Wirkstoffe	55
3.4.1	Historische Rodentizide	55
3.4.2	Pflanzliche Rodentizide	61
3.5	Einfluss der Enantiomerie auf Wirkstärke und Umwelteigenschaften	69
3.5.1	Erhaltung der Konfiguration im Körper	69
3.5.2	Einfluss der Stereochemie auf die Effektivität eines Wirkstoffs	71
3.5.3	Einfluss der Stereochemie auf die Abbaubarkeit	73
4	Strategie zu einer umweltverträglicheren chemischen Nagetierbekämpfung	75
4.1	Kurzfristig umsetzbare Verbesserungen der Umwelteigenschaften	75
4.1.1	Verwendung von enantiomerenreinen Substanzen	75
4.1.2	Verwendung alternativer, bereits in anderen Kontexten zugelassener, Wirkstoffe mit ähnlichem Wirkmechanismus	76
4.1.3	Verwendung von akut wirksamen Wirkstoffen durch Mikroverkapselung	77
4.1.4	Änderung von Formulierungen zur Erhöhung der Zielspezifität	78
4.2	Mittel- bis langfristige Strategien	78
4.2.1	Modifikation bestehender Molekülstrukturen	79
4.2.2	Beeinflussung der Fortpflanzung	80
4.2.3	Entwicklung völlig neuer Wirkstoffe	81
4.3	Fazit	81
5	Quellenverzeichnis	84
A	Grenzwerte der Beurteilungskriterien	93
B	Aufschlüsselung der Bewertungen von Wirkstoffen	98

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Bewertungsergebnisse für FGAR, SGAR und weiterer aktuell zugelassener nicht antikoagulanter Rodentizide. Wirkstoffe, die ein Ausschlusskriterium aus dem Anforderungskatalog erfüllen (karzinogene, mutagene, reproduktionstoxische oder endokrine Wirkung, sowie PBT- und vPvB-Stoffe), sind zusätzlich mit einem „!“ gekennzeichnet.41
Abbildung 2:	Bewertungsergebnisse der Vitamin K-Antagonisten. Wirkstoffe, die ein Ausschlusskriterium aus dem Anforderungskatalog erfüllen (karzinogene, mutagene, reproduktionstoxische oder endokrine Wirkung, sowie PBT- und vPvB-Stoffe), sind zusätzlich mit einem „!“ gekennzeichnet.43
Abbildung 3:	Bewertungsergebnisse der Thrombininhibitoren. Wirkstoffe, die ein Ausschlusskriterium aus dem Anforderungskatalog erfüllen (karzinogene, mutagene, reproduktionstoxische oder endokrine Wirkung, sowie PBT- und vPvB-Stoffe), sind zusätzlich mit einem „!“ gekennzeichnet.44
Abbildung 4:	Bewertungsergebnisse der Gerinnungsfaktor Xa-Inhibitoren. Wirkstoffe, die ein Ausschlusskriterium aus dem Anforderungskatalog erfüllen (karzinogene, mutagene, reproduktionstoxische oder endokrine Wirkung, sowie PBT- und vPvB-Stoffe), sind zusätzlich mit einem „!“ gekennzeichnet.45
Abbildung 5:	Bewertungsergebnisse der Thrombozytenaggregationshemmer. Wirkstoffe, die ein Ausschlusskriterium aus dem Anforderungskatalog erfüllen (karzinogene, mutagene, reproduktionstoxische oder endokrine Wirkung, sowie PBT- und vPvB-Stoffe), sind zusätzlich mit einem „!“ gekennzeichnet.46
Abbildung 6:	Bewertungsergebnisse der Antihämorrhagika. Wirkstoffe, die ein Ausschlusskriterium aus dem Anforderungskatalog erfüllen (karzinogene, mutagene, reproduktionstoxische oder endokrine Wirkung, sowie PBT- und vPvB-Stoffe), sind zusätzlich mit einem „!“ gekennzeichnet.49
Abbildung 7:	Struktur von Norbormid (R = H) ohne Berücksichtigung der Stereochemie. Derivate wurden durch Substitution von R mit verschiedenen, sterisch anspruchsvollen Gruppen wie zum Beispiel aromatischen und aliphatischen Estern erzeugt.52
Abbildung 8:	Bewertungsergebnisse historisch eingesetzter Rodentizide. Wirkstoffe, die ein Ausschlusskriterium aus dem Anforderungskatalog erfüllen (karzinogene, mutagene, reproduktionstoxische oder endokrine Wirkung, sowie PBT-

	und vPvB-Stoffe), sind zusätzlich mit einem „!“ gekennzeichnet.	59
Abbildung 9:	Bewertungsergebnisse der Leitsubstanzen ausgewählter Pflanzen. Wirkstoffe, die ein Ausschlusskriterium aus dem Anforderungskatalog erfüllen (karzinogene, mutagene, reproduktionstoxische oder endokrine Wirkung, sowie PBT- und vPvB-Stoffe), sind zusätzlich mit einem „!“ gekennzeichnet.	67
Abbildung 10:	Änderung der Konfiguration von Chlorophacinon durch Keto-Enol-Tautomerie.	70
Abbildung 11:	Mögliche Stereoisomere eines SGAR mit zwei Stereozentren am Beispiel Difenacoum.	71
Abbildung 12:	Änderung der Bewertung der vielversprechendsten Wirkstoffe nach Modifikation.	80

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Auswahl verfügbarer <i>in silico</i> Modelle zur Vorhersage verschiedener Endpunkte (Rücker et al. 2015).	30
Tabelle 2:	Einteilung der 1987 beschriebenen, akut wirksamen Rodentizide nach Schadenspotential für Menschen.	56

Abkürzungsverzeichnis

BCF	<i>Bioconcentration factor</i> , Biokonzentrationsfaktor
CMR-Eigenschaften	Karzinogene, mutagene und reproduktionstoxische Eigenschaften
EC₅₀	Konzentration, bei der 50% der Versuchstiere einen bestimmten Effekt zeigen
ECHA	<i>European Chemicals Agency</i> , Europäische Chemikalienagentur
FGAR	<i>First-generation anticoagulant rodenticide</i> , antikoagulantes Rodentizid erster Generation
GABA	γ-Aminobuttersäure
GHS	Global harmonisiertes System zur Einstufung und Kennzeichnung von Chemikalien
LC₅₀	Letale Konzentration, bei der 50% der Versuchstiere gestorben sind
LD₅₀	Letale Dosis, bei der 50% der Versuchstiere gestorben sind
NOEC	<i>No observable effect concentration</i> , Konzentration ohne sichtbaren Effekt
PBT	Persistent, bioakkumulierend und toxisch
QSAR	<i>Quantitative structure activity relationship</i> , quantitative Struktur-Aktivitäts-Beziehung
SGAR	<i>Second-generation anticoagulant rodenticide</i> , antikoagulantes Rodentizid zweiter Generation
vPvB	<i>Very persistent and very bioaccumulating</i> , sehr persistent und sehr bioakkumulierend

Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Konzeptstudie ist es, Möglichkeiten der Entwicklung neuer und umweltfreundlicher Nagetierbekämpfungsmittel (Rodentizide) aufzuzeigen. Dadurch sollen mittelfristig die derzeit zugelassenen Rodentizide durch weniger umweltschädliche Alternativen ersetzt und ihre Auswirkungen auf die Umwelt minimiert werden. Das Vorhaben umfasst (i) die Erstellung eines Anforderungskatalogs an die Eigenschaften rodentizider Wirkstoffe, (ii) die Erarbeitung von Möglichkeiten zur Erhöhung ihrer Wirksamkeit sowie (iii) eine Recherche bereits verfügbarer Wirkstoffalternativen z.B. im Bereich der Humanmedizin. Auf Grundlage der daraus gewonnenen Erkenntnisse wurde eine Strategie zur Forschung und Entwicklung wirksamer, wirtschaftlicher und umweltverträglicher Rodentizide erarbeitet.

Im ersten Schritt wurden Kriterien ermittelt, anhand derer die Eignung eines Wirkstoffs als Rodentizid abgeschätzt werden kann. Die Anforderungskriterien teilen sich in die drei Gruppen auf: Wirksamkeit, Umweltverträglichkeit und Anwendbarkeit. Die detaillierte Betrachtung von möglichen Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit war nicht Teil der Recherche. Weiterhin wurden die Kriterien nach ihrer Bedeutung für ein Rodentizid als unabdingbar oder wünschenswert bewertet. Als unabdingbar wurden die tödliche Wirkung auf Zieltiere (Wirksamkeit), die Verhinderung einer (physiologischen) Resistenz gegen den Wirkstoff, eine möglichst gute Abbaubarkeit in der Umwelt und im Organismus sowie die Möglichkeit den Wirkstoff als Fraßgift herzustellen eingestuft. Zudem sollten die Wirkstoffe weder krebserzeugend, mutagen, fortpflanzungsschädigend noch hormonell wirksam sein. Zusätzlich zu diesen Grundanforderungen sollte der Wirkstoff bzw. das Produkt idealerweise spezifisch auf die zu bekämpfenden Nagetiere wirken, keine Köderscheu hervorrufen, einen bereits bekannten Wirkmechanismus haben, tierschutzgerecht wirken sowie möglichst leicht in der Anwendung und wirtschaftlich sein.

Die Auswahl der unabdingbaren Kriterien orientiert sich an den Voraussetzungen für die Genehmigung biozider Wirkstoffe bzw. den Ausschlusskriterien für eine Genehmigung nach Biozid-Verordnung. Damit soll gewährleistet sein, dass im Rahmen der Konzeptstudie als geeignet eingestufte Wirkstoffe grundsätzlich zulassungsfähig sind und in der Folge tatsächlich Anwendung finden können. Insgesamt ergeben sich 21 Kriterien zur Beurteilung der potenziellen Wirkstoffe.

Zur quantitativen Bewertung der Wirkstoffe wurde ein Punktesystem entwickelt, bei dem die einzelnen Kriterien zum Teil unterschiedlich gewichtet werden. Um eine Vergleichsgrundlage zu haben, wurden einige der derzeit als Rodentizide zugelassenen Wirkstoffe ebenfalls nach diesem System bewertet.

Im zweiten Schritt wurden Methoden zur Erhöhung der Zielspezifität (Selektivität) erarbeitet. Die ermittelten Methoden basieren auf zwei grundlegenden Ansätzen. Der erste Ansatz beruht auf Angriffspunkten der Stoffe im Organismus, auf die Zieltiere reagieren, während Nicht-Zieltiere keine schädliche Wirkung erfahren.

Als zieltierspezifische Angriffspunkte wurden folgende Möglichkeiten gefunden:

- Die geringe Größe schlauchartiger Organe (wie zum Beispiel der Darm) ermöglicht, dass diese bei kleinen Tieren leicht verstopft werden können, während in größeren Tieren mit entsprechend größerem Darm die blockierenden Substanzen problemlos passiert und ausgeschieden werden können.
- Das große Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnis sorgt dafür, dass Nagetiere viel Körperwärme verlieren, was sie anfälliger für Hypothermie macht als größere Tiere.

- Der Harnstoffzyklus kann in Omni- und Herbivoren allosterisch gehemmt werden, was eine Hyperammonämie zur Folge hat. Obligate Karnivoren wie Katzen oder Raubvögel, die einen großen Teil der Opfer von Rodentizid-Sekundärvergiftungen ausmachen, besitzen diese Hemmung nicht und wären folglich von diesem Mechanismus nicht betroffen.
- Obligate Karnivoren besitzen eine geringe Konzentration an hepatischer Glucokinase. Eine Induktion oder Inhibition dieses Enzyms, die eine Hypo- beziehungsweise Hyperglykämie verursachen, sollten bei diesen Tieren ebenfalls nur einen geringen Einfluss haben, während sie bei anderen Tieren den vollen Effekt entfalten. Ebenso kann eine Hyperglykämie durch die Induktion der Gluconeogenese hervorgerufen werden. Da die Gluconeogenese bei obligaten Karnivoren immer aktiv ist, sollten diese keine merkliche Wirkung spüren.
- Eine Störung der Vitamin A-Synthese kann einen tödlichen Vitamin A-Mangel hervorrufen. Viele Nicht-Zieltierarten sind weniger auf die Synthese von Vitamin A angewiesen, da sie dieses vermehrt über die Nahrung aufnehmen. Schließlich kann auch eine Vitamin A-Überdosis verabreicht werden. Andere Spezies haben insgesamt eine höhere Vitamin A-Konzentration im Blut als Ratten und können somit besser mit größeren Vitamin A-Mengen umgehen.

Der zweite Ansatz zur Erhöhung der Zielspezifität beruht darauf, Darreichungsformen und Wirkstoffe zu finden, die in Zieltieren eine tödliche Konzentration erreichen, während sie in Nicht-Zieltieren entweder nicht aufgenommen oder schnell transformiert und/oder ausgeschieden werden, sodass keine schädliche Konzentration erreicht wird.

- Um die Wirkstoffkonzentration bei einer Sekundärvergiftung d.h. durch das Fressen eines mit einem Rodentizid vergifteten Nagetiers durch ein Nicht-Zieltier, zu minimieren, können säurelabile Wirkstoffe verwendet werden, die erst im Darm des Zieltiers freigesetzt werden. Bei einer Wiederaufnahme werden diese im Magen des Sekundärvergiftungsopfers zersetzt und zeigen im Nicht-Zieltier somit keine Wirkung mehr.
- Zur Verhinderung von Primärvergiftungen können die Wirkstoffe mit bestimmten Stoffen (Coatings) umhüllt werden, die nur von den Zieltieren verdaut werden können. Zudem können dem Köder abschreckende Stoffe zugesetzt werden, die eine Annahme des Köders durch andere Tiere verhindern, die Zieltiere aber nicht von der Aufnahme abhalten. Dabei kann es sich um Brechmittel und/oder Bitterstoffe handeln.
- Der erhöhte Metabolismus, der mit der kleinen Körpergröße von Ratten und Mäusen einher geht, kann ausgenutzt werden, indem Prodrugs verwendet werden, die erst durch den Stoffwechsel in einen aktiven Wirkstoff umgewandelt werden. Der langsamere Metabolismus größerer Tiere sorgt dafür, dass keine schädliche Konzentration im Nicht-Zieltier erreicht wird.

Anstatt die Aufnahme des Wirkstoffs bei den Zieltieren zu erhöhen, kann alternativ die Ausscheidung des Wirkstoffs bei den Nicht-Zieltieren beschleunigt werden. Um dies zu erreichen, kann man sich den unterschiedlichen pH-Wert des Urins von Ziel- und Nicht-Zieltieren zunutze machen. Nagetiere haben im Allgemeinen einen basischen pH-Wert im Urin, Fleischfresser dagegen einen sauren. Folglich gehen leicht basische Wirkstoffe in Karnivoren schneller in den Urin über, während sie bei Herbi- und Omnivoren eher länger im Körper verbleiben. Dieser Ansatz kann auch beim Einsatz blasenschädlicher Substanzen genutzt

werden. In diesem Fall sind leicht saure Wirkstoffe zu bevorzugen, da diese sich im basischen Urin von Nagetieren stärker anreichern als im sauren Urin von Karnivoren.

Des Weiteren wurden im Rahmen des Forschungsprojekts **verfügbare umweltverträgliche Alternativen zu den derzeit in der Europäischen Union genehmigten** Rodentiziden untersucht. Dabei wurden vier Ansätze verfolgt:

1. Recherche alternativer Wirkstoffe, die in der Human- oder Tiermedizin eingesetzt werden.
2. Suche nach älteren und/oder pflanzlichen Wirkstoffen, die als Rodentizide genutzt werden können.
3. Untersuchung des Einflusses der Stereochemie auf die Wirkstärke und die biologische Abbaubarkeit.
4. Möglichkeiten zur Modifikation bekannter Wirkstoffe zur Verbesserung der Umwelteigenschaften.

Die Suche nach alternativen Wirkstoffen aus der Human- und Tiermedizin wurde auf Medikamente beschränkt, die die Blutgerinnung beeinflussen, da sich dieser Wirkmechanismus in antikoagulanten Rodentiziden bereits als wirksam erwiesen hat. Die Wirkung kann dabei einerseits auf der Hemmung der Blutgerinnung beruhen, was in einer erhöhten Blutungswahrscheinlichkeit resultiert und somit dem Mechanismus derzeit als Rodentizide zugelassenen **Antikoagulanzen** entspricht. Andererseits kann das Maß der Blutgerinnung durch sogenannte **Antihämorrhagika** erhöht werden, was zur Bildung von Thrombosen führt. Diese können wiederum Infarkte, Embolien und Hirnschläge verursachen, sobald sich die Gerinnsel in den Gefäßen lösen. Zusätzlich werden durch diesen Mechanismus Gerinnungsfaktoren verbraucht, was zu einer erhöhten Blutungsneigung führen kann. Dies hat also den Vorteil, dass von vornherein zwei unterschiedliche Wirkmechanismen zur Beeinflussung der Blutgerinnung verfolgt werden. In beiden Fällen sind die Wirkungsweisen verzögert, sodass die Tendenz der Ausbildung einer Köderscheu gering sein dürfte. Weiterhin wurden nur oral verabreichbare Medikamente betrachtet, sodass die Nutzung und Formulierung als Fraßköder sichergestellt ist. Da es sich bei den untersuchten Substanzen um zugelassene Medikamente handelt, ist zudem davon auszugehen, dass – soweit nicht anders angegeben – keine karzinogenen, mutagenen oder reproduktionstoxischen Eigenschaften vorliegen und eine umfangreiche Datenbasis zu den physico-chemischen Eigenschaften sowie der Toxikologie und ggf. Ökotoxikologie der Stoffe bereits existiert. Als potentielle Nachteile sind die mangelnde Zielspezifität und das gleichermaßen hohe Leidenspotential anzunehmen. Wie bei den derzeit zugelassenen antikoagulanten Rodentiziden beruht der Wirkmechanismus häufig auf einem Vitamin K-Antagonismus, sodass Resistenzen bei den Zieltieren auch gegenüber diesen Wirkstoffen möglich wären. Allerdings können durch die gleichzeitige Nutzung verschiedener Mechanismen Resistenzen umgangen werden, zum Beispiel indem die Blutgerinnung an verschiedenen Stellen der Gerinnungskaskade beeinflusst wird. Gleichzeitig kann es dabei zu synergistischen Effekten kommen, was die nötige Wirkstoffmenge drastisch reduzieren kann. Dieser Ansatz wiederum hat aber den Nachteil, dass er mit einem erhöhten Zulassungsaufwand verbunden ist, da mehrere Wirkstoffe zur Nagetierbekämpfung genehmigt werden müssten.

Aufgrund ihrer Bewertung scheinen der Vitamin K-Antagonist Dicoumarol und der Thrombininhibitor Dabigatranetexilat die geeignetsten Alternativen zu den aktuell verwendeten antikoagulanten Rodentizid-Wirkstoffen zu sein. Unter den gerinnungsfördernden Substanzen zeigten die Antifibrinolytika 4-(Aminomethyl)benzoesäure und Tranexamsäure die besten Bewertungen. Die genannten Stoffe schneiden besser als die zur Nagetierbekämpfung derzeit genehmigten Antikoagulanzen ab, da sie nicht als reproduktionstoxisch eingestuft sind, eine geringere Neigung zur Bioakkumulation zeigen und – bis auf Dabigatranetexilat – eine niedrigere Persistenz aufweisen sollten.

Neben den medizinisch verwendeten Wirkstoffen konnte noch eine Vielzahl an **historischen Wirkstoffen** ermittelt werden, die in der Vergangenheit als Rodentizide eingesetzt wurden, aber zum Großteil aktuell nicht mehr zugelassen sind. Diese Stoffe weisen im Allgemeinen eine akute Giftwirkung auf, sodass erst eine weitere Modifikation zur Verzögerung der Giftwirkung nötig ist (siehe unten), damit diese Stoffe als Rodentizide eingesetzt werden können, ohne eine Köderscheu zu verursachen. Selbst unter Missachtung der eigentlich unerwünschten akuten Wirkung gibt es allerdings nur wenige historische Wirkstoffe, die aufgrund ihrer Bewertung als Alternativen zu den antikoagulantem Rodentiziden in Frage kommen. 2-Fluoressigsäure und Natriumhexfluorosilikat erhielten aufgrund der geringen Tendenz zur Bioakkumulation und Persistenz die besten Bewertungen. Natriumhexafluorosilikat ist zudem nach bisherigen Erkenntnissen nicht toxisch für aquatische Organismen und besitzt aufgrund der extrem hohen Hydrolyse neigung nur ein geringes Potential für Sekundärvergiftungen. Somit stellt es eine sehr gute Alternative zu den aktuell verwendeten Rodentiziden dar, wenn der Wirkungseintritt z.B. durch Mikroverkapselung verzögert werden kann.

Unter den **pflanzlichen Rodentiziden** waren ebenfalls fast ausschließlich akut wirksame Stoffe. Die Bewertungen der Leitsubstanzen dieser Pflanzen(-extrakte) sind ebenfalls im Allgemeinen sehr schlecht ausgefallen. Allerdings sind die meisten Leitsubstanzen auch nur sehr schlecht charakterisiert, sodass eine Bewertung weit schwieriger ist als bei anderen (synthetischen) Substanzen. Als Besonderheit ist hier *Palicourea marcgravii* hervorzuheben, deren Wirkung auf 2-Fluoressigsäure und ω -Fluorfettsäuren beruht, wobei die Wirkung dieser Stoffe zusätzlich durch N-Methyltyramin und 2-Methyltetrahydro- β -carbolin verstärkt wird. Die beiden Letztgenannten regen den Kreislauf an und sorgen dafür, dass die Fluorcarbonsäuren schneller umgesetzt werden. Als Folge kommt es zu einem synergistischen Effekt, der die nötige (letale) Menge an Fluorcarbonsäuren drastisch reduziert. Neben den explizit als Rodentizid beschriebenen Pflanzen, gibt es eine Vielzahl weiterer Giftpflanzen, die aufgrund ihrer akuten Wirkung jedoch nicht als Rodentizide in Frage kommen. Würden die Wirkstoffe dieser Pflanzen entsprechend modifiziert werden, um den Wirkeintritt zu verzögern (siehe unten), könnten sie vielleicht doch Verwendung als Rodentizid finden. Da die Betrachtung der Vielzahl an sonstigen giftigen Pflanzeninhaltsstoffen nicht im Rahmen dieses Projektes lag, wurde auf eine Beurteilung dieser Wirkstoffe verzichtet.

Als weitere Möglichkeit, die Wirkstärke von Rodentiziden zu erhöhen und ihre Umwelteigenschaften zu verbessern, wurde der Einfluss der **Stereochemie** recherchiert. Dieser Ansatz beruht darauf, dass die meisten Enzyme – und damit die Angriffspunkte von chemischen Rodentiziden – chiral sind und somit beim Einsatz ebenfalls chiraler Wirkstoffe mit einem der Enantiomere besser wechselwirken können als mit dem anderen. Voraussetzung zur Nutzung dieser Tatsache ist, dass *in vivo* keine Konversion zwischen den Enantiomeren stattfinden kann, da sonst auch bei Gabe des reinen wirksameren Enantiomers das unwirksamere Enantiomer gebildet und die Wirkung herabgesetzt werden kann. Für die Antikoagulantien der ersten Generation (*first generation anticoagulant rodenticides*, FGAR) konnte eine Abhängigkeit der Wirkstärke und Ausscheidungshalbwertszeit von der Stereochemie festgestellt werden, die sich zudem in verschiedenen Organismen unterscheiden kann. Die Wirkstärke aller Diastereomerenpaare der Antikoagulantien der zweiten Generation (*second generation anticoagulant rodenticides*, SGAR) am Zielenzym ist gleich, wobei die einzelnen Enantiomere innerhalb der Diastereomerenpaare bisher nicht individuell untersucht wurden. Zwischen den Diastereomerenpaaren konnte ein Unterschied in der allgemeinen Effektivität festgestellt werden, ist bei diesen aber auf unterschiedliche Ausscheidungshalbwertszeiten zurückzuführen und nicht auf eine bessere Wechselwirkung zum Wirkenzym. Um die Eigenschaften von Rodentiziden zu verbessern, kann die Verwendung reiner Isomere entsprechend als Ansatz genommen werden. Dabei sollte allerdings darauf geachtet werden, dass lediglich die Wirkung

am Zielenzym erhöht wird, da eine Erhöhung der Ausscheidungshalbwertszeit, die ebenfalls die Effektivität eines Rodentizids verbessern kann, gleichzeitig mit einem höheren Risiko der Akkumulation einher geht. Der Einfluss der Stereochemie auf die biologische Abbaubarkeit ist bisher sehr wenig untersucht. Da diese aber ebenfalls über enzymatische Prozesse verläuft, ist es sehr wahrscheinlich, dass auch hier der Einsatz enantiomerenreiner Wirkstoffe genutzt werden kann, um die Eigenschaften von Rodentiziden zu verbessern.

Auf der Suche nach umweltverträglicheren Alternativen wurde zudem untersucht, wie **Modifikationen bestehender Wirkstoffe** ihre Umwelteigenschaften verbessern können. Diese Modifikationen lassen sich in zwei Arten unterteilen: die Modifikation der Wirkstoffe und die Änderung der Darreichungsform (Formulierung). Die Modifikation bereits existierender Rodentizide bietet die Möglichkeit mit verhältnismäßig geringem Forschungsaufwand neue Wirkstoffe mit besseren Umwelteigenschaften zu entwickeln. Durch den Austausch funktioneller Gruppen und der Derivatisierung zu Prodrugs können Eigenschaften wie z.B. Abbaubarkeit, Bioakkumulationspotential, Wirkeintritt oder Zielspezifität verändert werden. Zusätzlich kann ein Soft-Drug-Ansatz dafür sorgen, dass der Wirkstoff im Organismus nach der Entfaltung der Wirkung schnell und gezielt in unwirksame und umweltfreundliche Metaboliten abgebaut wird. Auch durch die Mikroverkapselung bestehender Rodentizid-Wirkstoffe können einige dieser Eigenschaften entsprechend modifiziert werden. Eine Kombination verschiedener Ansätze kann dabei zu noch besseren Ergebnissen führen und die Umwelteinflüsse der Rodentizide drastisch verringern.

Auf Grundlage der im Projekt gewonnen Erkenntnisse wurden kurzfristige und langfristige **Strategien für die Entwicklung umweltfreundlicher Nagetierbekämpfungsmittel** erarbeitet.

Kurzfristige Maßnahmen

Als eine kurzfristig und mit verhältnismäßig geringem Aufwand verbundene Strategie zur Verbesserung der Umwelteigenschaften von Rodentiziden erscheint derzeit der Ersatz bestehender Antikoagulanzen durch umweltfreundlichere Wirkstoffe des gleichen Typs, die aber bislang nicht in Biozid-Produkten verwendet werden. Werden dafür bereits **in der Medizin zugelassene Antikoagulanzen** genutzt, kann der Zulassungsaufwand wohlmöglich minimiert und (Tier-)Versuche eingespart werden. Durch den gleichen Wirkmechanismus kann davon ausgegangen werden, dass die Wirkstoffe im Zielorganismus ebenfalls verzögert wirken, sodass die Ausbildung einer Köderscheu verringert und im Idealfall ausgeschlossen werden kann. Werden Antikoagulanzen verwendet, die über einen anderen, nicht auf der Hemmung der Vitamin K-Synthese beruhenden Mechanismus wirken, können zudem bereits gegen Vitamin-K Antagonisten bestehende Resistenzen umgangen werden. Durch den gleichzeitigen Einsatz von Stoffen mit verschiedenen, jedoch auf die Blutgerinnungshemmung abzielenden, Wirkmechanismen könnten möglicherweise synergistische Effekte erzielt werden, die die nötige Wirkstoffmenge herabsetzen können. Diese Strategie hat allerdings den Nachteil, dass dadurch die Tierschutzgerechtigkeit und Zielspezifität nicht verbessert wird. Zudem ist die Genehmigung von mehreren neuen bioziden Wirkstoffen kostenintensiver als die Genehmigung eines einzelnen Wirkstoffs. Neben dem Einsatz von Antikoagulanzen können auch **Antihämorrhagika** verwendet werden, die die Blutgerinnung fördern. Die erhöhte Bildung von Gerinnseln fördert das Risiko von Infarkten, Embolien und Hirnschlägen. Als sekundären Wirkmechanismus kann es durch den verstärkten Verbrauch von Gerinnungsfaktoren zudem zu

einer sogenannten Verbrauchskoagulopathie kommen, die unkontrollierbare Blutungen nach sich ziehen kann.

Sowohl bereits als Rodentizide verwendete Stoffe, als auch verfügbare alternative Wirkstoffe können zusätzlich durch die Optimierung der Darreichungsform, z.B. durch **Mikroverkapselung**, in ihren Eigenschaften verbessert werden. Dadurch ließe sich z.B. der Wirkeintritt bei bereits erprobten, akuten Wirkstoffen soweit verzögern, dass die Nagetiere die letale Wirkung nicht mit der Köderaufnahme in Verbindung bringen und im Idealfall keine Köderscheu entwickeln. Auf diese Weise lässt sich die Bandbreite der zur Rattenbekämpfung in Frage kommenden Wirkstoffe deutlich erhöhen, sodass z.B. auch flüchtige und hydrolyseempfindliche Stoffe eingesetzt werden könnten. Voraussetzung ist in diesem Fall allerdings immer noch, dass die Stoffe inhärent möglichst gute Umwelteigenschaften besitzen.

Um die Umwelteigenschaften der dafür in Frage kommenden Wirkstoffe selbst zu verbessern, können diese modifiziert werden. Durch den Austausch stabiler Gruppen durch labilere kann z.B. die Abbaubarkeit in der Umwelt erhöht werden. Gleichzeitig kann die Einführung ionisierbarer Gruppen das Bioakkumulationsrisiko senken. Da die Grundstruktur der Stoffe dabei beibehalten wird, bleiben der Wirkmechanismus und damit die Zielspezifität und andere Eigenschaften, die auf dem Wirkmechanismus basieren, gleich, aber die Umwelteigenschaften werden verbessert. Ebenso kann der Wirkstoff als solcher beibehalten, aber in Form einer **Prodrug** verabreicht werden. Diese erfordert eine metabolische Umwandlung in die aktive Form, was den Wirkeintritt verzögern, die Zielspezifität erhöhen und die Annahme des vergifteten Köders verbessern kann.

Längerfristige Maßnahmen

Das größte Potenzial zur Verbesserung der Umwelteigenschaften von Rodentiziden bietet die Entwicklung gänzlich neuer Wirkstoffe mit zieltierspezifischeren Wirkmechanismen. Dieses Vorgehen hat den Vorteil, dass bei der Entwicklung bereits darauf geachtet wird, dass der Wirkstoff und etwaige Abbauprodukte möglichst umweltfreundliche Eigenschaften besitzen (Benign-by-Design). Gleichzeitig kann das Softdrug-Design angewandt werden, nach dem ein Wirkstoff direkt nach der Entfaltung seiner Wirkung in unbedenkliche Produkte zerfällt, was wiederum das Risiko einer Sekundärvergiftung minimiert. Als Folge daraus können nicht nur die Umwelteigenschaften verbessert, sondern auch die Notwendigkeit von Risikominderungsmaßnahmen verringert werden. Diese längerfristige Strategie ist jedoch mit einem verhältnismäßig hohen Aufwand verbunden.

Ein nachhaltiges Nagetiermanagement sollte jedoch nie ausschließlich auf dem Einsatz von umweltfreundlicheren und selektiveren Rodentiziden beruhen. Stattdessen sollten ganzheitliche Managementkonzepte auf präventiven Methoden zur Verhinderung eines Nagetierbefalls wie dem Verschließen von Zugängen zu Gebäuden oder dem Habitatsmanagement aufbauen, um Ratten und Mäusen Nist- und Nahrungsmöglichkeiten soweit wie möglich zu entziehen. Zu einem integrativen Nagetiermanagement zählt zudem der Einsatz nicht chemischer Bekämpfungsmethoden, v.a. der Einsatz von Nagetierfallen.

Summary

The goal of the present concept study is to elaborate and illustrate ways to develop new and more environmentally friendly rodenticides in order to substitute currently approved rodenticides in the medium-term and thereby minimize their environmental impact. The project comprises (i) the compilation of a catalogue of requirements for properties of rodenticidal active compounds, (ii) the elaboration of methods to increase their target specificity, as well as (iii) the investigation of existing active compounds, e. g. in the field of human medicine, which may be used as rodenticides. On the basis of these findings a strategy for the research and development of effective, economic, and eco-friendly rodenticides was developed.

As a first step criteria to evaluate the suitability of an active compound as a rodenticide were researched. These requirements are separated into three groups: efficacy, environmental safety, and practicability. A detailed assessment of possible impacts on human health was not part of the research. Furthermore, the criteria are rated either as indispensable or desirable according to their relevance for rodent control. Rated as indispensable were the lethal effect on target animals (efficacy), the avoidance of a (physiological) resistance against the active compound, the degradability in the environment and in biota, as well as the possibility to incorporate the active compound into a bait formulation. Additionally, the active compounds shall neither be carcinogenic, mutagenic, toxic for reproduction, nor disrupt the endocrine system. In addition to these indispensable requirements, it is considered desirable for an active compound or product to only have an effect on the target species, not cause bait shyness, operate via a known mode of action, not cause unacceptable effects on target organisms in terms of animal welfare, be easy to use, and be economical.

The indispensable criteria correspond to the requirements and exclusion criteria for approval of biocidal active substances according to the biocidal products regulation (BPR). This approach should ensure that active compounds that are found suitable for rodent control according to this concept study are in principle approvable under the BPR and, consequently, might actually be used. In total 21 criteria were determined for the evaluation of potential active compounds.

A points-based system was developed for the quantitative evaluation of active substances, in which some criteria are weighted differently. In order to generate a basis for comparison, some currently approved active substances for the use as a rodenticide under the BPR were evaluated according to this system.

The second step was to find methods which are capable to enhance target specificity of potential rodenticidal compounds. The elaborated methods are based on two different concepts. The first approach relies on modes of action, to which target animals react, while non-target animals remain unaffected.

The following target specific modes of action were found:

- The small size of tubular organs (e.g. the intestines) allows for clogging them relatively easily in small animals, while bigger animals with bigger intestines can pass and excrete such clogging substances without being harmed.
- The high surface-to-volume ratio causes a high loss of body warmth for rodents, thus making them more susceptible to hypothermia than bigger animals.
- The urea cycle can be inhibited allosterically in herbi- and omnivores causing hyperammonemia. Obligate carnivores such as cats or birds of prey, which are the main victims of secondary poisoning, do not exhibit this inhibition and are, consequently, not affected by substances with such a mode of action.

- Obligate carnivores show a low concentration of hepatic glucokinase. Induction or inhibition of this enzyme, that results in hypo- or hyperglycemia, respectively, should only have a negligible influence on these animals, while displaying the full effect in other animals. Hyperglycemia can also be induced by the induction of gluconeogenesis. Since gluconeogenesis is always active in obligate carnivores these should feel no discernible effect.
- The vitamin A synthesis can be disrupted, leading to a lethal vitamin A deficiency. Many non-target animals are independent of vitamin A synthesis, because they cover their vitamin A requirement through their nutrition. Finally, vitamin A can be given in an overdose. Other species show higher blood levels of vitamin A than rats and, thus, can better deal with higher amounts of vitamin A.

The second approach to enhance selectivity relies on active compounds and formulations that reach lethal concentrations in target animals, while being either not absorbed or transformed and/or excreted so quickly in non-target organisms that no harmful concentration is reached.

- Substances that are labile under acidic conditions and that are released in the intestines of target rodents can be used to minimise the internal concentration of active compound in secondary exposed non-target organisms, because such substances would decompose in their stomachs rendering them inactive.
- Using non-active compounds that are digestible only by the target rodents to coat active substances, can prevent primary poisoning of non-targets. Additionally, adding aversive substances such as bittering agents or emetics to the bait formulation may deter non-target animals from consuming the bait.
- The increased metabolism of rats and mice in comparison to their predators can be utilised by using prodrugs that have to be metabolised to form the actual active compound. The slower metabolism of bigger non-target animals prevents reaching harmful internal concentrations of the active substance.

Alternatively, instead of increasing the absorption rate of a substance in target animals, the excretion rate of the active substance in non-target animals can be enhanced, e.g. by considering pH-value differences in the urine. Rodents generally have an alkaline urine, while carnivores have an acidic urine. Consequently, slightly alkaline active compounds transition into the urine of carnivores more quickly, while they are retained longer in the bodies of herbi- and omnivores. The same approach can be used for substances that are harmful to the bladder. In this case slightly acidic compounds are preferable as these accumulate stronger in the alkaline urine of rodents than the acidic urine of carnivores.

Another subject of the project was to **identify more eco-friendly chemical alternatives** to the currently approved rodenticides in the European Union by

1. checking active compounds that are currently used as pharmaceuticals in human or veterinary medicine,
2. searching for historical rodenticides and naturally-occurring plant toxins that can be used as rodenticides,
3. investigating the influence of stereochemistry on efficacy and biodegradability and
4. examining possibilities to modify known rodenticidal active compounds to improve their environmental properties.

The search for alternative active compounds in human and veterinary medicine was limited to **pharmaceuticals that influence blood clotting**, as this mode of action has already proven to

be effective. On the one hand, this mode of action can be based on inhibiting blood clotting, which results in increased likeliness of internal bleeding and matches the mode of action of currently approved anticoagulants. On the other hand, the rate of blood clotting can be increased, which leads to the formation of thromboses causing infarctions, embolisms, and strokes, when the clots enter the bloodstream. Increasing blood coagulation additionally leads to a depletion of clotting factors, which in turn leads to an increased bleeding chance. Thus, the latter mechanism has the advantage of acting through two different modes of action both influencing blood clotting. In both cases the onset of effects is delayed, so the chance of developing bait shyness by target rodents should be low. Furthermore, only orally applicable pharmaceuticals were considered suitable for the purpose of bait formulation. As the investigated substances are already approved pharmaceuticals, it is assumed that – if not stated otherwise – the substances are not classified as carcinogenic, mutagenic, or toxic for reproduction. Moreover, an extensive data base comprising information required for the authorisation of a rodenticide under the biocidal products regulation, such as physico-chemical properties as well as data on toxicology and in some cases on eco-toxicology is already available for these substances.

As a general disadvantage these substances, like anticoagulant rodenticides, will likely lack target specificity and cause suffering and pain in target rodents for several days. They also may be ineffective against rodents which are resistant to the currently applied anticoagulant rodenticides. The occurrence of resistance can be effectively avoided by using rodenticides which affect the blood clotting cascade at various points. At the same time, the use of different modes of action can have synergistic effects, which would drastically reduce the required amount of the active compound. However, using a mixture of multiple active substances would be disadvantageous in terms of increased efforts for authorisation.

According to their evaluation on the base of the elaborated criteria in this project the vitamin k antagonists dicoumarol and the thrombininhibitor dabigatran etexilate appear to be the best suited alternatives to currently used anticoagulant rodenticides. Among the coagulating substances the antifibrinolytics 4-(aminomethyl)benzoic acid and tranexamic acid reached the best ratings. The named compounds are superior in their evaluation compared to anticoagulants that are currently approved as rodenticides, because they are not classified as toxic to reproduction, exhibit a lower risk for bioaccumulation, and – with the exception of dabigatran etexilate – show a lower persistence.

Apart from the active compounds used in medicine there is a large number of **substances that were used as rodenticides in the past**, but for the most part are currently no longer approved in the European Union. These substances generally exhibit an acute toxic effect, so this effect has to be modified to be delayed (see below), before any of these substances is suitable for its use as a rodenticide against rats without causing bait shyness after a short period of time. Even ignoring their acute mode of action only a few substances remain that may be considered as a real alternative to anticoagulant rodenticides. 2-Fluoroacetic acid and sodium hexafluorosilicate reached the best ratings due to their low potential for bioaccumulation and persistence. Sodium hexafluorosilicate is also not toxic for aquatic organisms and shows a very low risk for secondary poisoning due to the high tendency for hydrolysis. Thus, it seems to be a good alternative to currently used rodenticides, provided that it succeeds to delay the onset of adverse effects of this acutely acting compound (see below).

Naturally occurring plant toxins which are used to control rodents are also almost exclusively acutely toxic. The evaluation of leading substances extracted from these plants according to the elaborated score system turned out quite demanding and rather bad in comparison to other (synthetic) substances, as most of the plant toxins are data poor and insufficiently characterised,

making the evaluation very difficult. One of the few promising active plant ingredients is an extract from *Palicourea marcgravii* comprising 2-fluoroacetic acid and ω -fluorofatty acids as well as N-methyltyramine and 2-methyltetrahydro- β -carboline. The latter stimulate circulation, which results in fluorocarbonic acids being metabolised faster. This synergistic mode of action enhances the effect of fluorocarbonic acids and at the same time drastically reduces the amount required to achieve this effect.

Apart from plant-based rodenticides there is a number of other plant toxins that are, however, not readily suitable as rodenticides mostly due to their acute mode of action and the bait shyness that is associated with the rapid onset of effects. If these active compounds were modified to delay the onset of adverse effects (see below), they could probably be used as rodenticides after all. Since it is beyond the scope of this project to evaluate all potential plant toxins, the evaluation of these plants has been omitted.

The effect of **stereochemistry** on efficacy and environmental properties of rodenticides was investigated as another possibility to improve their characteristics. This approach is based on the fact that most enzymes, which are the target molecules of rodenticides, are chiral and, thus, interact stronger with different enantiomers of one and the same active compound, making it more or less effective and/or persistent, respectively. Yet, this applies only, if no conversion between the enantiomers occurs *in vivo*. Otherwise, the less effective enantiomer could be formed upon gavage of the pure, more effective enantiomer and the efficiency would still be reduced. For the first-generation anticoagulant rodenticides (FGAR) a dependency of potency and excretion half-life on the stereochemistry was found. The efficacy on the target enzyme of diastereomer pairs of the second-generation anticoagulant rodenticides (SGAR) is the same, but the enantiomers comprising the diastereomer pairs were not investigated individually. There is a difference regarding the efficiency between the different diastereomer pairs, but this is due to differences in the excretion half-life and not due to stronger interactions with (i.e. higher binding affinity to) the target enzyme. Thus, the use of pure enantiomers instead of mixtures of different enantiomers of an active substance is a viable strategy to increase their efficiency. However, it is important to limit this increase to the interaction to the target enzyme and not the excretion half-life as this would also increase the risk of bioaccumulation. The influence of stereochemistry on biodegradation is investigated only very little so far. But since this also works via enzymatic processes, it is very likely that in this case the use of enantiomerically pure compounds can help to improve the properties of rodenticides.

Modification of existing active compounds as a measure to improve environmental properties of potential rodenticides was another study objective. These modifications can be divided into two groups: modification of the active compound and changing the pharmaceutical form (formulation). By modifying existing rodenticides it is possible to develop new active compounds with improved environmental properties, while keeping the research and development effort relatively small. Exchanging functional groups or creating prodrugs from active compounds enable to alter substance properties like degradability, bioaccumulation potential, onset of effects, or target specificity. Applying the soft drug approach in combination with microencapsulation can further improve substance characteristics, so that they quickly and systematically degrade into harmless metabolites, drastically reduce negative effects on the environment.

Based on the previous research results short- and long-term **strategies for the development of eco-friendly compounds for rodent control** were developed.

Short-term strategies

A short-term strategy with relatively low effort to improve environmental properties of active substances is the exchange of existing anticoagulant rodenticides with eco-friendly active compounds of the same type, that have not yet been used in biocidal products. Using **anticoagulants that are already approved as pharmaceuticals** may minimise the obstacles for approval and authorisation and at the same time reduce the number of required (animal) testing. Developing compounds with the same delayed mode of action appears promising with regard to the avoidance of bait shyness, a prerequisite for an effective bait formulation. Using anticoagulants that employ a mode of action other than the inhibition of vitamin K synthesis, may also circumvent existing resistances against vitamin K antagonists. The synergistic effects of the simultaneous use of substances that affect blood clotting by different modes of action may reduce the required amount of active compound. However, this strategy has the disadvantage that animal welfare and target specificity cannot be improved. Moreover, the approval of multiple new biocidal compounds is more expensive than the approval of a single active compound. Instead of using anticoagulants to inhibit blood clotting, **coagulants** can be used to promote blood clotting, thereby increasing the number of blood clots and the associated risks of infarctions, embolisms and strokes. In addition, the depletion of clotting factors can lead to a coagulopathy, which can cause excessive bleeding.

The properties of already used rodenticides as well as available alternative substances can further be improved by optimising their formulation, e.g. via **microencapsulation**. This enables for example to delay the mode of action of acute rodenticidal active compounds, so that rodents will not be able to associate the adverse effect with the consumed bait, known as bait shyness. That way the spectrum of active compounds suitable for the control of rodents can be significantly increased. Even volatile and easily hydrolysable compounds may be encapsulated and thus used as rodenticidal baits, if they have a favourable environmental profile.

Potential active compounds can also be modified directly, e.g. by exchanging stable groups with labile ones in order to increase their (bio-)degradability. At the same time the introduction of ionisable groups can reduce the risk for bioaccumulation. Since the basic structure remains the same, the environmental properties are modified without affecting the mode of action, the target specificity or other properties that are linked to the mode of action. It is also possible to retain the active compound unmodified but to apply it in the form of a prodrug, which need to be metabolically transformed into the active form. This prodrug approach can be applied to delay the onset of harmful effects, improve target specificity and increase the palatability of rodenticidal baits.

Long-term strategies

The most capable strategy for the improvement of ecological properties of rodenticides is the research and development of completely new active compounds with a target specific mode of action. This approach has the advantage that eco-friendly properties of the active compound and possible transformation/degradation products can already be considered during substance development (benign-by-design). Applying the soft drug approach simultaneously ensures that only harmless transformation products are being formed, thereby decreasing the risk of secondary poisoning to non-target animals. This strategy may not only allow to significantly improve the environmental properties of rodenticides, but also make strict risk mitigation measures obsolete.

Sustainable and integrated rodent management should however never rely exclusively on the use of even the most environmentally friendly and selective rodenticides, but in the first place avoid rodent infestations by taking preventing measures such as house proofing or habitat

management to deprive rats and mice of ecological resources. Additionally, an integrated rodent management includes the use of non-chemical control measures, especially the use of rodent traps.

1 Anforderungen an die Eigenschaften eines rodentiziden Wirkstoffs

1.1 Hintergrund

Zur Nagetierbekämpfung kommen aktuell vorwiegend antikoagulante Rodentizide zum Einsatz, die die Blutgerinnung der Tiere hemmen, sodass sie nach kurzer Zeit an inneren Blutungen verenden. Die verzögerte Wirkung durch die inneren Blutungen ist notwendig, damit die Nagetiere keine Verbindung zwischen Köder und Tod herstellen können, was dazu führen würde, dass die Köder nicht mehr angenommen werden (Köderscheu). Die antikoagulanten Rodentizide werden in zwei Gruppen unterteilt: antikoagulante Rodentizide der ersten Generation (*first-generation anticoagulant rodenticides*, FGAR) und der zweiten Generation (*second-generation anticoagulant rodenticides*, SGAR). Alle SGAR sind als PBT-Stoffe (persistent, bioakkumulierend und toxisch) eingestuft. Zudem bestehen bei der Anwendung aller derzeit in der EU zugelassenen antikoagulanten Rodentizide hohe Vergiftungsrisiken für Haus- und Wildtiere. Von besonderer Bedeutung ist, dass die Wirkstoffstoffe nicht zielspezifisch sind. Sie können somit auch bei anderen Tieren mit dem gleichen Blutgerinnungsmechanismus wirken, wenn der Köder in die Umwelt gelangt oder wenn die vergifteten Tiere vor oder nach ihrem Tod durch Räuber und/oder Aasfresser verzehrt werden. Selbst Stoffe, die nur in Spuren in die Umwelt eingetragen werden, können ein Risiko darstellen, wenn sie persistent und bioakkumulierend sind und es dadurch – wie im Falle der SGAR - zu einer Anreicherung in der Nahrungskette kommt (Umweltbundesamt 2018a).

Nicht-antikoagulante Alternativen gibt es zum aktuellen Zeitpunkt nur wenige und diese sind zudem nicht immer als biozide Wirkstoffe in Europa zugelassen. Zu diesen gehören unter anderem:

- ▶ **Alphachloralose**, die aktuell für die Bekämpfung von Mäusen in Innenräumen als Biozid zugelassen ist (Europäische Kommission, 2017), wirkt betäubend. Die rodentizide Wirkung beruht darauf, dass die Tiere bewusstlos werden und anschließend durch Erfrieren sterben. Dies beschränkt die Wirksamkeit auf Temperaturen unter 15 °C (Silverman et al. 1993), was den Anwendungsbereich durch die gleichzeitige Beschränkung auf Innenräume sehr stark einschränkt. Kürzlich wurden vermehrt Haustiervergiftungen mit Alphachloralose in der EU berichtet (Chemical Watch 2019; FECAVA 2019; Bertero et al. 2020). Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit der weitgehenden Beschränkung antikoagulanter Rodentizide auf (geschulte) berufsmäßige Verwender, nachdem diese im Jahr 2018 als reproduktionstoxisch eingestuft wurden. Bei der Bekämpfung von Mäusen durch die breite Öffentlichkeit könnten daher verstärkt Chloraloseprodukte eingesetzt worden sein. Neben dem eingeschränkten Anwendungsbereich muss daher auch die mangelnde Zielspezifität als nachteilige Eigenschaft von Alphachloralose angeführt werden. Weiterhin wurde eine verringerte Annahme des Köders aufgrund des Geschmacks festgestellt, was aber bereits durch Mikroverkapselung umgangen werden konnte (Greaves et al. 1968). Was Umwelteigenschaften angeht, ist Alphachloralose als chronisch gewässergefährdend eingestuft, zeigt aber mit einem Bioakkumulationsfaktor von 1,05 keine Tendenz zur Bioakkumulation. Alphachloralose ist allerdings nicht leicht biologisch abbaubar und zudem toxisch. Sie erfüllt damit zwei der drei PBT-Kriterien und ist daher nach Artikel 10 der Biozid-Verordnung als zu ersetzender Stoff eingestuft (ECHA 2020; Europäische Union,

2012). Demgegenüber steht ein im Vergleich zu allen anderen Rodentiziden deutlich tierschutzgerechtere Wirkweise als Narkotikum und insgesamt bessere Umwelteigenschaften als die von SGAR.

- ▶ **Bromethalin** ist in den U.S.A. seit 1984 ebenfalls als Alternative zu den AR zugelassen (U.S. Environmental Protection Agency 1998) und führt zu Ödembildung in Gehirn und Rückenmark (van Lier et al. 1988). Trotz des unterschiedlichen Wirkmechanismus zeigt Bromethalin aber wie die antikoagulanten Rodentizide eine geringe Zielspezifität. Dies zeigt sich auch daran, dass allein in Californien zwischen 1997 und 2014 129 Vergiftungsfälle mit Bromethalin gemeldet wurden. Allerdings zeigten sich bei Vergiftungen bei Menschen keine oder nur wenige, schwache Symptome in Form einer Magen-Darm-Verstimmung (Huntington et al. 2016). Dennoch ist das Risiko zur Bioakkumulation wie bei den SGAR relativ hoch (U. S. National Library of Medicine 2018), sodass Bromethalin keine geeignete Alternative nach europäischen Standards darstellt. So wurde in den USA nach der Einführung von umfassenden Beschränkungen zur Abgabe und Verwendung von antikoagulanten Rodentiziden an Verbraucher ein deutlicher Anstieg von Anfragen im Zusammenhang von Bromethalin-bedingten Haustierversgiftungen verzeichnet (Borron et al. 2013).
- ▶ **Cholecalciferol** (Vitamin D₃) ist ein natürlich vorkommender, körpereigener Stoff, der allerdings in hohen Dosen (Konzentration im Rodentizid liegt üblicherweise bei 0,075 Gewichtsprozent bzw. 750 mg/kg Köder) zu einer Hyperkalzämie, d.h zu einer Mineralisation von Geweben und Organen und schließlich – nach 3 – 10 Tagen nach Aufnahme einer letalen Dosis – zum Organversagen führt (Europäische Kommission, 2019). Bereits die Aufnahme subletaler Dosen führt dazu, dass die Zieltiere die Nahrungsaufnahme einstellen (stop-feeding effect). Cholecalciferol-haltige Rodentizide wurden bereits in den 1980er Jahren in den USA und als Kombipräparate mit Antikoagulanzen in den 1990er Jahren auch in Europa vermarktet (Eason et al. 2000). Nachdem der Wirkstoff als Rodentizid zwischenzeitlich nicht mehr in Europa vermarktet wurde, ist 2019 eine Genehmigung als Biozid-Wirkstoff für die Produktart 14 (Nagetierbekämpfungsmittel) erfolgt. Allgemein scheinen Säugetiere gegenüber Cholecalciferol empfindlicher zu reagieren als Vögel, wobei die Empfindlichkeit bei Nicht-Zieltieren sehr stark schwanken kann. Die letale Dosis, bei der 50% der Versuchstiere gestorben sind (LD₅₀), lag bei den untersuchten Vögeln weit höher als bei Ratten oder Mäusen (40 – 60 mg/kg Körpergewicht). Auch bei Säugetieren gibt es sehr große Unterschiede in der Sensitivität. So liegt die LD₅₀ bei Hunden zwischen 10 – 80 mg/kg Körpergewicht, während z.B. die LD₅₀ für Hasen über 2000 mg/kg Körpergewicht beträgt (ECHA 2020). Es gibt aber auch Berichte von tödlichen Vergiftungen von Hunden bei bereits 2 µg/kg Körpergewicht (Peterson et al. 2013). Cholecalciferol zeigt nur eine geringe Tendenz zur Bioakkumulation und ist als nicht persistent eingestuft. Die Wirkung auf Wasserorganismen wurde im Rahmen der Biozid-Wirkstoffgenehmigung aufgrund der beschränkten Verwendung in Gebäuden oder in geschützten Stationen und der dadurch geringen Gefahr der Freisetzung in Gewässer nicht näher untersucht. Die Gefahr einer Primär- und Sekundärvergiftung ist für andere Wirbeltiere – abgesehen von Vögeln – gegeben, sodass für Cholecalciferol-haltige Rodentizide vergleichbare

Risikominderungsmaßnahmen gelten wie für antikoagulante Rodentizide (Europäische Kommission, 2019). Cholecalciferol weist keine CMR-Eigenschaften auf. Da Cholecalciferol als Vitamin allerdings eine endokrine Wirkung hat (ECHA 2020; NCBI 2020), erfüllt es ein Ausschlusskriterium der Biozid-Verordnung und ist nur über eine Rückausnahme für berufsmäßige und geschulte berufsmäßige Verwender als Rodentizid zugelassen (Europäische Kommission, 2019).

- ▶ **2-Fluoressigsäure** wird in Form ihres Salzes **Natriumfluoracetat** überwiegend in Neuseeland und Australien zur Bekämpfung von Nagetieren und anderen räuberischen Säugetieren zum Schutz einheimischer Arten eingesetzt, kommt aber auch als natürlicher Pflanzeninhaltsstoff vor. Die Wirkung beruht auf der Hemmung des Citratzyklus, indem es zu Fluorzitrat metabolisiert wird, in dieser Form das Enzym Aconitase blockiert, und schließlich wenige Stunden bis Tage nach Aufnahme zum Tod durch Herz- und Nierenversagen führt (Eason et al. 2011). Erste Symptome wie Krämpfe können allerdings schon nach weniger als einer halben Stunde auftreten (Peters 1952). Da die Wirkung relativ akut einsetzt, ist also ohne eine weitere Modifikation mit einer schnell einsetzenden Köderscheu zu rechnen. Weiterhin ist der Wirkmechanismus nicht zieltierspezifisch. Durch die leichte Ionisierbarkeit und geringen Größe ist dafür keine Bioakkumulation zu erwarten (NCBI 2020). Trotz der geringen direkten Giftwirkung auf Fische, Daphnien und Algen ist Fluoressigsäure als gewässergefährdend eingestuft, da Experimente mit Fadenwürmern schon bei 3000-fach geringerer Konzentration als die LC_{50} eine extrem stark verringerte Nachkommenzahl zeigten (Middendorf et al. 1994; ECHA 2020). Besondere Vorsicht ist beim Umgang mit Natriumfluoracetat geboten, da der Wirkstoff leicht über die Haut resorbiert werden kann, was die Anwendung durch die breite Öffentlichkeit unwahrscheinlich macht. Es existiert kein bekanntes Antidot.
- ▶ Weitere Wirkstoffe wie **Cyanwasserstoff**, **Kohlenstoffdioxid** (u.a. als Trockeneis) oder **Aluminium-/Magnesiumphosphid** werden zur akuten Bekämpfung durch Begasung eingesetzt und zeigen schon nach sehr kurzer Zeit eine tödliche Wirkung. Sie eignen sich somit nicht zu einer Nagetierbekämpfung mit Fraßködern (Umweltbundesamt 2018a). Der Einsatzbereich und der zur Verwendung dieser Begasungsmittel zugelassene Personenkreis ist entsprechend stark eingeschränkt. **Blausäure** (Hydrogencyanid) ist in Europa zur akuten Nagetierbekämpfung durch Begasung zugelassen, ist aber gasförmig und somit nicht direkt zur Verwendung in Ködern geeignet. Die einfachste Modifikation, um den gasförmigen Zustand zu umgehen, ist die Deprotonierung. Die somit entstehenden Natrium- und Kaliumsalze sind als Fraßgift geeignet und weisen denselben Wirkmechanismus auf. Wie die Blausäure selbst, sind **Cyanidsalze** allerdings akut wirksam, was zu einer schnell einsetzenden Köderscheu führen kann. Diese kann, wie bei anderen akut wirksamen Rodentiziden, aber durch Modifikationen (siehe unten) umgangen werden. Weiterhin ist bedenklich, dass Cyanide akut und chronisch gewässergefährdend sind. Dafür zeigen sie keine Tendenz zur Persistenz oder Bioakkumulation (ECHA 2020; NCBI 2020). Die Verwendung von Cyaniden als Fraßgift ist also in der aktuellen Form nicht sinnvoll, kann aber durch Modifikation eine Alternative zu den Rodentiziden darstellen. **Metallphosphide** bilden in Kontakt mit Wasser und/oder Säure das Gas Phosphan, das auch für die giftige

Wirkung von Zinkphosphid verantwortlich ist (NCBI 2020). Die Phosphan-Vergiftung verläuft systemisch im ganzen Körper, aber die ersten Symptome treten schon nach sehr kurzer Zeit auf, sodass die Ausbildung einer Köderscheu sehr wahrscheinlich ist. Allerdings kann dieser zum Beispiel durch Mikroverkapselung entgegengewirkt werden (siehe unten). Doch nicht nur die akute Wirkung von Zinkphosphid ist problematisch. Das gebildete Phosphan ist akut und chronisch gewässergefährdend und zudem leicht entzündlich (ECHA 2020). Es entsteht nicht nur beim Verschlucken des wirkstoffhaltigen Köders, sondern insgesamt durch Hydrolyse und kann somit auch aus verschlepptem Köder freigesetzt werden. Es konnte keine reproduktionstoxische Wirkung festgestellt werden, da die Tiere verenden, bevor eine chronische Wirkung auftreten kann. Das gleiche gilt für die kanzerogene Wirkung. Die mutagene Wirkung wurde in einem von drei Tests festgestellt, sodass sie für die Beurteilung hier als nicht eindeutig eingestuft wurde (Hall et al. 2017). Trotz der insgesamt relativ schlechten Beurteilung (Abbildung 1) ist Zinkphosphid im Bereich der Pflanzenschutzmittel aktuell als Rodentizid in Ködern zugelassen (Europäische Kommission 2016), aber eine Modifikation des Wirkstoffs z. B. durch Mikroverkapselung könnte trotzdem sinnvoll sein, um die Eigenschaften weiter zu verbessern.

1.2 Anforderungskriterien

Bei der Entwicklung neuer oder der Verwendung bekannter Stoffe sollten die positiven Eigenschaften der antikoagulanten Rodentizide (d. h. tödliche Wirkung auf Nager, Vermeidung von Köderscheu) beibehalten werden, während die negativen Eigenschaften (Persistenz in der Umwelt und Potential zur Bioakkumulation, fehlende Zielspezifität) vermieden oder zumindest deutlich verringert werden. Weitere Aspekte, die zu berücksichtigen wären, sind Tierschutzgerechtigkeit, Verfügbarkeit eines Antidots sowie Praktikabilität hinsichtlich der Anwendung und der Einsatzbereiche. Nicht zuletzt sollte auch die Wirtschaftlichkeit sowohl bei der Zulassung und Herstellung als auch beim Erwerb verhältnismäßig sein.

Daraus ergeben sich die folgenden **Anforderungskategorien**, die ein Wirkstoff für die Verwendung als Rodentizid in geeigneter Weise erfüllen muss:

1. Wirksamkeit
2. Umweltverträglichkeit
3. Anwendbarkeit

1.2.1 Wirksamkeit

Für die Wirksamkeit ist eine **tödliche Wirkung auf Ratten und Mäuse nach oraler Aufnahme** und damit verbunden eine hinreichende Annahme des Köders durch die Zielorganismen grundlegend. Stoffe, die keine inhärente Toxizität zeigen, oder Formulierungen, die von den Zieltieren nicht angenommen werden, sind nicht geeignet. Weiterführend umfasst dies auch die Verhinderung einer Resistenzentwicklung über **Köderscheu** oder Verringerung der Giftwirkung im Laufe der Zeit (**physiologische Resistenz**). Diese Resistenz konnte bereits für die Antikoagulanzen der 1. Generation Warfarin, Chlorphacinon und Coumatetralyl, sowie für die Wirkstoffe der 2. Generation Bromadiolon und Difenacoum nachgewiesen werden (Esther et al. 2014). Zur Verhinderung von Köderscheu ist eine **subakute Wirkweise** vorzuziehen, damit die Zieltiere keine Verbindung zwischen der Annahme der Köder und der dadurch bedingten Vergiftung herstellen können. Als Richtwert kann man eine Verzögerung der Wirkung um etwa 24 Stunden ansetzen, aber genaue Daten sind nicht bekannt. Die Giftigkeit wird oft über die LD₅₀

charakterisiert. Diese ist ein Maß für die tödliche Wirkung innerhalb von bis zu 14 Tagen nach einmaliger Einnahme (Greim et al. 2005). Obwohl die Aussagekraft beschränkt ist, war die LD₅₀ lange Zeit das Standardmaß für die Giftigkeit eines Stoffes, sodass sie sehr häufig bei oraler Gabe in Ratten getestet wurde. Somit liegt hier eine sehr gute Datenlage vor, die wiederum eine gute Basis für *in silico* Methoden darstellt. Der Nachteil an der LD₅₀ ist, dass der genaue Zeitpunkt des Todes oft nicht beschrieben wird und die Daten somit keine Aussage zu etwaig verzögerter Wirkung zulassen. Im Zuge aktueller Zulassungsverfahren wird häufig die Wirkung von Stoffen bei wiederholter Gabe getestet. Im Allgemeinen wird dafür der OECD-Test Nummer 407 (Wiederholte orale Gabe über 28 Tage) verwendet. Sind diese Tests vorhanden, sind sie der LD₅₀ vorzuziehen, da in diesem Fall eine Aussage über die subakute Wirkung sichergestellt werden kann. Um eine physiologische Resistenz zu verhindern, können sich Stoffe als vorteilhaft erweisen, die eine systemische Giftwirkung zeigen, sodass mehrere Organe gleichzeitig Wirkungsort sind und die Wirkung nicht durch Resistenzentwicklung in einem einzelnen Organ herabgesetzt werden kann. Neben der tödlichen Wirkung ist es von Vorteil, wenn auch andere Eigenschaften wie die Art der Giftwirkung und der exakte **Wirkmechanismus** bekannt sind, da so genauere Aussagen zur Zielspezifität, Resistenzentwicklungen und möglichen Antidots ermittelt werden können.

1.2.2 Umweltverträglichkeit

Der zweite Punkt, der im Zentrum dieser Arbeit steht, betrifft die Umweltverträglichkeit der Wirkstoffe, also die Minimierung von (negativen) Auswirkungen auf die Umwelt. Dieser Punkt lässt sich in vier Unterpunkte gliedern:

Ökotoxizität: Die direkte Schädigung auf die Umwelt kann über die aquatische Toxizität abgeschätzt werden. Zeigt ein Stoff eine schädliche Wirkung auf Fische, Algen oder wirbellose Wasserorganismen, ist er als bedenklich einzustufen. Weiterhin kann eine endokrine Wirkung bereits in geringen Mengen langanhaltende Schäden in der Umwelt verursachen, sodass diese auf jeden Fall vermieden werden sollte.

Abbaubarkeit/Persistenz/Bioakkumulation: Gelangen der Stoff und/oder seine Abbauprodukte durch indirekte Einträge, Fehlanwendung, Exkretion, Unfälle, etc. in die Umwelt, sollte der Stoff möglichst schnell in nicht-aktive Produkte transformiert (im Idealfall vollständig mineralisiert) werden können, um eine möglichst niedrige Umweltkonzentration durch deren schnelle Abnahme zu gewährleisten. Dazu sollte der Stoff zum einen eine möglichst geringe Halbwertszeit unter Umweltbedingungen aufweisen, zum anderen sollte sich der Stoff nicht in Lebewesen anreichern. Geeignete Endpunkte zur Abschätzung dieser Eigenschaften sind die biotische (über Transformation in Lebewesen) und abiotische (zum Beispiel über Photolyse oder Hydrolyse) Abbaubarkeit und der Biokonzentrationsfaktor. Letzterer gibt Auskunft über die Anreicherung eines Stoffes in einem Organismus und deckt somit sowohl die Aufnahme ins Fettgewebe als auch die Bindungsaffinität des Stoffes an Proteine/Rezeptoren im Körper von Ziel-/Nicht-Zieltieren ab. Falls der Bioakkumulationsfaktor selbst nicht bekannt ist, kann er durch den Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient näherungsweise abgeschätzt werden.

Verhinderung von Primär- und Sekundärvergiftungen bei Nicht-Zieltieren: Der Wirkstoff und seine Abbauprodukte sollten bei direkter Aufnahme durch Nicht-Zieltiere (primäre Aufnahme) oder bei Aufnahme vergifteter Beutetiere oder Tierkadaver (sekundäre Aufnahme) keine negative Wirkung zeigen. Das Risiko einer Primärvergiftung kann für die meisten Nicht-Zieltiere durch eine verdeckte Anwendung des Rodentizids z.B. in Köderstationen minimiert werden. Trotz des Einsatzes von z. B. Köderstationen ist jedoch nicht auszuschließen, dass es zur Aufnahme der Köder durch im Vergleich zu den Zieltieren gleichgroße oder kleinere Nicht-Zieltiere wie z.B. Waldmäuse, Spitzmäuse oder Singvögel kommt (Umweltbundesamt 2018b;

Umweltbundesamt 2020). Daher sind Stoffe zu bevorzugen, die nicht nur schnell möglichst vollständig deaktiviert und besser noch abgebaut werden können, sondern die auch einen zieltierspezifischen Wirkmechanismus aufweisen. Dadurch würden auch Sekundärvergiftungen vermieden oder zumindest reduziert werden, da die Aufnahme eines vergifteten Beutetieres oder Tierkadavers durch Aasfresser so ebenfalls keine Wirkungen zur Folge hätte.

Verringerung von Tierleid: Im Sinne des Tierschutzes, insbesondere da es bei der Nagetierbekämpfung um die Tötung von Wirbeltieren handelt, sind Wirkstoffe zu bevorzugen, die kein oder nur ein möglichst geringes und kurzes Leiden bis zum Tod der Zieltiere verursachen. Dies ist umso bedeutender, da zur Verhinderung der Köderscheu meist verzögert wirkende Wirkstoffe eingesetzt werden und man somit von einer verlängerten Wirkdauer von der Aufnahme des Köders bis zum Eintritt der irreversiblen Bewusstlosigkeit bzw. des Todes ausgehen muss.

Auch karzinogene, mutagene und/oder reproduktionstoxische (CMR-) Eigenschaften stellen eine große Gefahr für Anwender und Umwelt dar, sodass ihre Anwesenheit als Ausschlusskriterium für den Einsatz als Rodentizid gewertet wird.

1.2.3 Anwendbarkeit

Der Wirkstoff sollte eine möglichst breite Anwendbarkeit haben. Dies betrifft einerseits den **Anwendungsbereich** der Köder, andererseits auch die Möglichkeit, die Produkte für möglichst viele **Verwenderkategorien** zuzulassen. Sämtliche SGAR dürfen nur von geschulten berufsmäßigen Verwendern angewandt werden (Umweltbundesamt 2018a). Andere sind nach eingesetztem Gebiet begrenzt (Innenraum, Außenbereich, Offenes Gelände, Uferböschungen, Kanalisation, Mülldeponien, Nagetierbauten). Eine ausreichend hohe Zielspezifität und Abbaubarkeit würden gewährleisten, dass das Rodentizid in allen Bereichen und von allen Personengruppen genutzt werden könnten.

Die Anwendbarkeit umfasst zudem die Produktions- und Einkaufskosten des Rodentizids, da Rodentizide mit zu hohen **Kosten** aufgrund ihrer Unwirtschaftlichkeit keine praktische Anwendung finden würden. Auch die Kosten für die Genehmigung als biozider Wirkstoff spielen insbesondere bei Kombinationen aus mehreren einzelnen Wirkstoffen eine Rolle, da für jeden Wirkstoff das Genehmigungsverfahren inklusive aller damit verbundenen Kosten einzeln durchlaufen werden müsste. Dieser Aspekt wird in Kapitel 4 aufgegriffen.

Abschließend ist die **Existenz eines Antidots** wünschenswert, da eine Vergiftung von Nicht-Zielorganismen oder Personen nie vollständig ausgeschlossen werden kann und bei rechtzeitiger Erkennung der Vergiftung so wirksame Gegenmaßnahmen eingeleitet werden können, die bleibende Schäden verhindern.

1.3 Bewertungssystem

Um geeignete Wirkstoffalternativen zu den derzeit zugelassenen antikoagulanten Rodentiziden zu finden, wurden in dieser Konzeptstudie nach neuen Stoffen mit rodentizider Wirkung gesucht oder bereits bekannte Stoffe gesucht, die dafür bisher nicht in Betracht gezogen wurden. Alle in Frage kommenden Wirkstoffe wurden darauf geprüft, inwieweit sie die in Kapitel 1.2 beschriebenen Eigenschaften erfüllen. Es wurden insgesamt 21 Kriterien zur Bewertung der Eignung eines Stoffes als Rodentizid festgelegt. Für jeden Stoff wurden zu allen – beziehungsweise je nach Datenlage zu möglichst vielen – der 21 Kriterien anhand geeigneter Endpunkte die Werte -1 (schlecht), 0 (mittelmäßig) oder 1 (gut) zugeordnet.

Um zu gewährleisten, dass im Rahmen dieser Studie positiv bewertete Stoffe auch als Biozid-Wirkstoffe grundsätzlich genehmigungsfähig sind, orientiert sich die Bewertung an den Zulassungsvoraussetzungen für Biozidprodukte bzw. den Genehmigungsvoraussetzungen für Biozid-Wirkstoffe nach Artikel 5 der Biozid-Verordnung (Europäische Union, 2012). Eine genaue Aufschlüsselung der einzelnen Endpunkte und Bewertungsgrundlagen findet sich in Anhang A. Stoffe, die nicht als Fraßgift eingesetzt werden können, PBT-/vPvB-Eigenschaften aufweisen oder eine karzinogene, mutagene, reproduktionstoxische (CMR-) oder endokrine Wirkung zeigen, wurden zudem gesondert markiert, da diese Eigenschaften Ausschlusskriterien für eine Genehmigung nach Artikel 5 der Biozid-Verordnung (Europäische Union, 2012) darstellen bzw. den in dieser Studie formulierten Anforderungen an ein Rodentizid nicht erfüllen.

Zur Erhebung der Daten zu den einzelnen Endpunkten wurden neben Publikationen vorwiegend die Datenbanken SciFinder (CAS 2020), PubChem (NCBI 2020) und die Stoffdatenbank der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA 2020) herangezogen. Endpunkte, für die keine veröffentlichten Daten vorliegen, wurden soweit möglich durch *in silico* Vorhersagen ergänzt. Dabei ist zu beachten, dass die Zuverlässigkeit je nach verfügbarem Trainingsset, verwendeter Software und der Qualifikation des Anwenders stark schwanken kann. Gerade bei frei zugänglichen Plattformen können durch fehlendes Expertenwissen leicht falsche oder nicht aussagekräftige Daten generiert werden. Es existiert eine große Auswahl verschiedener *in silico* Modelle und Plattformen, die zum Teil kostenpflichtig, zum Teil kostenlos verfügbar sind (Tabelle 1). Um den Arbeitsaufwand bei der hohen Zahl zu betrachtender Stoffe bzw. Endpunkte akzeptabel zu halten, wurde im Rahmen des Projekts die Auswahl der verwendeten Programme auf EPI-Suite (U. S. EPA 2020), T.E.S.T. (Martin et al. 2016) und VEGA (Benfenati et al. 2013) beschränkt.

Tabelle 1: Auswahl verfügbarer *in silico* Modelle zur Vorhersage verschiedener Endpunkte (Rücker et al. 2015).

Endpunkt	Verfügbare Modelle und Plattformen	Softwarefirmen, die kommerziell Modelle anbieten
Akute Toxizität (oral)	ACD, admetSAR, TEST	Accelrys, ACD, LMC, Multicase, MolCode
Vorhersage von Metaboliten in der Umwelt	http://eawag-bbd.ethz.ch/predict/ , QSAR-Toolbox	ACD
Leichte biologische Abbaubarkeit	admetSAR, EPI-Suite, OCHEM, QSAR-Toolbox, VEGA	Accelrys, LMC, Multicase, MolCode
MITI-Test	EPI-Suite	LMC, Multicase
Hydrolyse bei verschiedenen pH-Werten	EPI-Suite, QSAR-Toolbox	
Toxizität gegenüber Daphnia	ACD, EPI-Suite, TEST, VEGA	Accelrys, ACD, LMC, MolCode
Toxizität gegenüber Algen	EPI-Suite, VEGA	LMC, MolCode
Toxizität gegenüber Fischen	ACD, admetSAR, EPI-Suite, TEST, VEGA	Accelrys, ACD, LMC, Multicase, MolCode
Mutagenität in Bakterien	ACD, admetSAR, OCHEM, QSAR-Toolbox, TEST, ToxRead, VEGA	Accelrys, ACD, Leadscope, Lhasa, LMC, Molecular

Endpunkt	Verfügbare Modelle und Plattformen	Softwarefirmen, die kommerziell Modelle anbieten
		Networks, Multicase, MolCode
Östrogenrezeptorbindung	ACD, admetSAR, QSAR-Toolbox, VEGA	ACD, Multicase
Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient	ACD, EPI-Suite, OCHEM, VEGA, u. a.	Accelrys, ACD, Multicase, MolCode
Adsorptions-/Desorptionsscreening	ACD, EPI-Suite, OCHEM	ACD, MolCode
Wasserlöslichkeit	ACD, admetSAR, EPI-Suite, TEST, VEGA	Accelrys, ACD, MolCode, Multicase
Biokonzentrationsfaktor	ACD, EPI-Suite, OCHEM, TEST, ToxRead, VEGA	ACD, LMC, Multicase, MolCode
Dampfdruck	ACD, EPI-Suite	ACD

Um eine möglichst einfache Vergleichbarkeit der Stoffbewertungen untereinander zu ermöglichen, wurden die Punkte aller oben genannten Kriterien für jeden Stoff zu einer Gesamtpunktezahl aufsummiert. Diese Gesamtwertung wurde durch einen Fehler ergänzt, der sich aus Kriterien, zu denen keine Daten ermittelt werden konnten, ergibt. Hierbei wurde als Obergrenze des Fehlers angenommen, dass alle fehlenden Kriterien bestmöglich bewertet werden. Als Untergrenze des Fehlers wurde hingegen angenommen, dass alle fehlenden Kriterien so schlecht wie möglich bewertet wurden. Somit zeigt der Fehlerbalken das Potenzial zur Verbesserung sowie zur Verschlechterung einer Stoffbewertung an. Anhand dieses Bewertungssystems wurde ein Ranking erstellt, das die Eignung verschiedener Stoffe als Rodentizid übersichtlich darstellt.

2 Erhöhung der Spezifität für Zielorganismen

2.1 Hintergrund

Die aktuell vorwiegend verwendeten, antikoagulanten Rodentizide beruhen darauf, dass die Blutgerinnung von Ratten und Mäusen gestört wird und sie schließlich an inneren Blutungen verenden. Diese Wirkung ist nicht auf Nagetiere beschränkt, sondern tritt auch bei anderen Spezies der gleichen Klasse beziehungsweise des gleichen Unterstamms auf. Dadurch kommt es bei der Nagetierbekämpfung durch vergiftete Köder immer wieder zu Vergiftungen von Tieren, die nicht das Ziel der Schädlingsbekämpfung sind. Von einer unerwünschten Wirkung sind dabei einerseits Tiere betroffen, die mit den Zieltieren um den vergifteten Köder konkurrieren (Primärvergiftung), andererseits Raubtiere, die vergiftete Tiere nach Einnahme des Giftes lebend oder als Kadaver fressen (Sekundärvergiftung). Von Primärvergiftungen sind also vorwiegend Tiere betroffen, die ähnliche Fressgewohnheiten wie die Zieltiere haben, also vorwiegend andere Nagetiere (Nicht-Zielkleinsäuger wie z.B. Waldmäuse), aber auch Singvögel (Umweltbundesamt 2018b; Umweltbundesamt 2020). Sekundärvergiftungen erleiden vor allem die natürlichen Feinde der Nagetiere, die sich weiterhin in Säugetiere (in Europa vor allem Hauskatzen, Hunde, Füchse, Mauswiesel, Hermeline, Iltisse, Marder und Frettchen) und Vögel (z.B. Uhus, Schleiereulen und Waldkäuze) einteilen lassen (Scholl 1995; Bezzel et al. 1976). Da die erwarteten Opfer von Primär- und Sekundärvergiftungen den Ratten taxonomisch sehr ähnlich sind (gleiche Klasse im Fall der Säugetiere, gleicher Unterstamm im Fall der Vögel), ist zu erwarten, dass evolutionsbedingt große Ähnlichkeiten in Enzymen und Rezeptoren zwischen Ziel- und Nicht-Zieltieren bestehen. Um die Schadwirkung in Nicht-Zieltieren zu minimieren, wurden im Rahmen der Konzeptstudie Strategien erarbeitet werden, die die Zielspezifität erhöhen. Dies bedeutet ganz allgemein, dass ein Wirkstoff seine schädliche Wirkung ausschließlich im Zielorganismus zeigt, andere Tiere dagegen nicht oder zumindest deutlich weniger betroffen sind. Dies kann grundsätzlich über zwei Wege erreicht werden: Es können Wirkstoffe verwendet werden, die nur im Zielorganismus wirken, also Angriffspunkte nutzen, in denen sich die Nagetiere von anderen Tieren, die potenziell mit dem Gift in Kontakt kommen können, unterscheiden oder in denen die Zieltiere weit empfindlicher auf Störungen reagieren als Nicht-Zieltiere. Ein Beispiel hierfür ist der Wirkstoff Norbormid, der ausschließlich bei Ratten eine Konstriktion der peripheren Blutgefäße bewirkt und trotz anderer negativer Eigenschaften immer wieder im Zentrum des Interesses als Rodentizid steht (Roszkowski 1965; Nadian et al. 2002; Rennison et al. 2012). Auch aktuell wird in Neuseeland darüber diskutiert, Norbormid als Alternative zu Natriumfluoracetat anzuwenden, da es eine weit höhere Zielspezifität aufweist (Radio New Zealand 2020). Alternativ kann mithilfe geeigneter Darreichungsformen und Stoffeigenschaften die Konzentration in Nicht-Zieltieren so gering gehalten werden, dass sie nur in den Zieltieren tödlich ist, während sie sonst keine Schadwirkung erzeugt.

Durch einzelne Strategien zur Erhöhung der Zielspezifität ist es meist nur möglich, einen Bruchteil potentieller Risiken durch Primär- und/oder Sekundärvergiftungen zu mindern oder zu verhindern. Durch die Kombination verschiedener Strategien kann die Zielspezifität dagegen weiter erhöht werden. Gleichzeitig kann die konzertierte Nutzung verschiedener Angriffspunkte dazu beitragen, die Entwicklung von Resistenzen zu verhindern, da beim Versagen einer Giftwirkung eine andere zum Tod der Zieltiere führen kann. Allerdings ist zu bedenken, dass die Mischung mehrerer (neuer) Wirkstoffe dazu führt, dass das Genehmigungsverfahren für biozide Wirkstoffe mehrfach durchlaufen werden muss. Deshalb wären aus Kostengründen für Kombinationspräparate möglichst bereits genehmigte Wirkstoffe vorzuziehen. Im Gegensatz dazu sind die Strategien zur Kontrolle der Konzentration in Nicht-Zieltieren

wirkstoffunabhängig und können somit mit geringem regulatorischem Mehraufwand auf existierende bzw. bereits genehmigte Wirkstoffe angewandt werden.

2.2 Angriffspunkte, in denen Nagetiere empfindlicher reagieren als andere Nicht-Zieltiere

Trotz der evolutionsbedingt hohen Ähnlichkeit zwischen Ratten/Mäusen und ihren Räubern gibt es einige Organsysteme, die unterschiedlich stark durch Wirkstoffe angesprochen werden. Diese physiologischen Unterschiede können genutzt werden, um eine tödliche Wirkung auf die Zieltiere zu beschränken. Im Gegensatz dazu sind Nicht-Ziel-Kleinsäuger wie z.B. Waldmäuse oder Spitzmäuse, die trotz der Verwendung von Köderstationen häufig ungewollt Opfer von Primärvergiftungen werden, mit den Zieltieren zu eng verwandt, als dass hier Strategien zur Erhöhung der Zielspezifität von Rodentiziden gefunden werden konnten, die ausschließlich auf Ziel-Nagetiere wie Hausmäuse oder Wanderratten wirken.

2.2.1 Geringere Organgröße

Ratten und Mäuse haben eine geringe Körpergröße. und entsprechend auch eine geringere Organgröße als die meisten ihrer Jäger. Dies führt dazu, dass Verstopfungen schlauchartiger Organe schneller zum Tragen kommen. Ein Ansatz wäre, den Gastro-Intestinal-Trakt durch Stoffe zu verstopfen, die im Körper eine Volumenvergrößerung erfahren und danach erhärten. So verursacht die Verwendung von Zementkapseln, die im Gastro-Intestinal-Trakt fest werden, eine Verstopfung, die einem Darmverschluss gleichkommt, an dem die Tiere verenden. Im Gastro-Intestinal-Trakt größerer Tiere können die fest gewordenen Kapseln problemlos passieren und ausgeschieden werden, solange einzelne Partikel eine gewisse Größe nicht überschreiten (Wang et al. 2019).

Dieser Ansatz ist zwar vor allem bei der Verwendung von anorganischen/mineralischen Materialien wie Zement – soweit man es schafft mit diesen eine gezielte Volumensvergrößerung zu bewirken – von der ökotoxikologischen Seite betrachtet sehr positiv zu bewerten, erscheint aber aufgrund des anzunehmenden hohen Leidenspotenzials, das ein Darmverschluss mit sich bringt, nicht tierschutzgerecht. Weiterhin zeigten Tests mit Gips- und Cellulosepräparaten, die bereits im Umweltbundesamt durchgeführt wurden, eine vollständige Unwirksamkeit der Mittel (Schmolz 2010).

2.2.2 Störung der Temperaturregelung

Die kleinere Körpergröße macht Nagetiere anfälliger für niedrige Temperaturen, da deren Verhältnis von Körperoberfläche zu Volumen relativ groß ist, was wiederum zu einem höheren Wärmeverlust im Vergleich zu größeren Tieren führt (Meiri 2011). Somit sind Nagetiere insgesamt anfälliger für **Hypothermie** und den damit verbundenen Erfrierungserscheinungen. Diese Tatsache wird bereits beim Einsatz von Alphachloralose ausgenutzt, die die Tiere betäubt, sodass sie bei ausreichend niedrigerer Temperatur (<15 °C) erfrieren oder an der narkotischen Wirkung verenden. Alphachloralose hat allerdings den Nachteil, dass sie in hoher Konzentration im Köder ausgebracht werden muss, was einen schlechten Geschmack und als Folge daraus eine verminderte Palatabilität verursacht (Greaves et al. 1968). Andere Wirkstoffe wie Argininvasopressin, Chlorpromazin oder Rezerpin, deren Wirkung allerdings nur für intravenöse beziehungsweise intraperitoneale Gabe beschrieben ist, können direkt eine Hypothermie in Ratten hervorrufen (Paro et al. 2003; Asanami et al. 2000) und können entsprechend auch bei höheren Temperaturen bereits eine Schädigung zeigen. Alternativ könnten diese Präparate ergänzend zur Alphachloralose eingesetzt werden, um deren Wirkung zu verbessern.

2.2.3 Störung der Ammoniakausscheidung

Beim Abbau von Aminosäuren im Körper wird Ammoniak in Form von Ammoniumionen im Blut freigesetzt, die hauptsächlich über den sogenannten Harnstoffzyklus wieder ausgeschieden werden. Wird dieser gestört, kommt es zu einer **Hyperammonämie**, die Schäden im zentralen Nervensystem nach sich ziehen kann. Das Antiepileptikum Valproat hemmt die Bildung von N-Acetylglutamat, das ein allosterischer Co-Faktor für das Enzym Carbamoylphosphatase ist. Als Folge wird die Entgiftung von Ammoniumionen durch den Harnstoffzyklus gehemmt und es kann zu einer Hyperammonämie kommen (Eyer 2017; Schubert 2008). Bei obligaten Karnivoren, zu denen einige der natürlichen Feinde wie Katzen und Eulen gehören, unterliegt der Harnstoffzyklus dagegen keiner allosterischen Hemmung, sodass sie von dieser Störung nicht betroffen sein sollten (Dimski 1994).

Neben dem Harnstoffzyklus als niedrigaffines System mit hoher Kapazität ist die Glutaminsynthese als hochaffines System mit niedriger Kapazität dafür zuständig Ammoniumspitzen im Blut abzufangen (Dimski 1994). Um eine Hyperammonämie zu verursachen, muss also zunächst der Ammoniumabbau durch die Glutaminsynthese überwunden werden. Dies kann dazu beitragen, dass die Hyperammonämie leicht verzögert auftritt und durch diese Verzögerung potentiell eine Köderscheu unwahrscheinlicher wird.

2.2.4 Störung der Glykämie

Zur Regelung des Glucosehaushalts im Blut gibt es verschiedene Enzyme, die die Insulinausschüttung und damit die Glucosekonzentration beeinflussen. Eines dieser Enzyme ist die hepatische Glucokinase, die in Hauskatzen und anderen Fleischfressern wie der Schleiereule stark reduziert ist, sodass diese Tiere weniger von Wirkstoffen betroffen sind, die dieses Enzym stören (Schermerhorn 2013; Myers et al. 1999). Durch eine Aktivierung der Glucokinase wird die Ausschüttung von Insulin hervorgerufen, sodass der Glucosespiegel im Blut gesenkt wird und es zu einer **Hypoglykämie** kommt (Zelent et al. 2005). Die gleiche Wirkung kann erzielt werden, indem das Glucokinase hemmende Enzym deaktiviert wird (Vandercammen et al. 1993). Eine Hypoglykämie verursacht in schweren Fällen kognitive Störungen und Krampfanfälle bis hin zum Tod (Maheandiran et al. 2013). Zusätzlich hat eine Hypoglykämie den Vorteil, dass vergiftete Tiere eine erhöhte Nahrungsaufnahme zeigen (Jensen et al. 2017). Dies hat zur Folge, dass tendenziell mehr vergifteter Köder gefressen und folglich eine verringerte Nahrungsannahme, wie sie z.B. bei Cholecalciferol beobachtet wird, mit niedrigerer Wahrscheinlichkeit auftritt.

Alternativ kann die Glucokinase nicht aktiviert, sondern gehemmt werden. Die Folge ist eine **Hyperglykämie**, die akut von Ketoazidose oder einem nicht-ketotischen hyperosmolaren Syndrom begleitet wird. Eine chronische Hyperglykämie kann zu Nierenversagen, Neuropathie und anderen Symptomen führen, wie sie bei einer Diabetes beobachtet werden können (American Diabetes Association 2012). Ein wichtiger Vorteil dieser Wirkstoffe ist, dass mit Glucose/Insulin ein Antidot für beide Wirkungsweisen existiert.

Auch die hepatische Gluconeogenese kann zur Induktion einer Hyperglykämie genutzt werden. Während in Nicht-Karnivoren die Gluconeogenese durch Nährstoffe (vor allem Kohlehydrate) und Hormone (Insulin und Glucagon) reguliert wird und dadurch nur in Fastenzeiten aktiv ist, ist sie bei Karnivoren dauerhaft aktiv (Schermerhorn 2013). Eine Blockade der Hemmung oder direkte Induktion der Gluconeogenese in Nicht-Karnivoren führt entsprechend zu einer Erhöhung des Glucosespiegels im Blut und folglich zu einer Hyperglykämie mit den oben genannten Symptomen. Da in Karnivoren die Gluconeogenese dagegen ohnehin nicht gehemmt ist, sollten in diesen Tieren keine merklichen Wirkungen auftreten. Räuberische Tiere wären

somit nicht oder nur in geringem Umfang von Sekundärvergiftungen durch den Fraß vergifteter Nagetiere betroffen.

2.2.5 Störung des Vitamin A-Haushalts

Ein Thyroxinunterschuss kann eine tödliche Wirkung für Ratten haben, da diese durch einen Thyroxinmangel nicht mehr in der Lage wären, Karotine in Vitamin A umzuwandeln und daran verenden (Hagemann et al. 2018, S. 103). **Thyroxinhemmer**, von denen bereits viele als Humanarzneimittel auf dem Markt sind, haben allerdings eine starke Auswirkung auf den gesamten Hormonhaushalt und können somit zu starken Nebenwirkungen bei Zieltieren und Nicht-Zieltieren führen. Grundsätzlich erscheint die Entwicklung von Wirkstoffen, die die Vitamin A-Synthese stören und somit einen **Vitamin A Mangel** hervorrufen, als geeignete Möglichkeit um die zielspezifische Wirkung von Rodentiziden zu erhöhen. So sind beispielsweise Katzen und Nerze von dieser Wirkung nicht betroffen, da sie zwar β -Karotine aufnehmen, aber diese nicht in Vitamin A umwandeln können, während andere potentiell betroffene Arten eine geringere Umwandlungsrate zeigen und somit zumindest theoretisch von einer schwächeren Wirkung als bei den Zieltieren auszugehen ist (Schweigert et al. 2002; McDowell et al. 2014). Als möglichen Angriffspunkt kann man sich zunutze machen, dass Ratten β -Karotine nicht aufnehmen, sondern bereits im Darm in Vitamin A umwandeln, welches dann wiederum von den Ratten aufgenommen wird (Green et al. 2016). Dabei wäre allerdings im Vorfeld zu prüfen, ob die Entwicklung von Wirkstoffen mit einem auf der Störung des Vitamin A-Synthese basierenden Wirkmechanismus als endokriner Disruptor möglicherweise die Ausschlusskriterien für eine Genehmigung als Biozidwirkstoff erfüllt.

Statt eines Vitamin A-Mangels kann auch eine **Hypervitaminose A** ausgelöst werden. Insgesamt haben fleischfressende Säugetiere und Vögel eine höhere Vitamin A-Konzentration im Blut und sind somit weniger schnell von einer Hypervitaminose A betroffen (Schweigert et al. 1991; Green et al. 2016). Ratten zeigen dagegen nach mehrtägiger Gabe einer Vitamin A-Überdosis unabhängig von der Darreichungsform (oral oder subkutan) starke Vergiftungserscheinungen. Diese umfassten unter anderem Appetitlosigkeit, Hämaturie, spontane Brüche und interne Blutungen. In Dosen über 800 internationalen Einheiten pro Gramm Körpergewicht (entspricht 240 $\mu\text{g/g}$ Retinol, beziehungsweise 480 $\mu\text{g/g}$ β -Karotin) war die Hypervitaminose A bei allen Versuchstieren in 9 – 30 Tagen tödlich, während Dosen zwischen 200 und 500 internationalen Einheiten pro Gramm Körpergewicht (entspricht 60 – 150 $\mu\text{g/g}$ Retinol, beziehungsweise 120 – 300 $\mu\text{g/g}$ β Karotin) immer noch ausgeprägte, klinische Symptome zeigten (Rodahl 1950). Somit verspricht auch der Wirkmechanismus der Hypervitaminose A eine erhöhte spezifische Wirkung auf Zieltiere als die bislang eingesetzten (meist antikoagulanten) Wirkstoffe.

2.3 Systemunabhängige Erhöhung der Zielspezifität durch die Wirkstoffkonzentration

Grundsätzlich bedeutet eine Erhöhung der Zielspezifität, dass ein Wirkstoff im Zielorganismus eine tödliche Wirkung zeigt, in Nicht-Zieltieren dagegen keine oder sehr viel geringere schädliche Wirkung aufweist. Aufgrund der evolutionsbedingt großen Ähnlichkeit zwischen Zieltieren und Nicht-Zieltieren bei der Nagetierbekämpfung gibt es nur wenige biochemische Angriffspunkte, auf die Ratten und Mäuse ansprechen, während sie gleichzeitig keinerlei Wirkung bei anderen Tieren haben (siehe Kapitel 2.2). Alternativ kann eine erhöhte Zielspezifität auch dadurch erreicht werden, dass Wirkstoffe verwendet werden, die in Zieltieren eine höhere Konzentration erreichen als in Nicht-Zieltieren. Das heißt, dass entweder die Akkumulation im Zieltier schneller erfolgen muss als im Nicht-Zieltier, indem der Wirkstoff von Nicht-Zieltieren nicht aufgenommen oder nicht zum eigentlichen Wirkstoff metabolisiert

wird, oder dass die Wirkstoffkonzentration in Nicht-Zieltieren verringert wird, indem der Wirkstoff von Nicht-Zieltieren so schnell metabolisiert und/oder ausgeschieden wird, dass er keine schädliche Konzentration erreicht. Der große Vorteil an diesem Ansatz ist, dass jeder Stoff und folglich auch jeder Wirkmechanismus prinzipiell in Frage kommt, sodass letztlich eine größere Auswahl an Wirkstoffen zur Verfügung steht. Dies ist nicht zuletzt für die chemische Diversität von Rodentiziden und damit für das Resistenzmanagement von Vorteil.

Allgemein müssen, um eine Köderscheu zu verhindern, Wirkstoffe eingesetzt werden, die eine **subakute Wirkung** zeigen oder bei denen erst eine wiederholte Aufnahme des Wirkstoffs über einen längeren Zeitraum zu negativen Effekten führt, sodass der Eintritt des Todes von den Zieltieren nicht mit der Aufnahme des vergifteten Köders in Verbindung gebracht werden kann. Letztere Option geht zwar mit einem höheren Wartungsaufwand bei der Schädlingsbekämpfung einher, hat aber den Vorteil, dass insgesamt eine geringere Wirkstoffkonzentration in den Ködern verwendet werden kann, was wiederum das Risiko einer Primärvergiftung bei einmaliger Ingestion verringert.

2.3.1 Deaktivierung durch sauren pH-Wert

Im Magen von Wirbeltieren wird von den Belegzellen der Magenschleimhaut Salzsäure abgesondert, die für einen niedrigen pH-Wert im Magen sorgt (Westheide et al. 2010, S. 151). Die Verwendung säurelabiler Wirkstoffe, die durch eine säureresistente Hülle (Verkapselung) vor der Magensäure geschützt und im basischen Milieu des Darms freigesetzt werden, kann dazu dienen, die Gefahr einer Sekundärvergiftung zu erniedrigen, da die Aufnahme des Zieltiers und dessen Verdauung im Magen eine Zerstörung des aktiven Wirkstoffs nach sich zieht. Lediglich noch nicht aus der Hülle freigesetzte Reste des Wirkstoffs, die sich noch im Verdauungstrakt des Zieltiers befinden, können dann zu einer Sekundärvergiftung beitragen.

2.3.2 Mikroverkapselung

Eine besondere Eigenschaft von Nagetieren ist, dass sie trotz ihres geringen Körpergewichts Pflanzenfresser sind (Westheide et al. 2010, S. 546). Das bedeutet, dass sie in der Lage sind, Cellulose aufzuschließen (Johnson et al. 1960). Diese Tatsache kann zur Erhöhung der Zielspezifität eines Wirkstoffs genutzt werden, indem dieser durch Mikroverkapselung mit einer Celluloseschicht umschlossen wird, sodass erst der Celluloseaufschluss zu einer Freisetzung des Wirkstoffs führt. Im Gegensatz zu Wiederkäuern sind Ratten allerdings Enddarmfermentierer, d. h. der Celluloseaufschluss erfolgt im Caecum (Westheide et al. 2010, S. 546) und die so verdaute Substanz muss erneut aufgenommen werden. Entsprechend muss bei dieser Strategie darauf geachtet werden, dass die eingesetzten Wirkstoffe nach Zersetzung der Hülle den Verdauungstrakt ein weiteres Mal passieren. Insgesamt können so Tierarten, die Cellulose nicht aufschließen können, vor einer Wirkstoffaufnahme geschützt werden. Allerdings beschränkt sich das auf Primärvergiftungen, weniger auf Sekundärvergiftungen, da der in der Ratte freigesetzte Wirkstoff weiterhin verfügbar ist, also bereits freigesetzte Wirkstoffreste in der Ratte von einem Räuber aufgenommen werden könnten. Lediglich dann noch umhüllte Wirkstoffe tragen nicht zu einer Sekundärvergiftung bei.

2.3.3 Brechmittel

Aufgrund des Vorhandenseins eines Vormagens sind Ratten (Salomon 2015, S. 749) und Mäuse (Salomon 2015, S. 753) nicht in der Lage sich zu übergeben. Daraus ergibt sich als eine Strategie zur Erhöhung der Zielspezifität, den Ködern Brechmittel zuzufügen. Diese verursachen einen Brechreiz und verhindern somit die Aufnahme und folglich auch die Verdauung eines Wirkstoffs. In der Tiermedizin wird hierfür zum Beispiel Brechwurzelsirup verwendet, der als

Hauptwirkstoffe Emetin und Cephaelin enthält. Neben der verringerten Gefahr durch Primärvergiftungen kann der Einsatz eines Emetikums zusätzlich die Gefahr von Sekundärvergiftungen verringern. In karnivoren Vögeln wird die Nahrung vorwiegend im Drüsenmagen verdaut (Westheide et al. 2010, S. 151). Wird ein vergiftetes Tier mit aktivem Emetikum von einem Räuber aufgenommen, sollte das Brechmittel bei diesem Tier ebenfalls einen Brechreiz verursachen und so die Aufnahme und Verdauung des Wirkstoffs verhindern, solange das Emetikum im Magen freigesetzt wird. Lediglich bei Tieren, deren Hauptverdauung nicht im Magen stattfindet oder die die Eingeweide ihrer Beutetiere nicht fressen, sind die Brechmittel wirkungslos. Der Nachteil an Brechmitteln ist allerdings, dass Ratten und Mäuse, auch wenn sie nicht in der Lage sind zu erbrechen, eine emetische Wirkung spüren, sodass es beim Einsatz der Brechmittel zu einer verminderten Annahme des Köders kommen kann (Buckle et al. 1992), was die Eignung solcher Mittel zur Verwendung in Rodentiziden insgesamt eher einschränkt.

2.3.4 Geschmack

Neben einer spezifischen Giftwirkung kann zur Verhinderung von Primärvergiftungen die Verwendung spezifischer Köder in Betracht gezogen werden. Der Zusatz von Bitterstoffen, die von Nagetieren nicht wahrnehmbar sind, kann dabei helfen, dass die Köder von Ratten angenommen werden, von anderen Tieren dagegen nicht. Denatoniumbenzoat und Denatoniumsaccharinat werden aktuell bereits unter dem Handelsnamen Bitrex® vertrieben und zeigen eine abschreckende Wirkung auf Katzen, Hunde und Vögel, während sie auf Ratten nur eine vernachlässigbare Wirkung haben (Buckle et al. 1992). Somit können diese Stoffe als Zusatz verwendet werden, um Rattenköder für Nicht-Zieltiere uninteressant zu machen. Für diese Anwendung sind die Stoffe auch bereits zugelassen und werden entsprechend eingesetzt (European Chemicals Agency (ECHA) 2019). Primärvergiftungen anderer Tiere zeigen allerdings, dass die abschreckende Wirkung nicht ausreicht, um die Annahme ausschließlich durch die Zieltiere zu garantieren. Ähnlich wie bei den Brechmitteln hängt die Auswirkung von Bitterstoffen auf Sekundärvergiftungen stark von den Fressgewohnheiten der Räuber ab. Eine abschreckende Wirkung wird nur erzielt, wenn der Bitterstoff in ausreichender Menge in der Mundhöhle freigesetzt wird, also nur wenn der Räuber das vergiftete Tier zerkaut und dabei Körperteile erwischt, in denen sich Bitterstoff befinden. Tiere, die ihre Opfer im Ganzen verschlingen (z. B. Eulen) sind von diesen Stoffen nicht betroffen.

Ebenso kann ein schlechter Geschmack des Giftstoffs auch die Attraktivität und damit die Annahme eines Rodentizids durch die Zieltiere erniedrigen, was den Einsatz von Aromastoffen oder Mikroverkapselung nötig machen kann, damit der schlechte Geschmack verdeckt wird.

2.3.5 Metabolismus

Nagetiere haben im Vergleich zu größeren Tieren ein verhältnismäßig großes Oberfläche-zu-Körpervolumen-Verhältnis. Mit diesem Verhältnis geht auch ein erhöhter Metabolismus einher, da mehr Energie zur Aufrechterhaltung der Körperkerntemperatur aufgebracht werden muss (Spaargaren 1994; Hulbert 2014). Dieser erhöhte Metabolismus kann genutzt werden, indem **Prodrugs** verwendet werden, die ihre Wirkung erst nach Metabolisierung in eine aktive Spezies entfalten (Rautio et al. 2008). Bei der Aufnahme der Wirkstoffvorstufe wird so bei den Nagetieren nach kurzer Zeit eine toxische Dosis erreicht. Im Gegensatz dazu besteht bei Tieren mit langsamerem Metabolismus die Möglichkeit, dass die Prodrug und/oder der aktive Wirkstoff schnell ausgeschieden wird. Erfolgt die Ausscheidung schneller als die Wirkstoffbildung, wird bei den Tieren keine toxische Dosis erreicht.

Zusätzlich führte N. Bodor das Konzept der „Softdrugs“ ein, in dem pharmakologische Wirkstoffe so designt werden, dass sie kurz nachdem sie ihre Wirkung entfaltet haben, zu unwirksamen Stoffen metabolisiert werden (Bodor et al. 2000). Dieses Prinzip kann um die biologische Abbaubarkeit erweitert werden und würde so dafür sorgen, dass nach der Schadwirkung ein unschädlicher und abbaubarer Stoff zurückbleibt, und somit eine Sekundärvergiftung verhindert wird. Neben dem schnelleren Metabolismus bietet dieser Ansatz den Vorteil, dass Nagetiere durch die geringe Körpergröße bei gleicher letaler Dosis eine geringere absolute Wirkstoffmenge benötigen. Allerdings ist zu beachten, dass größere Tiere anfälliger für akkumulierende Wirkstoffe sind, da sie durch den langsameren Metabolismus die Wirkstoffe auch langsamer verarbeiten (Nair et al. 2016).

2.3.6 Zweikomponentengifte

Eine weitere Strategie, die das Risiko von Primärvergiftungen reduzieren kann, ist die Verwendung von Zweikomponentengiften. Da die Rattenbekämpfung ohnehin ein Prozess ist, der sich über einen längeren Zeitraum hinzieht, ist es denkbar Köder mit unterschiedlichen Wirkstoffen zu verwenden, die erst eine Wirkung zeigen, sobald beide Wirkstoffe im selben Körper zusammenkommen. Dies sorgt dafür, dass ein Tier, das nur eine der beiden Köderarten frisst, keinen Schaden davonträgt. Nur Tiere, die regelmäßig die zur Schadnagerbekämpfung ausgebrachten Köder zu sich nehmen, erfahren eine Gifterscheinung. Als Vorbild könnte hier zum Beispiel Coprin dienen, das die Aldehyddehydrogenase hemmt und somit den Abbau von Acetaldehyd hemmt. Diese Hemmung allein ist noch nicht unbedingt schädlich. Wird aber, solange Coprin im Körper wirksam ist, Alkohol getrunken, steigt die Acetaldehydkonzentration im Körper stark an und es kommt zu einer Vergiftung (Marquardt et al. 2019, S. 99–100).

Nachteilig für die Zulassung von Zweikomponentengiften ist die Tatsache, dass gegebenenfalls für beide Stoffe Daten u.a. zu ihrer Öko-Toxizität vorgelegt werden müssen, wenn beide Stoffe als biozide Wirkstoffe bewertet werden müssten. Dies würde die Kosten und den Zulassungsaufwand deutlich erhöhen. Zudem müssen ggfs. zwei biozide Wirkstoffe genehmigt werden. Darüber hinaus muss erst geprüft werden, ob dieses Verfahren eine wirksame Verhinderung von Sekundärvergiftungen darstellt, da räuberische Tiere beide Komponenten zeitgleich mit ihrer Beute aufnehmen könnten.

2.3.7 Renale Ausscheidung

Die renale Ausscheidung von Wirkstoffen ist abhängig vom pH-Wert des Urins. Diese Tatsache kann genutzt werden, um die Ausscheidungsrate des Wirkstoffs in Nicht-Zieltieren zu erhöhen und somit eine Schadwirkung zu reduzieren. Der Urin von Ratten und anderen Pflanzenfressern ist basisch bis neutral (Müller. 2017, S. 391). Dies hat zur Folge, dass Stoffe, die im neutralen bis basischen Bereich löslich sind, schneller ausgeschieden werden. Im Gegensatz dazu liegt der pH-Wert des Urins der meisten Fleischfresser im sauren Bereich (Riviere et al. 2009, S. 35). Auch Vögel haben durch den hohen Harnsäureanteil in ihrem Urin generell einen niedrigeren pH-Wert in ihren Ausscheidungen (Automotive Quality Solutions 2014). Somit werden schwach basische Wirkstoffe von Ratten und anderen Pflanzenfressern tendenziell eher rückresorbiert, von Fleischfressern dagegen eher ausgeschieden.

Ein weiterer möglicher Nutzen der pH-abhängigen Löslichkeit liegt im Einsatz von Wirkstoffen, die eine schädliche Wirkung auf die Blase haben. Hier ist bei Ratten bei schwach sauren Wirkstoffen eine höhere Konzentration und folglich auch eine schädlichere Wirkung in der Harnblase zu erwarten, während die Konzentration bei Karnivoren geringer sein sollte. Vögel sind von solchen Wirkstoffen gar nicht betroffen, da sie keine Harnblase haben, sondern Reste

aus dem Verdauungs- und Harnapparats über die Kloake ausscheiden und keine längere Sammlung des Urins in einer Harnblase erfolgt (König et al. 2009, S. 145).

3 Nutzung umweltverträglicher Wirkstoffalternativen

3.1 Vorgehensweise

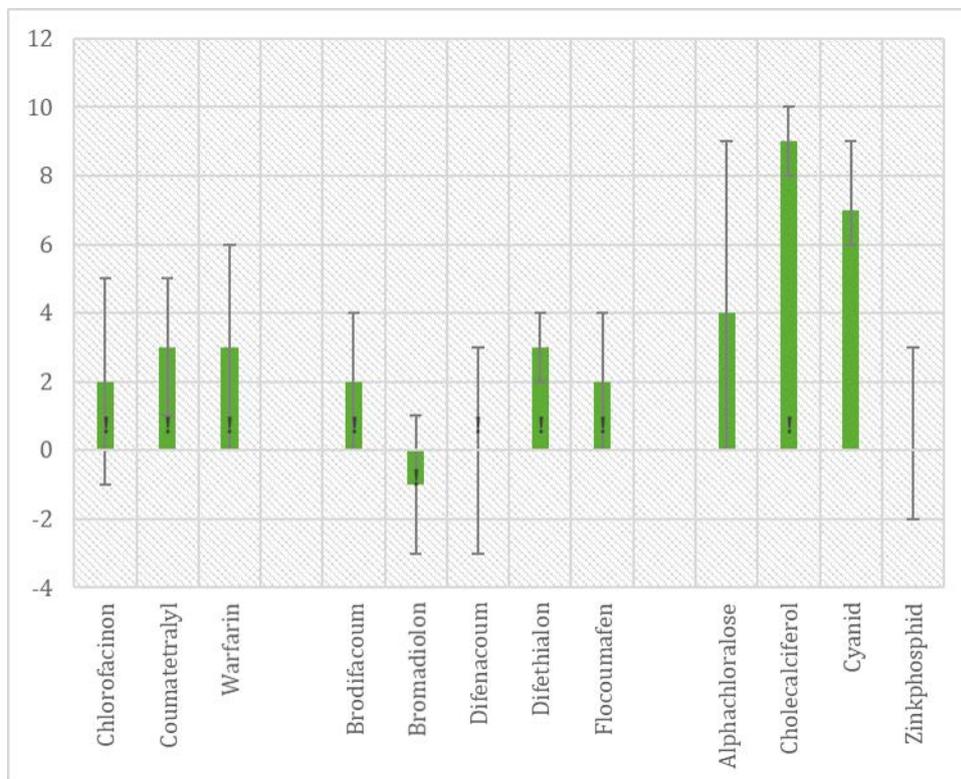
Auf den bisherigen Ergebnissen aufbauend, wurden Wirkstoffalternativen recherchiert, die umweltverträglicher sein sollten, als die aktuell eingesetzten antikoagulanten Rodentizide der ersten Generation (*first-generation anticoagulant rodenticides*, FGAR) und antikoagulanten Rodentizide der zweiten Generation (*second-generation anticoagulant rodenticides*, SGAR). Alle in der Recherche gefundenen Wirkstoffe wurden entsprechend des erstellten Anforderungskatalogs (siehe Kapitel 1) bewertet. Als Bewertungsgrundlage dienten vorzugsweise experimentelle Daten; waren diese nicht vorhanden, wurden sie soweit möglich durch *in silico*-Verfahren abgeschätzt. Die Gesamtbewertung eines Stoffes erfolgte wie in Kapitel 1.3 beschrieben durch Summation der Einzelbewertung aller Kriterien, wobei der Maximalwert von 19 Punkten das beste Ergebnis darstellt. Kriterien, zu denen keine Daten ermittelt werden konnten, wurden als Fehlerbalken berücksichtigt. Zusätzlich wurden Stoffe, die die Ausschlusskriterien der Biozid-Verordnung erfüllen, mit einem Ausrufezeichen markiert, um diese schneller identifizieren zu können. Eine Aufschlüsselung der Einzelbewertungen der jeweiligen Stoffe findet sich in Anhang B.

Um umweltverträgliche Wirkstoffalternativen zu finden, wurden folgende Aspekte näher untersucht:

1. Recherche alternativer Wirkstoffe, die in der **Human- oder Tiermedizin** eingesetzt werden.
2. Suche nach **historischen und/oder pflanzlichen Wirkstoffen**, die als Rodentizide genutzt werden können.
3. Untersuchung des Einflusses der **Stereochemie** auf Wirkstärke und biologische Abbaubarkeit.
4. **Modifikationen** bekannter Rodentizide zur Verbesserung ihrer Umwelteigenschaften.

Um einen Eindruck zu gewinnen, wie die Stoffe im Vergleich zu den bereits zugelassenen FGAR und SGAR abschneiden, wurden die Beurteilungskriterien beispielhaft auf die FGAR Chlorphacinon, Coumatetralyl und Warfarin (Abbildung 1, links), die SGAR Brodifacoum, Bromadiolon, Difenacoum, Difethialon und Flocoumafen (Abbildung 1, mitte), sowie auf die aktuell zugelassenen, nicht antikoagulanten Rodentizide Alphachloralose, Blausäure, Cholecalciferol und Zinkphosphid (Abbildung 1, rechts) angewendet.

Abbildung 1: Bewertungsergebnisse für FGAR, SGAR und weiterer aktuell zugelassener nicht antikoagulanter Rodentizide. Wirkstoffe, die ein Ausschlusskriterium aus dem Anforderungskatalog erfüllen (karzinogene, mutagene, reproduktionstoxische oder endokrine Wirkung, sowie PBT- und vPvB-Stoffe), sind zusätzlich mit einem „!“ gekennzeichnet.



Quelle: eigene Darstellung, Leuphana Universität Lüneburg

Die Beurteilung der FGAR und SGAR zeigt, dass diese meist einen niedrigen positiven, eventuell sogar negativen Wert aufweisen, wobei die FGAR tendenziell leicht positiver abschneiden. Diese sind zwar weniger bioakkumulierend und persistent, weisen dafür aber bereits nachgewiesene physiologische Resistenzen bei den Zieltieren auf. Weiterhin ist bemerkenswert, dass alle antikoagulanten Rodentizide mindestens ein Ausschlusskriterium erfüllen. Im Fall der FGAR ist dies die Reproduktionstoxizität, bei den SGAR kommt die Einstufung als PBT-/vPvB-Stoff hinzu. Dies steht im Einklang mit der Tatsache, dass die antikoagulanten Rodentiziden nur aufgrund mangelnder Alternativen noch als Biozid-Wirkstoffe zugelassen sind.

3.2 Wirkstoffalternativen aus der Medizin

Um die Anzahl der zu betrachtenden Wirkstoffalternativen aus der Human- und Tiermedizin überschaubar zu halten, wurden im Weiteren nur Wirkstoffe berücksichtigt, die in die Blutgerinnung eingreifen, also die Blutgerinnung hemmen (Antikoagulanzen) oder verstärken (Antihämorrhagika).

3.2.1 Antikoagulanzen

In der Human- und Tiermedizin werden ebenfalls Antikoagulanzen verwendet. In diesem Fall ist das Ziel allerdings das Thromboserisiko zu verringern. Starke Blutungen, die bei den antikoagulantem Rodentiziden die Hauptwirkung darstellen, sind in diesem Fall unerwünschte Nebenwirkungen. Neben Vitamin K-Antagonisten kommen Mittel zum Einsatz, die die Blutgerinnungskaskade an anderer Stelle stören. Insgesamt gibt es folgende Kategorien:

- ▶ Vitamin K-Antagonisten
- ▶ Thrombininhibitoren
- ▶ Gerinnungsfaktor Xa-Inhibitoren
- ▶ Thrombozytenaggregationshemmer
- ▶ Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten

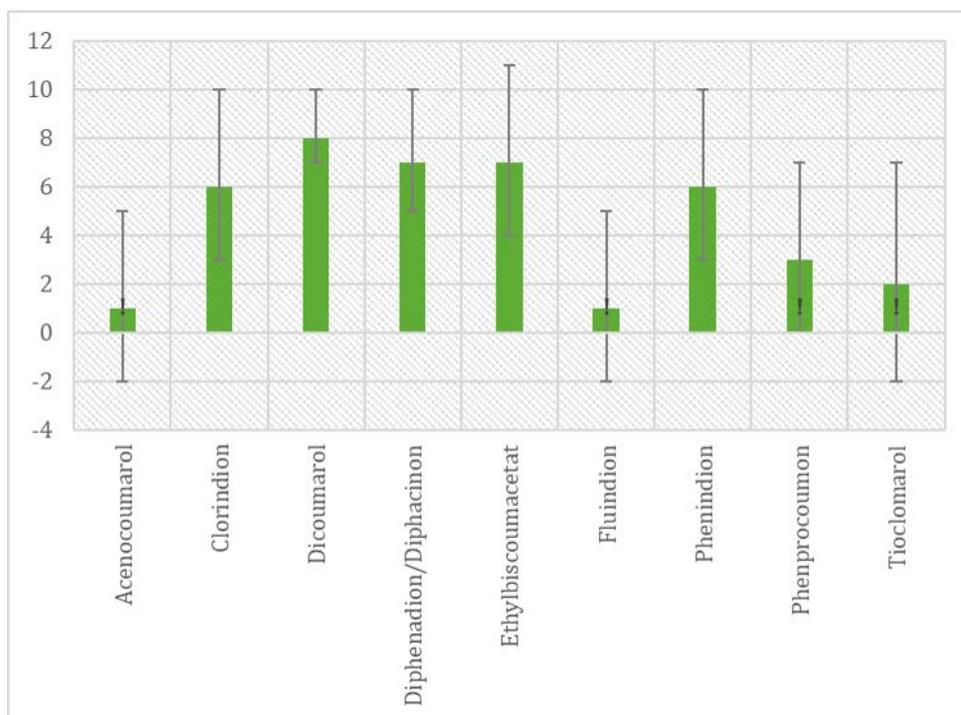
Allgemein würde der Einsatz dieser Mittel die Tierschutzgerechtigkeit und Zielspezifität derzeit als Rodentizid genehmigter Antikoagulanzen vermutlich nicht erhöhen, aber zumindest ist bekannt, über welchen Mechanismus sie wirken und dass die Medikamente subakut wirksam sind, sodass eine Köderscheu unwahrscheinlich ist. Weiterhin werden die Wirkstoffe bereits eingesetzt, sodass die Wirkstoffe offenbar zumindest für den Einsatz in Arzneimitteln ökonomisch sinnvoll herzustellen sind und, soweit nicht anders angegeben, keine karzinogenen, mutagenen oder reproduktionstoxischen Eigenschaften (CMR-Eigenschaften) aufweisen sollten. Die hier getroffene Auswahl der Wirkstoffe wurde zudem auf oral verabreichbare Medikamente beschränkt, sodass auch der Einsatz in Ködern möglich ist. Die entsprechenden Punkte wurden in der Bewertung also automatisch als positiv bewertet. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass für Mechanismen, die nicht auf dem Vitamin K-Antagonismus beruhen, noch keine physiologischen Resistenzen bei Nagetieren existieren. Da die Blutgerinnung an verschiedenen Stellen gestört werden kann, ist es auch denkbar, eine Kombination verschiedener Antikoagulanzen einzusetzen, um so über synergistische Effekte die nötige Wirkstoffkonzentration zu verringern. Gleichzeitig kann die Kombination verschiedener Mechanismen dazu beitragen, Resistenzen zu umgehen, da beim Versagen eines Mechanismus ein anderer greifen kann, um die gewünschte Wirkung zu erzielen. Diesen Vorteilen stehen allerdings ein stark erhöhter Zulassungsaufwand und damit verbunden höhere Kosten entgegen. Eine Übersicht der untersuchten Substanzen der einzelnen Kategorien findet sich jeweils auf Seiten 43, 44, 45 und 46 in Abbildung 2, Abbildung 3, Abbildung 4 und Abbildung 5.

Vitamin K-Antagonisten

Die aktuell angewandten antikoagulanten Rodentizide greifen in die Blutgerinnung ein, indem sie die Vitamin K-Epoxid-Reduktase blockieren. Diese wird benötigt, um Vitamin K-Epoxid und Vitamin K in Vitamin K-Hydrochinon umzuwandeln. Letzteres ist für die Carboxylierung verschiedener Gerinnungsfaktoren nötig. Wird die Vitamin K-Epoxid-Reduktase blockiert, sind diese Gerinnungsfaktoren nicht mehr funktional. Hinzu kommt, dass die Vitamin K-Reserven nach einiger Zeit erschöpft sind. Als Folge kommt die Blutgerinnung zum Erliegen (van den Brink et al. 2018, S. 45–46). Neben den als Rodentizid eingesetzten Vitamin K-Antagonisten gibt es eine Reihe von Wirkstoffen, die in der Humanmedizin als Gerinnungshemmer zugelassen sind (Fricke et al. 2019) und die theoretisch ebenfalls als Rodentizid wirksam sein sollten. Die Vitamin K-Antagonisten haben den gleichen Angriffspunkt wie die antikoagulanten Rodentizide, sodass auch für sie eine Entwicklung von Resistenzen/Kreuzresistenzen wahrscheinlich ist. Acenocoumarol, Fluindion, Phenprocoumon und Tiocloamarol sind zudem auch von ihren Bewertungen her keine Verbesserung im Vergleich zu den antikoagulanten Rodentiziden und erfüllen zudem das Ausschlusskriterium der Reproduktionstoxizität. Berechnung deuten darauf hin, dass Dicoumarol, Ethylbiscoumacetat und Diphenadion biologisch abbaubar sind (U. S. EPA 2020), aber Dicoumarol und Diphenadion besitzen ein Risiko zur Bioakkumulation (NCBI 2020; ECHA 2020; U. S. EPA 2020; Martin et al. 2016). Dicoumarol, das in der Bewertung am besten abschneidet, ist der Vorgänger von Warfarin und wurde von diesem abgelöst, da Warfarin eine stärkere Wirkung zeigt. Dies verdeutlicht noch einmal das Problem, dass bei den Vitamin K-

Antagonisten die Wirkstärke oft an die Persistenz und das Bioakkumulationspotential geknüpft ist. Allerdings könnte Dicoumarol trotzdem ein guter Kandidat für eine Kombination mit Antikoagulanzen sein, die über einen anderen Mechanismus wirken. Zum Beispiel wird es aktuell in der Humanmedizin ebenfalls in Kombination mit Heparin eingesetzt. Insgesamt sind also Dicoumarol, Phenindion, Ethylbiscoumacetat und Diphenadion eine mögliche Verbesserung zu den antikoagulanten Rodentiziden, während die restlichen ähnlich wie die antikoagulanten Rodentizide bewertet werden (Abbildung 2).

Abbildung 2: Bewertungsergebnisse der Vitamin K-Antagonisten. Wirkstoffe, die ein Ausschlusskriterium aus dem Anforderungskatalog erfüllen (karzinogene, mutagene, reproduktionstoxische oder endokrine Wirkung, sowie PBT- und vPvB-Stoffe), sind zusätzlich mit einem „!“ gekennzeichnet.



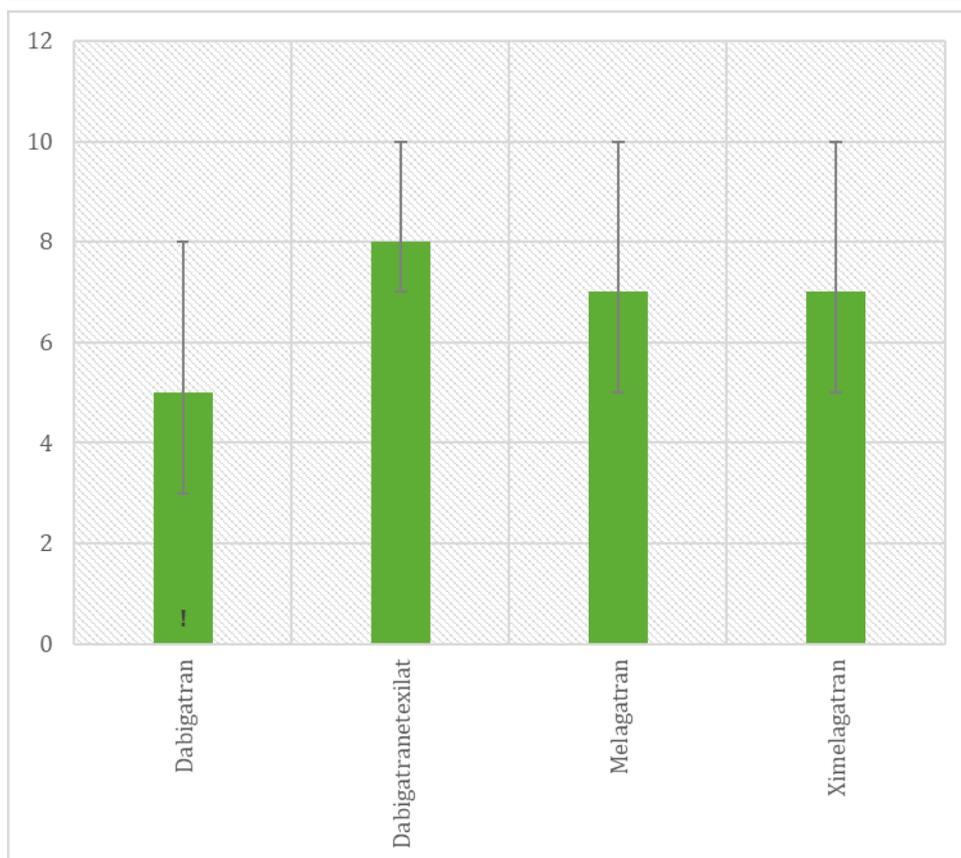
Quelle: eigene Darstellung, Leuphana Universität Lüneburg

Thrombininhibitoren

Ein weiterer Mechanismus zur Blutgerinnungshemmung verläuft nicht über die Blockade der Vitamin K-Epoxid-Reduktase, sondern über eine Verringerung der Thrombinaktivität. Von den sieben aktuell als Humanarzneimittel zugelassenen Wirkstoffen sind allerdings nur Ximelagatran und Dabigatranetexilat für die orale Gabe und damit als Ködergift geeignet (Fricke et al. 2019). Diese Stoffe wiederum sind Prodrugs für die eigentlichen Wirkstoffe Melagatran und Dabigatran, die entsprechend ebenfalls bewertet werden müssen (NCBI 2020). Die Verwendung von Prodrugs kann, wie in Kapitel 2 beschrieben, dazu beitragen, Primärvergiftungen zu vermeiden. Im Idealfall erreicht die Wirkstoffkonzentration in Ratten aufgrund des schnelleren Metabolismus eher ein schädliches Maß als bei Tieren mit einem langsameren Metabolismus, sodass bei Letzteren eine schädliche Konzentration durch ausreichend schnelle Exkretion des aktiven Wirkstoffs und/oder der Prodrug verhindert wird. Da diese Einschätzung aber erst experimentell bestätigt werden muss, wurde in der Bewertung die Wahrscheinlichkeit für eine Primärvergiftung trotzdem zunächst als hoch eingestuft. Für keinen der Stoffe konnte eine LD₅₀ (letale Dosis, bei der 50% der Tiere gestorben sind) ermittelt

werden, aber da die Stoffe als Gerinnungshemmer im Einsatz sind, wurde von einer chronischen Wirkung ausgegangen. Antidote für die Thrombininhibitoren sind in der Entwicklung, aber noch nicht ausgereift (Bodendiek et al. 2003; Possinger et al. 2020, S. 1141). Weiterhin wurden für Ximelagatran Leberschäden und für Dabigatranetexilat Nierenschäden berichtet, die für den Einsatz als Medikament kritisch sind, beim Einsatz als Rodentizid aber einen zusätzlichen Wirkmechanismus bieten. Berechnungen deuten darauf hin, dass beide Stoffe nicht leicht biologisch abbaubar sind (U. S. EPA 2020). Dabigatranetexilat zeigt zudem ein Risiko zur Bioakkumulation. Da es aber im Körper zu Dabigatran abgebaut wird, das nicht bioakkumulierend ist, kann dieses Risiko wahrscheinlich vernachlässigt werden. Dabigatran wird als reproduktionstoxisch eingestuft; dies beruht allerdings auf der gerinnungshemmenden Wirkung und ist somit ein Teil des erwünschten Effekts (NCBI 2020). Ansonsten konnten keine Angaben zu CMR-Eigenschaften gefunden werden, sodass die Stoffe aufgrund des Einsatzes als Medikamente in diesen Punkten hier als unbedenklich eingestuft wurden. Die Bewertung zeigt, dass die Thrombininhibitoren mögliche Alternativen für die antikoagulanten Rodentizide darstellen (Abbildung 3). Eventuell können die Umwelteigenschaften durch Modifikation (siehe unten) noch weiter verbessert werden.

Abbildung 3: Bewertungsergebnisse der Thrombininhibitoren. Wirkstoffe, die ein Ausschlusskriterium aus dem Anforderungskatalog erfüllen (karzinogene, mutagene, reproduktionstoxische oder endokrine Wirkung, sowie PBT- und vPvB-Stoffe), sind zusätzlich mit einem „!“ gekennzeichnet.

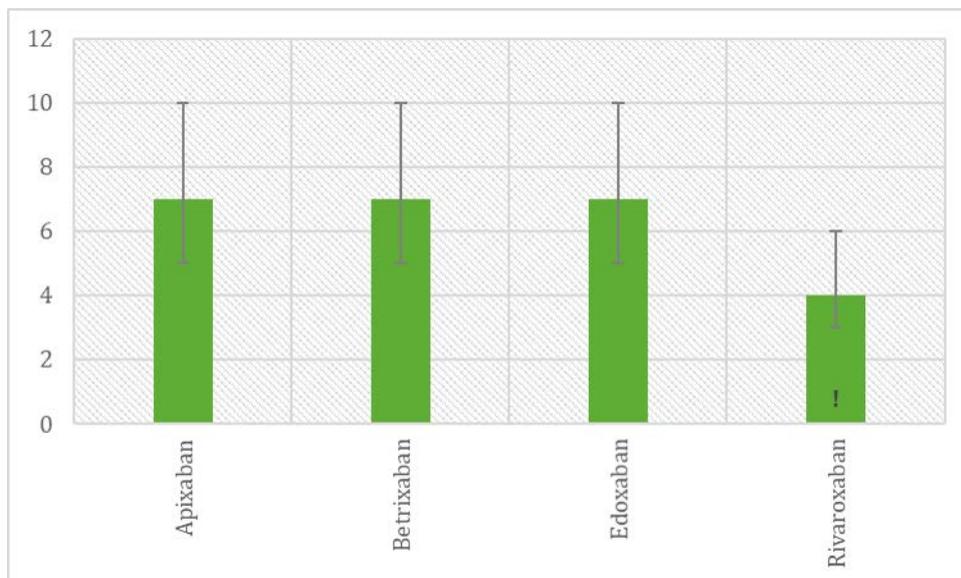


Quelle: eigene Darstellung, Leuphana Universität Lüneburg

Gerinnungsfaktor Xa-Inhibitoren

Gerinnungsfaktor Xa-Inhibitoren verhindern die Koagulation des Blutes, indem sie an diesen für die Blutgerinnung benötigten Faktor binden und ihn dadurch blockieren. Vier oral verabreichte Medikamente mit diesem Mechanismus sind aktuell in Deutschland zugelassen (Fricke et al. 2019). Rivaroxaban und Betrixaban sind als nur schwach akut toxisch eingestuft (ECHA 2020), aber da für den Einsatz als Rodentizid die chronische Wirkung relevant ist, wurde diese aufgrund ihres Wirkmechanismus trotzdem als positiv eingestuft. Für Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban ist Andexanet alfa als Antidot beschrieben. Dabei handelt es sich um ein rekombinantes Derivat des Gerinnungsfaktors Xa, das als „Köderrezeptor“ fungiert. Für Betrixaban ist diese Wirkung nicht explizit beschrieben, aber es kann davon ausgegangen werden, dass das Antidot auch in diesem Fall funktioniert. Berechnungen deuten darauf hin, dass keiner der vier Stoffe leicht biologisch abbaubar ist (U. S. EPA 2020). Betrixaban zeigt laut Berechnungen ebenfalls ein Risiko zur Bioakkumulation, während Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban eine geringe Tendenz zur Bioakkumulation haben sollten (U. S. EPA 2020; Martin et al. 2016). Insgesamt sind die Bewertungen der Faktor Xa-Inhibitoren bis auf Rivaroxaban untereinander vergleichbar (Abbildung 4) und deuten darauf hin, dass sie mögliche Alternativen zu den antikoagulanten Rodentiziden darstellen könnten.

Abbildung 4: Bewertungsergebnisse der Gerinnungsfaktor Xa-Inhibitoren. Wirkstoffe, die ein Ausschlusskriterium aus dem Anforderungskatalog erfüllen (karzinogene, mutagene, reproduktionstoxische oder endokrine Wirkung, sowie PBT- und vPvB-Stoffe), sind zusätzlich mit einem „!“ gekennzeichnet.



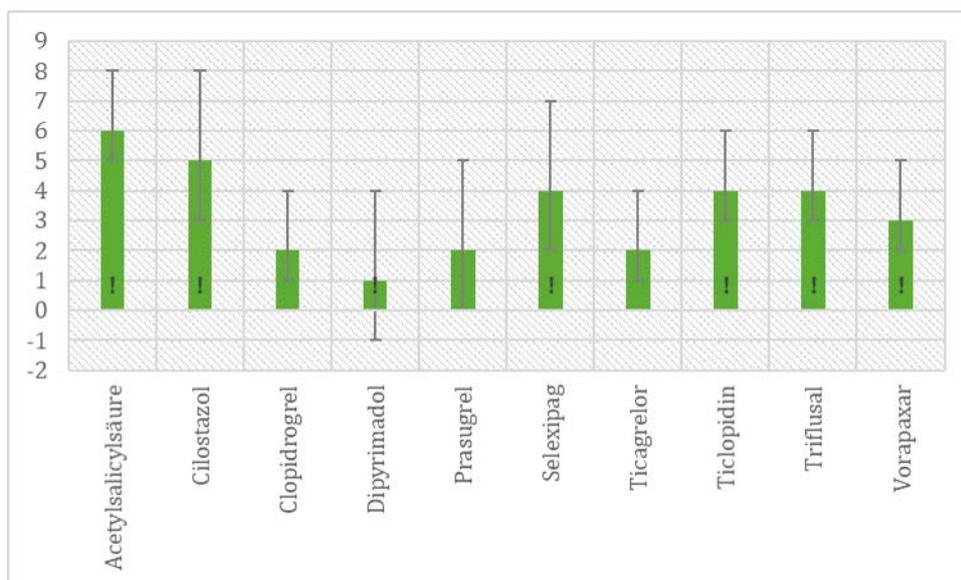
Quelle: eigene Darstellung, Leuphana Universität Lüneburg

Thrombozytenaggregationshemmer

Als weiterer Mechanismus kann die Aggregation der Thrombozyten direkt gestört werden. Viele der Stoffe mit diesem Mechanismus müssen allerdings parenteral verabreicht werden und sind somit als Ködergifte nicht geeignet. Es gibt allerdings auch Beispiele für oral verabreichte Thrombozytenaggregationshemmer, die aktuell eingesetzt werden (Fricke et al. 2019). Der Wirkmechanismus der Thrombozytenaggregationshemmer kann sehr unterschiedlich verlaufen, hat aber in allen Fällen die Folge, dass eine Verklumpung der Thrombozyten verhindert wird, wodurch die Blutgerinnung gehemmt wird. In diesem Fall handelt es sich somit um eine direkte

Blutgerinnungshemmung, da diese erst im letzten Schritt gestört wird. Sämtliche Thrombozytenaggregationshemmer zeigen keine oder nur sehr schwache akute Wirksamkeit. Clopidogrel und Dipyrimadol zeigen zudem eine geringe Ausscheidungshalbwertszeit des Wirkstoffs oder der aktiven Metabolite, sodass für diese auch eine chronische Wirkung ausgeschlossen werden kann. Für die restlichen Substanzen wurde trotz der geringen akuten oralen Toxizität davon ausgegangen, dass eine chronische Wirkung möglich ist. Alle Stoffe außer Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor und Vorapaxan sind als reproduktionstoxisch eingestuft (ECHA 2020; Martin et al. 2016). Bis auf Acetylsalicylsäure, die als nicht persistent eingestuft ist (ECHA 2020), deuten Berechnungen bei allen Substanzen darauf hin, dass sie nicht schnell biologisch abbaubar sind (U. S. EPA 2020). Auch das Bioakkumulationsrisiko ist bei allen Substanzen bis auf Acetylsalicylsäure, Dipyrimadol und Triflusal als hoch vorhergesagt oder eingestuft (ECHA 2020; NCBI 2020; U. S. EPA 2020; Martin et al. 2016). Insgesamt zeigen die Thrombozytenaggregationshemmer keine besseren Eigenschaften als die antikoagulanten Rodentizide Abbildung 5 und sind als Alternativen nicht geeignet. Hinzu kommt der Nachteil, dass die Wirkung bzw. der Tod der Nagetiere erst nach Aufnahme des Wirkstoffs und erst als Folge äußerer Verletzung und den dadurch verursachten Blutungen eintreten würde.

Abbildung 5: Bewertungsergebnisse der Thrombozytenaggregationshemmer. Wirkstoffe, die ein Ausschlusskriterium aus dem Anforderungskatalog erfüllen (karzinogene, mutagene, reproduktionstoxische oder endokrine Wirkung, sowie PBT- und vPvB-Stoffe), sind zusätzlich mit einem „!“ gekennzeichnet.



Quelle: eigene Darstellung, Leuphana Universität Lüneburg

Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten

Weitere Antikoagulanzen wirken am Fibrinogen-Rezeptor Glykoprotein IIb/IIIa, der auf den Blutplättchen sitzt (Vickers 1999). Die Medikamente Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban sind Beispiele dieser Klasse, aber sie alle können nur parenteral verabreicht werden, während bisher keine wirksamen oralen Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten gefunden werden konnten (Chew et al. 2001).

3.2.2 Antihämorrhagika

Eine alternative Störung der Blutgerinnung zielt darauf ab, die Gerinnungsfähigkeit des Blutes zu erhöhen. Als Folge entwickelt das Tier Thrombosen, die wiederum zu Herzinfarkten, Embolien oder Hirnschlägen führen können. Die Zielspezifität ist hierbei vergleichbar mit der der Antikoagulanzen und auch das Leidenspotential sollte vergleichbar sein. Auch für diese Medikamentenklasse gibt es bereits eine Reihe zugelassener Arzneimittel, die sich in folgende Untergruppen einteilen lassen (Fricke et al. 2019):

- ▶ Antifibrinolytika
- ▶ Vitamin K
- ▶ Fibrinogen
- ▶ lokale Hämostatika
- ▶ Blutgerinnungsfaktoren
- ▶ andere systemische Hämostatika

Drei dieser Gruppen können von vornherein ausgeschlossen werden: Fibrinogen und die Blutgerinnungsfaktoren sind relativ große Moleküle, deren orale Bioverfügbarkeit zu gering ist und die somit nur parenteral verabreicht werden können (Lipinski et al. 2001; Fricke et al. 2019). Bei den lokalen Hämostatika handelt es sich entweder um Wundauflagen, die eine Schutzschicht gegen Fremdkörper bilden und eine Matrix zur besseren Wundheilung zur Verfügung stellen oder um Vasokonstriktoren, die die Gefäße um eine Wunde verengen, um so den Blutfluss zu stoppen, aber keinen Einfluss auf die Blutgerinnung haben. Sie sind also nicht für einen systemischen Einsatz geeignet. Die verbleibenden Wirkstoffe sind zugelassene Medikamente, sodass wie vorher davon ausgegangen wird, dass sie – wenn nicht anders angegeben – keine CMR-Eigenschaften haben. Weiterhin sollten sie tragbare Produktionskosten, sowie einen bekannten Wirkmechanismus haben. Auch hier ist die Nutzung von Kombinationspräparaten denkbar, um gleichzeitig an verschiedenen Stellen in die Blutgerinnung einzugreifen und somit eventuell synergistische Effekte zu erzeugen. Dadurch kann einerseits die Konzentration der einzelnen Wirkstoffe verringert werden, was den Einfluss auf die Umwelt verbessern und gleichzeitig durch den Angriff an verschiedenen Punkten Resistenzen umgehen kann. Allerdings ist die Verwendung von Kombinationspräparaten mit einem erhöhten Zulassungs- und folglich auch Kostenaufwand verbunden. Die unkontrollierte beziehungsweise verstärkte Blutgerinnung kann zusätzlich eine disseminierte intravasale Koagulopathie zur Folge haben, in der durch die Thrombosebildung die Vitamin K- und Gerinnungsfaktorreserven des Körpers aufgebraucht werden und es zu einem erhöhten Blutungsrisiko kommt (National Institute of Health 2019). Eine Übersicht der untersuchten Antihämorrhagika findet sich auf Seite 49 in Abbildung 6.

Antifibrinolytika

Antifibrinolytika verhindern die Auflösung bereits gebildeter Blutgerinnsel oder Thromben, indem sie entweder die Bildung von Plasmin verhindern oder als Proteinasehemmer dessen Aktivität reduzieren. Normalerweise werden diese Medikamente verwendet, um massive Blutungen oder Gerinnungsstörungen unter Kontrolle zu bringen (National Center for Biotechnology Information 2020). In Deutschland sind aktuell folgende Antifibrinolytika

zugelassen, die für eine orale Anwendung geeignet sind. Aminocaprinsäure, Tranexamsäure und 4-(Aminomethyl)benzoesäure wirken, indem sie die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin verhindern und in hohen Dosen zusätzlich die Plasminaktivität hemmen. Sie zeigen relativ gute Bewertungen, wobei Aminocaprinsäure als vermutlich reproduktionstoxisch eingestuft wird (Abbildung 6). Tranexamsäure wird zudem eine stärkere Wirkung zugeschrieben und es hat eine höhere Ausscheidungshalbwertszeit als Aminocaprinsäure (NCBI 2020), sodass der Einsatz von Tranexamsäure dem der Aminocaprinsäure vorzuziehen ist. Die einzigen Nachteile sind die geringe Zielspezifität, die durch Modifikation eventuell verbessert werden kann (siehe oben), und das hohe Leidenspotenzial. Zu 4-(Aminomethyl)benzoesäure konnten die wenigsten Daten gefunden werden, aber aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zur Tranexamsäure sind insgesamt ähnliche Eigenschaften zu erwarten. Bei den Proteinaseinhibitoren Camostat und Ulinastatin ist ebenfalls eine verzögerte Wirkung zu erwarten, da sie die Auflösung von Thromben verhindern und die Gerinnsel erst später durch Embolien und/oder Infarkte eine schädliche Wirkung zeigen. Sie schneiden allerdings in der Bewertung etwas schlechter ab (Abbildung 6), da Berechnungen darauf hindeuten, dass sie schlecht biologisch abbaubar sind (U. S. EPA 2020). Ansonsten sind die Eigenschaften vergleichbar, sodass auch sie für den Einsatz als Rodentizide in Betracht gezogen werden können.

Vitamin K

Vitamin K spielt eine wichtige Rolle bei der Blutgerinnung und ein Mangel kann zu erhöhter Blutungswahrscheinlichkeit führen, worauf auch die Vitamin K-Antagonisten unter den Antikoagulanzen beruhen. Für den oralen Gebrauch sind in Deutschland momentan Phytomenadion (Vitamin K₁) und Menadion (Vitamin K₃) zugelassen (Fricke et al. 2019). Für Phytomenadion konnten allerdings für sämtliche getesteten Dosen (bis zu 33 g/kg) keine schädlichen Effekte festgestellt werden, sodass es als Rodentizid ungeeignet ist (NCBI 2020). Im Gegensatz dazu zeigt Menadion eine Schädwirkung in hohen Dosen, die allerdings nicht auf eine gesteigerte Blutgerinnung zurückzuführen ist, sondern auf Organschäden (vor allem der Niere und der Lunge) und hämolytische Anämien zurückgeführt werden. Gleichzeitig ist Menadion gewässergefährdend, bioakkumulierend und zeigt karzinogene und mutagene Eigenschaften im Tierversuch (ECHA 2020; NCBI 2020), sodass die Gesamtbewertung nicht besser ausfällt als bei den antikoagulanten Rodentiziden und der Einsatz als Rodentizid nicht sinnvoll ist (Abbildung 6).

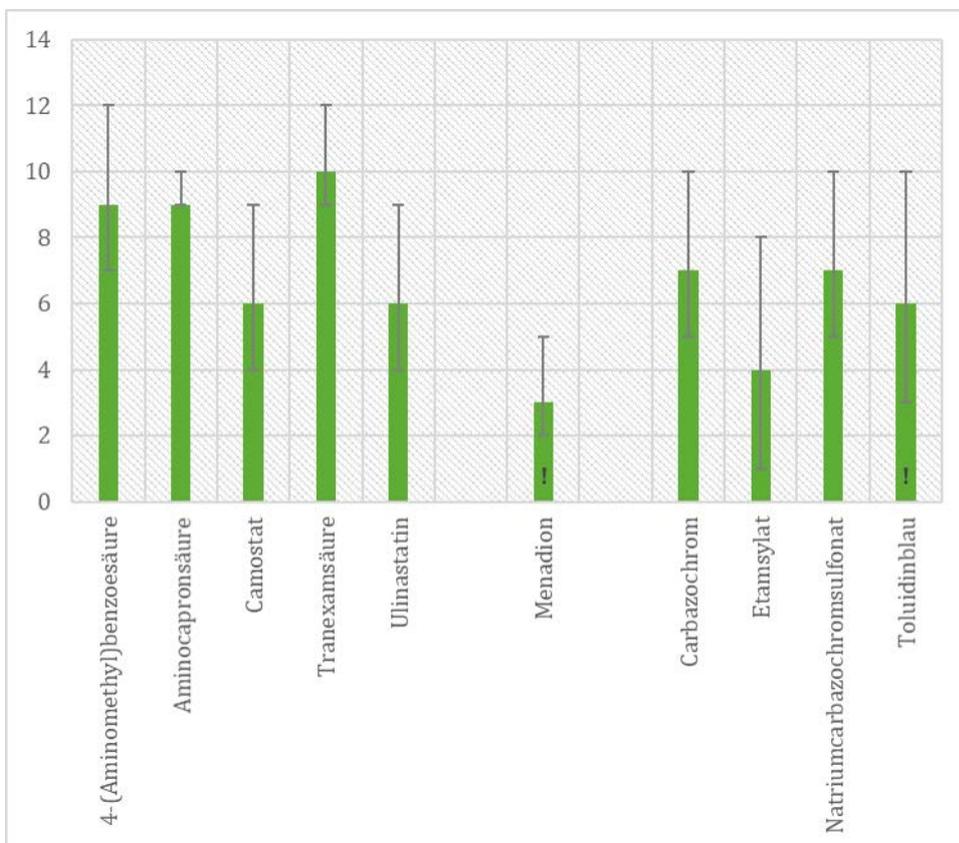
Andere systemische Hämostatika

Weitere Hämostatika verfügen über andere Mechanismen, die sich nicht direkt in die oben genannten Kategorien einteilen lassen. Etamsylat, Carbazochrom und Natriumcarbazochromsulfonat fördern die Verklumpung der Thrombozyten und dadurch die Gerinnselbildung. Sie sind nicht akut toxisch, aber aufgrund der Wirkungsweise wurde hier von einer chronischen Wirkung ausgegangen. Toluidinblau wirkt als Heparinantagonist und steigert somit die Aktivität der Gerinnungsfaktoren, die durch Heparin inhibiert werden. Laut GHS-Einstufung ist es nur schwach akut oral toxisch (Kategorie 4), aber auch hier wurde aufgrund des Wirkmechanismus von einer chronischen Wirkung ausgegangen. Berechnungen deuten darauf hin, dass alle vier Substanzen nicht biologisch abbaubar sind und eine geringe Tendenz zur Bioakkumulation zeigen (U. S. EPA 2020; Martin et al. 2016). Etamsylat ist allerdings als vermutlich reproduktionstoxisch eingestuft, was dem Einsatz als Rodentizid entgegensteht. Die

restlichen Stoffe haben eine gute Bewertung und können als Alternativen zu den antikoagulanten Rodentiziden in Betracht gezogen werden (Abbildung 6).

Eltrombopag, Lusutrombopag und Avatrombopag fördern die Bildung weiterer Thrombozyten, sodass sich durch deren erhöhte Zahl leichter Gerinnsel bilden. Fostamatinib inhibiert den antikörpervermittelten Abbau von Thrombozyten und erhöht somit ebenfalls deren Zahl. Desmopressin erhöht die Gerinnungsfaktor VIII-Konzentration (NCBI 2020). Durch die erhöhte Konzentration an Thrombozyten beziehungsweise Gerinnungsfaktor VIII steigt die Gefahr der Thrombenbildung, sodass diese Stoffe trotz fehlender toxikologischer Daten als wirksam eingestuft wurden. Allerdings ist nicht sichergestellt, dass dies ausreichend ist, sodass sie am besten in Kombination mit anderen Stoffen, die die Koagulation direkt fördern, eingesetzt werden sollten, wobei in diesem Fall mit einem stark erhöhten Zulassungsaufwand und somit höheren Kosten zu rechnen ist. Laut Berechnungen sind sämtliche dieser Stoffe nicht leicht biologisch abbaubar, aber – außer Eltrombopag, das als chronisch gewässergefährdend Kategorie 1 eingestuft ist – voraussichtlich nicht bioakkumulierend (U. S. EPA 2020; Martin et al. 2016). Weiterhin zeigen Berechnungen, dass Lusutrombopag und Fostamatinib ebenfalls gewässergefährdend sein sollten (Martin et al. 2016). Insgesamt sind diese Stoffe etwas besser bewertet als die antikoagulanten Rodentizide (Abbildung 6), aber andere Substanzen sind wahrscheinlich als Rodentizide besser geeignet.

Abbildung 6: Bewertungsergebnisse der Antihämorrhagika. Wirkstoffe, die ein Ausschlusskriterium aus dem Anforderungskatalog erfüllen (karzinogene, mutagene, reproduktionstoxische oder endokrine Wirkung, sowie PBT- und vPvB-Stoffe), sind zusätzlich mit einem „!“ gekennzeichnet.



Quelle: eigene Darstellung, Leuphana Universität Lüneburg

3.3 Modifikation bekannter Rodentizide und deren Formulierungen

Wie bereits gezeigt, gibt es eine Vielzahl an Substanzen, die als Rodentizide verwendet oder dafür in Betracht gezogen wurden, aber aufgrund einer oder mehrerer Eigenschaften für den praktischen Einsatz als ungeeignet eingeschätzt werden. Einige dieser Eigenschaften (wie z. B. das Leidenspotential der Zieltiere, CMR-Eigenschaften oder die Entwicklung von physiologischen Resistenzen) sind eng mit dem Wirkmechanismus verknüpft und können nur wenig beeinflusst werden. Andere Eigenschaften (wie z. B. eine akute Wirkung und damit verbundene Entwicklung einer Köderscheu, die Abbaubarkeit in der Umwelt, die Lipophilie und damit das Akkumulationsrisiko oder die Zielspezifität) hängen dagegen nicht oder nicht nur vom Wirkmechanismus ab und können entsprechend durch die Modifikation des Wirkstoffs oder der Darreichungsform verändert werden, ohne dass die Wirkung beeinträchtigt wird.

3.3.1 Modifikation der chemischen Struktur zur Verbesserung der Umwelteigenschaften

Der Abbau in der Umwelt ist von vielen verschiedenen Faktoren abhängig, sodass es zahllose Möglichkeiten gibt, diesen zu beeinflussen, was es aber gleichzeitig auch herausfordernd macht, dies gezielt und mit Erfolg zu tun. Die Einführung bestimmter funktioneller Gruppen wirkt sich aber im Allgemeinen positiv auf die biologische Abbaubarkeit eines Stoffes aus. Zu diesen Gruppen gehören Carboxyl-, Hydroxyl-, Aldehyd-, und Estergruppen (Hiromatsu et al. 2000; Boethling et al. 2007). Auch Amide sind leicht abbaubar, solange sie durch Peptidasen abgebaut werden können. Ist kein enzymatischer Abbau möglich, sind Amide dagegen aufgrund ihrer Mesomeriestabilisierung relativ stabil. Bei vielen Abbaureaktionen ist zudem die Einführung von Sauerstoffatomen in die Struktur der erste Schritt des Abbaus, sodass Moleküle, die bereits ein Sauerstoffatom aufweisen, oft schneller abgebaut werden, als die gleiche Struktur ohne Sauerstoff (Boethling et al. 2007). Im Gegensatz dazu sorgen bestimmte Gruppen und Strukturen im Allgemeinen zu einer Erniedrigung der Abbaubarkeit, sodass deren Vermeidung beziehungsweise Austausch gegen oben genannte Gruppen die Abbaubarkeit verbessern kann. Zu diesen gehören Nitro-, Sulfon- und Trifluoromethylgruppen, sowie Halogene, tertiäre Amine und quaternäre Kohlenstoffatome (Hiromatsu et al. 2000; Boethling et al. 2007). Weiterhin sind hetero- und polyzyklische Ringsysteme im Allgemeinen schwerer abbaubar als azyklische Moleküle mit geringer Verzweigung (Boethling et al. 2007). Allerdings wird die biologische Abbauarbeit wie auch der Metabolismus einer Substanz nicht nur durch einzelne funktionelle Gruppen, sondern auch durch das Molekül als Ganzes (z.B. Form, Elektronendichteverteilung, Volumen) beeinflusst. Des Weiteren ist zu beachten, dass auch wenn im ersten Schritt ein Molekül gut umgebaut wird, dies nicht zwangsläufig zu einer vollständigen Mineralisierung führt und gegenüber weiterem Abbau stabile Produkte ("Transformationsprodukte") entstehen können. Wenn es durch einen solchen Schritt allerdings zu reduzierter Aktivität kommt und die Transformationsprodukte nicht toxisch für Mensch oder Umwelt sind, ist bereits eine gewisse Verbesserung erreicht.

Einige dieser Trends sind bereits innerhalb der SGAR ersichtlich. So hat Brodifacoum im Vergleich zu Bromadiolon anstatt einer Hydroxylgruppe einen geschlossenen Ring, ansonsten aber die gleiche Struktur. Der Unterschied in der Abbaubarkeit ist deutlich sichtbar mit einer Halbwertszeit von 19 Tagen im Boden bei Bromadiolon gegenüber 157 Tagen bei Brodifacoum. Flocoumafen, das eine Trifluormethylgruppe aufweist, hat eine Halbwertszeit von 213 Tagen im Boden. Die Substitution eines Sauerstoffs im Coumarinring durch Schwefel erhöht die Halbwertszeit im Boden von 157 Tagen bei Brodifacoum auf 524 Tage bei Difethialon.

Auch das Risiko der Bioakkumulation kann durch die chemische Modifikation der Wirkstoffe beeinflusst werden. Die Tendenz zur Bioakkumulation korreliert im Allgemeinen mit der Lipophilie eines Stoffes und kann über den Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten ($\log K_{ow}$) abgeschätzt werden, hängt aber auch zusätzlich von anderen Faktoren wie Proteinbindungen ab (Marquardt et al. 2019, S. 1147). Der $\log K_{ow}$ wiederum kann durch funktionelle Gruppen gesenkt werden, die die Hydrophilie steigern. Dazu gehören Gruppen, die die Polarität einer Verbindung erhöhen, die in der Lage sind Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden und/oder leicht ionisiert werden können. Dafür kommen zum Beispiel Hydroxy-, Carboxyl- und Aminogruppen in Frage. Durch den Austausch schwer abbaubarer Gruppen durch solche, die die Abbaubarkeit erhöhen und/oder das Akkumulationsrisiko erniedrigen, können auf der Grundlage existierender Wirkstoffe neue Verbindungen mit besseren Umwelteigenschaften entwickelt werden, ohne dass die Fähigkeit zur Bindung an das Zielmolekül dabei verloren geht. *In silico* Methoden können diese Vorgehensweise unterstützen, indem nicht alle denkbaren Derivate synthetisiert werden müssen, sondern zunächst über QSAR-Methoden die Abbaubarkeit und das Akkumulationspotential der Derivate abgeschätzt wird. Über Docking-Simulationen kann zudem geprüft werden, ob ein Derivat immer noch in der Lage ist, mit dem Zielenzym zu wechselwirken. Eine über diese Methoden ermittelte Vorauswahl muss aber in jedem Fall synthetisiert und experimentell getestet werden, um die Wirksamkeit sicher zu stellen. Dieser Ansatz wurde bereits für Antibiotika und Betablocker erfolgreich angewandt (Leder et al. 2015; Rastogi et al. 2015) und kann auf die Entwicklung von Rodentiziden übertragen werden.

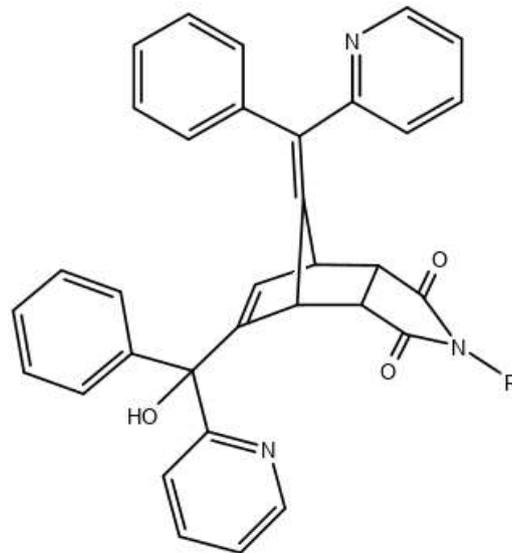
Weiterhin kann das sogenannte **Softdrug-Konzept** angewandt werden. Bei diesem werden Wirkstoffe so konstruiert, dass sie, nachdem sie ihre Wirkung entfaltet haben, noch im Körper des Zieltieres zu unwirksamen Stoffen metabolisiert werden. Im Gegensatz zur oben beschriebenen Derivatisierung existierender Wirkstoffe, muss dieser Ansatz allerdings schon bei der Entwicklung eines Wirkstoffs berücksichtigt werden, da er auf der Betrachtung möglicher Metaboliten beruht (Bodor et al. 2000). Somit kommt dieser Ansatz nur bei der Entwicklung komplett neuer Wirkstoffe in Betracht. Aktuell berücksichtigt dieser Ansatz zudem bisher nur die Wirksamkeit der entstehenden Metaboliten, kann und sollte aber im Sinne des **Benign-by-Design-Prinzips** noch auf weitere Eigenschaften wie Abbaubarkeit in der Umwelt und andere Umwelteigenschaften der Metaboliten erweitert werden.

3.3.2 Verbesserung der Stoffeigenschaften durch Prodrugs auf Basis bekannter Wirkstoffe

Ein Problem, das die Verwendung vieler potentieller Wirkstoffe zur Nagetierbekämpfung verhindert, ist, dass die meisten Nagetiere bei einer akuten Wirkung eine Verbindung zwischen dem Tod von Artgenossen und dem vergifteten Köder herstellen können. Eine Verzögerung des Wirkeintritts kann also dafür sorgen, dass eine Vielzahl aufgrund ihrer akuten Wirkung nicht zur Nagetierbekämpfung geeigneten Verbindungen und auch vieler pflanzlicher Wirkstoffe als Alternativen für die antikoagulanten Rodentizide in Frage kommen. Eine Möglichkeit dies zu erreichen, ist der Einsatz von sogenannten **Prodrugs**. Diese besitzen funktionelle Gruppen, die durch Metabolisierung abgespalten werden, sodass der eigentliche Wirkstoff erst später im Körper entsteht. Die daraus resultierende Verzögerung wirkt dann der Entstehung einer Köderscheu entgegen. Weiterhin kann durch die Notwendigkeit der Metabolisierung das Risiko einer Primärvergiftung von Nicht-Zieltieren verringert werden, wenn diese einen langsameren Metabolismus aufweisen als die Zieltiere und somit weniger schnell den aktiven Wirkstoff

erzeugen (siehe Kapitel 2.3.5). Als Grundlage für diese Prodrugs können entsprechend bereits bekannte Rodentizide dienen, die aufgrund ihrer akuten Wirkung bisher als ungeeignet für die Schädlingsbekämpfung und insbesondere die Rattenbekämpfung gelten. Dabei ist wesentlich, dass die Prodrugs selbst keine Toxizität aufweisen und dass die Metabolisierung den Wirkungseintritt ausreichend verzögert. Dieser Ansatz wurde bereits am sehr zielspezifischen Wirkstoff Norbormid angewandt, indem verschiedene Derivate synthetisiert und auf ihre Annahme durch Ratten und eine Verzögerung des Wirkeintritts getestet wurden (Rennison et al. 2013). In dieser Studie wurde das Einsetzen der ersten Symptome von 5 auf bis zu 200 Minuten und der eintretende Tod von 35 auf bis zu 300 Minuten verzögert. Für die Derivatisierung wurde das Wasserstoffatom am Dicarboximid-Stickstoff durch verschiedene funktionelle Gruppen ersetzt (Abbildung 7). Um sicher zu stellen, dass die Prodrugs selbst keine Wirkung zeigen, wurden sterisch anspruchsvolle Gruppen für die Derivatisierung ausgewählt, durch die eine Wechselwirkung mit den Zielenzymen des eigentlichen Wirkstoffs sicher ausgeschlossen werden konnte. Da die Entwicklung der Wirkstoffe sehr aufwändig ist, kann für diesen Ansatz ein Screening über Docking-Berechnungen genutzt werden, um die Auswahl der für eine Synthese in Frage kommenden Verbindung zu reduzieren.

Abbildung 7: Struktur von Norbormid (R = H) ohne Berücksichtigung der Stereochemie. Derivate wurden durch Substitution von R mit verschiedenen, sterisch anspruchsvollen Gruppen wie zum Beispiel aromatischen und aliphatischen Estern erzeugt.



Quelle: eigene Darstellung, Leuphana Universität Lüneburg

Neben der Verzögerung des Wirkeintritts kann die Annahme eines Wirkstoffs auch auf anderem Weg verbessert werden. So wurde im oben genannten Fall auch der **Geschmack des Giftstoffs** verbessert, was zusätzlich zu einer besseren Annahme des vergifteten Köders geführt hat (Rennison et al. 2013). Weiterhin können die Bioverfügbarkeit nach oraler Aufnahme und die Gewebespezifität erhöht werden, sodass die nötige Dosis an Wirkstoff reduziert werden kann (Rautio et al. 2008). Dadurch ist es leichter den schlechten Geschmack des Köders durch einen wohlschmeckenden Köder zu überdecken und die Annahme zu erhöhen. Abgesehen davon führt eine geringere Wirkstoffdosis im Köder auch zu einer geringeren Umweltbelastung bei ungewollter Freisetzung.

Zusätzlich kann die Verwendung von Prodrugs unerwünschte Expositionsszenarien vermeiden. Wird zum Beispiel ein hautgängiger Stoff in eine Form gebracht, die die Haut nicht passieren kann, könnte dieser Expositionsweg eventuell bei der Risikobewertung für die menschliche Gesundheit vernachlässigt werden.

3.3.3 Verbesserung verschiedener Eigenschaften durch Mikroverkapselung

Anstatt einen Wirkstoff selbst zu modifizieren, ist es auch möglich die Aufnahme und Verteilung des Wirkstoffs durch die Darreichungsform zu ändern. Eine in der Medizintechnik weit verbreitete Technik dies zu erreichen, ist die Mikroverkapselung, die eine Vielzahl von Möglichkeiten bietet, die Eigenschaften von Rodentiziden als fertiges Biozidprodukt zu verbessern.

Verhinderung von Köderscheu und Verbesserung der Köderannahme

Ein großes Problem vieler potentieller Wirkstoffe ist die akute Giftwirkung, die zu Köderscheu führt. Diese kann verhindert werden, indem der Wirkstoff in einer Matrix und/oder Hülle verkapselt wird, die erst vom Körper zersetzt werden muss, sodass die Freisetzung verzögert erfolgt. Dieser Ansatz konnte bereits am Beispiel von Norbormid in Laborexperimenten erfolgreich angewandt werden, indem der Wirkstoff in Gelatine verkapselt und anschließend mit Schellack beschichtet wurde (Nadian et al. 2002). Dabei wurde der Wirkungseintritt von unter einer Stunde auf über acht Stunden erhöht und die vorher beobachtete Köderscheu umgangen. Doch es ist nicht nur möglich, den Wirkstoff mit einer Verzögerung vollständig freizusetzen. Auch eine kontinuierliche Freisetzung des Wirkstoffs kann gewährleistet werden, indem eine Matrix, in der der Wirkstoff gleichmäßig verteilt ist, nach und nach zersetzt wird oder indem der Wirkstoff von einer Membran umgeben ist, durch die dieser langsam diffundiert (Agnihotri et al. 2012). Durch diesen Mechanismus kann die Konzentration subakut wirksamer Stoffe in einem Köder erhöht werden, ohne dabei eine akute Giftwirkung zu erzeugen. Als Folge muss in einem befallenen Gebiet nicht mehrmals Köder ausgebracht werden, ähnlich wie es der Wechsel von den FGAR zu den SGAR bewirkt hatte.

Zusätzlich kann durch Mikroverkapselung der schlechte Geschmack bzw. eine mögliche aversive Wirkung eines Wirkstoffs verschleiert werden. Einige Wirkstoffe (zum Beispiel Alphachloralose oder Norbormid) werden von den Zieltieren aufgrund ihres Geschmacks nur schlecht angenommen. Zudem kann die Wirkstoffaufnahme dazu führen, dass das Fressen eingestellt wird und eine letale Dosis des Wirkstoffs nicht aufgenommen wird (z.B. Cholecalciferol) (Morgan et al. 2000; Saini et al. 1992). Durch den Einsatz eines geschmacksneutralen oder noch besser wohlschmeckenden Verkapselungsmaterials kann die Köderannahme drastisch verbessert werden. Tests mit Norbormid in einer Gelatinematrix und in Ethylzellulose verkapselte Alphachloralose zeigten eine deutlich bessere Annahme des vergifteten Köders verglichen mit Ködern, die unverkapselte Wirkstoffe enthielten (Greaves et al. 1968).

Erhöhung der Zielspezifität

Die Technik der Mikroverkapselung bietet nicht nur die Möglichkeit Wirkstoffe zeitabhängig, sondern auch nur unter speziellen Umgebungsbedingungen (pH-Wert, Druck, Anwesenheit bestimmter Enzyme, Temperatur) freizusetzen (Jyothi Sri et al. 2012). Dies kann verwendet werden, um die Zielspezifität zu erhöhen, indem artspezifische Eigenheiten im Verdauungssystem ausgenutzt werden. Zum Beispiel kann die Verkapselung des Wirkstoffs in eine Celluloseschicht genutzt werden, damit er nur in Tieren, die diese auch verdauen können, freigesetzt wird und so die Gefahr einer Primärvergiftung zu erniedrigen. Auch die Gefahr einer

Sekundärvergiftung wird so in gewissem Maß erniedrigt, da unverdauter Köder im Verdauungstrakt des Zieltiers in Nicht-Zieltieren nicht freigesetzt wird.

Reduzierung unerwünschter Expositionswege

Zusätzlich kann durch den Einsatz von mikroverkapselten Wirkstoffen die Art der Aufnahme spezifiziert werden, was die Exposition gegenüber Rodentiziden drastisch ändern kann. Zum Beispiel sind hautgängige Rodentizide aufgrund dieser Eigenschaft (akute dermale Toxizität Kategorie 1, 2 oder 3) von der Zulassung als Biozid zur Verwendung durch die breite Öffentlichkeit ausgeschlossen (Europäische Union, 2012). Die Mikroverkapselung gewährleistet, wie bereits erwähnt, eine gezielte Freisetzung nur unter bestimmten Bedingungen (Jyothi Sri et al. 2012) und verhindert so die dermale Absorption, sodass entsprechend dieser Expositionsweg bei einer Einstufung des fertigen Biozidprodukts eventuell vernachlässigt werden könnte. Dies wiederum könnte Einfluss auf die nötige Anwenderqualifikation haben.

Einsatz flüchtiger und hydrolyseempfindlicher Wirkstoffe

Auch der Einsatz hydrolyseempfindlicher und sogar flüchtiger Substanzen kann durch den Einsatz der Mikroverkapselung ermöglicht werden (Jyothi Sri et al. 2012). Entsprechend wäre es zum Beispiel denkbar, Stoffe, die vorher nur zur Begasung eingesetzt wurden (z.B. Aluminiumphosphid oder Hydrogenwasserstoff), in Mikrokapseln als Fraßgift einzusetzen. Neben der offensichtlichen Erweiterung der Wirkstoffauswahl kann auch die Umweltverträglichkeit erhöht werden, indem hydrolyseempfindliche Substanzen in einem abbaubaren Material verkapselt werden. Wird das Rodentizid dann direkt aus dem Köder oder durch unverdaute Ausscheidung freigesetzt, wird die Hülle in der Umwelt zersetzt und das Rodentizid durch Feuchtigkeit zerstört und somit unschädlich gemacht.

Einsatz von Zweikomponentengiften

Auch der Einsatz von Zweikomponentengiften zur Erniedrigung von Primärvergiftungen ist denkbar, wenn bei der zweifachen Verkapselung eines Wirkstoffs die Fress- beziehungsweise Kaugewohnheiten berücksichtigt werden. So kann eine der beiden Giftkomponenten zum Beispiel durch Zerkauen der Mikrokapseln freigesetzt werden, während die weitere Giftkomponente erst später durch Verdauung der zweiten Verkapselung freigesetzt wird. Dadurch können Tiere, die ihre Nahrung nicht oder weniger gründlich kauen, vor einer Vergiftung geschützt werden. Zweikomponentengifte kommen beispielsweise in der Natur vor. So stellen einige Insekten (z. B. der Erdläufer *Haraphe haydeniana*) und Pflanzen (z. B. Maniok) mit Hilfe verschiedener Enzyme (z. B. α -Hydroxynitril-Lyase und β -Glucosidase) gezielt Blausäure aus cyanogenen Glykosiden her (Marquardt et al. 2019, S. 822), die sie zur Abwehr von Fressfeinden nutzen. Eine weitere Möglichkeit zum Erzielen einer Giftwirkung durch mehrere Komponenten ist die gezielte Inhibierung bestimmter Enzyme. Bei anschließender Gabe eines Giftstoffs, der durch dieses Enzym abgebaut wird, kommt es zu einer Vergiftung. Ein Beispiel hierfür ist Coprin, das vor allem im Faltentintling *Coprinus atramentarius* vorkommt und die Aldehyddehydrogenase über mehrere Tage hemmen kann. Wird also an einem der darauf folgenden Tage Ethanol eingenommen, bildet der Körper Acetaldehyd, das aufgrund der Hemmung nicht weiter zu Essigsäure umgesetzt werden kann, wodurch es zu einer Anreicherung von Acetaldehyd und in Folge zu einer Vergiftung kommt (Marquardt et al. 2019, S. 99–100). Statt der Verwendung einer Kapsel mit mehreren Kompartimenten kann dieser Mechanismus auch durch zweifache gepulste Beköderung mit jeweils unterschiedlichen Wirkstoffen realisiert werden, da die hemmende Wirkung des Coprins mehrere Tage anhält.

Wird nur der Köder mit einer Giftkomponente gefressen, kommt es zu keiner Vergiftungserscheinung.

Insgesamt kann die korrekte Wahl einer Mikroverkapselung für die Wirkstoffe die Bewertung nach dem hier vorgestellten Anforderungskatalogs um bis zu 5 Punkte verbessern, indem die Aspekte Köderscheu, Zielspezifität, Verwenderkategorie und mögliche Anwendungsgebiete von -1 oder 0 Punkte auf 1 erhöht werden. Weiterhin können Ausschlusskriterien wie die Möglichkeit zur Formulierung als Fraßgift umgangen werden. In Kombination mit der Verbesserung der Abbaubarkeit, Erhöhung der Zielspezifität, Vermeidung von Köderscheu und/oder Vermeidung der Bioakkumulation durch Derivatisierung kann also pro Wirkstoff eine Verbesserung um bis zu 9 Punkte in der Bewertung erzielt werden.

3.4 Historische und/oder pflanzliche Wirkstoffe

Da Ratten bereits seit Jahrhunderten Kulturfolger und entsprechend als Schädlinge bekannt sind, werden sie seit Jahrhunderten vom Menschen als Schädlinge bekämpft. Bevor sie von den antikoagulanten Rodentiziden verdrängt wurden, fanden lange Zeit auch andere Stoffe Anwendung. Die antikoagulanten Rodentizide konnten sich aber letzten Endes vor allem aufgrund der Vermeidung einer Köderscheu durchsetzen (United States et al. 1964, S. 1268). Somit wurden im Zuge der Biozid-Richtlinie (Europäisches Parlament, 1998) und der damit verbundenen Einführung einer Zulassungspflicht für Rodentizide im Bereich des Gesundheits- und Materialschutzes einige Substanzen nicht mehr genehmigt, da es seitens der Industrie keine Bestrebungen für eine Neubewertung und Zulassung gab. Einige weitere Stoffe wurden als Rodentizide aufgrund ihrer akuten Wirkung und der damit einhergehenden Köderscheu im Laufe der Zeit verworfen, könnten heutzutage aber durch Modifikation der Darreichungsform oder der chemischen Struktur eventuell doch als Rodentizide eingesetzt werden, wenn durch diese Modifikation z.B. der Wirkeintritt verzögert würde (siehe oben). Eine Übersicht und Bewertung aller gefundenen, historisch eingesetzten Substanzen findet sich auf Seite 59 in Abbildung 8.

3.4.1 Historische Rodentizide

In einem von der WHO veröffentlichten Dokument aus dem Jahr 1987 wurde eine Liste der damals bekannten und vorwiegend verwendeten Rodentizide vorgestellt. Als nicht akut wirksame Rodentizide werden in diesem Dokument ausschließlich die FGAR und SGAR genannt. Gleichzeitig wird in dem Dokument bereits auf Resistenzen gegen Warfarin in Teilen Groß Britanniens und den Vereinigten Staaten von Amerika hingewiesen, was ein weiteres Mal verdeutlicht, wie wichtig die Entwicklung neuer Rodentizide auch im Hinblick auf ein wirksames Resistenzmanagement ist. Die akut wirksamen Rodentizide werden weiter in extrem, moderat und minimal schädlich für Menschen eingeteilt (Tabelle 2). Der Einfluss auf die Umwelt wird dabei allerdings komplett außer Acht gelassen. Von den genannten Wirkstoffen stufte die WHO bereits 1973 α -Naphthylthioharnstoff (ANTU), Arsen(III)oxid, Phosacetim, Pyrinuron und Thallium(I)sulfat als bedenklich ein und riet von deren Verwendung ab, sodass sie im Folgenden auch nicht weiter in Betracht gezogen werden (Brooks et al. 1987). Da alle Rodentizide in dieser Liste früher bereits als Rodentizide verwendet wurden, sollten die Produktionskosten ausreichend niedrig sein, dass sie aus ökonomischer Sicht auch weiter verwendet werden könnten.

Tabelle 2: Einteilung der 1987 beschriebenen, akut wirksamen Rodentizide nach Schadenspotential für Menschen.

Extrem schädlich	Moderat schädlich	Wenig schädlich
Arsen(III)oxid	Alphachloralose	Norbormid
Crimidin (Castrix)	Alphachlorhydrin	Rote Meereszwiebel
Fluoracetamid	ANTU	
Phosacetim	Bromethalin	
5- <i>para</i> -Chlorphenylsilatran	Calciferol	
Natriumfluoracetat	Pyrinuron	
Strychnin	Scillirosid	
Thallium(I)sulfat	Zinkphosphid	

2-Fluoracetamid ist weniger giftig als Fluoressigsäure und Natriumfluoracetat, besitzt aber den gleichen Wirkmechanismus (siehe oben), da 2-Fluoracetamid im Körper in Fluoracetat umgewandelt wird. Dieser Zwischenschritt sorgt dafür, dass die Toxizität etwas geringer ist und die schädliche Wirkung etwas langsamer als bei Natriumfluoracetat einsetzt. Die Entwicklung einer Köderscheu konnte aber trotzdem experimentell nachgewiesen werden (Bentley et al. 1960). Ein Problem beim Einsatz von 2-Fluoracetamid als Rodentizid ist, dass es gut über die Haut resorbiert werden kann und somit die Anwendbarkeit gemäß Biozidverordnung auf geschultes Personal beschränkt wäre. Diese Nachteile können aber zum Beispiel durch Mikroverkapselung oder Derivatisierung umgangen werden (siehe oben). Im Gegensatz zu Fluoressigsäure und Natriumfluoracetat ist 2-Fluoracetamid nicht als gewässergefährdend eingestuft und sollte nur geringe Tendenz zur Bioakkumulation zeigen (ECHA 2020). Die Halbwertszeit im Boden zeigt einen relativ schnellen Abbau (NCBI 2020), worauf auch Berechnungen hinweisen (U. S. EPA 2020). Allerdings zeigen Tierversuche, dass 2-Fluoracetamid möglicherweise teratogene Eigenschaften besitzen könnte, auch wenn diese in der bisherigen Gefahrenkennzeichnung noch nicht beschrieben sind (International Labour Organization 2002; ECHA 2020).

5-*para*-Chlorphenylsilatran verursacht Krämpfe durch seine Wirkung als Antagonist des Neurotransmitters γ -Aminobuttersäure (GABA) (Casida et al. 1985). Als Rodentizid in Ködern wurde 5-*para*-Chlorphenylsilatran als ähnlich effektiv wie Zinkphosphid und Norbormid eingestuft. Die Substanz zeichnet sich durch geringe dermale Toxizität und eine starke Hydrolyseempfindlichkeit aus und zerfällt in unbedenkliche Produkte (Greaves et al. 1974). Dadurch sind die Ökotoxizität und die Gefahr von Sekundärvergiftungen sehr gering. Allerdings setzt die Wirkung sehr schnell ein, was eine Köderscheu begünstigt. Eine chronische Gabe scheint nicht möglich zu sein, da keine subakute Toxizität festgestellt werden konnte. Es wurden zwei Todesfälle von Ratten bei wiederholter Gabe berichtet, die aber bei der Gabe der zweiten Dosis bereits die letale Dosis überschritten hatten (Greaves et al. 1974). Laut Berechnungen

anhand der Struktur sollte 5-*para*-Chlorphenylsilatran eine Tendenz zur Bioakkumulation zeigen (Martin et al. 2016), aber durch die schnelle Hydrolyse ist davon auszugehen, dass das Molekül zu schnell zersetzt wird, als dass es tatsächlich akkumulieren kann. Zur Ökotoxizität konnten keine Daten gefunden und/oder generiert werden, aber auch hier ist davon auszugehen, dass aufgrund der schnellen Hydrolyse in unbedenkliche Zerfallsprodukte das Risiko eher gering sein sollte. Auch hier sollte es möglich sein, die Eigenschaften durch Mikroverkapselung weiter zu verbessern, indem der Wirkstoff im Köder vor Hydrolyse geschützt und der Wirkeintritt verzögert wird (siehe oben). Somit stellt 5-*para*-Chlorphenylsilan eine potentielle Alternative zu den antikoagulanten Rodentiziden dar, solange keine CMR-Eigenschaften dafür festgestellt werden (Abbildung 8).

Alphachlorhydrin (1-Chlorpropan-2,3-diol) ist aktuell nicht als Rodentizid zugelassen. Auch wenn Alphachlorhydrin nur eine geringe Persistenz und Neigung zur Bioakkumulation zeigt und insgesamt relativ positive Umwelteigenschaften aufweist (NCBI 2020), ist es als karzinogen Kategorie 2 und reproduktionstoxisch Kategorie 1B eingestuft (ECHA 2020), sodass ein Wiedereinsatz nicht sinnvoll erscheint.

Bromethalin ist ein Krampfgift, das als Alternative zu den antikoagulanten Rodentiziden entwickelt wurde, nachdem erste Resistenzen gegen diese aufgetreten sind. Bromethalin war ähnlich wie die SGAR darauf ausgelegt, schon nach einmaliger Aufnahme eine langanhaltende Wirkung zu zeigen (van Lier et al. 1988). Entsprechend weist Bromethalin ebenfalls funktionelle Gruppen auf, die mit einer schlechten Abbaubarkeit und hohen Tendenz zur Bioakkumulation einher gehen: Halogene, Nitro- und Trifluormethylgruppen. Gepaart mit einer hohen Ökotoxizität und Neigung zur Bioakkumulation würde Bromethalin sehr wahrscheinlich nach geltenden Kriterien als PBT- Stoff eingestuft werden. Aktuell ist der Wirkstoff in Europa ohnehin nicht zugelassen (NCBI 2020; ECHA 2020). Auch einfache Modifikationen würde die Bewertung (Abbildung 8) nicht weit genug verbessern können, dass der Einsatz von Bromethalin als Rodentizid gerechtfertigt wäre.

Crimidin ist ein Pyridoxinantagonist und induziert Krämpfe durch eine Störung des Glutaminsäurestoffwechsels im zentralen Nervensystem. Die Giftwirkung ist akut und kann mit Vitamin B₆ bekämpft werden (Brooks et al. 1987). Die Bioakkumulation wurde an verschiedenen Fischarten getestet, aber es wurden nur geringe Mengen Crimidin in den Organen gefunden. Ein Wechsel auf frisches Wasser sorgte zudem zu einer schnellen Ausscheidung der verbleibenden Mengen (Janalík et al. 1986). Berechnungen bestärken diese Beobachtung und ergaben einen Biokonzentrationsfaktor von 2 (NCBI 2020), was einem geringen Bioakkumulationspotential gleich kommt. Es konnten keine weiteren Daten zu Ökotoxizität ermittelt werden; anhand der vorhandenen Daten zur Fischtoxizität scheint Crimidin aber zumindest auf Fische vergleichsweise unbedenklich. Weiterhin deuten Berechnungen darauf hin, dass Crimidin nicht leicht bioabbaubar ist (U. S. EPA 2020). Insgesamt zeigt Crimidin bessere Umwelteigenschaften als die antikoagulanten Rodentizide (Abbildung 8). Gerade mit Modifikationen zur Erhöhung der Zielspezifität und Verzögerung des Wirkeintritts zur Verhinderung einer Köderscheu (siehe oben) könnte Crimidin als Alternative in Betracht gezogen werden.

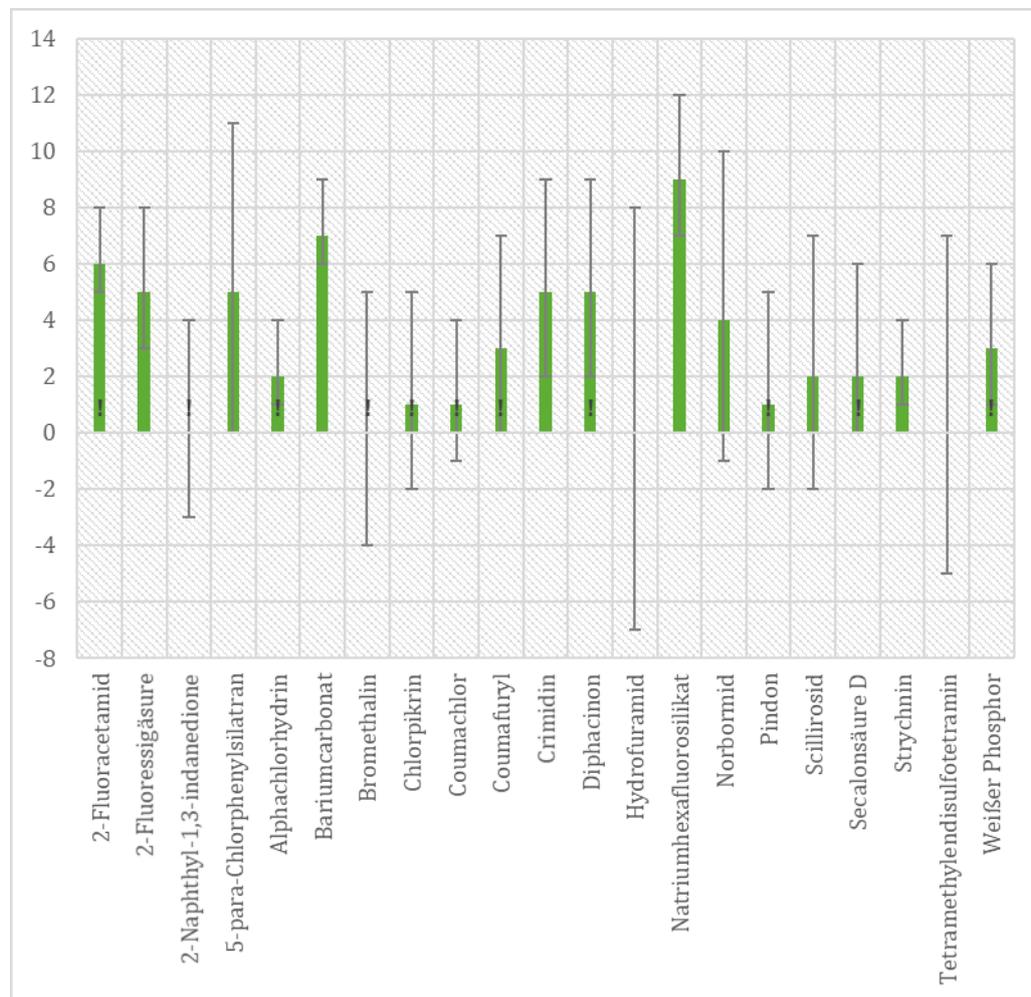
Norbormid wurde bereits in den 1960er Jahren als Rodentizid vorgeschlagen, da es sehr selektiv nur in Ratten eine Gefäßverengung in den peripheren Arterien verursacht (Roszkowski 1965). Ein Antidot ist nicht bekannt (NCBI 2020). Allerdings zeigte Norbormid eine sehr niedrige Annahme von Ratten, da es einerseits für Ratten nicht sehr schmackhaft zu sein scheint

und andererseits eine sehr schnelle Wirkung zeigt. Aufgrund der extrem hohen Zielspezifität wurden aber bereits weitere Anstrengungen unternommen, die Annahme zu erhöhen und auch der Zusammenhang zwischen Stereochemie und Wirkstärke wurde für diesen Stoff näher untersucht (siehe oben). Durch Mikroverkapselung war es bereits möglich den Wirkungseintritt zu verzögern und den Geschmack zu verbessern, was die Annahme des vergifteten Köders durch Ratten drastisch erhöhte (Nadian et al. 2002). Norbormid zeigt allerdings ein hohes Potential zur Bioakkumulation und eine hohe Persistenz (NCBI 2020), wodurch es insgesamt möglicherweise als PBT-Substanz eingestuft werden könnte. Durch die extrem hohen Zielspezifität bleibt es aber bis heute von Interesse für die Nagetierbekämpfung (Radio New Zealand 2020). Da keine Angaben zu CMR-Eigenschaften gefunden werden konnten, fällt eine korrekte Bewertung schwer. Sollten diese aber nicht vorhanden sein, ist Norbormid vergleichbar mit Stoffen wie 2-Fluoroessigsäure und wäre gerade durch weitere Verbesserungen – zum Beispiel durch Mikroverkapselung (siehe oben) – trotz der eher schlechten Umwelteigenschaften eine vielversprechende Alternative zu den antikoagulanten Rodentiziden (Abbildung 8).

Scillirosid ist der Hauptwirkstoff der roten Meeresschnecke. Die Wirkung ist ähnlich wie die der Digitalisglycoside und verursacht eine Störung der intrazellulären Natrium-, Kalium- und Calciumionenkonzentrationen in den Nervenzellen des Herzes, was sich vorwiegend in Herzrhythmiern äußert (NCBI 2020; Marquardt et al. 2019, S. 510–511). Scillirosid steht auf der Liste der Stoffe, die die Kriterien des Anhang III der REACH-Verordnung voraussichtlich erfüllen und ist seit 2004 nicht mehr als Rodentizid im Bereich der Pflanzenschutzmittel zugelassen (Europäische Kommission, 2004). Neben der nachgewiesenen akuten Toxizität steht es im Verdacht gewässergefährdend, persistent und hautreizend zu sein. Der negative Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient deutet darauf hin, dass Scillirosid nicht bioakkumulierend ist (NCBI 2020; Martin et al. 2016). Die akute Toxizität könnte durch Modifikation (siehe oben) umgangen werden, aber um sicher zu stellen, dass Scillirosid eine mögliche Alternative zu den antikoagulanten Rodentiziden darstellt, müssen erst noch weitere Daten erhoben werden.

Strychnin ist ein Antagonist des inhibitorischen Glycinrezeptors im zentralen Nervensystem. Durch diese Inhibition kommt es zu Krämpfen und schließlich zum Tod durch Atemstillstand. Ein Antidot ist nicht bekannt (NCBI 2020). Die Wirkung ist akut und nicht zielspezifisch, sodass Primärvergiftungen und die Entwicklung einer Köderscheu zu erwarten sind. Zusätzlich ist Strychnin für Ratten nicht schmackhaft, was zu einer zusätzlich schlechteren Annahme des vergifteten Köders führt. Die hohe Stabilität sorgt zusätzlich für ein hohes Risiko der Sekundärvergiftung (Brooks et al. 1987). Strychnin ist als chronisch gewässergefährdend eingestuft und zeigt somit auch ein hohes Risiko der Bioakkumulation (ECHA 2020). Zusätzlich ist eine reproduktionstoxische Wirkung für Strychnin bekannt (NCBI 2020). Somit ist es keine geeignete Alternative für die antikoagulanten Rodentizide, selbst wenn die Eigenschaften von Strychnin noch durch Modifikation verbessert werden würden (Abbildung 8).

Abbildung 8: Bewertungsergebnisse historisch eingesetzter Rodentizide. Wirkstoffe, die ein Ausschlusskriterium aus dem Anforderungskatalog erfüllen (karzinogene, mutagene, reproduktionstoxische oder endokrine Wirkung, sowie PBT- und vPvB-Stoffe), sind zusätzlich mit einem „!“ gekennzeichnet.



Quelle: eigene Darstellung, Leuphana Universität Lüneburg

Neben den von der WHO beschriebenen Rodentiziden konnten noch weitere Stoffe ermittelt werden, die in der Vergangenheit als Rodentizid beziehungsweise Rattengift beschrieben wurden:

Bariumcarbonat wird aktuell als Rodentizid nicht mehr verwendet. Aufgrund der verhältnismäßig geringen Toxizität für Ratten ist eine höhere Konzentration des Giftes nötig, was wiederum zu einem unangenehmen Geschmack und als Folge zu einer schlechteren Annahme des Köders führt (Wegler 1970, S. 628). Diesem Effekt kann allerdings durch Mikroverkapselung entgegengewirkt werden (siehe oben). Die aquatische Ökotoxizität von Bariumcarbonat ist sehr gering, da Barium – insbesondere in der Anwesenheit von Sulfat – sehr schlecht löslich ist. Insgesamt ist Bariumcarbonat ein kostengünstiges und relativ umweltfreundliches Rodentizid, da es durch die schlechte Löslichkeit nur wenig mobilisiert wird (ECHA 2020; NCBI 2020). Lediglich die akute Wirkung, das Fehlen eines Antidots und die geringe Zielspezifität senken die Gesamtbewertung von Bariumcarbonat (Abbildung 8).

Chlorpikrin ist ein Lungengift, das Ödeme verursacht, die dann zum Tod führen. Es ist inhalativ aufgenommen besonders giftig und wird entsprechend vorwiegend zur Begasung eingesetzt, ist aber auch oral wirksam. Es zeigt keine Tendenz zur Bioakkumulation und ist nicht persistent, aber schädlich für Wasserorganismen (NCBI 2020). Die Anwendung als Pflanzenschutzmittel wird momentan erneut bewertet, aber die Entscheidung steht noch aus (Europäische Kommission 2016). Eine allgemeine Zulassung ist allerdings gerade in Anbetracht der mutagenen Eigenschaften unwahrscheinlich (Benfenati et al. 2013). Doch auch wenn man dieses Ausschlusskriterium nicht beachtet, zeigt die Bewertung, dass Chlorpikrin keine geeignete Alternative für die antikoagulanten Rodentizide darstellt (Abbildung 8).

Mit **Coumachlor, Coumafuryl, Diphacinon, Pindon** und **2-Naphthyl-1,3-indandion** wurden weitere Modifikationen der antikoagulanten Rodentizide entwickelt, die sich aber in den Umwelteigenschaften nicht wesentlich unterscheiden (NCBI 2020; U. S. EPA 2020). Coumafuryl zeigte zwar ein geringeres Risiko der Sekundärvergiftung, ist aber trotzdem als PBT-Stoff einzustufen und somit ebenfalls keine gute Alternative für andere antikoagulanten Rodentizide (Mendenhall et al. 1980). Weiterhin wurden bereits für alle vier Stoffe Resistenzen nachgewiesen (Orueta et al. 2001, S. 15) und eine reproduktionstoxische Wirkung vorhergesagt (Benfenati et al. 2013), sodass sie keine Alternativen zu anderen antikoagulanten Rodentiziden darstellen (Abbildung 8).

Hydrofuramid (auch Hydramid oder Furfuramid) wurde in den 1940er Jahren als Rodentizid getestet (NELSON et al. 1947). Es konnte eine erhöhte Zielspezifität für Ratten festgestellt werden (Marches 1958; NCBI 2020), aber sonst konnten keine veröffentlichten Daten gefunden werden. Mit *in silico*-Methoden konnte lediglich vorhergesagt werden, dass Hydrofuramid wahrscheinlich nicht schnell biologisch abbaubar ist (U. S. EPA 2020). Eine konkrete Einschätzung ist also zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich (Abbildung 8), vor allem da Daten zu Ökotoxizität und CMR-Eigenschaften fehlen.

Natriumhexafluorosilikat ist eine Fluoridquelle und wirkt dadurch über eine Fluoridvergiftung. Das Anion ist hydrolytisch instabil und zerfällt beim Kontakt mit Wasser in Fluorid und Silikat. Es wurde bereits Ende des 19. Jahrhunderts als Nebenprodukt des Hochofenprozesses als günstig gewonnenes Gift verkauft. Aufgrund der steigenden Vergiftungszahlen wurde es aber 1926 wieder verboten (Brüning et al. 1931). Aufgrund der Hydrolyseempfindlichkeit und des ionischen Charakters der Folgeprodukte sind die ökotoxikologischen Eigenschaften ausgesprochen gut (ECHA 2020). Die akute Wirkung und die sehr hohe Toxizität ohne existierendes Antidot, die die Anwendung auf geschulte, berufsmäßige Verwender beschränkt (Europäische Union, 2012; NCBI 2020), sprechen am stärksten gegen den Einsatz als Rodentizid. Trotzdem könnte Natriumhexafluorosilikat mit Modifikationen als Alternative für die antikoagulanten Rodentizide in Betracht gezogen werden (Abbildung 8).

Tetramethyldisulfotetramin wurde 1933 das erste Mal synthetisiert, 1953 als Rodentizid angemeldet, aber 1991 weltweit verboten. Es verursacht Krämpfe durch einen Antagonismus von GABA-vermittelten Chloridkanälen und besitzt kein Antidot (Banks et al. 2014; Hecht et al. 1949). Trotz des Verbots wurde Tetramethyldisulfotetramin noch in China produziert und gelangte auch in andere Teile der Welt, wo es für schwere Massenvergiftungen sorgte (Whitlow et al. 2005). Die verfügbaren Daten sind gering (Abbildung 8), aber eine Zulassung als Biozid sehr unwahrscheinlich.

Secalonsäure D wurde in einem japanischen Patent als Rattengift genannt (Ishida et al. 1974). Sie zeigt eine verzögerte und potentiell kumulative Wirkung (Reddy et al. 1979), was die Gabe mehrerer geringer Dosen ermöglicht und einer Köderscheu entgegenwirkt. Allerdings konnten für Secalonsäure D teratogene Eigenschaften in Ratten nachgewiesen werden (Wezeman et al. 2015), sodass sie nur mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit eine Zulassung als Rodentizid erhalten würde. Insgesamt ist die Bewertung der Secalonsäure D aufgrund der vorhergesagten schlechten Abbaubarkeit (U. S. EPA 2020) und wahrscheinlichen Gewässergefährdung insgesamt eher negativ (Martin et al. 2016), sodass ihr Einsatz keine Verbesserung im Vergleich zu den antikoagulanten Rodentiziden darstellen würde (Abbildung 8).

Weißer Phosphor wurde bereits 1921 als mögliches Mittel zur Rattenbekämpfung genannt. Gleichzeitig wurde aber aufgrund „hoher Gefahren“ von der Verwendung als Rodentizid abgeraten (Claremont 1921). Weißer Phosphor ist ein Pyrophor und kann sich somit bei unsachgemäßer Handhabung an Luft selbst entzünden. Die Wirkung setzt unterschiedlich schnell ein (McCarron et al. 1981), sodass in einigen Fällen eine Köderscheu beobachtet werden konnte (United States et al. 1964, S. 1268). Während die bisher genannten Risiken z. B. durch Mikroverkapselung (siehe oben) minimiert werden können, ist weißer Phosphor reproduktionstoxisch, was auch durch Modifikationen nicht geändert werden kann und eine Zulassung unwahrscheinlich macht. Weiterhin ist Phosphor mit einer LC_{50} (96 h) <50 ppb für verschiedene Fischarten stark akut gewässergefährdend. Eine chronische Gewässergefährdung kann dagegen durch die geringe Löslichkeit und schnelle Oxidation des Phosphors zu Phosphat ausgeschlossen werden (ECHA 2020; NCBI 2020). Dennoch sind die Eigenschaften insgesamt nur mäßig gut (Abbildung 8), sodass Phosphor keine geeignete Alternative zu den antikoagulanten Rodentiziden darstellt.

3.4.2 Pflanzliche Rodentizide

Wie bereits erwähnt werden Ratten schon seit Jahrhunderten durch verschiedenste Mittel bekämpft. Da die synthetischen Rodentizide noch relativ jung sind, mussten entsprechend sehr lange Zeit andere Mittel eingesetzt werden. Im Folgenden werden ihre Eigenschaften als mögliche Alternativen zu den antikoagulanten Rodentiziden diskutiert. Neben mineralischen Giften wie Arsen(III)oxid oder Thallium(I)sulfat fanden sehr häufig giftige Pflanzen Anwendung und auch aus heutiger Sicht kann der Einsatz pflanzlicher Wirkstoffe zur Nagetierbekämpfung durchaus sinnvoll sein. Die Gifte in Pflanzen dienen normalerweise der Abschreckung von Fressfeinden, sodass die Stoffe, wenn überhaupt, nur in geringen Mengen aufgenommen werden und sich somit entsprechend in ihrer regulären Funktion in der Umwelt auch nicht in der Nahrungskette akkumulieren können. Durch die gezielte Verfütterung dieser Stoffe ist dagegen eine Akkumulation möglich. Weiterhin können die Sekundärstoffe CMR-Eigenschaften oder eine endokrine Wirkung haben, was die Zulassung als Rodentizid verhindern würde. Aus ökonomischer Sicht ergibt der Einsatz pflanzlicher Wirkstoffe dann keinen Sinn, wenn die Konzentration in den Pflanzen zu niedrig oder der Aufwand der Extraktion zu hoch ist. Andererseits können pflanzliche Wirkstoffe ökonomisch sehr sinnvoll sein, wenn der Wirkstoff als Abfallprodukt anderer Produktionen anfällt (z. B. Ricin, das im Abfall der Rizinusölgewinnung vorkommt). Die Verwendung eines Pflanzenextrakts als Wirkstoff könnte zudem aus wirtschaftlicher Sicht den Vorteil haben, dass ggfs. mehrere aktive Substanzen im Rahmen eines einzelnen Wirkstoffdossiers bewertet werden könnten. Gleichzeitig ist diese Beurteilung gerade bei Pflanzeninhaltsstoffen oder -extrakten anspruchsvoller als bei synthetischen Substanzen, da in Pflanzen meistens ein komplexes Gemisch verschiedener Stoffe

vorliegt, die zum Teil synergistische Eigenschaften aufweisen, wenn sie denn überhaupt vollständig bekannt und/oder charakterisiert sind. Insgesamt scheint der Einsatz pflanzlicher Wirkstoffe zur Nagetierbekämpfung aber durchaus sinnvoll, wobei die einzelnen Wirkstoffe genauer untersucht werden sollten. Soweit möglich, wurde in diesem Fall für die jeweiligen Pflanzen bzw. ihre Extrakte eine Leitsubstanz bestimmt, anhand derer die Eigenschaften als Rodentizid-Wirkstoff beurteilt wurde. Eine Übersicht der Bewertungen dieser Leitsubstanzen findet sich auf Seite 67 in Abbildung 9.

Explizit als Rodentizid verwendete Pflanzen

Eine ägyptische Studie aus dem Jahr 2012 testete Extrakte von Ringelblumenblüten (*Calendula aegyptiaca*), Damsissa (*Ambrosia maritima*), Wermut (*Artemisia herba-alba Asso*), Durantablätter (*Duranta plumeria*), Sumakblättern (*Rhus continues*), Zitronengrasblättern (*Cymbopogon cilratus*) und Kampferbaumschale und -stamm (*Eucalyptus globulus*) auf ihre rodentizide Wirkung (Abou-Hashem 2012). Von diesen Pflanzen zeigten Extrakte von Ringelblume, Kampfer und Sumak eine rodentizide Wirkung nach wenigen Tagen bis Wochen, während die Gabe der ganzen Pflanzen selbst keine Wirkung hatte. Von den gewählten Extraktionsmitteln Ethanol, Hexan und Petroleum zeigten die Extrakte mit Ethanol die stärkste Wirkung. Von den Pflanzen wiederum zeigte die Ringelblume den stärksten Effekt, wobei insgesamt die rodentizide Wirkung sehr stark von der Annahme des Köders abhing. Die genauen Wirkstoffe in den Extrakten wurden in der Studie nicht ermittelt.

Der **Weißer Germer** (*Veratrum Album*) wurde bereits im Jahr 1597 als Rattengift beschrieben (Gerarde 1597). Die Giftwirkung ist auf eine Mischung aus Alkaloiden zurückzuführen, wobei **Veratridin** als Hauptwirkstoff angesehen wird (van den Brink et al. 2018). Veratridin ist ein Neurotoxin, das als Natriumkanalagonist wirkt und so eine Depolarisation der Nervenzellen hervorruft (Segura Aguilar et al. 2004). Die Effekte sind akut, sodass der Einsatz als Rodentizid in jedem Fall eine weitere Modifikation des Wirkstoffs voraussetzt, die den Wirkungseintritt verzögert. Veratridin ist als reproduktionstoxisch Kategorie 2 eingestuft (ECHA 2020) und laut Berechnungen voraussichtlich schlecht biologisch abbaubar, dafür aber nur mäßig bioakkumulierend (U. S. EPA 2020; Martin et al. 2016). Nach der aktuellen Bewertung ist Veratridin als Alternative für die antikoagulanten Rodentizide tendenziell schlecht geeignet (Abbildung 9), aber zusätzliche Daten und etwaige Modifikationen könnten eine andere Bewertung zulassen.

Farnextrakt wird in einem Patent von 1921 als Bestandteil eines Mittels zur Austreibung von Ratten beschrieben, das diese zunächst anzieht, aber durch einen einsetzenden Würgereiz vertreibt (Rempel 1929). Eine andere Studie zeigte, dass Farnkraut (*Dryopteris filix-mas*), das an Ratten verfüttert wurde (15 – 40% Anteil im Futter), einen Mangel an Vitamin B₁ nach sich zieht (Hodler 1954). Dieser äußert sich darin, dass die vergifteten Ratten nach kurzer Zeit an Gewicht verloren und unter Anorexie, Abmagerung und Polyneuritis starben. Die Tatsache, dass Fütterungsversuche durchgeführt werden konnten, zeigt im Gegensatz zur ersten Studie, dass der Geschmack für Ratten nicht unangenehm und Farnkraut somit als Ködergift geeignet zu sein scheint. Der Hauptwirkstoff im Farnkraut ist allerdings nicht bekannt. Stattdessen wird von einem aus Butanonphlorogluciden bestehenden Wirkstoffkomplex (Filmaron), auch „Rohfilicin“ genannt, ausgegangen (Hiller et al. 2010, S. 203).

In dem nach seinem Tod online veröffentlichten Buch „The Fighting Herbs“ listet der Botaniker Gary J. Lockhart eine Reihe verschiedener Pflanzen aus aller Welt auf, die als Rodentizide

Verwendung gefunden haben. Für einige der gelisteten Pflanzen konnten Wirkstoffe und daraus folgend die wahrscheinlichsten Wirkmechanismen ermittelt werden:

Die **rote Meereszwiebel** (*Drimia maritima* oder auch *Scilla maritima*) wurde bereits 1718 von August-Francois Chomel als Rodentizid beschrieben und wird seit 1895 im Mittelmeerraum zur Bekämpfung von Ratten verwendet (Lockhart 2007). Auch die von der WHO veröffentlichte Liste an Rodentiziden (siehe oben) nennt die rote Meereszwiebel als Rodentizid und stuft sie zudem als weniger schädlich für Menschen ein als den reinen Hauptwirkstoff Scillirosid (Brooks et al. 1987). Neben Scillirosid enthält die rote Meereszwiebel weitere herzwirksame Glykoside, die sogenannten Bufadienolide, u.a. Glucoscillaren, A, Proscillaridin A, Scillaren A, Scilliglaukosid und Scilliphaeosid mit Scillarenin als Aglykon und β -D-Glucose und α -L-Rhamnose als Zuckerbausteine (Hiller et al. 2010, S. 609). Die rote Meereszwiebel wirkt als Nervengift und verursacht Krämpfe bei den betroffenen Tieren. Da die Wirkung akut einsetzt, ist für den erfolgreichen Einsatz als Rodentizid eine wirkungsverzögernde Modifikation des Wirkstoffs nötig. Bemerkenswert ist auch, dass weibliche Ratten wesentlich empfindlicher auf das Gift reagieren als männliche (Hiller et al. 2010, S. 609). Früher wurden als Köder Pferdefleisch, Fett und Anissamen vermischt und anschließend die rote Meereszwiebel als getrocknetes Pulver hinzugefügt (Lockhart 2007). Wie bereits beschrieben, kann Scillirosid eine mögliche Alternative für die antikoagulanten Rodentizide darstellen, wenn die Eigenschaften, vor allem eine Modifikation zur Vermeidung einer akuten Giftwirkung, weiter verbessert werden (siehe oben).

In China wurde der **Japanische Sternanis** *Illicium anisatum* (auch *Illicium religiosum*) unter dem Namen „shu-mang-tiao“ verwendet, der das Alkaloid Sikimitoxin enthält (Lockhart 2007). Über Sikimitoxin konnten allerdings abgesehen von einer tödlichen Dosis von 2 mg/g Körpergewicht für Katzen keine weiteren Daten gefunden werden (keChou 1927). Neben Sikimitoxin konnte im Japanischen Sternanis Anisatin als wichtige Giftkomponente nachgewiesen werden. Weitere Inhaltsstoffe sind Neoanisatin, Pseudoanisatin, 6-Desoxymajucin, ätherische Öle und Shikimisäure (Hiller et al. 2010, S. 312). Das hier als Leitsubstanz ausgewählte Anisatin wirkt als nicht-kompetitiver GABA-Antagonist und verursacht Krampfanfälle, Halluzinationen und Übelkeit (Shen et al. 2012). Der Wirkungseintritt ist allerdings schon nach kurzer Zeit, sodass die Anwendung als Rodentizid zunächst weitere Modifikationen erfordert, um eine Köderscheu zu vermeiden. Weitere veröffentlichte Daten konnten nicht gefunden werden, aber Berechnungen deuten darauf hin, dass Anisatin akut gewässergefährdend und schlecht biologisch abbaubar ist, aber dafür nur eine geringe Tendenz zur Bioakkumulation zeigt (U. S. EPA 2020; Benfenati et al. 2013). Die Bewertung insgesamt zeigt, dass Anisatin wahrscheinlich keine geeignete Alternative für die antikoagulanten Rodentizide darstellt (Abbildung 9), aber für eine zuverlässige Einschätzung müssten erst weitere Daten erhoben werden. Zusätzlich können Eigenschaften wie Zielspezifität oder der schnelle Wirkungseintritt eventuell durch Modifikation oder Mikroverkapselung verbessert werden (siehe oben).

In Südafrika sind die Pflanzen **Dichapetalum toxicarium** (auch *Chailletia toxicaria*) und **Dichapetalum cymosum** verbreitet, die als Wirkstoffe ω -Fluorfettsäuren (ω -Fluorölsäure (ca. 3,2%)), ω -Fluorpalmitinsäure, ω -Fluormyristinsäure, ω -Fluorcaprinsäure, ω -Fluormyristinsäure), sowie geringe Mengen Fluoressigsäure enthalten (Hiller et al. 2010, S. 190). Werden diese fluorierten Fettsäuren im Stoffwechsel verarbeitet, blockieren sie, wie die Fluoressigsäure auch, den Zitronensäurezyklus, was zum Erliegen der Energieproduktion im

Körper und schließlich zu Lähmungserscheinungen und Tod durch Atemlähmung führt. Das Erliegen der Energieproduktion wiederum sorgt für einen verstärkten Abbau von Fettsäuren, was auch den Abbau der ω -Fettsäuren beschleunigt und diesen Effekt noch weiter verstärkt. Weiterhin verwendet der Herzmuskel bevorzugt Fettsäuren zur Energiegewinnung, sodass die ω -Fettsäuren stärker auf Herz und Blutgefäße wirken (Kemmerling 1995). Als Beispiel für eine ω -Fluorfettsäure wurde in diesem Fall die ω -Fluorölsäure ausgewählt, da sie den größten Anteil ausmacht. Zur ω -Fluorölsäure konnten allerdings keine veröffentlichten toxikologischen Daten gefunden werden. Berechnungen deuten darauf hin, dass ω -Fluorölsäure nicht persistent und auch nicht bioakkumulierend ist (U. S. EPA 2020). Haustiere wie Katzen und Hunde, sowie Vögel sind sehr stark von Fluoressigsäure betroffen, sodass die Gefahr einer Sekundärvergiftung im Allgemeinen als sehr hoch einzuschätzen ist (Pest Management Regulatory Agency 2004; Lockhart 2007). In Sierra Leone wird *Dichapetalum toxikarium* als Rodentizid eingesetzt, indem die Kerne der Nüsse mit Erbsenmehl vermischt wird. Es wird eine Dosis von 360 mg/kg Körpergewicht angegeben, unabhängig, ob es sich dabei um eine einmalige Gabe oder eine Serie kleinerer Mahlzeiten handelt (Lockhart 2007). Dies deutet darauf hin, dass der Einsatz geringerer Konzentrationen über einen längeren Zeitraum möglich ist und so eine Köderscheu vermieden werden kann. Aufgrund der schlechten Datenlage ist eine zuverlässige Einschätzung nicht möglich (Abbildung 9). Wenn aber von ähnlichen weiteren Eigenschaften, wie bei der 2-Fluoressigsäure ausgegangen werden kann (siehe oben), könnten *Dichapetalum*-Extrakte eine mögliche Alternative zu den antikoagulanten Rodentiziden darstellen. Es sind aber noch weitere experimentelle Untersuchungen notwendig, um dies zu bestätigen. Als weitere Anwendung von *Dichapetalum toxicarium* wird außerdem die Kombination mit *Mansonia altissima* an der Elfenbeinküste als Pfeilgift beschrieben, das ebenfalls der Bekämpfung von Kleintieren dient (Lockhart 2007). *Mansonia altissima* enthält herzwirksame Strophan-Glykoside, wie die Mansonine; Sesquiterpen-Chinone, wie die Mansonone und Gerbstoffe, wie Strophanthosid (Hiller et al. 2010, S. 374).

In Nigeria und Teilen Westafrikas kommt der **Schellenbaum** *Thevetia peruviana* als gängige Heckenpflanze vor, deren Samen Herzglykoside (Peruvosid, Thevetin A und B, Theveton, Neriifolin, Ruvosid), sowie Thevetose, fettes Öl, Cholin, β -Sitosterol und α -Amyrin enthalten und somit eine digitalisartige Wirkung zeigen (Hiller et al. 2010, S. 589). Zur Verwendung als Rodentizid werden die Kerne gemahlen und mit Früchten und Zuckerrohrsaft vermischt. Laborstudien zeigen eine tödliche Dosis bei 2 g Kernen pro Kilogramm Körpergewicht der Ratte (Lockhart 2007). Wie andere Herzglykoside auch wirkt Peruvosid akut, dafür ist durch die Verknüpfung an Zucker ein relativ geringes Bioakkumulationsrisiko zu erwarten, worauf auch Berechnungen hinweisen. Allerdings wird eine karzinogene Wirkung und geringe Bioabbaubarkeit vorhergesagt (Benfenati et al. 2013; U. S. EPA 2020). Nach der aktuell möglichen Beurteilung ist Peruvosid wahrscheinlich keine geeignete Alternative zu den antikoagulanten Rodentiziden (Abbildung 9), die schlechte Datenlage lässt aber eine zuverlässige Beurteilung ohne weitere Untersuchungen nicht zu.

Die Pflanzen *Palicourea noxia* und *Psychotria marcgravii* (auch *Palicourea marcgravii*) kommen in Brasilien vor. Erstere zieht Ratten an, ist aber gleichzeitig tödlich für diese (Peckolt 1866). Dieser Effekt wird mit dem von Baldrian (*Valeria*) auf Katzen verglichen. Der anziehende Inhaltsstoff wurde nie ermittelt, könnte aber allgemein als Lockstoff für Köder interessant sein. Die Giftwirkung von *Palicourea marcgravii* beruht auf einer Mischung aus Fluoracetat, N-Methyltyramin, 2-Methyltetrahydro- β -carbolin und ω -Fluorfettsäuren. Fluoracetat und die

ω -Fluorfettsäuren sind dabei für die eigentlichen Vergiftungserscheinungen verantwortlich (siehe oben), während die restlichen Giftkomponenten einen synergistischen Effekt haben, sodass die Fluorverbindungen entsprechend schon bei weit geringeren Konzentrationen tödlich sind als in reiner Form. N-Methyltyramin und 2-Methyltetrahydro- β -carbolin regen den Kreislauf an, sodass die Fluorverbindungen schneller metabolisiert werden und verhindern gleichzeitig, dass Fluoracetat ins Fettgewebe eingelagert wird, was einer vorübergehenden Entgiftung entsprechen würde. Weiterhin tritt die tödliche Wirkung aufgrund der Protonierung von N-Methyltyramin und 2-Methyltetrahydro- β -carbolin im sauren Milieu des Magens bei Nicht-Wiederkäuern im Vergleich zu Wiederkäuern weit langsamer ein (Kemmerling 1995). Dieser Effekt ist in der Veröffentlichung für Pferde beschrieben, aber aufgrund der Ähnlichkeit des Verdauungssystems auch für Ratten zu erwarten, was die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Köderscheu erniedrigt. Im Amazonas wird auch eine weitere *Psychotria*-Art *Psychotria racemosa* zur Rattenbekämpfung eingesetzt (Lockhart 2007). Die synergistischen Effekte durch N-Methyltyramin und 2-Methyltetrahydro- β -carbolin machen *Palicourea noxia* zu einer noch interessanteren Alternative für antikoagulante Rodentizide, als die *Dichapetalium*-Arten, deren Giftigkeit auf den gleichen Giftkomponenten beruht (siehe oben).

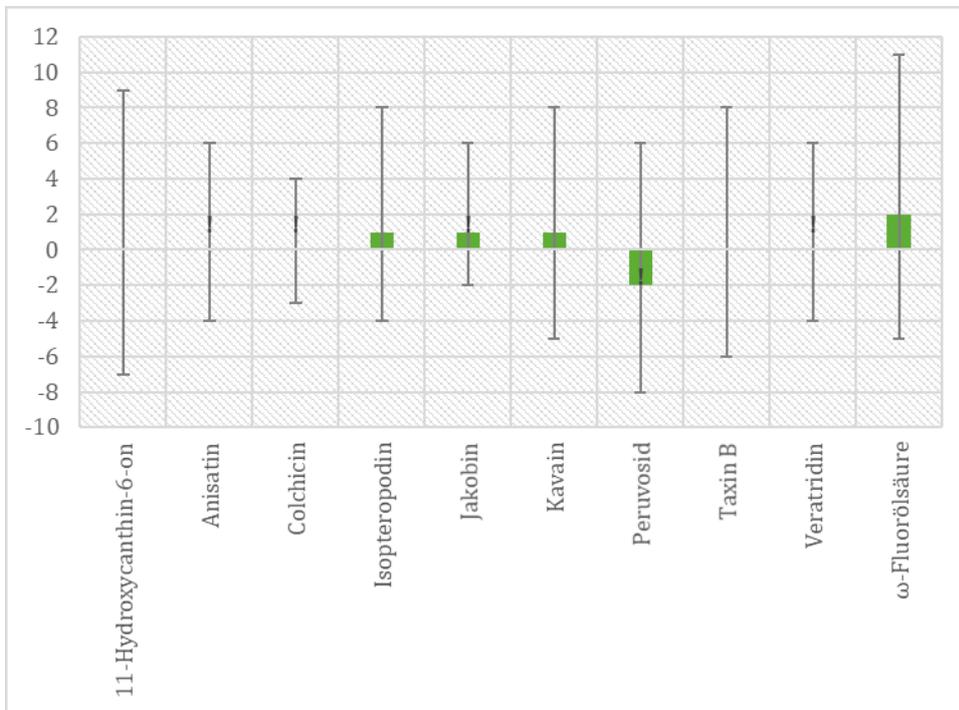
In Russland wurde *Merendera robusta* verwendet, um Ratten zu töten (Lockhart 2007). Die Hauptwirkstoffe in dieser Pflanze sind die Alkaloide **Colchicin** und **Colchamin** (Chommadov et al. 1991). Entsprechend beruht eine Vergiftung durch *Merendera robusta* (wie auch bei der Vergiftung durch die Herbstzeitlose *Colchicum autumnale*) auf einer Verhinderung der Ausbildung der Spindelfasern bei der Zellteilung. Dies führt dazu, dass eine polyploide Zelle entsteht, die im Fall von tierischen Zellen nicht lebensfähig ist (Steinegger 2010, S. 1297–1302; Hiller et al. 2010, S. 156–157). Weiterhin behindert Colchicin durch seine Wirkung auf die Mikrotubuli einer Zelle den intrazellulären Vesikeltransport (Endo- und Exozytose) und als Folge daraus die Phagozytose, die Freisetzung lysosomaler Enzyme und die Zellmigration der Granulozyten, sowie die Kollagensynthese (Steinegger 2010, S. 1300). Ein Antidot ist nicht bekannt. Neben der akuten Wirksamkeit ist Colchicin als mutagen eingestuft (ECHA 2020) und besitzt reproduktionstoxische Eigenschaften (Benfenati et al. 2013). Zudem ist Colchicin laut Berechnungen voraussichtlich nicht leicht abbaubar (U. S. EPA 2020), dafür aber nicht bioakkumulierend (NCBI 2020). Obwohl Colchicin aktuell als Rheumamittel in der Humanmedizin zugelassen ist (Fricke et al. 2019), zeigt die Bewertung, dass es selbst mit Modifikationen (siehe oben) **keine geeignete Alternative** zu den antikoagulanten Rodentiziden darstellt (Abbildung 9).

In Nigeria werden die Früchte von *Quassia kerstingii* (auch *Pierreodendron kerstingii*) mit Palmöl und gekochten Süßkartoffeln gemischt und für die Ratten ausgelegt (Lockhart 2007). Für *Quassia kerstingii* konnten keine Angaben zu Inhaltsstoffen gefunden werden, aber die *Quassia*-Art *Quassia amara* enthält die Oxacanthinalkaloide 2-Hydroxy- und 11-Hydroxycanthin-6-on, die eine zytotoxische Wirkung haben (Pettit et al. 1988). Abgesehen von dieser Angabe konnten keine weiteren veröffentlichten Daten gefunden werden. Berechnungen deuten darauf hin, dass 11-Hydroxycanthin-6-on nicht schnell abbaubar ist, aber auch nur eine geringe Tendenz zur Bioakkumulation zeigt (Martin et al. 2016; U. S. EPA 2020). Die Datenlage lässt entsprechend nur eine **unzureichende Beurteilung** zu (Abbildung 9). Um eine Aussage darüber treffen zu können, ob es eine geeignete Alternative zu den antikoagulanten Rodentiziden ist, müssen zunächst weitere Daten erhoben werden.

Der Feuerbusch *Hamelia patens* wächst in Mittel- und Südamerika und wird dort auch als „Rattengiftpflanze“ bezeichnet (Lockhart 2007). Die enthaltenen Wirkstoffe sind Oxindol-Alkaloide, wie **Isopteropodin** und Stigma-4-en-3,6-dion auf (Hiller et al. 2010, S. 285). Die genaue Wirkung von Isopteropodin ist nicht beschrieben, aber es ist laut GHS als akut toxisch Kategorie 2 eingestuft (NCBI 2020). Berechnungen deuten auf eine schlechte Abbaubarkeit, aber dafür geringe Tendenz zur Bioakkumulation hin (U. S. EPA 2020; Benfenati et al. 2013). Die Datenlage lässt nur eine **unzureichende Einschätzung** zu (Abbildung 9), sodass weitere Daten erhoben müssen, um abschätzen zu können, ob Isopteropodin eine geeignete Alternative zu den antikoagulanten Rodentiziden darstellt.

Lockhart erwähnt in seinem Buch auch noch die Anwendung weiterer Pflanzen als Rodentizide, doch zu diesen Pflanzen konnten keine Angaben zu Wirkstoffen gefunden werden und/oder die rodentizide Wirkung nicht durch weitere Literatur bestätigt werden. Dennoch könnten sie für zukünftige Forschungsvorhaben interessant sein und sollen an dieser Stelle genannt sein. Malaysische Farmer bereiten aus Wurzeln und Stängeln der blauen Flachslilie *Dianella caerulea* einen Tee zu, in dem anschließend Reis gekocht wird. Der Reis wird auf die Felder gestreut und dann von Ratten gefressen, die daraufhin verenden. *Gliricidia sepiu* aus Südamerika und *Lycoris radiata* aus Japan werden als Hecken zur Bekämpfung von Ratten verwendet. Die rodentizide Wirkung tritt ein, sobald Schädlinge an den Wurzeln nagen, sodass diese Pflanzen als Möglichkeit einer dauerhaften Abschreckung auf freien Flächen in Betracht gezogen werden können. *Drimia cowanii* wird in Madagaskar angewendet. *Tylophora fasciculata* wird in Indien benutzt. In Sumatra wird der Saft von *Parartocarpus triandus* mit gekochtem Reis gemischt, um Ratten zu töten. In Italien wurde die giftige Seeanemone *Sagartia elegans* zur Tötung von Ratten verwendet. In Mittelamerika werden Knollen von *Zamia furfuracea* zum Töten von Ratten verwendet. Ebenfalls in Mittelamerika werden die Samen von *Rourea glabra* und Avocadosamen gemahlen und mit Käse gemischt, um Mäuse und Ratten zu töten (Lockhart 2007). Die Avocadosamen enthalten den Stoff Persin, der aktuell in der Brustkrebsforschung untersucht wird und in Konzentrationen über 100 mg/kg Körpergewicht Myokardschäden in Mäusen verursacht (Oelrichs et al. 1995).

Abbildung 9: Bewertungsergebnisse der Leitsubstanzen ausgewählter Pflanzen. Wirkstoffe, die ein Ausschlusskriterium aus dem Anforderungskatalog erfüllen (karzinogene, mutagene, reproduktionstoxische oder endokrine Wirkung, sowie PBT- und vPvB-Stoffe), sind zusätzlich mit einem „!“ gekennzeichnet.



Quelle: eigene Darstellung, Leuphana Universität Lüneburg

Gängige Giftpflanzen

Neben den bereits erwähnten, explizit als Rodentizide beschriebenen Pflanzen können grundsätzlich alle bekannten Giftpflanzen auch potenziell zur Nagetierbekämpfung eingesetzt werden. Da ihre Giftigkeit aber primär auf die Abschreckung von Fressfeinden abzielt, zeigen die meisten Giftpflanzen eine akute Wirkung und/oder einen bitteren Geschmack, was der Köderannahme durch Zieltiere entgegensteht. Weiterhin ist es für die Pflanzen sinnvoll, sich vor einer möglichst großen Zahl verschiedener Fressfeinden zu schützen, sodass auch die Zielspezifität meistens nicht sehr hoch ist. Allerdings gibt es auch Pflanzen, deren Giftigkeit nicht auf die abschreckende Wirkung zurückzuführen ist, sondern auf andere Eigenschaften der Sekundärstoffe, sodass die Wirkung nicht akut eintritt:

Jakobskreuzkraut (*Senecio jacobaea*) ist eine in Deutschland weit verbreitete Giftpflanze, die gerade bei Pferden und Rindern häufig zu Vergiftungen führt. Die Wirkung dieser Pflanze beruht auf einem Gemisch verschiedener Pyrrolizidinalkaloide, vor allem **Jacobin**, Erucifolin und O-Acetylerucifolin (Hiller et al. 2010, S. 542), die nach einer metabolischen Giftung in der Leber massive Schäden anrichten können (Steinegger 2010, S. 1247). Die hepatotoxische Wirkung für Ratten konnte für verschiedene *Senecio*-Arten festgestellt werden, wobei das Gewöhnliche Greiskraut (*Senecio vulgaris*) die stärkste Wirkung zeigte (Goeger et al. 1983). Auch wenn für das Jakobskreuzkraut in dieser Veröffentlichung die geringste Wirkung beschrieben wird, ist es dennoch besonders hervorzuheben, da einige andere Labortiere, wie Mäuse, Meerschweinchen und Hasen weit schwächer auf die Pyrrolizidinalkaloide in *Senecio jacobaea* reagieren und somit eine höhere Zielspezifität gegeben ist. Allerdings reagieren einige andere Tiere, wie Hühner und Truthähne ebenfalls sehr empfindlich auf das Jakobskreuzkraut, sodass die Zielspezifität nicht

auf Ratten allein beschränkt ist (Cheeke et al. 1983). Die Giftwirkung der Pyrrolizidinalkaloide kann eventuell sogar noch gesteigert werden, da die Giftung durch P450-abhängige Oxygenasen erfolgt (Steinegger 2010, S. 1247), die durch andere Pflanzen (wie zum Beispiel Johanniskraut) induziert werden können (Steinegger 2010, S. 1213). Durch eine gepulste Beköderung oder durch Mikroverkapselung könnte so die Zielspezifität über die Verwendung zweier Komponenten weiter erhöht werden (siehe oben). Neben den genannten Angaben konnten keine Literaturdaten gefunden werden. Berechnungen deuten aber darauf hin, dass Jakobin voraussichtlich karzinogen, persistent und bioakkumulierend ist (Benfenati et al. 2013; Martin et al. 2016; U. S. EPA 2020). Anhand der aktuellen Bewertung (Abbildung 9) ist es eher **unwahrscheinlich, dass Jakobin als Alternative zu den antikoagulanten Rodentiziden in Frage kommt**, aber eine konkrete Bewertung ist ohne weitere experimentelle Daten nicht möglich.

Eiben (*Taxus baccata*) enthalten kardiotoxische Alkaloide, von denen **Taxin B** als Hauptwirkstoff angesehen wird. Besonders hohe Konzentrationen der Alkaloide kommen im Kern der Früchte und in den Blättern vor, aber es sind alle Teile außer den fleischigen Hüllen der Beeren des Baums toxisch. Die kardiotoxische Wirkung ist akut, aber es konnte auch eine chronische Lebertoxizität bei subakuten Dosen nachgewiesen werden, die eventuell eine Anwendung als Fraßgift in niedrigen Dosen zulassen (Shanker et al. 2002). Alternativ kann auch hier über eine Modifikation des Wirkstoffs oder der Darreichungsform eine Verzögerung des Wirkeintritts oder die kontinuierliche Freisetzung des Wirkstoffs erreicht werden (siehe oben), die einen Einsatz als Rodentizid zulassen würden. Zu Taxin B konnten kaum Literaturdaten gefunden werden. Berechnungen deuten darauf hin, dass Taxin B persistent, aber nicht bioakkumulierend ist (U. S. EPA 2020; Martin et al. 2016). Ob Taxin B als Alternative zu den antikoagulanten Rodentiziden in Frage kommt, ist aber ohne weitere Daten nicht möglich (Abbildung 9).

Kava-Kava (*Piper methysticum*) wurde längere Zeit in der Humanmedizin als Beruhigungsmittel auf pflanzlicher Basis eingesetzt, hat seit Dezember 2019 allerdings aufgrund toxikologischer Bedenken die Zulassung als Arzneimittel in Deutschland verloren (Stephan 2019). Das fettlösliche Extrakt (Kavaharz) der Pflanze zeigt eine sedierende Wirkung, die bei Mäusen in sehr hohen Konzentrationen ($LD_{50} = 700 \text{ mg/kg}$) zum Tod durch Atemstillstand führen kann. Die hypnotische Wirkung des Kavaharzes auf Mäuse wird in der Anwesenheit von Ethanol noch drastisch erhöht. Weiterhin wird Kava-Kava inzwischen bei regulärem Gebrauch mit Leber- und anderen Organschäden in Verbindung gebracht (Fu et al. 2008). Aktuell wird davon ausgegangen, dass die Nebenwirkungen durch Metabolite der Kawalactone (5% Kawapyrone), u.a. Kavain, Methysticin, Desmethoxyyangonin, Yangonin, hervorgerufen werden. Somit sind bei Tieren mit schnellem Metabolismus stärkere Nebenwirkungen zu erwarten. Auch diese toxischen Eigenschaften werden durch die Anwesenheit von Alkohol erhöht. Berechnungen deuten darauf hin, dass Kavain, das als Leitsubstanz ausgewählt wurde, persistent und bioakkumulierend ist (U. S. EPA 2020). Sonst konnten allerdings keine (öko-)toxikologischen Daten gefunden werden, sodass anhand der aktuellen Datenlage (Abbildung 9) nicht mit Sicherheit bestimmt werden kann, ob Kavaharz als Alternative für die antikoagulanten Rodentizide in Frage kommt. Dazu wären erst weitere experimentelle Daten nötig.

Grundsätzlich ist eine Anwendung aller wirksamen Giftpflanzen denkbar, auch wenn diese nicht explizit als Rattengift beschrieben sind. Lediglich der Wirkeintritt muss im Fall von akut wirkenden Giften durch weitere Bearbeitung verzögert werden (siehe oben). Eine detaillierte

Analyse aller Giftpflanzen würde aber den Rahmen dieses Projekts sprengen, sodass an dieser Stelle auf eine weitere Auflistung verzichtet wurde.

3.5 Einfluss der Enantiomerie auf Wirkstärke und Umwelteigenschaften

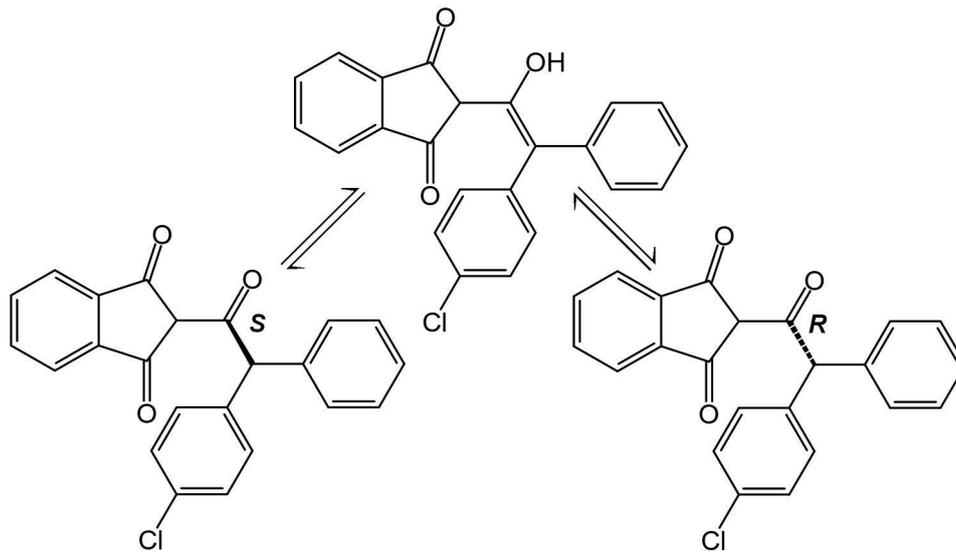
Chirale Substanzen, also Substanzen, deren Molekülstruktur spiegelsymmetrisch ist, gleichzeitig aber nicht durch Drehung aufeinander abgebildet werden kann, weisen in symmetrischer (achiraler) Umgebung gleiche physikalisch-chemische Eigenschaften auf, verhalten sich aber in asymmetrischer (chiraler) Umgebung unterschiedlich. Die Wirkung und der biotische Abbau von Medikamenten und anderen chiralen Wirkstoffen läuft – abgesehen von wenigen Ausnahmen, wie den Cytochrom P450 Enzymen – über Enzyme, die chiral sind, sodass im Regelfall eines der Enantiomere eines Wirkstoffs mit diesen besser wechselwirken kann als das andere. Entsprechend beeinflusst dies die Effektivität und Geschwindigkeit enzymatischer Prozesse und als Folge daraus die Wirkstärke, die Verteilung, Akkumulation und Ausscheidung im menschlichen und tierischen Körper, sowie die biologische Abbaubarkeit, auch in der Umwelt (Kasprzyk-Hordern 2010). Für die antikoagulanten Rodentizide ist dies relevant, da alle aktuell eingesetzten Wirkstoffe mindestens ein Stereozentrum besitzen und im Normalfall als Gemische verschiedener Isomere des gleichen Wirkstoffs (Isomerengemische) eingesetzt werden. Es ist nicht ungewöhnlich, dass nur eines der Enantiomere einer Substanz die gewünschte Wirkung zeigt, während das andere keine oder sogar eine schädliche Wirkung haben kann. Ein bekanntes Beispiel dafür ist der Wirkstoff Thalidomid, dessen *R*-Enantiomer ausschließlich eine sedierende Wirkung hat (Eriksson et al. 2000), während das *S*-Enantiomer entzündungshemmend, aber auch teratogen ist (Jacques et al. 2015). Somit kann beim Einsatz einer racemischen Mischung die maximale Wirkstärke um bis zu 50% verringert sein und es kann zu Nebenwirkungen kommen, die beim Einsatz eines enantiomerenreinen Wirkstoffs nicht auftreten würden. Doch nicht immer ist der Einsatz eines reinen Enantiomers zielführend, da Verbindungen teilweise *in vivo* ihre Konfiguration ändern können, wie dies auch für Thalidomid gezeigt werden konnte (Eriksson et al. 2000; Jacques et al. 2015). Ist dies der Fall, zeigt der enantiomerenreine Wirkstoff keine wesentlich andere Wirkung als das Racemat, inklusive unerwünschter Nebenwirkungen oder verringerter Wirkung aufgrund der Unwirksamkeit eines der Enantiomere. Neben einem höheren Verbrauch an Ressourcen bei der Herstellung geht damit potenziell eine höhere Umweltbelastung einher. Damit die Stereochemie als Ausgangspunkt zur Verbesserung der Eigenschaften von Rodentiziden verwendet werden kann, muss also zunächst sichergestellt werden, dass die Konfiguration der Enantiomere im Organismus erhalten bleibt und dass der Rezeptor möglichst stereospezifisch ist. Anschließend kann bestimmt werden, ob der Einsatz eines enantiomerenreinen Wirkstoffs tatsächlich wirksamer und umweltfreundlicher ist als ein Enantiomerengemisch.

3.5.1 Erhaltung der Konfiguration im Körper

Studien, die das Enantiomerenverhältnis von Warfarin im Körper untersuchen, beschreiben eine höhere Konzentration von *R*- als *S*-Warfarin und führen diese auf unterschiedliche Ausscheidungs- und Metabolisierungsraten zurück (Barnette et al. 2017). Eine stereochemische Konfigurationsänderung *in vivo* wird hingegen nicht berichtet, sodass davon auszugehen ist, dass die Konfiguration erhalten bleibt. Zu Coumatetralyl existieren zwar viele Veröffentlichungen zur analytischen Trennung der Enantiomere, es konnten allerdings keine gefunden werden, die das Enantiomerenverhältnis und/oder eine potentielle Änderung der

Konfiguration im Körper beschreiben. Da Coumatetralyl und Warfarin allerdings eine sehr ähnliche Struktur um das Stereozentrum besitzen, ist die Konfigurationsänderung von Coumatetralyl ebenso unwahrscheinlich wie bei Warfarin. Zu Chlorophacinon konnten ebenfalls keine Veröffentlichungen gefunden werden, die sich mit dem Enantiomerenverhältnis und/oder der Konfigurationsänderung *in vivo* beschäftigen. Allerdings zeigt Chlorophacinon ein strukturelles Element, das über eine Keto-Enol-Tautomerie eine Änderung der Konfiguration am Stereozentrum erlaubt (Abbildung 10).

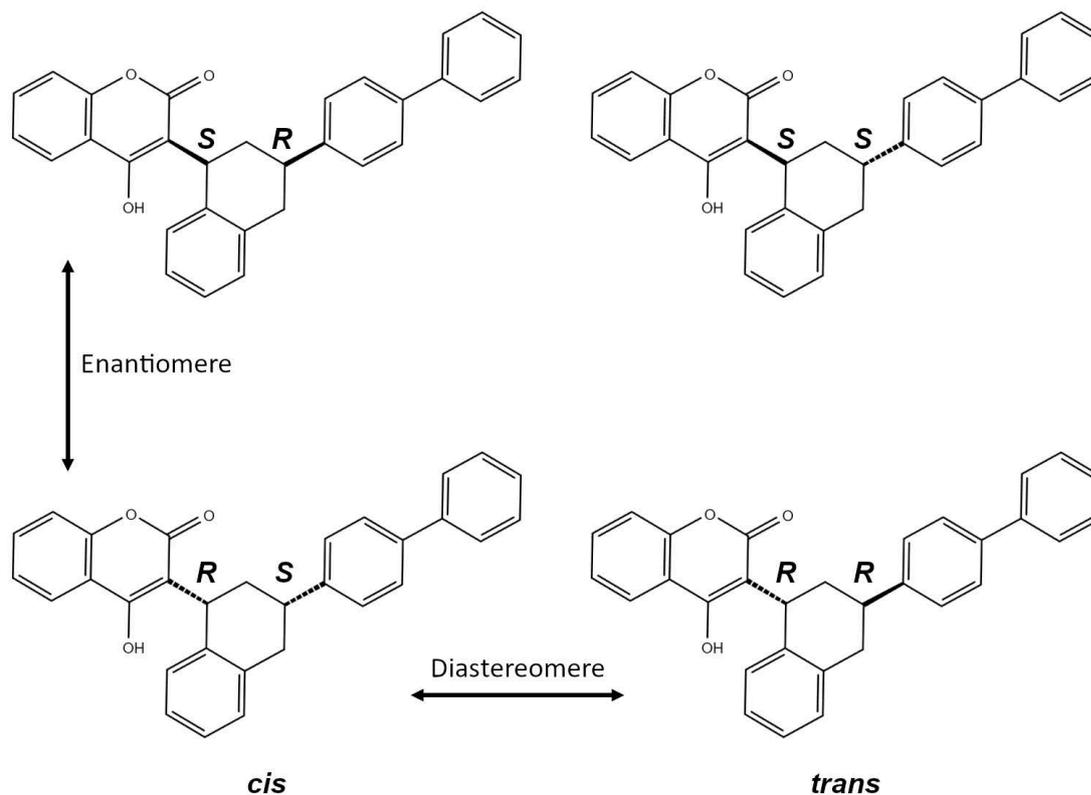
Abbildung 10: Änderung der Konfiguration von Chlorophacinon durch Keto-Enol-Tautomerie.



Quelle: eigene Darstellung, Leuphana Universität Lüneburg

Alle SGAR besitzen zwei Stereozentren, sodass sie in vier möglichen Konfigurationen vorliegen können (Abbildung 11). Dabei ist explizit beschrieben, dass sie keine *in vivo* Konversion der *cis*- und *trans*-Konfiguration in die jeweils andere zeigen (Damin-Pernik et al. 2016). Der Einsatz eines enantiomerenreinen Wirkstoffs sollte also in den meisten Fällen eine andere Wirkung zeigen als ein Gemisch verschiedener Enantiomere.

Abbildung 11: Mögliche Stereoisomere eines SGAR mit zwei Stereozentren am Beispiel Difenacoum.



Quelle: eigene Darstellung, Leuphana Universität Lüneburg

3.5.2 Einfluss der Stereochemie auf die Effektivität eines Wirkstoffs

Es gibt zwei Faktoren, die im Wesentlichen die Effektivität der antikoagulanten Rodentizide bestimmen: Die Wirkstärke am Zielenzym, die zur Störung der Blutgerinnung führt, und die Aufrechterhaltung der Wirkstoffkonzentration im Körper des Opfers. Bei Warfarin wird für das *S*-Enantiomer eine dreimal so hohe antikoagulante Wirkung wie für das *R*-Enantiomer beobachtet (Scott 1993). Auch für den antikoagulanten Wirkstoff Phenprocoumon, der aktuell nicht als Rodentizid, sondern nur als Medikament eingesetzt wird, und der Warfarin strukturell sehr ähnlich ist, wird für das *S*-Enantiomer eine 1,5–2,5-fache Wirkung im Vergleich zum *R*-Enantiomer beschrieben (Jähnchen et al. 1976). Entsprechend kann in diesen Fällen die Wirkstärke durch einen enantiomerenreinen Wirkstoff erhöht werden. Die *cis*- und *trans*-Diastereomerenpaare der SGAR (Abbildung 11) zeigen bei Ratten die annähernd gleich starke Fähigkeit, die Vitamin K-Peroxidreduktase zu inhibieren. Das Verhältnis der Diastereomere hat für diese also keinen relevanten Einfluss auf die Wirkstärke (Lattard et al. 2019). Allerdings liegen in der *cis*- und *trans*-Konfiguration jeweils zwei Enantiomere vor, die bisher noch nicht individuell getestet wurden. Der Kohlenstoff, der dem Stereozentrum in Warfarin entspricht, liegt dabei innerhalb eines Diastereomerenpaars sowohl in *R*- als auch in *S*-Konfiguration vor. Somit ist es sehr gut möglich, dass wie bei Warfarin und Phenprocoumon das *S*-Enantiomer eine höhere Wirkstärke aufweist, was aber durch die Anwesenheit des *R*-Enantiomers innerhalb des Diastereomerenpaars ausgeglichen wird. Neben Rodentiziden mit antikoagulanter Wirkung gibt es auch für Rodentizide mit anderem Wirkmechanismus vereinzelte Studien zur Abhängigkeit der Wirkstärke von der Stereochemie. So zeigen vier der acht möglichen Stereoisomere von

Norbormid, das sehr zielspezifisch bei Ratten eine Konstriktion der peripheren Arterien verursacht (Rennison et al. 2012), eine Wirkstärke, die um den Faktor 50–70 schwächer ist als das wirksamste Isomer (Poos et al. 1966); die kommerziell erhältliche Mischung ist um einen Faktor von etwa vier schwächer als das am stärksten wirksame Enantiomer. Um die vollständige Toxizität eines Wirkstoffs abzubilden, darf jedoch nicht nur die Wirkstärke am Zielenzym betrachtet werden. Wie schon bei Thalidomid erwähnt, können Wirkstoffe in Abhängigkeit ihrer Stereochemie auch Nebenwirkungen zeigen, indem sie mit anderen Enzymen im Körper wechselwirken. Für die antikoagulanten Rodentizide ist bekannt, dass die *cis*-Isomere von Brodifacoum eine höhere Toxizität als die *trans*-Isomere aufweisen (Feinstein et al. 2019), die auf eine Hemmung der mitochondrialen Aktivität in der Zelle zurückgeführt werden konnte. Während solche Nebenwirkungen im Fall von Medikamenten katastrophal sind, können sie für Rodentizide von Vorteil sein. Dadurch werden verschiedene Systeme im Körper der Ratte angegriffen, wodurch die Entwicklung von Resistenzen erschwert wird. Daher sollten solche Nebenwirkungen in jedem Fall im Hinblick auf die Entwicklung eines rodentiziden Wirkstoffs näher untersucht werden.

Abgesehen von der Fähigkeit zur Hemmung der Vitamin K-Peroxidreduktase leistet die Wirkstoffkonzentration und als Folge daraus deren Verringerung über Metabolisierung und Ausscheidung einen wesentlichen Beitrag zur Effektivität. Es konnte gezeigt werden, dass dieser Beitrag von der Stereochemie des Wirkstoffs abhängt und sich zusätzlich von Spezies zu Spezies unterscheiden kann. So zeigt *S*-Warfarin beim Mensch eine weit schnellere Metabolisierung und Ausscheidung als das *R*-Enantiomer (Barnette et al. 2017). Für Ratten wurde dagegen eine langsamere Ausscheidungszeit für das *S*- als für das *R*-Isomer beobachtet (Goding et al. 1969). Dies kann zu einer Erhöhung der Zielspezifität genutzt werden, setzt aber voraus, dass die Ausscheidungsrate für jede Spezies individuell ermittelt wird. Weiterhin können genetische Faktoren die Ausscheidungs- und Metabolisierungsrate beeinflussen. Durch einen Polymorphismus in einem Cytochrom P450 Enzym (genauer im CYP2C9) beim Mensch kann die Abbaurate des *S*-Enantiomers von Warfarin erniedrigt sein, sodass als Folge daraus eine erhöhte Empfindlichkeit für dieses Enantiomer besteht (Park et al. 2013). *R*-Warfarin ist dagegen von dieser genetischen Änderung nicht betroffen. Im Fall von Difenacoum besitzt das *trans*-Isomer eine weit niedrigere Ausscheidungshalbwertszeit und Tendenz zur Akkumulation in der Leber und anderen Geweben als das *cis*-Isomer (Damin-Pernik et al. 2016). Durch die annähernd gleiche Fähigkeit die Vitamin K-Peroxidreduktase zu hemmen (Damin-Pernik et al. 2017), zeigt das reine *trans*-Isomer dadurch eine niedrigere Effektivität, da das Zieltier in diesem Fall mehrfach vergifteten Köder zu sich nehmen muss, um eine ausreichend lang anhaltende Blutgerinnungsstörung hervorzurufen. Aus diesem Grund werden bei den SGAR (mit Ausnahme von Flocoumafen) aktuell Isomeregemische mit einem größeren Anteil des persistenteren Isomers verwendet (Lattard et al. 2019). Die erhöhte Ausscheidungshalbwertszeit geht allerdings mit einer erhöhten Bioakkumulationsgefahr einher, sodass bei deren Erhöhung die Umweltverträglichkeit sinkt. Aus Sicht des Umweltschutzes sind also Stereoisomere mit kürzerer Ausscheidungshalbwertszeit zu bevorzugen. Dieser Ansatz wird aktuell mit dem Wirkstoff Bromadiolon verfolgt. Die Zulassung des sogenannten alpha-Bromadiolon mit einem Anteil von $\geq 76,9\%$ *cis*-Isomer wird aktuell in Europa geprüft (ECHA 2020). Dies verringert nicht nur die Wahrscheinlichkeit einer Sekundärvergiftung, da zur selben Zeit nach der Aufnahme weniger Wirkstoff im Tier vorhanden ist, sondern sorgt auch dafür, dass bei Opfern einer Sekundärvergiftung die Ausscheidung des Wirkstoffs schneller vonstattengeht und folglich mit weniger starken und/oder anhaltenden Symptomen verbunden ist. Um dennoch eine länger

anhaltende Wirkdauer zu gewährleisten, ist es zum Beispiel durch Mikroverkapselung möglich unabhängig von den Eigenschaften des Wirkstoffs eine langsame und kontinuierliche Wirkstofffreisetzung zu ermöglichen (siehe oben). Dadurch kann die Verweilzeit im Körper besser kontrolliert werden, sodass die Gefahr einer Sekundärvergiftung nur noch von unverdauten Kapseln ausgeht.

Neben der Wirkstoffverringern im Körper hat der Metabolismus eine weitere wichtige Rolle: Er erzeugt Folgeprodukte, die pharmakologisch aktiv sein können. Entsprechend sind nicht nur die Eigenschaften des Wirkstoffs selbst relevant, sondern auch die Eigenschaften aller Metaboliten. Da viele der metabolisierenden Enzyme ebenfalls chiral sind, unterscheiden sich sowohl Abbaugeschwindigkeiten als auch die bevorzugten Abbauewege der einzelnen Enantiomere, sodass für jedes Enantiomer verschiedene Metaboliten mit unterschiedlichen (umwelt-)toxikologischen Eigenschaften entstehen. So wird zum Beispiel *R*-Warfarin zu einem Gemisch aus 6-, 8-, und 10-Hydroxywarfarin, sowie durch Reduktion der Ketogruppe zum *R,S*-Warfarinalkohol metabolisiert, während *S*-Warfarin vornehmlich zu 7-Hydroxywarfarin und in geringerem Maße zu 6-Hydroxywarfarin und dem *S,S*-Warfarinalkohol metabolisiert wird (Smith 2009). Die Metaboliten zeigen eine schwächere Wirkung, sind aber bis auf 7-Hydroxywarfarin trotzdem noch gerinnungshemmend (Gebauer 2007). Hinzu kommt, dass sie eine teilweise sehr unterschiedliche Ausscheidungshalbwertszeit zeigen, was zu einer selektiven Akkumulation einzelner Metaboliten führen kann (Barnette et al. 2017). Neben der stereospezifischen Metabolisierung kommt hinzu, dass beim Einsatz von Isomerengemischen die Enantiomere um Enzyme konkurrieren können (kompetitive Hemmung) und somit ein bestimmter Abbaueweg für eines der beiden Enantiomere gehemmt wird, der beim Einsatz des reinen Isomers genutzt werden könnte. Für Warfarin konnte gezeigt werden, dass das *R*-Enantiomer den Metabolismus des *S*-Enantiomers hemmt, sodass die Wirkstärke des Racemats durch die längere Verweilzeit des *S*-Enantiomers im Körper höher ist als der Einsatz des reinen Enantiomers (Scott 1993) und die Zusammensetzung der Metaboliten im Vergleich zu reinen Enantiomeren geändert wird (Smith 2009). Um also Aussagen über die Wirksamkeit eines Wirkstoffs treffen zu können, ist die Untersuchung und Bewertung einzelner Enantiomere vorzuziehen. Werden Enantiomerengemische eingesetzt, sollte jedes Mischungsverhältnis oder wenigstens das Racemat gesondert betrachtet werden, um eine Abschätzung der Metabolitenzusammensetzung durch Konkurrenzreaktionen der Enantiomere untereinander treffen zu können. Eine Tatsache, die die Situation erschwert, ist, dass Daten zur Metabolisierung vollständig empirisch erhoben werden müssen, da die aktuellen Modelle zur quantitativen Struktur-Aktivitäts-Beziehung (*quantitative structure activity relationship*, QSAR) die Stereochemie im Regelfall nicht berücksichtigen können. Doch selbst wenn die Stereochemie berücksichtigt wird, müssen Daten zu den einzelnen Isomeren vorliegen, um ein geeignetes Trainingsset für eine gute Vorhersage zu erstellen, was zum aktuellen Zeitpunkt ebenfalls noch die Erhebung stereospezifischer Daten erfordert.

3.5.3 Einfluss der Stereochemie auf die Abbaubarkeit

Der Abbau in der Umwelt lässt sich in zwei Arten einteilen: biotischen und abiotischen Abbau. Der biotische Abbau verläuft über Mikroorganismen; der abiotische hauptsächlich über Hydro- und Photolyse, doch auch enzymunabhängige Oxidation und Reduktion sind grundsätzlich möglich. Um den Einfluss der Stereochemie auf die Abbaubarkeit in der Umwelt zu beurteilen, können abiotische Prozesse somit vernachlässigt werden, da deren Mechanismen unabhängig von der Chiralität ablaufen. Im Gegensatz dazu verläuft der biotische Abbau über Enzyme,

sodass stereospezifische Unterschiede zu erwarten sind, die mit den Prinzipien des Metabolismus im Körper vergleichbar sind, nur dass in diesem Fall noch die Aufnahme über die Zellmembran berücksichtigt werden muss und bei sehr niedrigen Konzentrationen der Abbau gegebenenfalls nur durch Co-Metabolismus stattfindet. Auch hier ist der Einfluss der Stereochemie nur relevant, wenn die Konfiguration (in diesem Fall unter Umweltbedingung, nicht *in vivo*) erhalten bleibt. Dann kann es sein, dass ein Enzym nur eines der Enantiomere abbaut, die Enantiomere um ein Enzym konkurrieren oder in unterschiedlichen Geschwindigkeiten abgebaut werden (Müller et al. 2004), was einen drastischen Einfluss auf die Abbaugeschwindigkeit und die Zusammensetzung der Transformationsprodukte in der Umwelt haben kann. Dennoch wurden und werden Enantiomere gerade im regulatorischen Bereich oft als eine einzige Substanz behandelt und bewertet (Armstrong et al. 1993). Für Rodentizide konnte nur eine Studie gefunden werden, die die Stereochemie beim Abbau im Boden berücksichtigt. Diese zeigt, dass der Abbau von Warfarin im Boden hauptsächlich biotisch abläuft, da in sterilisiertem Boden kein Abbau feststellbar war. Die beiden Enantiomere zeigten ähnliche Halbwertszeiten im Boden, wobei der Abbau des *R*-Enantiomers leicht schneller verlief (Lao et al. 2012). Allerdings ist dabei zu beachten, dass in der Studie nur ein racemisches Gemisch von Warfarin getestet wurde. Es ist also denkbar, dass der Abbau des *S*-Enantiomers durch die Anwesenheit des *R*-Enantiomers gehemmt wird, wie es auch schon beim Metabolismus im Körper beobachtet werden konnte, oder sich die Enantiomere auf andere Weise gegenseitig beeinflussen. Insgesamt sind nur wenige Daten zur Abhängigkeit der Abbaubarkeit von der Stereochemie verfügbar. Da der biotische Abbau ähnlich wie der Metabolismus über enzymatische Reaktionen verläuft, ist es aber sehr wahrscheinlich, dass vergleichbare Einflüsse auf die Abbaubarkeit zu beobachten sind. **Entsprechend ist es sinnvoll in Zukunft bei chiralen Wirkstoffen die reinen Enantiomere und verschiedenen Mischungen als eigene Verbindung zu betrachten und zu bewerten.** Auch hier müssen entsprechende Daten empirisch erhoben werden, da die aktuellen QSAR-Modelle die Stereochemie oft nicht berücksichtigen oder nicht genug Daten für eine aussagekräftige Vorhersage vorliegen.

4 Strategie zu einer umweltverträglicheren chemischen Nagetierbekämpfung

Bereits seit den 1970er Jahren ist bekannt, dass antikoagulante Rodentizide zwar effektiv wirken, ökologisch aber sehr problematisch sind. Besonders die antikoagulanten Rodentizide der zweiten Generation (*second generation anticoagulant rodenticides*, SGAR) sind allesamt als persistent, bioakkumulierend und toxisch (PBT) und/oder sehr persistent und sehr bioakkumulierend (*very persistent and very bioaccumulating*, vPvB) eingestuft. Allerdings sind sie aufgrund fehlender chemischer Alternativen und fehlender Bewertungskriterien für nicht-chemische Alternativen aktuell weiterhin zugelassen. Der in dieser Konzeptstudie entwickelte Anforderungskatalog (siehe Kapitel 1) adressiert die wichtigsten Vor- und Nachteile der antikoagulanten Rodentizide. Zu den negativen Eigenschaften gehören: hohe Ökotoxizität, hohe Persistenz, geringe Zielspezifität, hohes Leidenspotential und reproduktionstoxische sowie zielorgantoxische Wirkung. Bei den SGAR kommt zudem ein hohes Potential zur Bioakkumulation hinzu. Zusätzlich sind inzwischen für fünf der acht in der EU genehmigten antikoagulanten Wirkstoffe Resistenzen beobachtet worden (Rodenticide Resistance Action Committee 2018). Positive Eigenschaften, die bei zukünftigen Rodentiziden beibehalten werden sollten, sind: die Möglichkeit zur Verwendung als Fraßgift, der verzögerte Wirkeintritt und die damit verbundene Verhinderung einer Köderscheu, niedrige Produktionskosten, die Existenz eines Antidots, die bekannten Wirkmechanismen sowie fehlende Karzinogenität und Mutagenität. Um in der Zukunft eine umweltverträglichere chemische Nagetierbekämpfung zu erreichen, sind Wirkstoffe wünschenswert, die die positiven Eigenschaften beibehalten, während die negativen im Vergleich zu den bisher verwendeten Wirkstoffen geringer sind.

Mögliche Verbesserung der chemischen Nagetierbekämpfung lassen sich unterschiedlich schnell realisieren. Einige Änderungen, die mit relativ wenig Aufwand verbunden sind, lassen sich verhältnismäßig schnell implementieren, während andere, die noch viel Forschung und Entwicklung benötigen, längere Zeit brauchen, bis sie einsatzbereit sind. Um also nicht erst in ferner Zukunft positive Effekte bei der chemischen Nagetierbekämpfung zu sehen, ist es sinnvoll, einfach umsetzbare Strategien möglichst kurzfristig einzusetzen und diese mittelfristig durch Ergebnisse aus forschungs- und zeitintensiveren Ansätzen zu ergänzen.

4.1 Kurzfristig umsetzbare Verbesserungen der Umwelteigenschaften

4.1.1 Verwendung von enantiomerenreinen Substanzen

Die am schnellsten umsetzbare Strategie zur Optimierung der Wirkstärke und der Umwelteigenschaften von Rodentiziden ist der Einsatz reiner Enantiomere, soweit es sich um chirale Substanzen handelt (vergleiche Kapitel 3.5). Dies hat den Vorteil, dass für diese Strategie bereits als Rodentizid zugelassene Wirkstoffe, darunter Antikoagulanzen der 2. Generation, in Frage kommen. Dadurch wäre der Zulassungsaufwand minimiert, da eine Vielzahl bestehender Daten auf die enantiomerenreinen Substanzen eventuell übertragbar wäre. Dieser Ansatz wird aktuell zum Beispiel bei alpha-Bromadiolon verfolgt, das sich aktuell in der Genehmigung als Biozid-Wirkstoff befindet (ECHA 2020). Es enthält $\geq 76,9\%$ des *cis*-Diastereomerenpaars und weist entsprechend eine niedrigere Ausscheidungshalbwertszeit in Ratten auf. (Lattard et al. 2019). Die verbesserten Eigenschaften beruhen darauf, dass die meisten Enzyme, die durch die Wirkstoffe beeinflusst werden, ebenfalls chiral sind und dadurch mit einigen Enantiomeren und/oder Diastereomeren eines Wirkstoffs besser interagieren können als mit anderen.

Entsprechend reduziert der Einsatz eines Razemats, also einer 1:1-Mischung zweier Enantiomere, die Wirksamkeit um bis zu 50 %. Neben der direkten Wirkung am Zielenzym wird auch die Metabolisierung des Wirkstoffs durch die Stereochemie beeinflusst. Dies gilt für die Umsetzung im Zieltier ebenso wie für den biologischen Abbau. Dieser Einfluss wurde bisher nur wenig untersucht, aber es konnte zum Beispiel bereits gezeigt werden, dass das *S*-Enantiomer von Warfarin eine dreifache Wirkstärke im Vergleich zum *R*-Enantiomer aufweist. Dafür wird das *R*-Enantiomer von Warfarin im Boden etwas schneller abgebaut. Insgesamt ist die Datenlage zu den unterschiedlichen Eigenschaften einzelner Enantiomere aber sehr lückenhaft, sodass weitere Forschung zu diesem Thema nötig ist, um bessere Aussagen über Trends treffen und eventuell schließlich sogar Computermodelle erstellen zu können, die eine Aussage zur Wirkstärke und Abbaubarkeit in Abhängigkeit der Stereochemie zulassen. Dennoch können die bereits verfügbaren Daten schon jetzt zur Verbesserung bestehender Rodentizide genutzt werden. Zusätzlich sollte dieser Aspekt bei der zukünftigen Entwicklung von Rodentiziden verstärkt beachtet werden.

4.1.2 Verwendung alternativer, bereits in anderen Kontexten zugelassener, Wirkstoffe mit ähnlichem Wirkmechanismus

Eine weitere schnell einsetzbare Möglichkeit zur Verbesserung der Umwelteigenschaften von Rodentiziden ist, die aktuell eingesetzten antikoagulanten Wirkstoffe durch umweltfreundlichere Substanzen der gleichen Klasse zu ersetzen. Da der Wirkmechanismus beibehalten wird, sollte eine verzögerte Wirkung und eine ähnliche Effektivität gegeben sein; die Zielspezifität und die Tierschutzgerechtigkeit können dadurch dagegen nicht verbessert werden. Da Antikoagulanzen nicht nur in der Nagetierbekämpfung, sondern auch in der Medizin eingesetzt werden, existiert bereits eine Auswahl an Stoffen, die ebenfalls in die Blutgerinnung eingreifen. Diese Wirkstoffe müssten alle als biozide Wirkstoffe genehmigt und anschließend in Biozid-Produkten zugelassen werden. Der Rückgriff auf Wirkstoffe, die bereits in anderen Vollzügen zugelassen sind, bietet hier den ökonomischen und zeitlichen Vorteil, dass vermutlich bereits viele relevante Daten vorliegen. Werden Mischung mehrerer Wirkstoffe verwendet, führt dies unter Umständen dazu, dass das Genehmigungsverfahren für biozide Wirkstoffe mehrfach durchlaufen werden muss.

Antikoagulanzen

Neben den Vitamin K-Antagonisten gibt es weitere blutgerinnungshemmende Mittel, die den gleichen Effekt erzielen, indem sie die Aktivität von Thrombin oder des Gerinnungsfaktors Xa inhibieren oder direkt die Thrombozytenaggregation hemmen. Durch die Nutzung dieser alternativen Mechanismen können neben der etwaigen besseren Umwelteigenschaften zusätzlich bestehende Resistenzen umgangen werden, ohne die konkrete Wirkung zu verändern. Voraussetzung dafür, dass diese Stoffe als Alternativen genutzt werden können, sind bessere inhärente Umwelteigenschaften. Gerade unter den Thrombozytenaggregationshemmern konnten allerdings keine Wirkstoffe mit besseren Eigenschaften gefunden werden. Die anderen Klassen beinhalten dagegen Stoffe, die als Alternativen in Frage kommen können (siehe Kapitel 3.2.1). Gerade der Vitamin K-Antagonist Dicoumarol und der Thrombininhibitor Dabigatranetexilat weisen sehr vielversprechende Eigenschaften auf. Aber auch die Gerinnungsfaktor Xa-Hemmer Apixaban, Betrixaban und Edoxaban, sowie der Vitamin K-Antagonist Ethylbiscoumacetat und der Thrombininhibitor Ximelagatran könnten mögliche Alternativen darstellen. Zusätzlich ist die Kombination verschiedener Wirkstoffe denkbar, da dies zu synergistischen Effekten führen kann, die die Wirksamkeit steigern und somit die nötige

Wirkstoffkonzentration und somit auch die Umweltkonzentrationen bei etwaiger Freisetzung herabsetzen können. Allerdings ist die Wirkstoffkombination mit einem erhöhten Zulassungs- und damit auch Geld- und Zeitaufwand verbunden.

Antihämorrhagika

Neben der Verschlechterung der Blutgerinnung ist es möglich, über Antihämorrhagika die Blutgerinnung zu steigern und somit die Bildung von Thrombosen zu begünstigen. Die dadurch gebildeten Gerinnsel können Infarkte, Embolien oder Hirnschläge verursachen, wenn sie in Herz, Lunge oder Hirn gelangen. Als zusätzlicher Effekt werden Gerinnungsfaktoren im Körper aufgebraucht, sodass es im Zuge einer Verbrauchskoagulopathie als Sekundärwirkung zu starken Blutungen kommen kann. Entsprechend haben Antihämorrhagika von vornherein eine doppelte Schädigung. Auch Antihämorrhagika können über verschiedene Mechanismen wirken. So kann die Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten gesteigert und gleichzeitig der Abbau gebildeter Thromben gehemmt werden. Zusätzlich ist es möglich, die Thrombozytenbildung anzuregen, wodurch die Zahl gebildeter Thromben erhöht und der Verbrauch der Gerinnungsfaktoren beschleunigt wird, sodass eine Verbrauchskoagulopathie schneller einsetzt. Die Antifibrinolytika 4-(Aminomethyl)benzoesäure und Tranexamsäure weisen sehr gute Eigenschaften auf und stellen somit die vielversprechendsten Alternativen zu den antikoagulanten Rodentiziden dar. Doch auch die verklumpungsfördernden Stoffe Carbazochrom und Natriumcarbazochromsulfonat sind in ihren Eigenschaften mit den Antikoagulanzen vergleichbar (siehe Kapitel 3.2.2). Da für die Antihämorrhagika verschiedene Wirkmechanismen existieren, ist auch hier die Kombination verschiedener Wirkstoffe zur Erzielung synergistischer Effekte denkbar, um die Wirkstärke zu steigern und die benötigten Wirkstoffmengen zu verringern. Gerade für die Auslösung einer Verbrauchskoagulopathie als zusätzlichen Effekt ist es sinnvoll, die Thrombozytenzahl zu erhöhen und die Aktivität von Gerinnungsfaktoren zu steigern. Der größte Nachteil an den Antihämorrhagika ist, dass neben der Prüfung, ob die synergistischen Effekte ausreichen, um den erhöhten Zulassungs-, Geld- und Zeitaufwand zu rechtfertigen, auch die Effektivität der Gerinnselbildung als Hauptmechanismus getestet werden muss. Als Vorteil wäre die mögliche Verfügbarkeit zahlreicher Wirkstoffdaten aus dem Zulassungsverfahren als Arzneimittel zu nennen.

4.1.3 Verwendung von akut wirksamen Wirkstoffen durch Mikroverkapselung

Neben antikoagulantem und antihämorrhagischen Wirkstoffen gibt es eine Reihe weiterer Stoffe, die als Rodentizide in Frage kämen und teilweise bereits zur Nagetierbekämpfung eingesetzt wurden. Da die meisten von ihnen aber akut wirken, wurden sie durch die verzögert wirkenden Antikoagulanzen größtenteils verdrängt. Zudem werden weltweit verschiedene Pflanzenextrakte als Rodentizide eingesetzt, die in Europa jedoch nicht bekannt bzw. zugelassen sind (siehe Kapitel 3.4). Diese Stoffe haben eine rodentizide Wirkung und zum Teil auch bessere Umwelteigenschaften als die antikoagulantem Rodentizide, aber gleichzeitig Nachteile, die einen breiten Einsatz bisher verhindert haben. Besonders eine akute Giftwirkung ist ein großes Problem, da sie schon nach kurzer Zeit bei Ratten zu einer Köderscheu und folglich zu einer geringeren Annahme des Köders durch die Nagetiere führt. Um diese Stoffe dennoch einsetzen zu können, kann ihr Wirkeintritt durch Mikroverkapselung verzögert werden, sodass diese Stoffe mit mäßigem Forschungs- und Entwicklungsaufwand trotz akuter Wirkung verwendet werden könnten (vergleiche Kapitel 3.3.3). Vielversprechende Beispiele, die unter diese Kategorie fallen, sind 2-Fluoressigsäure beziehungsweise Natriumfluoracetat, 5-*para*-Chlorsilatran Bariumcarbonat und das extrem selektiv gegen Ratten wirkende Norbormid.

Ebenso ermöglicht Mikroverkapselung den Einsatz hydrolyseempfindlicher und flüchtiger Substanzen, die durch diese Eigenschaft nicht persistent und akkumulierend sind. Als Beispiel hierfür ist besonders Natriumhexafluorosilikat zu nennen, das nach Hydrolyse die ökotoxisch unbedenklichen Zerfallsprodukte Natriumfluorid und Silikat bildet. Neben der Erweiterung des Spektrums einsetzbarer Wirkstoffe können durch Mikroverkapselung zusätzlich negative Eigenschaften reduziert werden. So kann durch Mikroverkapselung die Effektivität bereits verzögert wirksamer Stoffe verbessert werden, indem eine kontinuierliche Freisetzung kleinerer Mengen des Wirkstoffs gewährleistet wird. So kann in den Ködern die Wirkstoffkonzentration erhöht werden, ohne dass eine akute Giftwirkung einsetzt. Ebenso kann ein schlechter Geschmack, der die Annahme des vergifteten Köders verringert, durch Einschluss in neutrale oder wohlschmeckende Hüllen umgangen werden. Zusätzlich kann das Expositionsrisiko für Verbraucher verringert werden, indem zum Beispiel hautgängige Stoffe – wie die Natriumfluoracetat – in Hüllen verkapselt werden, die erst zersetzt werden müssen.

4.1.4 Änderung von Formulierungen zur Erhöhung der Zielspezifität

Auch die Zielspezifität kann ohne eine Modifikation des Wirkstoffs selbst erhöht werden, indem Strategien verfolgt werden, durch die in den Zieltieren eine hohe, in Nicht-Zieltieren dagegen eine niedrige Wirkstoffkonzentration erreicht wird (vergleiche Kapitel 2.3). Neben nicht-chemischen Ansätzen wie Köderboxen, die aber nicht im Fokus dieser Studie liegen, kann die Annahme durch bestimmte Nagetiere über den Geschmack des Köders erhöht werden. Dies kann einerseits durch Lockmittel erreicht werden, auf die nur Ratten und Mäuse ansprechen, andererseits durch Repellents, auf die Ratten und Mäuse nicht reagieren. Zum Beispiel ist in vielen Giftködern der Einsatz von Denatoniums Salzen üblich, die für viele Tiere in Konzentrationen bereits bitter schmecken, bei denen Ratten und Mäuse noch nicht ansprechen. Der Einsatz selektiv verdaubarer Mikrokapseln kann Tiere mit anderem Verdauungssystem schützen. Wird der Wirkstoff zum Beispiel in Cellulose verkapselt, kann er von Karnivoren und den meisten Omnivoren nicht freigesetzt werden. Ratten und andere Nagetiere sind dagegen in der Lage diese Kapseln zu verdauen. Dabei ist zu beachten, dass Ratten und Mäuse Enddarmfermentierer sind; der Wirkstoff also erst im Enddarm freigesetzt und in Form von Caecotrophen wieder aufgenommen wird. Somit passiert der Wirkstoff bei der Wiederaufnahme den Magen in freigesetzter Form.

4.2 Mittel- bis langfristige Strategien

Durch die im vorigen Kapitel beschriebenen Möglichkeiten könnten schon nach relativ kurzer Zeit erste Verbesserungen erzielt werden. Dafür müssen die verwendeten Wirkstoffe jedoch bereits gut erforscht sein und möglichst gute Eigenschaften aufweisen. Doch auch wenn diese zum Teil bereits gegeben sind, können die meisten Wirkstoffe durch weitere Forschung noch optimiert werden. Somit ist es sinnvoll, parallel dazu neue Wirkstoffe zu entwickeln, die verschiedene, verbesserte Eigenschaften in sich vereinen. Diese können dann später Rodentizide mit schlechteren Eigenschaften ersetzen und so den negativen Einfluss auf die Umwelt weiter reduzieren. Dabei können die neuen Wirkstoffe entweder vollständig neu entwickelt werden oder – um Zeit und Forschungsaufwand zu sparen – durch Modifikation bestehender Wirkstoffe hergestellt werden. Gerade der letztere Aspekt kann durch *in silico* Methoden unterstützt werden, da die Leitstrukturen bereits bekannt sind und der Einfluss von Änderungen an der chemischen Struktur durch quantitative Struktur-Aktivitäts-Beziehungs-Modelle (*quantitative structure-activity relationship*, QSAR) abgeschätzt werden kann. Dies ermöglicht die Erstellung eines Katalogs an vielversprechenden Substanzen und reduziert somit die Zahl zu

synthetisierender und zu testender Substanzen. Zusätzlich müssen für neu entwickelte Wirkstoffe für die Genehmigung als biozide Wirkstoffe vollständige Datensätze geschaffen und das Genehmigungsverfahren durchlaufen werden, was den hohen Zeit- und Kostenaufwand bedeutet. Doch auch hier können hochwertige QSAR-Methoden experimentelle Daten ersetzen; gerade, wenn es sich um strukturell eng verwandte Substanzen handelt. Dennoch können auf diese Weise umweltfreundliche und im Idealfall auch zielspezifische Wirkstoffe geschaffen werden, was nicht nur die negativen Umwelteinflüsse reduzieren, sondern auch die Notwendigkeit von Risikominderungsmaßnahmen reduzieren kann.

4.2.1 Modifikation bestehender Molekülstrukturen

Im einfacheren Fall werden bekannte Wirkstoffe als Grundlage genommen und deren chemische Struktur verändert, sodass die Umwelteigenschaften verbessert, aber die Wirksamkeit möglichst nicht eingeschränkt wird (vergleiche Kapitel 3.3.2).

Einführung bestimmter Strukturelemente

Dabei kann die Persistenz verringert werden, indem bestimmte Strukturelemente (tertiäre und quartäre Amine und Kohlenstoffe, Halogene, Heterozyklen, sowie Nitro-, Sulfon-, Trifluormethylgruppen) vermieden und/oder andere (Carboxyl-, Hydroxyl-, Aldehyd- und Estergruppen) eingeführt werden. Funktionelle Gruppen, die leicht ionisiert werden können, zum Beispiel Hydroxy-, Carboxyl- und Aminogruppen, können gleichzeitig die Tendenz zur Bioakkumulation senken. Zusätzlich kann durch Modifikation der Struktur der Geschmack eines Wirkstoffs verändert werden, was zu einer besseren Annahme des vergifteten Köders führen kann. Die Einführung säureempfindlicher Gruppen kann das Risiko einer Sekundärvergiftung senken, da der Wirkstoff bei einer Wiederaufnahme im Magen zersetzt wird. Dies erfordert allerdings, dass der Wirkstoff durch Mikroverkapselung erst im Darm freigesetzt wird, Eine Gefahr besteht in diesem Fall nur noch durch nicht verdaute Mikrokapseln.

Design von Prodrugs

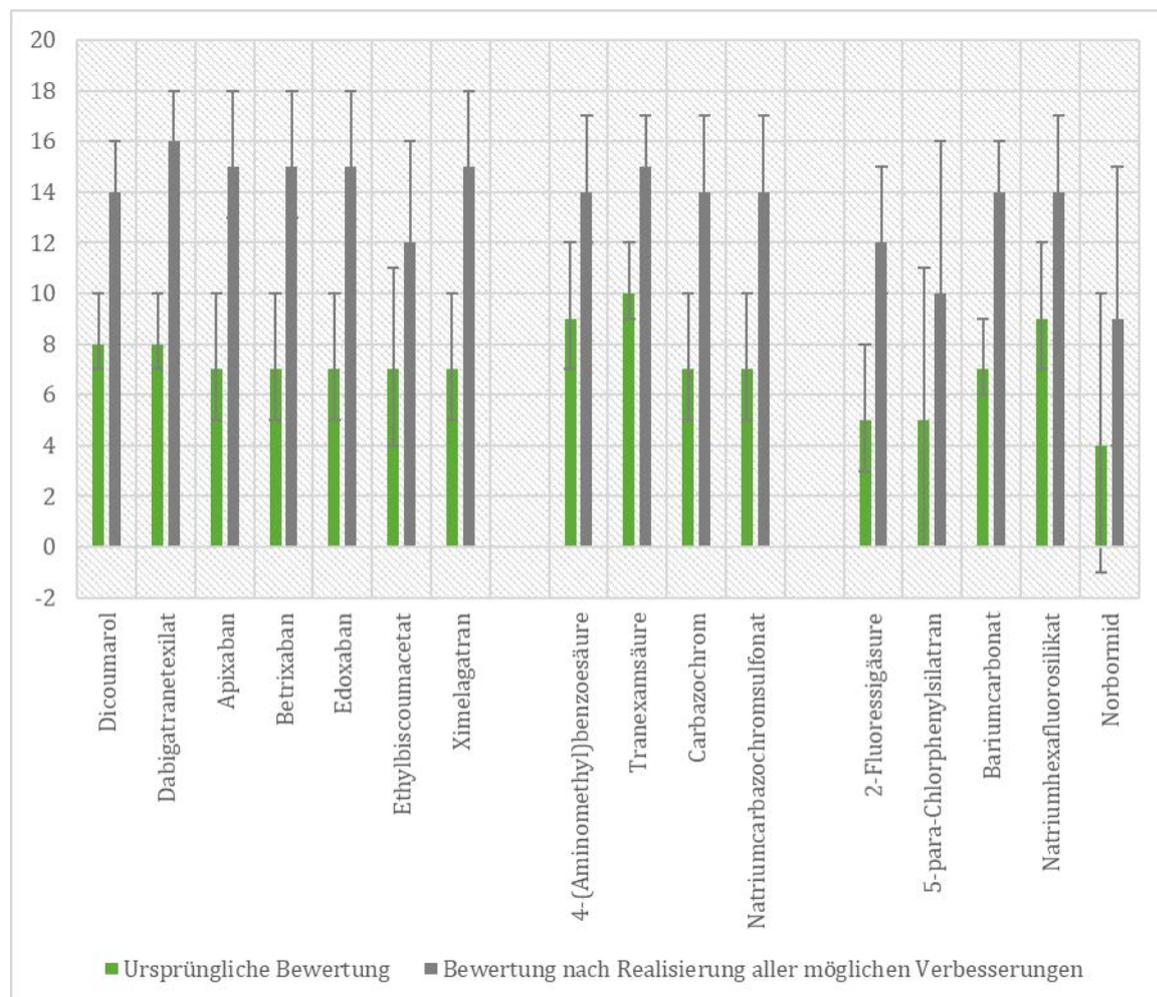
Neben diesen Änderungen, die den Wirkstoff in seiner aktiven Form positiv beeinflussen, können bestehende Substanzen ebenso als Grundlage für das Design von Prodrugs genutzt werden, die erst im Körper metabolisiert werden müssen, um die aktive Form zu bilden. Dies sorgt dafür, dass die Wirkung verzögert eintritt. Dadurch wird eine Köderscheu vermieden, weil die Giftwirkung von den Tieren nicht mehr mit der Nahrungsaufnahme in Verbindung gebracht wird. Weiterhin kann dadurch die Zielspezifität weiter erhöht werden (vergleiche Kapitel 2.3). Da kleinere Tiere einen schnelleren Metabolismus haben als größere, wird bei der Aufnahme der gleichen Menge einer Prodrug schneller eine schädliche Konzentration erreicht. In größeren Tieren kann dagegen durch die langsamere Umsetzung der aktive Wirkstoff (und zum Teil auch die Prodrug) ausgeschieden werden, bevor eine schädliche Konzentration erreicht wird, solange weder Prodrug noch aktiver Wirkstoff akkumulierend sind. Hier kann zusätzlich eine Besonderheit der renalen Ausscheidung ausgenutzt werden, indem basische Wirkstoffe verwendet werden. Diese werden bei Karnivoren und einigen Omnivoren, die einen sauren Urin haben, schneller in den Urin überführt und ausgeschieden, während sie bei Ratten und anderen Herbivoren, die einen basischen Urin aufweisen, eher rückresorbiert werden und so länger im Körper verweilen. Dieses Re-Design bekannter Stoffe kann die Entwicklung durch die bereits bekannten Wirkmechanismen stark beschleunigen. Es hat aber den Nachteil, dass die bekannten

Mechanismen beibehalten werden, sodass Eigenschaften, die auf dem Wirkmechanismus basieren, nicht beeinflusst werden können.

Verbesserungen der vielversprechendsten Wirkstoffe

Die beschriebenen Modifikationen können im Idealfall Kriterien wie Ausbildung einer Köderscheu, Persistenz, Bioakkumulationspotential, Risiko von Primär- und Sekundärvergiftung, mögliche Einsatzgebiete und Verwenderqualifikation verbessern. Ein Vergleich, wie sich gleichzeitige Verbesserungen in allen diesen Kategorien angewandt auf die Beurteilung der vielversprechendsten Wirkstoffe auswirken, ist in Abbildung 12 dargestellt.

Abbildung 12: Änderung der Bewertung der vielversprechendsten Wirkstoffe nach Modifikation.



Quelle: eigene Darstellung, Leuphana Universität Lüneburg

4.2.2 Beeinflussung der Fortpflanzung

Ein weiteres, generelles Problem der chemischen Nagetierbekämpfung in ihrer aktuellen Form ist, dass sie im Normalfall nur kurzfristig die Nagetierbevölkerung eindämmt. Ratten können unter guten Bedingungen ganzjährig nach einer Tragezeit von nur etwa 21 Tagen 5 – 10 Jungtiere pro Wurf zur Welt bringen (Salomon 2015, S. 752). So kann das Überleben bereits eines trächtigen Muttertiers für die Regeneration einer gesamten Rattenpopulation sorgen und dadurch die vorherigen Bemühungen der Schädlingsbekämpfung wieder zu Nichte machen. Eine

nachhaltige Nagetierbekämpfung sollte folglich einen Schritt weiter gehen und auch die Regeneration der Population einschränken. Dies lässt sich zum Teil durch nicht-chemische Methoden verwirklichen, indem zum Beispiel durch die korrekte Entsorgung verdorbener Lebensmittel die Nahrungsgrundlage eingeschränkt oder durch bauliche Maßnahmen die Zahl möglicher Nistplätze eingeschränkt wird. Eine chemische Variante der Populationskontrolle ist die Sterilisation der Tiere. Ein Versuch, diese Strategie zu verfolgen, war der Einsatz von 4-Vinyl-1-cyclohexendiepoxyd in New York. Dieser Wirkstoff tötet gezielt Oozyten ab und macht Weibchen dadurch unfruchtbar (Molteni 2017; Springer et al. 1996). Studien haben gezeigt, dass nicht-menschliche Primaten auf dieses Gift etwas schlechter ansprechen (Appt et al. 2006), aber es ist trotzdem davon auszugehen, dass andere Säugetiere auf das Gift ansprechen. Zudem ist 4-Vinly-1-cyclohexandiepoxyd als kanzerogen Klasse 2 eingestuft (ECHA 2020). Ungeachtet der Nebenwirkungen war es in New York dadurch möglich, die Rattenbevölkerung in den U-Bahnen um 43% zu senken. Als weitere Alternative die Vermehrungsrate zu reduzieren, wäre eine hormonelle Behandlung denkbar, die analog zur Verhütungspille beim Menschen funktioniert. Da aber bereits negative Umwelteffekte dieser Hormonbehandlung bekannt sind, wäre eine gute Abbaubarkeit und niedrige Bioakkumulation besonders wichtig. Gleichzeitig können aber Erkenntnisse aus der Humanmedizin auf diese Problematik übertragen werden. Ein anderer, denkbarer Ansatz, der in diese Richtung geht, wäre, den Pheromonhaushalt der Tiere zu stören. Ratten sind ausgesprochen soziale Tiere, die sich viel über Pheromone miteinander verständigen. Eine Störung des Pheromonhaushalts, könnte das soziale Miteinander der Ratten stören und somit deren Fortpflanzung einschränken. Allerdings gibt es für diesen Ansatz bisher wenige verfügbare Studien, sodass weitere Forschung in diese Richtung betrieben werden müsste. Weiterhin sind für diese Strategien Stoffe mit teratogener, reproduktionstoxischer und/oder endokriner Wirkung notwendig, die entsprechend schwieriger eine Zulassung als Rodentizid erhalten, da diese Stoffeigenschaften zum Ausschluss von der Zulassung führen.

4.2.3 Entwicklung völlig neuer Wirkstoffe

Lediglich die *de novo*-Entwicklung von Wirkstoffen ermöglicht die Nutzung neuer Mechanismen, die anatomische und physiologische Besonderheiten der Nagetiere im Vergleich zu Nahrungskonkurrenten und Fressfeinden ausnutzen, um die Zielspezifität noch weiter zu erhöhen (siehe Kapitel 2.2). Weiterhin können im Sinne des Benign-by-Design-Konzepts Softdrugs entwickelt werden, die bereits im Körper, nachdem sie ihre Wirkung entfaltet haben, in unschädliche und umweltfreundliche Metabolite umgesetzt werden. Dies erfordert allerdings von Grund auf eine sorgfältige Planung bei der Neuentwicklung des Wirkstoffs und ist somit mit dem größten Zeit- und Geldaufwand verbunden. Da über diesen Weg aber auch die umweltfreundlichsten Wirkstoffe erzeugt werden können, sollte diese Strategie auf lange Sicht verfolgt werden, um negative Umwelteinflüsse durch die Nagetierbekämpfung zu minimieren.

4.3 Fazit

Wenn es darum geht, die Zulassung von antikoagulanten Rodentiziden trotz erheblicher Umwelt- und Gesundheitsrisiken, dem mit ihrem Einsatz verbundenen Tierleid und dem hohen Risiko zur Entstehung und Verbreitung von Resistenzen zu rechtfertigen, wird häufig der Mangel an chemischen und nicht-chemischen Alternativen bemüht. Während nicht-chemische Maßnahmen zur Nagetierbekämpfung im Zuge der Digitalisierung derzeit eine Renaissance erleben, gab es in den letzten Jahrzehnten quasi keine Fortschritte auf dem Gebiet der Entwicklung von neuartigen Rodentiziden. Dabei gibt es im Bereich der chemischen Nagetierbekämpfung mit derzeit nur wenigen zugelassenen nicht-antikoagulantem Rodentiziden

viel ungenutztes Potenzial für Wirkstoffalternativen. Das zeigt die vorliegende Konzeptstudie. Die recherchierte Anzahl potenzieller Rodentizid-Wirkstoffe (synthetische wie pflanzliche) und die präsentierten Möglichkeiten, diese Stoffe in puncto Wirksamkeit, Selektivität und Umweltverträglichkeit zu verbessern, zeigen, dass die Entwicklung chemischer Alternativen vielversprechend wäre.

Antikoagulante Rodentizide waren spätestens mit der Entwicklung von Antikoagulanzen der 2. Generation aufgrund ihrer verzögerten Wirkung, hohen Wirksamkeit und einfachen Handhabung die (Nagetierbekämpfungsmittel-) der Wahl. Es gab schlicht keinen Grund, neuartige Wirkstoffe zu entwickeln. Dies hat sich spätestens seit der Biozid-Zulassung und der umfassenden Umweltrisikobewertung von Rodentiziden Anfang der 2010er Jahre grundlegend geändert. Die festgestellten Risiken der Primär- und Sekundärvergiftung, die Identifizierung der SGAR als persistent, bioakkumulierend und toxisch (PBT) und zum Teil als sehr persistent und sehr biokumulierend (vPvB) sowie der vielfache Nachweis von Rodentizid-Rückständen in verschiedensten Nicht-Zieltieren im Wasser und auf dem Land machten die negativen Auswirkungen auf die Umwelt und damit die dringende Notwendigkeit für umweltverträglichere Alternativen deutlich. Der große Bedarf dafür ergibt sich nicht zuletzt durch die in der Biozid-Zulassung festgelegten Risikominderungsmaßnahmen und die dadurch stark eingeschränkte Verfügbarkeit und Verwendbarkeit von den derzeit zugelassenen Rodentiziden.

Dieser Bedarf zeigt sich auch in den wirtschaftlichen Folgen der von Nagetieren weltweit verursachten Schäden. Nagetiere stellen darüber hinaus eine immense Bedrohung von endemischen Arten in Ökosystemen, insbesondere auf Inseln, dar. Besonders betroffen sind Brutkolonien von Vögeln. Eine umweltfreundliche chemische Alternative zu den bislang in großem Maßstab auch in Naturschutzgebieten eingesetzten Antikoagulanzen wäre für die immer drängenderen Anstrengungen zum Erhalt der Biodiversität von unschätzbarem Wert. Mit Blick auf die zunehmende Urbanisierung und die klimatischen Veränderungen mit tendenziell wärmeren Wintern ist zudem ein Rückgang der Schadnagerpopulation weder in der Stadt noch in ländlichen Gebieten zu erwarten, sodass die Entwicklung nachhaltiger Konzepte zum Schadnagermanagement immer wichtiger wird.

Vor diesem Hintergrund kann sich die Neu- oder Weiterentwicklung von rodentiziden Wirkstoffen auch wirtschaftlich betrachtet durchaus lohnen. Den Kosten für Forschung, Entwicklung und Zulassung steht eine immer größere Nachfrage nach sicheren, effektiven und vor allem praktikablen Alternativen gegenüber.

Gleichzeitig hat die Forschung seit der letzten Neuentwicklung von rodentiziden Wirkstoffen erhebliche Fortschritte gemacht. Diese wurden bisher nicht oder nur unzureichend bei der Entwicklung umweltverträglicherer Rodentizide berücksichtigt, obwohl in dieser Studie selbst ohne eine komplette Neuentwicklung über sogenanntes Re-Design ein hohes Potenzial für die Optimierung von bestehenden Wirkstoffen gezeigt werden konnte. Selbst inzwischen alltägliche Verfahren, wie die seit Jahrzehnten bekannte und praktizierte Mikroverkapselung kommen nur in geringem Maß bei der Formulierung von Rodentiziden zum Einsatz. Dabei kann mithilfe der Mikroverkapselung das Problem der akuten Wirksamkeit und damit der Entwicklung der Köderscheu, das den größten Nachteil der meisten nicht-antikoagulanten Wirkstoffe darstellt, gelöst werden. Und selbst die Entwicklung von neuen rodentiziden Wirkstoffen kann heutzutage, gestützt durch *in silico* Methoden, mit weit geringerem Aufwand stattfinden als noch vor einigen Jahren. So können im Sinne des benign-by-design von vornherein umweltfreundlichere Verbindungen hervorgebracht werden.

Der Einsatz effektiver, sicherer und praktikabler chemischer Wirkstoffe stellt dabei neben Maßnahmen der Vorbeugung und Überwachung sowie dem Einsatz von Fallen einen weiteren wichtigen Baustein des professionellen Schädnermanagements dar. Entsprechend darf die Entwicklung auf diesem Gebiet keinesfalls stillstehen. Es müssen aktuelle Methoden aus dem Bereich der Forschung und Entwicklung genutzt werden. Die vorliegende Studie liefert die dazu nötigen Impulse.

5 Quellenverzeichnis

- Abou-Hashem, A.A.M. (2012): Evaluation of the rodenticidal effects of some plant extracts under laboratory and field conditions. In: *The Journal of Basic & Applied Zoology*, 2012, 5, S. 282–288.
- Agnihotri, N.; Mishra, R.; Arora M. (2012): Microencapsulation – A Novel Approach in Drug Delivery: A Review. In: *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012, 1, S. 1–20.
- American Diabetes Association (2012): Diagnosis and classification of diabetes mellitus. In: *Diabetes care*, 2012, S. S64-71.
- Appt, S. E.; Kaplan, J. R.; Clarkson, T. B.; Cline, J. Mark; Christian, P. J.; Hoyer, P. B. (2006): Destruction of primordial ovarian follicles in adult cynomolgus macaques after exposure to 4-vinylcyclohexene diepoxide: a nonhuman primate model of the menopausal transition. In: *Fertility and sterility*, 2006, 4 Suppl, S. 1210–1216.
- Armstrong, D. W.; Reid, G. L.; Hilton, M. L.; Chang, C.-D. (1993): Relevance of enantiomeric separations in environmental science. In: *Environmental Pollution*, 1993, 1, S. 51–58.
- Asanami, S.; Shimono, K. (2000): Effects of chemically- and environmentally-induced hypothermia on micronucleus induction in rats. In: *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 2000, 1, S. 81–86.
- Automotive Quality Solutions (2014): Bird Droppings and Paint Damage (Etching). <https://www.automotivequalitysolutions.com/2014/03/14/bird-droppings-paint-etching/> (17.10.2019).
- Banks, C. N.; Yang, D.; Lein, P. J.; Rogawski, M. A. (2014): Tetramethylenedisulfotetramine.
- Barnette, D. A.; Johnson, B. P.; Pouncey, D. L.; Nshimiyimana, R.; Desrochers, L. P.; Goodwin, T. E.; Miller, G. P. (2017): Stereospecific Metabolism of R- and S-Warfarin by Human Hepatic Cytosolic Reductases. In: *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 2017, 9, S. 1000–1007.
- Benfenati, E.; Manganaro, A.; Gini, G. (2013): VEGA-QSAR - CEUR Workshop Proceedings. CEUR-WS,
- Bentley, E. W.; Greaves, J. H. (1960): Some properties of fluoracetamide as a rodenticide. In: *The Journal of hygiene*, 1960, S. 125–132.
- Bertero, A.; Fossati, P.; Caloni, F. (2020): Indoor poisoning of companion animals by chemicals. In: *The Science of the total environment*, 2020, S. 139366.
- Bezzel, E.; Obst, J.; Wickl, K.-H. (1976): Zur Ernährung und Nahrungswahl des Uhus (*Bubo bubo*). In: *Journal für Ornithologie*, 1976, 2, S. 210–238.
- Bodendiek, I.; Lentz, S.; Seeger, M.; Bruhn, H. D. (2003): Chromogenes Substrat als Antidot gegen den Thrombininhibitor Melagatran? In: *Hämostaseologie*, 2003, 02, S. 97–98.
- Bodor, N.; Buchwald, P. (2000): Soft drug design: General principles and recent applications. In: *Medicinal Research Reviews*, 2000, 1, S. 58–101.
- Boethling, R. S.; Sommer, E.; DiFiore, D. (2007): Designing small molecules for biodegradability. In: *Chemical reviews*, 2007, 6, S. 2207–2227.
- Borron, S.; Forrester, M.; Brutlag, A.; Kingston, R. (2013): Bromethalin (BR) vs. long-acting anticoagulant (LAAC) rodenticides: A 10-year comparison of exposures and toxicity. In: *Clinical toxicology*, 2013, S. 627–628.
- Brooks, J. E.; Rowe, F. P.; World Health Organization. Division of Vector Biology and Control (1987): Rodents : training and information guide. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/61081> (04.02.2020).
- Brüning, A.; Quast, H. (1931): Zum Nachweis des Fluors in der chemisch-toxikologischen Analyse. In: *Zeitschrift für Angewandte Chemie*, 1931, 31, S. 656–658.

Buckle, A.; Kaukeinen, D. (1992): Evaluation of aversive agents to increase the selectivity of rodenticides, with emphasis on denatonium benzoate (Bitrex TM) bittering agent.

CAS (2020): SciFinder. <https://scifinder.cas.org> (30.06.2020).

Casida, J. E.; Lawrence, L. J. (1985): Structure-activity correlations for interactions of bicyclophosphorus esters and some polychlorocycloalkane and pyrethroid insecticides with the brain-specific t-butylbicyclophosphorothionate receptor. In: Environmental health perspectives, 1985, S. 123–132.

Cheeke, P. R.; Pierson-Goeger, M. L. (1983): Toxicity of Senecio jacobaea and pyrrolizidine alkaloids in various laboratory animals and avian species. In: Toxicology letters, 1983, 3, S. 343–349.

Chemical Watch (2019): Sweden tightens rules for alpha-chloralose rodenticide. <https://chemicalwatch.com/biocideshub/87333/sweden-tightens-rules-for-alpha-chloralose-rodenticide> (20.11.2020).

Chew, D. P.; Bhatt, D. L.; Topol, E. J. (2001): Oral glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: why don't they work? In: American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions, 2001, 6, S. 421–428.

Chommadov, B. Ch.; Yusupov, M. K.; Aslanov, K. A. (1991): 2,10-Didemethylcolchicine — A new alkaloid from Merendera robusta. In: Chemistry of Natural Compounds, 1991, 1, S. 58–61.

Claremont, C. L. (1921): The destruction of rats by chemical means. In: Journal of the Society of Chemical Industry, 1921, 17, S. R327-R328.

Damin-Pernik, M.; Espana, B.; Besse, S.; Fourel, I.; Caruel, H.; Popowycz, F.; Benoit, E.; Lattard, V. (2016): Development of an Ecofriendly Anticoagulant Rodenticide Based on the Stereochemistry of Difenacoum. In: Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals, 2016, 12, S. 1872–1880.

Damin-Pernik, M.; Espana, B.; Lefebvre, S.; Fourel, I.; Caruel, H.; Benoit, E.; Lattard, V. (2017): Management of Rodent Populations by Anticoagulant Rodenticides: Toward Third-Generation Anticoagulant Rodenticides. In: Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals, 2017, 2, S. 160–165.

Dimski, D. S. (1994): Ammonia metabolism and the urea cycle: function and clinical implications. In: Journal of veterinary internal medicine, 1994, 2, S. 73–78.

Eason, C.; Miller, A.; Ogilvie, S.; Fairweather, A. (2011): An updated review of the toxicology and ecotoxicology of sodium fluoroacetate (1080) in relation to its use as a pest control tool in New Zealand. In: New Zealand Journal of Ecology, 2011, 1New Zealand Ecological Society, S. 1–20.

Eason, C. T.; Wickstrom, M.; Henderson, R.; Milne, L.; Arthur, D. (2000): Nontarget and secondary poisoning risks associated with cholecalciferol. In: New Zealand Plant Protection, 2000, S. 299–304.

ECHA (2020): Startseite - ECHA. <https://echa.europa.eu/de/home> (30.06.2020).

Eriksson, T.; Björkman, S.; Roth, B.; Höglund, P. (2000): Intravenous formulations of the enantiomers of thalidomide: pharmacokinetic and initial pharmacodynamic characterization in man. In: The Journal of pharmacy and pharmacology, 2000, 7, S. 807–817.

Esther, A.; Endepols, S.; Freise, J.; Klemann, N.; Runge, M.; Pelz, H.-J. (2014): Rodentizidresistenz und Konsequenzen. In: Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz, 2014, 5, S. 519–523.

Europäische Kommission (30.01.2004): ENTSCHEIDUNG DER KOMMISSION vom 30. Januar 2004 über die Nichtaufnahme bestimmter Wirkstoffe in Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG des Rates sowie den Widerruf der Zulassungen für Pflanzenschutzmittel mit diesen Wirkstoffen - 2004/129/EC.

Europäische Kommission (2016): EU Pesticide database - European Commission. <https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.selection&language=EN> (07.02.2020).

- Europäische Kommission (07.09.2017): Durchführungsbeschluss (EU) 2017/1532 der Kommission vom 7. September 2017 zur Beantwortung der Fragen zur vergleichenden Bewertung gerinnungshemmender Rodentizide gemäß Artikel 23 Absatz 5 der Verordnung (EU) Nr. 528/2012 des Europäischen Parlaments und des Rates.
- Europäische Kommission (23. April 2019): DURCHFÜHRUNGSVERORDNUNG (EU) 2019/637 DER KOMMISSION vom 23. April 2019 zur Genehmigung von Cholecalciferol als Wirkstoff zur Verwendung in Biozidprodukten der Produktart 14 - VO(EU) Nr. 637/2019.
- Europäische Union (22. Mai 2012): Verordnung (EU) Nr. 528/2012 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. Mai 2012 über die Bereitstellung auf dem Markt und die Verwendung von Biozidprodukten - EU(VO) Nr. 528/2012.
- Europäisches Parlament (16. Februar 1998): RICHTLINIE 98/8/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Februar 1998 über das Inverkehrbringen von Biozid-Produkten - BiozidRL 98/8/EG.
- European Chemicals Agency (ECHA) (2019): Denatonium benzoate - Substance Information - ECHA. <https://echa.europa.eu/de/substance-information/-/substanceinfo/100.020.996> (23.10.2019).
- Eyer, F. (2017): Drug-induced hyperammonemia: Are there specific therapies? In: Toxicology: Open Access, 2017, 01.
- FECAVA (2019): Alphachloralose, a novel rodenticide, found to be toxic to cats and dogs - FECAVA. <https://www.fecava.org/cats/alphachloralose-a-novel-rodenticide-found-to-be-toxic-to-cats-and-dogs/> (24.11.2020).
- Feinstein, D. L.; Gierzal, K.; Iqbal, A.; Kalinin, S.; Ripper, R.; Lindeblad, M.; Zahkarov, A.; Lyubimov, A.; van Breemen, R.; Weinberg, G.; Rubinstein, I. (2019): The relative toxicity of brodifacoum enantiomers. In: Toxicology letters, 2019, S. 61–65.
- Fricke, U.; Günther, J.; Nieprasck-von Dollen, K.; Zawinell, A. (2019): Anatomisch-therapeutischchemische Klassifikation mit Tagesdosen.
- Fu, P. P.; Xia, Q.; Guo, L.; Yu, H.; Chan, P.-C. (2008): Toxicity of kava kava. In: Journal of environmental science and health. Part C, Environmental carcinogenesis & ecotoxicology reviews, 2008, 1, S. 89–112.
- Gebauer, M. (2007): Synthesis and structure–activity relationships of novel warfarin derivatives. In: Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2007, 6, S. 2414–2420.
- Gerarde, J. (1597): The Herball. <https://archive.org/details/mobot31753000817749/page/356/mode/2up> (27.05.2020).
- Goding, L. A.; West, B. D. (1969): Synthesis and relative urinary excretion rates of the enantiomers of warfarin-4-14C and phenprocoumon-2-14C. In: Journal of medicinal chemistry, 1969, 3, S. 517–518.
- Goeger, D. E.; Cheeke, P. R.; Ramsdell, H. S.; Nicholson, S. S.; Buhler, D. R. (1983): Comparison of the toxicities of Senecio jacobaea, Senecio vulgaris and Senecio glabellus in rats. In: Toxicology letters, 1983, 1, S. 19–23.
- Greaves, J. H.; Redfern, R.; Tinworth, H. (1974): Laboratory tests of 5-p-chlorophenyl silatrane as a rodenticide. In: The Journal of hygiene, 1974, 1, S. 39–43.
- Greaves, J. H.; Rowe, F. P.; Redfern, R.; Ayres, P. (1968): Microencapsulation of rodenticides. In: Nature, 1968, 5152, S. 402–403.
- Green, A. S.; Fascetti, A. J. (2016): Meeting the Vitamin A Requirement: The Efficacy and Importance of β -Carotene in Animal Species. In: TheScientificWorldJournal, 2016.
- Greim, H.; Deml, E. (2005): Toxikologie - Eine Einführung für Naturwissenschaftler und Mediziner. VCH, Weinheim.

- Hagemann, E.; Schmidt, G. (2018): Ratte und Maus - Versuchstiere in der Forschung. Reprint 2018, De Gruyter, Berlin/Boston.
- Hall, T. C.; Wang-Cahill, F.; Warren, J. (2017): The Use of Zinc Phosphide in Wildlife Damage Management. https://www.aphis.usda.gov/wildlife_damage/nepa/risk_assessment/RA10%20Zinc%20Phosphide.pdf (30.06.2020).
- Hecht, G.; Henecka, H.; Meisenheimer, M. (1949): Rodenticidal Compositions, US2650186A.
- Hiller, K.; Melzig, M. F. (2010): Lexikon der Arzneipflanzen und Drogen. 2. Aufl., Spektrum, Akad. Verl., Heidelberg.
- Hiromatsu, K.; Yakabe, Y.; Katagiri, K.; Nishihara, T. (2000): Prediction for biodegradability of chemicals by an empirical flowchart. In: Chemosphere, 2000, 11, S. 1749–1754.
- Hodler, J. (1954): Über die Farnkrautvergiftung der Ratte. In: Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere, 1954, 5, S. 409–421.
- Hulbert, A. (2014): A Sceptics View: "Kleiber's Law" or the "3/4 Rule" is neither a Law nor a Rule but Rather an Empirical Approximation. In: Systems, 2014, 2, S. 186–202.
- Huntington, S.; Fenik, Y.; Vohra, R.; Geller, R. J. (2016): Human bromethalin exposures reported to a U.S. Statewide Poison Control System. In: Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.), 2016, 3, S. 277–281.
- International Labour Organization (2002): ICSC 1434 - Fluoroacetamide. https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=en&p_card_id=1434&p_version=2 (15.06.2020).
- Ishida, T.; Akashi, K.; Yoshida, K.; Takeda, I. (1974): Purification of secalonic acid, JP 49085291.
- Jacques, V.; Czarnik, A. W.; Judge, T. M.; van der Ploeg, L. H. T.; DeWitt, S. H. (2015): Differentiation of antiinflammatory and antitumorigenic properties of stabilized enantiomers of thalidomide analogs. In: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2015, 12, S. E1471-9.
- Jähnchen, E.; Meinertz, T.; Gilfrich, H. J.; Groth, U.; Martini, A. (1976): The enantiomers of phenprocoumon: pharmacodynamic and pharmacokinetic studies. In: Clinical pharmacology and therapeutics, 1976, 3, S. 342–349.
- Janalík, B.; Wohlgemuth, E. (1986): The Accumulation of Crimidin in Some Fish Organs. In: Acta Hydrochimica et Hydrobiologica, 1986, 1, S. 27–36.
- Jensen, V. F. H.; Mølck, A.-M.; Chapman, M.; Alifrangis, L.; Andersen, L.; Lykkesfeldt, J.; Bøgh, I. B. (2017): Chronic Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia in Rats Is Accompanied by Increased Body Weight, Hyperleptinaemia, and Decreased Neuronal Glucose Transporter Levels in the Brain. In: International journal of endocrinology, 2017.
- Johnson, R. B.; Peterson, D. A.; Tolbert, B. M. (1960): Cellulosemetabolism in the rat. In: The Journal of nutrition, 1960, S. 353–356.
- Jyothi Sri, S.; Seethadevi, A.; Suria Prabha, K.; Muthuprasanna, P.; Pavitra P. (2012): Microencapsulation: A Review. In: International Journal of Pharma and Bio Sciences, 2012, 1, S. 509–531.
- Kasprzyk-Hordern, B. (2010): Pharmacologically active compounds in the environment and their chirality. In: Chemical Society Reviews, 2010, 11The Royal Society of Chemistry, S. 4466–4503.
- keChou, T. Q. (1927): Sikimitoxin, the toxic principle of Illicium religiosum, Sieb. (Mang-t'sao). In: Zhongguo Shenglixue Zazhi, 1927, S. 213–218.
- Kemmerling, W. (1995): Palicourea marcgravii: „Giftcocktail“ gegen Freßfeinde. In: Biologie in unserer Zeit, 1995, 5, S. 307–313.

- König, H. Erich; Korbel, R.; Liebich, H.-G. (2009): Anatomie der Vögel. Schattauer GmbH, Stuttgart.
- Lao, W.; Gan, J. (2012): Enantioselective degradation of warfarin in soils. In: *Chirality*, 2012, 1, S. 54–59.
- Lattard, V.; Benoit, E. (2019): The stereoisomerism of second generation anticoagulant rodenticides: a way to improve this class of molecules to meet the requirements of society? In: *Pest Management Science*, 2019, 4 John Wiley & Sons, Ltd, S. 887–892.
- Leder, C.; Rastogi, T.; Kümmerer, K. (2015): Putting benign by design into practice-novel concepts for green and sustainable pharmacy: Designing green drug derivatives by non-targeted synthesis and screening for biodegradability. In: *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 2015, S. 31–36.
- Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. (2001): Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings 1PII of original article: S0169-409X(96)00423-1. The article was originally published in *Advanced Drug Delivery Reviews* 23 (1997) 3–25. 1. In: *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2001, 1-3, S. 3–26.
- Lockhart, G. J. (2007): The Fighting Herbs. <https://www.arthurleej.com/Fighting.pdf> (29.01.2020).
- Maheandiran, M.; Mylvaganam, S.; Wu, C.; El-Hayek, Y.; Sugumar, S.; Hazrati, L.; del Campo, M.; Giacca, A.; Zhang, L.; Carlen, P. L. (2013): Severe hypoglycemia in a juvenile diabetic rat model: presence and severity of seizures are associated with mortality. In: *PloS one*, 2013, 12, S. e83168.
- Marches, G. (1958): Biological study of a new raticide substance, hydrofuramide. In: *Acad. rep. populare Romine, Studii cercetari biol., Ser. „Biol. animala“*, 1958, 10, S. 335–344.
- Marquardt, H.; Schäfer, S. G.; Barth, H. (2019): *Toxikologie*. 4., völlig neu bearbeitete Auflage,
- Martin, T.; Harten, P.; Venkatapathy, R.; Young, D. (2016): Toxicity Estimation Software Tool (T.E.S.T.) - A program to estimate toxicity from molecular structure. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA,
- McCarron, M. M.; Gaddis, G. P.; Trotter, A. T. (1981): Acute yellow phosphorus poisoning from pesticide pastes. In: *Clinical toxicology*, 1981, 6, S. 693–711.
- McDowell, L. Russell; Cunha, T. J. (2014): *Vitamins in Animal Nutrition - Comparative Aspects to Human Nutrition*. Elsevier Science, Saint Louis.
- Meiri, S. (2011): Bergmann’s Rule - what’s in a name? In: *Global Ecology and Biogeography*, 2011, 1, S. 203–207.
- Mendenhall, V. M.; Pank, L. F. (1980): Secondary Poisoning of Owls by Anticoagulant Rodenticides. In: *Wildlife Society Bulletin (1973-2006)*, 1980, 4[Wiley, Wildlife Society], S. 311–315.
- Middendorf, P.; Dusenbery, D. (1994): Fluoroacetic Acid Is a Potent and Specific Inhibitor of Reproduction in the Nematode *Caenorhabditis elegans*. In: *Journal of nematology*, 1994, S. 573–577.
- Molteni, M. (2017): NYC’s Newest Weapon Against the Rats? Sterilization. <https://www.wired.com/2017/04/nycs-newest-weapon-rats-sterilization/> (09.10.2019).
- Morgan, D. R.; Rhodes, A. T. (2000): Feracol paste bait for possum control a cage trial. In: *New Zealand Plant Protection*, 2000, S. 305–309.
- Müller, K. (2017): *HeimtierSkills - Praxisleitfaden zur Diagnose und Therapie bei kleinen Heimtieren*.
- Müller, T. A.; Kohler, H.-P. E. (2004): Chirality of pollutants—effects on metabolism and fate. In: *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2004, 3, S. 300–316.
- Nadian, A.; Lindblom, L. (2002): Studies on the development of a microencapsulated delivery system for norbormide, a species-specific acute rodenticide. In: *International Journal of Pharmaceutics*, 2002, 1, S. 63–68.

Nair, A. B.; Jacob, S. (2016): A simple practice guide for dose conversion between animals and human. In: Journal of basic and clinical pharmacy, 2016, 2, S. 27–31.

National Center for Biotechnology Information (2020): Aminocaproic acid | C₆H₁₃NO₂ - PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/564> (30.06.2020).

National Institute of Health (2019): Disseminated Intravascular Coagulation | NHLBI, NIH. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/disseminated-intravascular-coagulation> (30.06.2020).

NCBI (2020): PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (30.06.2020).

NELSON, J. W.; EDWARDS, L. D. (1947): The study, testing, and synthesis of certain organic compounds for rodenticidal activity. In: Journal of the American Pharmaceutical Association. American Pharmaceutical Association, 1947, 11, S. 349–352.

Oelrichs, P. B.; Ng, J. C.; Seawright, A. A.; Ward, A.; Schäffeler, L.; MacLeod, J. K. (1995): Isolation and identification of a compound from avocado (*Persea americana*) leaves which causes necrosis of the acinar epithelium of the lactating mammary gland and the myocardium. In: Natural toxins, 1995, 5, S. 344–349.

Orueta, J. F.; Ramos, Y. A.; Gestión y Estudio de Espacios Naturales (2001): Methods to control and eradicate non-native terrestrial vertebrate species - Convention on the Conservation of European Wildlife and Natural Habitats (Bern Convention). Council of Europe Publishing, Spanien.

Park, S. Mi; Lee, J.-K.; Chun, S. Il; Lee, H. in; Kwon, S. U.; Kang, D.-W.; Kim, J. S. (2013): VKORC1 and CYP2C9 Genotype Variations in Relation to Warfarin Dosing in Korean Stroke Patients. In: Journal of stroke, 2013, 2, S. 115–121.

Paro, F. M.; Almeida, M. C.; Carnio, E. C.; Branco, L. G. S. (2003): Role of L-glutamate in systemic AVP-induced hypothermia. In: Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985), 2003, 1, S. 271–277.

Peckolt, T. (1866): *Palicourea Marcgravii* St. Hil., *Herva de rato*, Rattenkraut. In: Archiv der Pharmazie, 1866, 1-2, S. 93–102.

Pest Management Regulatory Agency (2004): Re-evaluation of Sodium Monofluoroacetate. <http://www.fluoridealert.org/wp-content/pesticides/1080.Canada.assess.june.04.pdf> (29.01.2020).

Peters, R. A. (1952): The puzzle for therapy in fluoroacetate poisoning. In: British medical journal, 1952, 4795, S. 1165–1170.

Peterson, M. E.; Fluegeman, K. (2013): Cholecalciferol. In: Topics in Companion Animal Medicine, 2013, 1, S. 24–27.

Pettit, G. R.; Singh, S. B.; Goswami, A.; Nieman, R. A. (1988): Antineoplastic agents 157. *Quassia kerstingii* 1. In: Tetrahedron, 1988, 11, S. 3349–3354.

Poos, G. I.; Mohrbacher, R. J.; Carson, E. L.; Paragamian, V.; Puma, B. M.; Rasmussen, C. R.; Roszkowski, A. P. (1966): Structure-activity studies with the selective rat toxicant norbormide. In: Journal of medicinal chemistry, 1966, 4, S. 537–540.

Possinger, K.; Regierer, A. C.; Eucker, J. (2020): Facharztwissen Hämatologie Onkologie. 5. Auflage,

Radio New Zealand (2020): 1080 replacement poison, AI camera funded for predator free 2050 | RNZ News. <https://www.rnz.co.nz/news/national/420855/1080-replacement-poison-ai-camera-funded-for-predator-free-2050> (10.07.2020).

Rastogi, T.; Leder, C.; Kümmerer, K. (2015): Re-Designing of Existing Pharmaceuticals for Environmental Biodegradability: A Tiered Approach with β -Blocker Propranolol as an Example. In: Environmental science & technology, 2015, 19, S. 11756–11763.

- Rautio, J.; Kumpulainen, H.; Heimbach, T.; Oliyai, R.; Oh, D.; Järvinen, T.; Savolainen, J. (2008): Prodrugs: design and clinical applications. In: *Nature reviews. Drug discovery*, 2008, 3, S. 255–270.
- Reddy, C. S.; Hayes, A. W.; Williams, W. L.; Ciegler, A. (1979): Toxicity of Secalonic Acid-D.
- Rempel, A. (1929): Mittel zur Vertilgung schaedlicher Nagetiere, insbesondere Ratten, DE470777 ©, Deutschland.
- Rennison, D.; Laita, O.; Bova, S.; Cavalli, M.; Hopkins, B.; Linthicum, D. S.; Brimble, M. A. (2012): Design and synthesis of prodrugs of the rat selective toxicant norbormide. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2012, 13, S. 3997–4011.
- Rennison, D.; Laita, O.; Conole, D.; Jay-Smith, M.; Knauf, J.; Bova, S.; Cavalli, M.; Hopkins, B.; Linthicum, D. S.; Brimble, M. A. (2013): Prodrugs of N-dicarboximide derivatives of the rat selective toxicant norbormide. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2013, 18, S. 5886–5899.
- Riviere, J. Edmond; Papich, M. G. (2009): *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 9th ed., Wiley-Blackwell, Ames, Iowa.
- Rodahl, K. (1950): Hypervitaminosis A in the rat. In: *The Journal of nutrition*, 1950, 3, S. 399–421.
- Rodenticide Resistance Action Committee (2018): Home - RRAC - Rodenticide Resistance Action Committee. <https://rrac.info/> (19.11.2020).
- Roszkowski, A. P. (1965): The pharmacological properties of norbormide, a selective rat toxicant. In: *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 1965, 2, S. 288–299.
- Rücker, C.; Ahmed, W. M. M. Mahmoud; Kümmerer, K. (2015): REACH und QSAR - Ein Leitfaden für kleine und mittlere Unternehmen. 1. Aufl., ungek. Ausg, Universität Lüneburg, Lüneburg.
- Saini, M. S.; Parshad, V. R. (1992): Control of *Rattus rattus* with cholecalciferol: laboratory acceptance of freshly prepared and ready-to-use bait formulations. In: *International Biodeterioration & Biodegradation*, 1992, 1, S. 87–96.
- Salomon, Franz-Viktor; Geyer, Hans; Gille, Uwe; Achilles, Winnie, (2015): *Anatomie für die Tiermedizin*. 3., aktualisierte und erw. Aufl., Enke, Stuttgart.
- Schermerhorn, T. (2013): Normal glucose metabolism in carnivores overlaps with diabetes pathology in non-carnivores. In: *Frontiers in endocrinology*, 2013, S. 188.
- Schmolz, E. (2010): Efficacy of anticoagulant-free alternative bait products against house mice (*Mus musculus*) and brown rats (*Rattus norvegicus*). In: *Integrative zoology*, 2010, 1, S. 44–52.
- Scholl, E. (1995): Erarbeitung von Richtlinien für die integrierte Schädlingsbekämpfung im nichtagrarischen Bereich (außer Holzschädlinge). Steinwenden.
- Schubert, S. (2008): *Biochemie*. UTB, Stuttgart.
- Schweigert, F. J.; Raila, J.; Wichert, B.; Kienzle, E. (2002): Cats absorb beta-carotene, but it is not converted to vitamin A. In: *The Journal of nutrition*, 2002, 6 Suppl 2.
- Schweigert, F. J.; Uehlein-Harrell, S.; Hegel, G. von; Wiesner, H. (1991): Vitamin A (retinol and retinyl esters), alpha-tocopherol and lipid levels in plasma of captive wild mammals and birds. In: *Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe A*, 1991, 1, S. 35–42.
- Scott, A. K. (1993): Stereoisomers and drug toxicity. The value of single stereoisomer therapy. In: *Drug safety*, 1993, 2, S. 149–159.
- Segura Aguilar, J.; Kostrzewa, R. M. (2004): Neurotoxins and neurotoxic species implicated in neurodegeneration. In: *Neurotoxicity research*, 2004, 7-8, S. 615–630.

- Shanker, K.; Pathak, N.K.R.; Trivedi, V.P.; Chansuria, J.P.N.; Pandey, V.B. (2002): An evaluation of toxicity of *Taxus baccata* Linn. (Talispatra) in experimental animals. In: *Journal of Ethnopharmacology*, 2002, 1, S. 69–73.
- Shen, Y.; van Beek, T. A.; Claassen, F. W.; Zuilhof, H.; Chen, B.; Nielen, M. W.F. (2012): Rapid control of Chinese star anise fruits and teas for neurotoxic anisatin by Direct Analysis in Real Time high resolution mass spectrometry. In: *Journal of Chromatography A*, 2012, S. 179–186.
- Silverman, J.; Muir, W. W. 3rd (1993): A review of laboratory animal anesthesia with chloral hydrate and chloralose. In: *Laboratory animal science*, 1993, 3, S. 210–216.
- Smith, S. W. (2009): Chiral toxicology: it's the same thing...only different. In: *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 2009, 1, S. 4–30.
- Spaargaren, D. H. (1994): Metabolic rate and body size. In: *Acta Biotheoretica*, 1994, 4, S. 263–269.
- Springer, L. N.; McAsey, M. E.; Flaws, J. A.; Tilly, J. L.; Sipes, I. G.; Hoyer, P. B. (1996): Involvement of apoptosis in 4-vinylcyclohexene diepoxide-induced ovotoxicity in rats. In: *Toxicology and applied pharmacology*, 1996, 2, S. 394–401.
- Steinegger, E. (2010): *Pharmakognosie - Phytopharmazie - Mit 182 Tabellen*. 9., überarb. und aktualisierte Aufl., Springer, Heidelberg.
- Stephan, K. (2019): *Widerruf der Zulassungen Kava-Kava-haltiger Arzneimittel*.
https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewVerf/g-l/kava_bescheid_201219.pdf;jsessionid=2491D7779D26882A3B4F524CE6CEF181.1_cid329? blob=publicationFile&v=2 (15.06.2020).
- U. S. EPA (2020): *Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows*, v 4.11. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA,
- U. S. National Library of Medicine (2018): Bromethalin. <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+63333-35-7> (20.08.2019).
- U.S. Environmental Protection Agency (1998): *Reregistration Eligibility Decision (RED) Rodenticide cluster*. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances, Office of Pesticide Programs, U.S. Government Printing Office: Washington, DC,
- Umweltbundesamt (2018a): *Nagetierbekämpfung mit Antikoagulantien - Antworten auf häufig gestellte Fragen*. 4. Aufl., Dessau-Roßlau.
- Umweltbundesamt (2018b): *Rückstände von als Rodentizid ausgebrachten Antikoagulantien in wildlebenden Biota ausgebrachten antikoagulant Rodentiziden mit hohem Umweltrisiko*. Dessau-Roßlau.
- Umweltbundesamt (2020): *Effektivität und Weiterentwicklung von Risikominderungsmaßnahmen für die Anwendung von als Biozid ausgebrachten antikoagulant Rodentiziden mit hohem Umweltrisiko*. Dessau-Roßlau.
- United States; Congress; Senate; Committee on Government Operations; Subcommittee on Reorganization and International Organizations (1964): *Interagency Coordination in Environmental Hazards (pesticides)*. U.S. Government Printing Office, Washington DC,
- van den Brink, N. W.; Elliott, J. E.; Shore, R. F.; Rattner, B. A. (2018): *Anticoagulant Rodenticides and Wildlife*.
- van Lier, R. B.L.; Cherry, L. D. (1988): The toxicity and mechanism of action of bromethalin: A new single-feeding rodenticide. In: *Fundamental and Applied Toxicology*, 1988, 4, S. 664–672.
- Vandercammen, A.; van Schaftingen, E. (1993): Species and tissue distribution of the regulatory protein of glucokinase. In: *The Biochemical journal*, 1993, S. 551–556.

Vickers, J. D. (1999): Binding of polymerizing fibrin to integrin alpha(IIb)beta(3) on chymotrypsin-treated rabbit platelets decreases phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate and increases cytoskeletal actin. In: *Platelets*, 1999, 4, S. 228–237.

Wang, J.; Lv, Q.; Wang, F. (2019): Environment-friendly rodenticide, CN 109757532, China.

Wegler, R. (1970): *Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.

Westheide, W.; Rieger, G. (2010): *Spezielle Zoologie*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg.

Wezeman, T.; Bräse, S.; Masters, K.-S. (2015): Xanthone dimers: a compound family which is both common and privileged. In: *Natural product reports*, 2015, 1, S. 6–28.

Whitlow, K. Scott; Belson, M.; Barrueto, F.; Nelson, L.; Henderson, A. K. (2005): Tetramethylenedisulfotetramine: old agent and new terror. In: *Annals of emergency medicine*, 2005, 6, S. 609–613.

Zelent, D.; Najafi, H.; Odili, S.; Buettger, C.; Weik-Collins, H.; Li, C.; Doliba, N.; Grimsby, J.; Matschinsky, F. M. (2005): Glucokinase and glucose homeostasis: proven concepts and new ideas. In: *Biochemical Society transactions*, 2005, Pt 1, S. 306–310.

A Grenzwerte der Beurteilungskriterien

Die Bewertung der toxischen Wirkung unterteilt kann über akute oder chronische Effekte festgelegt werden. Für die Beurteilung der akuten Toxizität wurde die LD₅₀ in mg/kg Körpergewicht herangezogen und entsprechend der Verordnung über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen (EU VO 1272/2008) beurteilt (Tabelle A1, links). Für die chronische Toxizität sind keine offiziellen Kategorien verfügbar, deshalb wurden als Orientierungswerte die Konzentrationen für chronische Gewässergefährdung herangezogen (Tabelle A1, rechts).

Tabelle A1: Beurteilung der toxischen Wirkung eines Stoffes.

LD ₅₀ [mg/kg Körpergewicht]			Chronisch [mg/kg Körpergewicht/d]		
0 – 5	Kategorie 1	1	≤ 1	Kategorie 1	1
5 – 50	Kategorie 2	1	1 – 10	Kategorie 2	1
50 – 300	Kategorie 3	1	10 – 100	Kategorie 3	0
300 – 2000	Kategorie 4	0	> 100	Ungiftig	-1
> 2000	Ungiftig	-1			

Resistenzen wurden in physiologische Resistenzen und Köderscheu unterteilt. Die Anwesenheit physiologische Resistenzen wurde durch Erwähnungen in der Literatur ermittelt. Die Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung von Köderscheu wurde anhand der Stoffdaten (vor allem akuter Wirksamkeit) abgeschätzt. Da die Entwicklung von Resistenzen nicht ausgeschlossen werden kann, wurde bei Abwesenheit in diesem Fall nur die Wertung „0“ vergeben (Tabelle A2).

Tabelle A2: Beurteilung der Ausbildung von Resistenzen.

Physiologische Resistenz		Ausbildung einer Köderscheu	
Bekannt	-1	Wahrscheinlich	-1
Unbekannt	0	Unwahrscheinlich	0

Die Einschätzung der Persistenz orientierte sich an den Vorgaben der Verordnung über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen (EU VO 1272/2008), sowie der Verordnung zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (EG VO 1907/2006) und wurde entweder über Abbauraten in Bioabbautests (Tabelle A3, links) oder der Abbauhalbwertszeit (Tabelle A3, rechts) beurteilt. Hydrolytisch empfindliche Stoffe wurden allgemein als nicht persistent bewertet.

Tabelle A3: Beurteilung der Abbaubarkeit eines Stoffes.

Abbaurrate basierend auf gelöstem organischem Kohlenstoff			Halbwertszeit in Süßwasser [d]		
≤ 70%	nicht schnell abbaubar	-1	≤ 40	nicht persistent	1
> 70%	nicht persistent	1	40 – 60	persistent	-1
Abbaurrate basierend auf Sauerstoffverbrauch/Kohlendioxidbildung			> 60	sehr persistent	-1
			Halbwertszeit in Meerwasser [d]		
≤ 60%	nicht schnell abbaubar	-1	≤ 60	nicht persistent	1
> 60%	nicht persistent	1	> 60	sehr persistent	-1
Verhältnis biochemischer Sauerstoffbedarf (5 d) zu chemischen Sauerstoffbedarf			Halbwertszeit in Meeressediment [d]		
< 0,5	nicht schnell abbaubar	-1	≤ 180	nicht persistent	1
≥ 0,5	nicht persistent	1	> 180	sehr persistent	-1
			Halbwertszeit in Süßwassersediment/Boden [d]		
			≤ 120	nicht persistent	1
			120 – 180	persistent	-1
			> 180	sehr persistent	-1

Die orale Verfügbarkeit wurde entweder anhand von Literaturdaten ermittelt oder anhand von Moleküleigenschaft abgeschätzt (Lipinski et al. 2001). Wurde eine zu niedrige orale Verfügbarkeit ermittelt, wurde eine Substanz nicht weiter bewertet, sodass dieser Punkt bei allen untersuchten Substanzen einen Wert von „1“ aufweisen muss.

Die Wirtschaftlichkeit von Stoffen wurde soweit möglich über aktuelle Kaufpreise für Wirkstoffe abgeschätzt. Waren oder sind Wirkstoffe bereits als Medikamente oder Rodentizide im Einsatz, wurde davon ausgegangen, dass die Produktionskosten ausreichend niedrig sind, dass eine Bewertung mit „1“ gerechtfertigt ist. Hohe Produktionskosten wurden mit „0“ bewertet, da eine etwaige großindustrielle Herstellung den Kaufpreis senken kann.

Der Wirkmechanismus wurde über eine Literaturrecherche bestimmt. Konnte kein Wirkmechanismus ermittelt werden, wurde dieses Kriterium mit „0“ bewertet, sonst mit „1“.

Das Risiko einer Primär- bzw. Sekundärvergiftung wurde über Literaturangaben bestimmt. Weiterhin wurde davon ausgegangen, dass sehr hydrolyseempfindliche Substanzen kein Potential für Sekundärvergiftungen aufweisen, da sie zu schnell zersetzt werden. Konnten keine Vorhersagen getroffen werden, wurden diese Punkte sicherheitshalber mit „-1“ bewertet.

Die Tierschutzgerechtigkeit richtet sich nach dem voraussichtlichen Leidenspotential nach dem Wirkmechanismus und der Dauer der Vergiftung, wobei ein geringes voraussichtliches Leidenspotential mit „1“, ein hohes Leidenspotential mit „-1“ bewertet wurde. Konnte keine zuverlässige Vorhersage getroffen werden, wurde der Wert „-1“ angenommen, um im Zweifelsfall von einem negativeren Fall auszugehen.

Die Tendenz zur Bioakkumulation wurde entsprechend der Verordnung über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen (EU VO 1272/2008) über den Biokonzentrationsfaktor (BCF) (Tabelle A4, links) oder, falls dieser nicht verfügbar war, über den Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient (log K_{ow}) (Tabelle A4, rechts) abgeschätzt.

Tabelle A4: Beurteilung des Bioakkumulationsrisikos eines Stoffes.

Biokonzentrationsfaktor		Log K _{ow}		
0 – 1	nicht bioakkumulierend	1	< 0	1
1 – 10	schwach bioakkumulierend	1	0 – 1	0
10 – 100	mäßig bioakkumulierend	1	1 – 4	0
100 – 2000	bioakkumulierend	1	> 4	-1
2000 – 5000	hoch bioakkumulierend	-1		
> 5000	sehr hoch bioakkumulierend	-1		

Als Indiz für Ökotoxizität wurde die Gewässergefährdung nach der Verordnung über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen (EU VO 1272/2008) herangezogen. Soweit vorhanden wurde bevorzugt die Konzentration ohne sichtbaren Effekt (*No observable effect concentration*, NOEC) als Maß für eine chronische Gewässergefährdung für verschiedene trophische Ebenen (Fische, Wirbellose und Algen) verwendet. Eine NOEC ≤ 1 mg/l bei mindestens einer trophischen Ebenen wurde dabei mit „-1“ bewertet, eine NOEC > 1 mg/l bei allen bekannten trophischen Ebenen mit „1“. War keine NOEC verfügbar wurden die letalen Konzentrationen (LC₅₀) beziehungsweise Effektkonzentrationen, bei denen 50% der Tiere einen Effekt zeigen, (EC₅₀) verwendet (Tabelle A5). Auch in diesem Fall führte die Bewertung bereits einer trophischen Ebene zu einer Gesamtwertung von „-1“.

Tabelle A5: Beurteilung Ökotoxizität eines Stoffes anhand der aquatischen Toxizität.

LC ₅₀ (Fisch, 96 h) [mg/l]		EC ₅₀ (Krebstiere, 48 h) [mg/l]		EC ₅₀ (Algen, 96 h) [mg/l]				
Akut								
≤ 1	Kategorie 1 akut	-1	≤ 1	Kategorie 1 akut	-1	≤ 1	Kategorie 1 akut	-1
> 1	nicht gewässer- gefährdend	1	> 1	nicht gewässer- gefährdend	1	> 1	nicht gewässer- gefährdend	1
Chronisch (nicht schnell abbaubar und/oder BCF ≥ 500 beziehungsweise log K_{ow} ≥ 4)								
≤ 1	Kategorie 1	-1	≤ 1	Kategorie 1	-1	≤ 1	Kategorie 1	-1
≤ 10	Kategorie 2	-1	≤ 10	Kategorie 2	-1	≤ 10	Kategorie 2	-1
≤ 100	Kategorie 3	-1	≤ 100	Kategorie 3	-1	≤ 100	Kategorie 3	-1
> 100	Kategorie 4	-1	> 100	Kategorie 4	-1	> 100	Kategorie 4	-1

Zur Bestimmung karzinogener, mutagener, reproduktionstoxischer oder endokrin disruptiver Wirkung wurden die Kategorien nach der Verordnung über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen (EU VO 1272/2008) verwendet (Tabelle A6).

Tabelle A6: Beurteilung der karzinogenen, mutagenen, reproduktionstoxischen oder endokrin disruptiven Eigenschaften eines Stoffes.

endokrine Wirkung		karzinogene Wirkung		mutagene Wirkung		reproduktionstoxische Wirkung	
Wirkung bekannt	-1	Kategorie 1A	-1	Kategorie 1A	-1	Kategorie 1A	-1
keine Wirkung	1	Kategorie 1B	-1	Kategorie 1B	-1	Kategorie 1B	-1
		Kategorie 2	-1	Kategorie 2	-1	Kategorie 2	-1
		keine Wirkung	1	keine Wirkung	1	keine Wirkung	1

Die Bildung bedenklicher Metabolite wurde über Literaturangaben abgeschätzt. Sind bedenkliche Metabolite zu erwarten, wurde dieses Kriterium mit „-1“ bewertet, sind alle bekannten Metabolite unbedenklich mit „1“.

Erlaubte Einsatzgebiete wurden soweit bereits bekannt anhand der Zulassungsdaten von Biozidprodukten ermittelt. Waren zwei oder mehr Anwendungsgebiete bekannt, wurde mit „1“ bewertet, sonst mit „0“. Da dieser Punkt im Allgemeinen aber von der späteren Formulierung des Fraßköders und daraus folgenden Expositionsszenarien abhängt, kann bei der Bewertung der reinen Wirkstoffe häufig keine Aussage getroffen werden.

Die Einteilung der Anwender erfolgte in „(geschulte) berufsmäßige Verwender“ mit einer Bewertung von „0“ und „breite Öffentlichkeit“ mit einer Bewertung von „1“. Die Einschätzung orientierte sich an Artikel 19 (4) der Biozid-Verordnung (EU) Nr. 528/2012. Nach diesem wird eine Substanz nur für die Verwendung durch die breite Öffentlichkeit genehmigt, wenn sie nach VO EG 45/1999 nicht giftig oder sehr giftig ist und keine CMR-Eigenschaften, beziehungsweise nach VO EG 1272/2008 keine orale, dermale oder inhalative Toxizität der Kategorien 1, 2, oder 3 und keine CMR-Eigenschaften der Kategorien 1A oder 1B aufweist. Weiterhin darf es sich nicht um eine PBT- oder vPvB-Substanz, sowie keine Substanz mit endokrinschädigenden, entwicklungsneurotoxischen oder –immunotoxischen Eigenschaften handeln.

Die Verfügbarkeit eines Antidots wurde über Literaturdaten geprüft. Konnte ein Antidot ermittelt werden, wurde diese Kriterium mit „1“ bewertet. Konnte kein Antidot ermittelt werden, kann eine spätere Entwicklung nicht ausgeschlossen werden, sodass ein fehlendes Antidot mit „0“ bewertet wurde.

Konnten zu einem Kriterium keine Angaben ermittelt werden, wurde – soweit nicht anders angegeben – ein Wert von „0“ angenommen und das entsprechende Kriterium zur Berücksichtigung im Fehlerbalken aufgenommen.

B Aufschlüsselung der Bewertungen von Wirkstoffen

Tabelle B1: Aufschlüsselung der Bewertung der FGAR, SGAR und weiterer aktuell eingesetzter Rodentizide.

	Wirkung auf Ratten	Wirkung auf Mäuse	Physiologische Resistenz	Köderscheu/Akute Wirkung	Aquatische Toxizität	Endokrine Wirkung	Karzinogene Wirkung	Mutagene Wirkung	Reproduktionstoxizität	Persistenz	Akkumulationsrisiko	Formulierung als Fraßgift	Wirtschaftlichkeit	Bekannter Mechanismus	Risiko Primärvergiftung	Risiko Sekundärvergiftung	Leidenspotential	Bedenklichkeit Metabolite	Anwendungsgebiete	Verwenderkategorie	Antidot	Gesamtbewertung (inklusive Fehler)
Chlorophacinon (CAS-Nr.: 3691-35-8)	1	1	-1	0	-1			1	-1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1		1	0	1	2 (±3)
Coumatetralyl (CAS-Nr.: 5836-29-3)	0	1	-1	0	-1		1	1	-1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1		1	1	1	3 (±2)
Warfarin (CAS-Nr.: 81-81-2)	1	1	-1	0	-1			1	-1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1		1	1	1	3 (±3)
Brodifacoum (CAS-Nr.: 56073-10-0)	1	1	0	0	-1		1	1	-1	-1	-1	1	1	1	-1	-1	-1		1	0	1	2 (±2)
Bromadiolon (CAS-Nr.: 28772-56-7)	1	1	-1	0	-1			1	-1	-1	-1	1	1	1	-1	-1	-1	-1	1	0	1	-1 (±2)
Difenacoum (CAS-Nr.: 56073-07-5)	1	1	-1	0	-1			1	-1	-1	-1	1	1	1	-1	-1	-1		1	0	1	0 (±3)

	Wirkung auf Ratten	Wirkung auf Mäuse	Physiologische Resistenz	Köderscheu/Akute Wirkung	Aquatische Toxizität	Endokrine Wirkung	Karzinogene Wirkung	Mutagene Wirkung	Reproduktionstoxizität	Persistenz	Akkumulationsrisiko	Formulierung als Fraßgift	Wirtschaftlichkeit	Bekannter Mechanismus	Risiko Primärvergiftung	Risiko Sekundärvergiftung	Leidenspotential	Bedenklichkeit Metabolite	Anwendungsgebiete	Verwenderkategorie	Antidot	Gesamtbewertung (inklusive Fehler)
Difethialon (CAS-Nr.: 104653-34-1)	1	1	0	0	-1		1	1	-1	-1	-1	1	1	1	-1	-1	-1	1	1	0	1	3 (±1)
Flocoumafen (CAS-Nr.: 90035-08-8)	1	1	0	0	-1			1	-1	-1	-1	1	1	1	-1	-1	-1	1	1	0	1	2 (±2)
Alphachloralose (CAS-Nr.: 15879-93-3)	1	0	0	-1	-1	1				-1	0	1	1	1	1	-1	1			1	0	4 (+5 -4)
Blausäure (CAS-Nr.: 74-90-8)	1	1	0	-1	-1		1	1	1	1	1	1	1	1	-1	-1	-1	1		0	1	7 (+2 -1)
Cholecalciferol (CAS-Nr.: 67-97-0)	1	1	0	0		-1	1	1	1	1	1	1	1	1	-1	-1	-1	1	1	0	1	9 (±1)
Zinkphosphid (CAS-Nr.: 1314-84-7)	1	1	0	-1	-1		1		1	1	-1	1	1	0	-1	-1	-1	-1		0	0	0 (+3 -2)

Tabelle B2: Aufschlüsselung der Bewertung antikoagulanter Wirkstoffe.

	Wirkung auf Ratten	Wirkung auf Mäuse	Physiologische Resistenz	Köderscheu/Akute	Aquatische Toxizität	Endokrine Wirkung	Karzinogene Wirkung	Mutagene Wirkung	Reproduktionstoxizität	Persistenz	Akkumulationsrisiko	Formulierung als Fraßgift	Wirtschaftlichkeit	Bekannter Mechanismus	Risiko Primärvergiftung	Risiko Sekundärvergiftung	Leidenspotential	Bedenklichkeit Metabolite	Anwendungsgebiete	Verwenderkategorie	Antidot	Gesamtbewertung (inklusive Fehler)
Acenocoumarol (CAS-Nr.: 152-72-7)	0	0	-1	0			1	1	-1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			0	1	1 (+4 -3)
Acetylsalicylsäure (CAS-Nr.: 50-78-2)		0	0	0	1	1	1	1	-1	1	1	1	1	1	-1	-1	-1	1		0	0	6 (+2 -1)
Apixaban (CAS-Nr.: 503612-47-3)	1	1	0	0		1	1	1	1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			0	1	7 (+3 -2)
Betrixaban (CAS-Nr.: 330942-05-7)	1	1	0	0		1	1	1	1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			0	1	7 (+3 -2)
Cilostazol (CAS-Nr.: 73963-72-1)	1	1	0	0		1	1	1	-1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			1	0	5 (+3 -2)
Clopidogrel (CAS-Nr.: 113665-84-2)	-1	-1	0	0	-1	1	1	1	1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			1	0	2 (+2 -1)
Clorindion (CAS-Nr.: 1146-99-2)	1	1	0	0			1	1	1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			0	1	6 (+4 -3)
Dabigatran (CAS-Nr.: 211914-51-1)	1	1	0	0		1	1	1	-1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			0	1	5 (+3 -2)

	Wirkung auf Ratten	Wirkung auf Mäuse	Physiologische Resistenz	Köderscheu/Akute	Aquatische Toxizität	Endokrine Wirkung	Karzinogene Wirkung	Mutagene Wirkung	Reproduktionstoxizität	Persistenz	Akkumulationsrisiko	Formulierung als Fraßgift	Wirtschaftlichkeit	Bekannter Mechanismus	Risiko Primärvergiftung	Risiko Sekundärvergiftung	Leidenspotential	Bedenklichkeit Metabolite	Anwendungsgebiete	Verwenderkategorie	Antidot	Gesamtbewertung (inklusive Fehler)
Dabigatranetexilat (CAS-Nr.: 211915-06-9)	1	1	0	0	1	1	1	1	1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			0	1	8 (+2 -1)
Dicoumarol (CAS-Nr.: 66-76-2)	1	1	0	0	-1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	-1	-1	-1			0	1	8 (+2 -1)
Diphenadion/Diphacinon (CAS-Nr.: 82-66-6)	1	1	0	0	1		1	1	1	1	-1	1	1	1	-1	-1	-1			0	1	7 (+3 -2)
Dipyrimadol (CAS-Nr.: 58-32-2)	-1	-1	0	0		1	1	1	-1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			1	0	1 (+3 -2)
Edoxaban (CAS-Nr.: 480449-70-5)	1	1	0	0		1	1	1	1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			0	1	7 (+3 -2)
Ethylbiscoumacetat (CAS-Nr.: 548-00-5)	0	0	0	0			1	1	1	1	1	1	1	1	-1	-1	-1			1	1	7 (+4 -3)
Fluindion (CAS-Nr.: 957-56-2)	1	1	0	0	-1			1	-1	-1	1	1	1	0	-1	-1	-1			0	1	1 (+4 -3)
Melagatran (CAS-Nr.: 159776-70-2)	1	1	0	0		1	1	1	1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			0	1	7 (+3 -2)
Phenindion	1	1	0	0			1	1	1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			0	1	6 (+4 -3)

	Wirkung auf Ratten	Wirkung auf Mäuse	Physiologische Resistenz	Köderscheu/Akute	Aquatische Toxizität	Endokrine Wirkung	Karzinogene Wirkung	Mutagene Wirkung	Reproduktionstoxizität	Persistenz	Akkumulationsrisiko	Formulierung als Fraßgift	Wirtschaftlichkeit	Bekannter Mechanismus	Risiko Primärvergiftung	Risiko Sekundärvergiftung	Leidenspotential	Bedenklichkeit Metabolite	Anwendungsgebiete	Verwenderkategorie	Antidot	Gesamtbewertung (inklusive Fehler)	
(CAS-Nr.: 83-12-5)																							
Phenprocoumon (CAS-Nr.: 435-97-2)	1	1	-1	0			1	1	-1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			0	1	3 (+4 -3)	
Prasugrel (CAS-Nr.: 150322-43-3)		-1	0	0	-1	1	1	1	1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			0	0	2 (+3 -2)	
Rivaroxaban (CAS-Nr.: 366789-02-8)	1	1	0	0	-1	1	1	1	-1	-1	0	1	1	1	-1	-1	-1			0	1	3 (+2 -1)	
Selexipag (CAS-Nr.: 475086-01-2)	1	1	0	0		1	1	1	-1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			0	0	4 (+3 -2)	
Ticagrelor (CAS-Nr.: 274693-27-5)	-1	-1	0	0	-1	1	1	1	1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			1	0	2 (+2 -1)	
Ticlopidin (CAS-Nr.: 55142-85-3)	1	1	0	0	-1	1	1	1	-1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			1	0	4 (+2 -1)	
Tiocloamarol (CAS-Nr.: 22619-35-8)		1	0	0	1			1	-1	-1	1	1	1	0	-1	-1	-1			0	1	2 (+5 -4)	
Triflusal (CAS-Nr.: 322-79-2)	1	1	0	0	-1	1	1	1	-1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			1	0	4 (+2 -1)	

	Wirkung auf Ratten	Wirkung auf Mäuse	Physiologische Resistenz	Köderschau/Akute	Aquatische Toxizität	Endokrine Wirkung	Karzinogene Wirkung	Mutagene Wirkung	Reproduktionstoxizität	Persistenz	Akkumulationsrisiko	Formulierung als Fraßgift	Wirtschaftlichkeit	Bekannter Mechanismus	Risiko Primärvergiftung	Risiko Sekundärvergiftung	Leidenspotential	Bedenklichkeit Metabolite	Anwendungsgebiete	Verwenderkategorie	Antidot	Gesamtbewertung (inklusive Fehler)
Vorapaxar (CAS-Nr.: 618385-01-6)	1	1	0	0	-1	1	1	1	1	-1	-1	1	1	1	-1	-1	-1			0	0	3 (+2 -1)
Ximelagatran (CAS-Nr.: 192939-46-1)	1	1	0	0		1	1	1	1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			0	1	7 (+3 -2)

Tabelle B3: Aufschlüsselung der Bewertung Antihämorrhagika.

	Wirkung auf Ratten	Wirkung auf Mäuse	Physiologische Resistenz	Köderscheu/Akute	Aquatische Toxizität	Endokrine Wirkung	Karzinogene Wirkung	Mutagene Wirkung	Reproduktionstoxizität	Persistenz	Akkumulationsrisiko	Formulierung als Fraßgift	Wirtschaftlichkeit	Bekannter Mechanismus	Risiko Primärvergiftung	Risiko Sekundärvergiftung	Leidenspotential	Bedenklichkeit Metabolite	Anwendungsgebiete	Verwenderkategorie	Antidot	Gesamtbewertung (inklusive Fehler)
4-(Aminomethyl)benzoesäure (CAS-Nr.: 56-91-7)	1	1	0	0		1	1	1	1	1	1	1	1	1	-1	-1	-1			1	0	9 (+3 -2)
Aminocaprinsäure (CAS-Nr.: 60-32-2)	1	1	0	0	1	1	1	1	-1	1	1	1	1	1	-1	-1	-1	1		1	0	9 (+1 -0)
Avatrombopag (CAS-Nr.: 570406-98-3)	1	1	0	0			1	1	1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			0	0	5 (+4 -3)
Camostat (CAS-Nr.: 59721-28-7)	1	1	0	0		1	1	1	1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			0	0	6 (+3 -2)
Carbazochrom (CAS-Nr.: 69-81-8)	1	1	0	0		1	1	1	1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			1	0	7 (+3 -2)
Desmopressin (CAS-Nr.: 16679-58-6)	1	1	0	0		1	1	1	1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			0	0	6 (+3 -2)
Eltrombopag (CAS-Nr.: 496775-61-2)	1	1	0	0	-1	1	1	1	1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			0	1	6 (+2 -1)
Etamsylat (CAS-Nr.: 2624-44-4)	1	1	0	0			1	1	-1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			1	0	4 (+4 -3)

	Wirkung auf Ratten	Wirkung auf Mäuse	Physiologische Resistenz	Köderschau/Akute	Aquatische Toxizität	Endokrine Wirkung	Karzinogene Wirkung	Mutagene Wirkung	Reproduktionstoxizität	Persistenz	Akkumulationsrisiko	Formulierung als Fraßgift	Wirtschaftlichkeit	Bekannter Mechanismus	Risiko Primärvergiftung	Risiko Sekundärvergiftung	Leidenspotential	Bedenklichkeit Metabolite	Anwendungsgebiete	Verwendekategorie	Antidot	Gesamtbewertung (inklusive Fehler)
Fostamatinib (CAS-Nr.: 901119-35-5)	1	1	0	0	-1	1	1	1	1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			0	0	5 (+2 -1)
Lusutrombopag (CAS-Nr.: 1110766-97-6)	1	1	0	0	-1		1	1	1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			0	0	4 (+3 -2)
Menadion (CAS-Nr.: 58-27-5)	0	0	0	0	-1	1	1	-1	-1	1	1	1	1	1	-1	-1	-1			1	1	3 (+2 -1)
Natriumcarbazochromsulfonat (CAS-Nr.: 51460-26-5)	1	1	0	0		1	1	1	1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			1	0	7 (+3 -2)
Toluidinblau (CAS-Nr.: 92-31-9)	1	1	0	0			1	1	1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			1	0	6 (+4 -3)
Tranexamsäure (CAS-Nr.: 701-54-2)	1	1	0	0		1	1	1	1	1	1	1	1	1	-1	-1	-1	1		1	0	10 (+2 -1)
Ulinastatin (CAS-Nr.: 80449-32-7)	1	1	0	0		1	1	1	1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			0	0	6 (+3 -2)

Tabelle B4: Aufschlüsselung der Bewertung der historischen Rodentizide.

	Wirkung auf Ratten	Wirkung auf Mäuse	Physiologische Resistenz	Köderscheu/Akute	Aquatische Toxizität	Endokrine Wirkung	Karzinogene Wirkung	Mutagene Wirkung	Reproduktionstoxizität	Persistenz	Akkumulationsrisiko	Formulierung als Fraßgift	Wirtschaftlichkeit	Bekannter Mechanismus	Risiko Primärvergiftung	Risiko Sekundärvergiftung	Leidenspotential	Bedenklichkeit Metabolite	Anwendungsgebiete	Verwenderkategorie	Antidot	Gesamtbewertung (inklusive Fehler)
2-Fluoracetamid (CAS-Nr.: 640-19-7)	1	1	0	-1	1	1		1	-1	1	1	1	1	1	-1	-1	-1	1		0	0	6 (+2 -1)
2-Fluoressigsäure (CAS-Nr.: 144-49-0)	1	1	0	-1	-1	1	1			1	1	1	1	1	-1	-1	-1	1		0	0	5 (+3 -2)
2-Naphthyl-1,3-indanedione (CAS-Nr.: 2156-11-8)	1	0	0	0	-1	1			-1	-1	1	1	0	1	-1	-1	-1			0	1	0 (+4 -3)
5-para-Chlorphenylsilatran (CAS-Nr.: 29025-67-0)	1	1	0	-1						1	1	1	0	1	-1	1	-1	1		0	0	5 (+6 -5)
Alphachlorhydrin (CAS-Nr.: 96-24-2)	1	1	0	0	1	1	-1	-1	-1	1	1	1	1	0	-1	-1	-1			0	0	2 (+2 -1)
Bariumcarbonat (CAS-Nr.: 513-77-9)	1	0	0	-1	1		1	1	1	1	1	1	1	1	-1	-1	-1	1		0	0	7 (+2 -1)
Bromethalin (CAS-Nr.: 63333-35-7)	1	1	0	0	-1	1				-1	-1	1	1	1	-1	-1	-1			0	0	0 (+5 -4)
Chlorpikrin (CAS-Nr.: 76-06-2)	1	1	0	-1	-1		1	-1		1	1	1	1	0	-1	-1	-1			0	0	1 (+4 -3)
Coumachlor (CAS-Nr.: 81-82-3)	0	1	-1	0	-1	1		1	-1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			0	1	1 (+3 -2)

	Wirkung auf Ratten	Wirkung auf Mäuse	Physiologische Resistenz	Köderscheu/Akute	Aquatische Toxizität	Endokrine Wirkung	Karzinogene Wirkung	Mutagene Wirkung	Reproduktionstoxizität	Persistenz	Akkumulationsrisiko	Formulierung als Fraßgift	Wirtschaftlichkeit	Bekannter Mechanismus	Risiko Primärvergiftung	Risiko Sekundärvergiftung	Leidenspotential	Bedenklichkeit Metabolite	Anwendungsgebiete	Verwendekategorie	Antidot	Gesamtbewertung (inklusive Fehler)
Coumafuryl (CAS-Nr.: 117-52-2)	1	1	-1	0	-1	1			-1	-1	1	1	1	1	-1	1	-1			0	1	3 (+4 -3)
Crimidin (CAS-Nr.: 535-89-7)	1	1	0	-1	1	1	1			-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			0	1	5 (+4 -3)
Diphacinon (CAS-Nr.: 82-66-6)	1	1	-1	0	1	1			-1	1	1	1	1	1	-1	-1	-1			0	1	5 (+4 -3)
Hydrofuramid (CAS-Nr.: 494-47-3)	0	0	0	0						-1		1	0	0	-1	1	-1			1	0	0 (+8 -7)
Natriumhexafluorosilikat (CAS-Nr.: 16893-85-9)	1	1	0	-1	1		1	1	1	1	1	1	1	1	-1	1	-1			0	0	9 (+3 -2)
Norbormid (CAS-Nr.: 991-42-4)	-1	1	0	-1		1				-1	1	1	1	1	1	1	-1			0	0	4 (+6 -5)
Pindon (CAS-Nr.: 83-26-1)		1	-1	0	1	1		1	-1	-1	-1	1	1	1	-1	-1	-1			0	1	1 (+4 -3)
Scillirosid (CAS-Nr.: 507-60-8)	1	1	0	-1	-1	1				-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			0	1	2 (+5 -4)
Secalonsäure D (CAS-Nr.: 35287-69-5)	1	1	0	0	1	1		1	-1	-1	1	1		0	-1	-1	-1			0	0	2 (+4 -2)
Strychnin	1	1	0	-1	-1	1	1	1	-1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			0	0	2 (+2 -1)

	Wirkung auf Ratten	Wirkung auf Mäuse	Physiologische Resistenz	Köderschau/Akute	Aquatische Toxizität	Endokrine Wirkung	Karzinogene Wirkung	Mutagene Wirkung	Reproduktionstoxizität	Persistenz	Akkumulationsrisiko	Formulierung als Fraßgift	Wirtschaftlichkeit	Bekannter Mechanismus	Risiko Primärvergiftung	Risiko Sekundärvergiftung	Leidenspotential	Bedenklichkeit Metabolite	Anwendungsgebiete	Verwenderkategorie	Antidot	Gesamtbewertung (inklusive Fehler)
(CAS-Nr.: 57-24-9)																						
Tetramethyldisulfotetramin (CAS-Nr.: 80-12-6)	1	-1	0	0		1				-1	1	1		1	-1	-1	-1			0	0	0 (+7 -5)
Weißer Phosphor (CAS-Nr.: 12185-10-3)	1	1	0	-1	-1		1	1	-1	1	1	1	1	1	-1	-1	-1			0	0	3 (+3 -2)

Tabelle B5: Aufschlüsselung der Bewertung pflanzlicher Leitsubstanzen.

	Wirkung auf Ratten	Wirkung auf Mäuse	Physiologische Resistenz	Köderscheu/Akute	Aquatische Toxizität	Endokrine Wirkung	Karzinogene Wirkung	Mutagene Wirkung	Reproduktionstoxizität	Persistenz	Akkumulationsrisiko	Formulierung als Fraßgift	Wirtschaftlichkeit	Bekannter Mechanismus	Risiko Primärvergiftung	Risiko Sekundärvergiftung	Leidenspotential	Bedenklichkeit Metabolite	Anwendungsgebiete	Verwenderkategorie	Antidot	Gesamtbewertung (inklusive Fehler)
11-Hydroxycanthin-6 on (CAS-Nr.: 75969-83-4)			0	0		1				-1	1	1		1	-1	-1	-1			0	0	0 (+9 -7)
Anisatin (CAS-Nr.: 5230-87-5)	1		0	-1	1	1	-1			-1	1	1		1	-1	-1	-1			0	0	0 (+6 -4)
Colchicin (CAS-Nr.: 64-86-8)	1	1	0	-1		1		-1	-1	-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			0	0	0 (+4 -3)
Isopteropodin (CAS-Nr.: 5171-37-9)	1		0	0		1	1			-1	1	1		0	-1	-1	-1			0	0	1 (+7 -5)
Jakobin (CAS-Nr.: 6870-67-3)	1	1	0	0		1	-1			-1	1	1		1	-1	-1	-1	0		0	0	1 (+5 -3)
Kavain (CAS-Nr.: 500-64-1)	0		0	0		1				-1	1	1	1	1	-1	-1	-1			0	0	1 (+7 -6)
Peruvosid (CAS-Nr.: 1182-87-2)			0	0		1	-1			-1	1	1		0	-1	-1	-1			0	0	-2 (+8 -6)
Taxin B (CAS-Nr.: 1361-51-9)		1	0	-1		1				-1	1	1		1	-1	-1	-1			0	0	0 (+8 -6)
Veratridin (CAS-Nr.: 71-62-5)	1	1	0	-1		1			-1	-1	1	1		1	-1	-1	-1			0	0	0 (+6 -4)

	Wirkung auf Ratten	Wirkung auf Mäuse	Physiologische Resistenz	Köderscheu/Akute	Aquatische Toxizität	Endokrine Wirkung	Karzinogene Wirkung	Mutagene Wirkung	Reproduktionstoxizität	Persistenz	Akkumulationsrisiko	Formulierung als Fraßgift	Wirtschaftlichkeit	Bekannter Mechanismus	Risiko Primärvergiftung	Risiko Sekundärvergiftung	Leidenspotential	Bedenklichkeit Metabolite	Anwendungsgebiete	Verwendekategorie	Antidot	Gesamtbewertung (inklusive Fehler)
ω-Fluorölsäure			0	0		1				1	1	1		1	-1	-1	-1			0	0	2 (+9 -7)

