

Antikoagulantien-Resistenz bei kommensalen Nagern

Pelz, H.-J.¹; Freise, J.²

¹Julius Kühn-Institut, Bundesforschungsinstitut für Kulturpflanzen, Institut für Pflanzenschutz in Gartenbau und Forst, Arbeitsgruppe Wirbeltierforschung, Toppheideweg 88, 48161 Münster

²Niedersächsisches Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit Fachbereich Schädlingsbekämpfung, Task-Force Veterinärwesen, Dezernat 32, Postfach 3949, 26029 Oldenburg

Zusammenfassung

Punktmutationen im Gen VKORC1 vermitteln Resistenz gegenüber Antikoagulantien und bilden damit die Voraussetzung für die Entwicklung rodentizidresistenter Wanderratten- und Hausmauspulationen. In verschiedenen geographischen Regionen sind an unterschiedlichen Positionen des Gens jeweils gebietsspezifische Mutationen mehrfach unabhängig entstanden. Während Hausmäuse auch mit Akutgift (Zinkphosphid) oder bei kleineren Vorkommen mit Fallen bekämpft werden können, sind Antikoagulantien derzeit die einzigen verfügbaren Mittel zur wirksamen Bekämpfung von Wanderratten. Die Mutation vermittelt Resistenz gegenüber Warfarin, wobei die Erfahrung zeigt, dass bei anhaltendem Selektionsdruck innerhalb kurzer Zeit nach dem ersten Auftreten von Warfarin-Resistenz auch Resistenzprobleme gegenüber anderen Wirkstoffen (Chlorphacinon, Coumatetralyl, Bromadiolon und teilweise Difenacoum) auftreten. Somit sind fünf der acht in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe der Antikoagulantien betroffen. Neu entwickelte molekulargenetische Resistenztests können nicht nur mit Gewebe, sondern auch mit Kotproben der Nager durchgeführt werden und erlauben eine vollständig nicht-invasive Probenahme. Sie bieten eine relativ einfache und zeitsparende Methodik für das Resistenzmonitoring bei Wanderratten und Hausmäusen. In Zusammenarbeit mit verschiedenen Institutionen und Privatpersonen wurde unter Anwendung dieser Methodik in den Jahren 2005 bis 2008 ein Wanderratten-Resistenzmonitoring mit Schwerpunkt Nordwestdeutschland durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass sich das nordwestdeutsche Resistenzgebiet mittlerweile auf rund 25.000 km² ausgedehnt hat und damit etwa 7 % der Fläche Deutschlands einnimmt. Sobald sich die Resistenzmutation etabliert hat, lassen sich Wanderrattenpopulationen mit den betroffenen Wirkstoffen nicht mehr in der gewohnt effizienten Weise bekämpfen. Es muss dann auf die hochpotenten Wirkstoffe Brodifacoum, Flocoumafen und Difethialon zurückgegriffen werden, bei deren Anwendung, gute Köderannahme vorausgesetzt, keine Bekämpfungsprobleme zu erwarten sind. Besonders in den Randbereichen des Resistenzgebietes müssen die betroffenen Anwender rechtzeitig informiert werden, um eine erfolgreiche Schädnerbekämpfung zu gewährleisten und die Ausbringung unwirksamer Rodentizide zu vermeiden. Außerhalb des Resistenzgebietes sollten die geringer toxischen und weniger persistenten Wirkstoffe der Antikoagulantien bevorzugt zur Anwendung kommen.

1. Einleitung

Die Bekämpfung kommensaler Nager wie Ratten (*Rattus spec.*) und Hausmäuse (*Mus musculus*) basiert derzeit fast ausschließlich auf der Anwendung nur einer Wirkstoffgruppe, der Blutgerinnungshemmer oder Antikoagulantien. Dies gilt sowohl für den Bereich des Vorratsschutzes im Pflanzenschutz als auch für den Biozidbereich. Während sich Hausmäuse auch mit Akutgiften bekämpfen lassen, erfordert die erfolgreiche Bekämpfung von Wanderrattenpopulationen (*Rattus norvegicus*) Wirkstoffe, die keine Köderscheu erzeugen. Antikoagulantien wirken mit einer Verzögerung von mehreren Tagen, manche Wirkstoffe müssen auch mehrfach aufgenommen werden, bevor sie wirksam werden. Dadurch sind sie zur Bekämpfung von Wanderratten besonders geeignet. Zudem sind Wanderratten gegenüber Antikoagulantien besonders empfindlich. Ein weiterer Vorteil dieser Wirkstoffgruppe ist die Verfügbarkeit eines Antidots (Vitamin K) zur Therapie von Vergiftungsfällen. Unter Tierschutzgesichtspunkten muss die relativ lange Zeitspanne bis zum Eintritt des Todes bei den Zieltieren allerdings negativ bewertet werden. Diese Einschätzung würde aber erst dann für die Zulassungspraxis bedeutsam, wenn Alternativen verfügbar wären. Da kommensale Nager nicht nur durch Fraß an Vorräten und Materialien, sondern auch durch die Übertragung von Krankheitserregern auf den Menschen sowie auf Haus- und Nutztiere schädlich werden (Meerburg et al. 2004), sind Antikoagulantien als Wirkstoffe in Bekämpfungsmitteln zurzeit unverzichtbar.

Bei den Wirkstoffen der Antikoagulantien unterscheidet man zwischen einer „ersten Generation“ von älteren, bereits in den 1950er Jahren eingeführten Wirkstoffen (Warfarin, Chlorphacinon, Coumatetralyl) und den aufgrund zunehmenden Resistenzauftritts entwickelten Wirkstoffen der „zweiten Generation“ (Tab. 1). Die beiden in den 1970er Jahren entwickelten Wirkstoffe Bromadiolon und Difenacoum waren bereits nach relativ kurzer Zeit ebenfalls von Resistenz betroffen, so dass in den 1980er und frühen 1990er Jahren drei weitere Wirkstoffe (Brodifacoum, Flocoumafen, Difethialon) entwickelt und in die Bekämpfungspraxis eingeführt wurden (Pelz 1990, Greaves 1994). Die bessere Wirksamkeit geht allerdings mit einer deutlich erhöhten Warmblütertoxizität (Tab. 1) und Bioakkumulation in der Nahrungskette einher, was dazu führt, dass die drei letztgenannten höchstpotenten Wirkstoffe heute als für die Umwelt besonders gefährliche Chemikalien (PBT=persistent, bioakkumulierend, toxisch) eingestuft werden.

Tab. 1 Übersicht über Wirkstoffe der Antikoagulantien und ihre Toxizität für Wanderratten (verschiedene Quellen, siehe Pelz 1990)

Wirkstoff	LD ₅₀ mg/kg akut oral	LD ₅₀ mg/kg x Tage (mehrfach akut oral)
<u>1. Generation</u>		
Warfarin	10-20	1,00-2,00 x 4-5
Chlorphacinon	20,5	
Coumatetralyl	15-30	0,30 x 5
<u>2. Generation</u>		
Bromadiolon	1,3	0,06-0,14 x 5
Difenacoum	1,8-3,5	0,16 x 5
Brodifacoum	0,2-0,37	0,04-0,14 x 5
Flocoumafen	0,2-0,56	
Difethialon	0,4-0,62	

2. Resistenzsituation bei Wanderratten

2.1 Resistenzsituation in Europa und weltweit

Antikoagulantien sind Vitamin K-Antagonisten. Mit der Identifikation des für das Enzym Vitamin K-Epoxid-Reduktase (VKOR) kodierenden Gens VKORC1 (Rost et al. 2004) wurde auch das Basisgen der Antikoagulantienresistenz gefunden. Sie wird durch Punktmutationen vermittelt, die an unterschiedlichen Positionen in diesem Gen auftreten können. Damit wurde es möglich, resistente Individuen durch Sequenzierung des Gens VKORC1 aus Gewebeproben zu identifizieren. Da mit dem Kot von Ratten und Mäusen meist auch einige Darmzellen abgegeben werden, können auch Kotproben für die Analyse auf VKORC1-Mutationen verwendet werden. Dadurch wurde die Resistenzbestimmung, die bis dahin die Untersuchung an lebenden Tieren mit Hilfe von Fütterungs- oder Blutgerinnungstests erforderte, wesentlich vereinfacht.

Untersuchungen an Gewebeproben von Zuchtstämmen und Wildfängen aus den verschiedenen bekannten Resistenzgebieten in Europa und den USA zeigten, dass jeweils spezifische Punktmutationen charakteristisch für die einzelnen Resistenzgebiete sind (Tab. 2). Die Mutationen müssen demnach mehrfach unabhängig voneinander entstanden sein. In bestimmten Gebieten von Dänemark, Deutschland, den Niederlanden und in Ungarn ist dies eine Mutation die zur Substitution von Tyrosin durch Cystein an Position 139 des Zielproteins führt (Tyr139Cys), während in weiten Teilen Belgiens und Frankreichs Resistenz bei Wanderratten durch die Mutation Tyr139Phe vermittelt wird. Diese Mutation wurde auch in Proben aus Korea gefunden. Das Resistenzaufreten in Schottland, das 1958 als erstes Resistenzaufreten gegenüber Antikoagulantien bei Wirbeltieren festgestellt wurde, wird durch die Mutation Leu128Gln vermittelt. Im Resistenzgebiet von Wales („Welsh-type resistance“) ist es die Mutation Tyr139Ser, in Berkshire und Hampshire die Mutation Leu120Gln.

In dem seinerzeit in den USA festgestellten Resistenzgebiet um Chicago wird die Resistenz durch die Mutation Arg35Pro vermittelt. Bei genaueren landesweiten Untersuchungen ist absehbar, dass die Entdeckung weiterer Mutationen ein differenzierteres Bild ergeben wird. So haben neuere Analysen ergeben, dass die Mutation Tyr139Cys auch in verschiedenen Teilen Englands (in Yorkshire, Lincolnshire, Norfolk und Gloucestershire) verbreitet ist. Vereinzelt wurde in Belgien und Frankreich auch die Mutation Leu120Gln gefunden sowie in Frankreich Leu128Gln und Arg35Pro. In Proben aus der englischen Grafschaft Nottinghamshire wurde Arg33Pro als resistenzvermittelnde Mutation festgestellt. Neben den genannten Mutationen, deren resistenzvermittelnde Auswirkungen aus Labor- und zum Teil Feldversuchen bekannt sind, ist eine Reihe weiterer Mutationen in VKORC1 gefunden worden, die in ihren Auswirkungen bisher unbekannt sind (Rost et al. 2009). Nicht untersucht ist bisher auch, wie sich unterschiedliche resistenzvermittelnde Mutationen auswirken, wenn sie in einem Individuum nebeneinander auftreten. In England wurde bereits eine Wanderratte gefunden, die zwei Mutationen, Tyr139Cys und Leu128Gln in VKORC1 aufwies.

Tab. 2 Übersicht über das Auftreten der im Gen VKORC1 gefundenen nachweislich resistenzvermittelnden Mutationen bei Wanderratten (nach Pelz et al. 2005, Lasseur and Pelz 2006, Baert et al. 2007, Rost et al. 2009)

Geografische Gebiete	Codon-Position	Wildtyp	Mutante
Nottinghamshire (UK)	33	Arginin	Prolin
Eure-et-Loire (Frankreich), Illinois (USA)	35	Arginin	Prolin
Berkshire / Hampshire (UK), Deux-Sèvres (Frankreich), Flandern (Belgien)	120	Leucin	Glutamin
Schottland / Lancashire / Yorkshire (UK), Haute Vienne / Rhône (Frankreich)	128	Leucin	Glutamin
Dänemark, Nordwestdeutschland, Niederlande, Maglód / Békés (Ungarn), Gloucestershire / Lincolnshire / Norfolk / Yorkshire (UK)	139	Tyrosin	Cystein
Frankreich, Flandern (Belgien), Korea	139	Tyrosin	Phenylalanin
Shropshire (UK, „Welsh type“)	139	Tyrosin	Serin

2.2 Resistenzsituation in Deutschland

Im Nordwesten Deutschlands ist in den 1990er Jahren ein Resistenzgebiet bekannt geworden, das damals auf ca. 8000 km² geschätzt wurde (Pelz et al. 1995a), dessen Ausdehnung nach Osten aber zunächst nicht ausreichend abgesichert werden konnte (Pelz 2001). Wegen des großen Untersuchungsaufwandes (Lebendfang und Laboruntersuchung der Ratten) war der Radius der Probenahme auf ca. 60 km um den Institutsstandort (Münster/Westfalen) beschränkt. In Kooperation mit Partnerinstitutionen waren nur in Einzelfällen Untersuchungen von Ratten aus weiterer Entfernung möglich. Mit der Entdeckung des Basisgens der Resistenz und den damit verbundenen neuen Analysemöglichkeiten konnte die Probenahme erheblich ausgeweitet werden. In Kooperation mit dem Niedersächsischen Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (LAVES), dem Deutschen Schädlingsbekämpferverband (DSV) sowie mit Unterstützung einzelner Schädlingsbekämpfer und Privatpersonen wurden in den Jahren 2005 bis 2008 Gewebe- und Kotproben aus ganz Deutschland auf die resistenzvermittelnde Mutation Y139C untersucht. Die Proben stammten aus 80 Kommunen (Niedersachsen: 40, Nordrhein-Westfalen: 27, andere Bundesländern: 10). Insgesamt wurden rund 500 Kotbällchen und 38 Gewebepollen untersucht. 64 % der Kotproben und 95 % der Gewebepollen waren auswertbar. Als besonders effizient erwiesen sich zusätzliche eigene Probenahmen bei denen jeweils an einem Tag bis zu sechs landwirtschaftliche Betriebe aufgesucht wurden, die auf einem Transekt im Abstand von 10 bis 20 km zueinander lagen. Geeignete landwirtschaftliche Betriebe mit Rattenbefall konnten bereits im Vorfeld durch Unterstützung der Landwirtschaftskammern Nordrhein-Westfalen bzw. Niedersachsen ausfindig gemacht werden. Auf diese Weise wurde die resistenzvermittelnde Mutation im Jahre 2006 auf einer Strecke von 70 km zwischen dem Kreis Warendorf und der niedersächsischen Landesgrenze nachgewiesen. Die Probenahme auf einer Strecke von 100 km südlich der Stadt Hamburg bis 40 km

nördlich von Peine im Jahre 2008 erbrachte dagegen keinen Resistenznachweis. Insgesamt lassen die Ergebnisse (Abb. 1) darauf schließen, dass Resistenz bei Wanderratten in einem zusammenhängenden Verbreitungsgebiet in Nordwestdeutschland auftritt, das im Westen bis in die Niederlande hinein reicht. Im Osten markieren Nachweise in Hannover (52° 22' N, 9° 44' O) und Peine (52° 19' N, 10° 14' O) den Randbereich des Resistenzgebietes, im Norden Molbergen (52° 52' N, 7° 56' O) und Schweringen (52° 44' N, 9° 11' O) und im Süden Herne (51° 33' N, 7° 13' O) und Einbeck (51° 49' N, 9° 52' O). Proben aus Dortmund, Gelsenkirchen, Bochum, Essen und Gladbeck waren bisher negativ. Auch alle anderen (insgesamt 38) Proben von Orten außerhalb des beschriebenen Gebietes waren negativ, mit Ausnahme zweier Proben aus Wesseling, südlich von Köln. Dabei scheint es sich um ein isoliertes Resistenzvorkommen zu handeln, das noch weiterer Untersuchung bedarf. Dass das Resistenzgebiet in den Niederlanden seine Fortsetzung findet, konnte schon bisher aus den Untersuchungsergebnissen im Grenzgebiet auf deutscher Seite geschlossen werden. Im September 2008 gelang es uns erstmals, Gewebeprobe von Wanderratten aus den Niederlanden zu erhalten. Dabei wurde die Mutation Tyr139Cys erwartungsgemäß im grenznahen Gebiet auf niederländischer Seite in Proben aus den Orten Deurningen, Oldenzaal und Losser nachgewiesen und auch in einer von zwei Proben von einer Mülldeponie in Amersfoort. Der schnelle Resistenznachweis in wenigen untersuchten Proben lässt darauf schließen, dass die Resistenz in den Niederlanden bereits weit verbreitet ist. Im Süden der Niederlande muss zudem mit dem Auftreten der Mutation Tyr139Phe gerechnet werden, die in Belgien verbreitet ist. Mit besonderer Aufmerksamkeit sollte beobachtet werden, wie sich gegebenenfalls das Zusammentreffen der beiden Mutationen Tyr139Phe und Tyr139Cys in der Bekämpfungspraxis auswirkt. Da die Mutation Tyr139Phe in Frankreich auch im Raum Straßburg gefunden wurde, muss auch auf deutschem Gebiet in Baden-Württemberg mit dem Auftreten dieser resistenzvermittelnden Mutation gerechnet werden. Unsere Stichproben aus der Umgebung der Orte Kehl und Rheinau wiesen jedoch keine Mutationen an Position 139 auf.

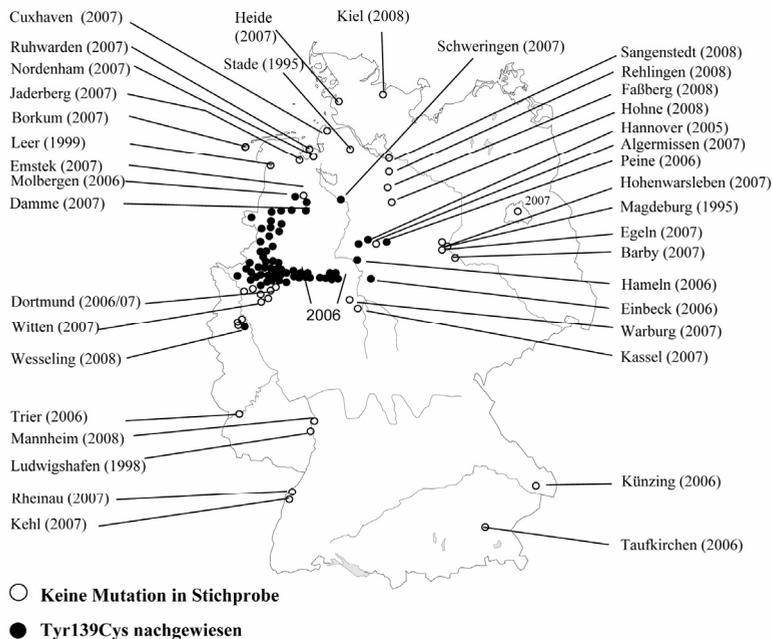


Abb. 1 Ergebnisse der Resistenzuntersuchungen in Deutschland 2005 bis 2008

3. Resistenz bei Hausmäusen

Auch bei Hausmäusen wird Antikoagulantienresistenz durch eine Punktmutation im Gen VKORC1 vermittelt (Rost et al. 2004). Die Verbreitung der Resistenz und ihre Auswirkungen auf die Bekämpfungspraxis sind jedoch noch kaum untersucht. Bekannt hinsichtlich ihrer resistenzvermittelnden Auswirkungen sind die Mutationen Tyr139Cys und Leu128Ser, von denen resistente Zuchtstämme in Großbritannien an der Universität Reading bzw. am Central Science Laboratory in York gehalten werden bzw. wurden. Diese beiden Mutationen fanden sich 2007/2008 ebenfalls in Gewebeproben von Hausmäusen aus dem Raum Köln/Bonn und aus dem Kreis Kleve. In einer Gewebeprobe von den Azoren wurde die Mutation Tyr139Cys ebenfalls nachgewiesen. In Proben aus Berlin sowie aus den Kreisen Verden, Warendorf, Kleve und Dortmund fanden sich insgesamt 8 andere, bisher nicht näher untersuchte Mutationen im Gen VKORC1 (Rost et al. 2008). Aus dem Verlauf der Bekämpfung einer Dortmunder Hausmauspopulation mit Bromadiolon ergaben sich Anhaltspunkte für das Vorliegen von Resistenz gegenüber diesem Wirkstoff (Kruczewski 2007). Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass die untersuchten Populationen im Kreis Warendorf und 60 km entfernt in Dortmund vier identische Mutationen in VKORC1 aufwiesen. Aus der Literatur ist bekannt, dass Hausmäuse, die generell weniger empfindlich gegenüber Antikoagulantien sind als Wanderratten, auch Resistenz gegen den hochpotenten Wirkstoff Brodifacoum entwickeln können (Myllymäki 1995). Eine genauere Untersuchung der Resistenzsituation bei Hausmäusen in Deutschland erscheint daher dringend geboten.

4. Praktische Auswirkungen der Antikoagulantienresistenz

Nach Greaves (1994) ist Rodentizidresistenz eine dominante Erbeigenschaft, die Nager dazu befähigt, die Aufnahme einer Dosis eines Rodentizids zu überleben, die für normal-empfindliche Artgenossen letal ist, wodurch die Effizienz praxisüblicher Nagetierbekämpfungsmaßnahmen erheblich beeinträchtigt wird. Im Laborversuch können resistente Tiere ein Mehrfaches der für normal empfindliche Individuen letalen Wirkstoffmenge überleben. Bei einem Fütterungsversuch mit resistenten Wanderratten aus dem Münsterland und dem südlichen Emsland überlebten mehr als 95 % der Versuchstiere einen sechstägigen Fütterungsversuch mit einem praxisüblichen Warfarin- oder Chlorphacinonköder. Mit den Wirkstoffen Bromadiolon und Coumatetralyl betrug die Überlebensrate 60 % bzw. 49 %. Drei von 11 Wanderratten überlebten einen dreitägigen Fütterungsversuch mit Difenacoum (Tab. 3, Pelz et al. 1995b). Normal empfindliche Wanderratten nehmen dagegen innerhalb von 2 bis 4 Tagen eine tödliche Dosis auf.

Tab. 3 Fütterungsversuche (no choice) mit Antikoagulantien an resistenten Wanderratten (Mutation Tyr139Cys) aus dem Münsterland und dem südlichen Emsland (Pelz et al. 1995)

Wirkstoff (Konz.)	Versuchstiere (n)	Versuchsdauer (Tage)	Überlebensrate (%)	Mittlere aufgenommene Wirkstoffmenge (mg/kg) der überlebenden Wanderratten
Warfarin (0,0378 %)	87	6	96,6	184,6
Coumatetralyl (0,0375 %)	41	6	48,8	172,7
Chlorphacinon (0,005 %)	17	6	94,1	25,9
Bromadiolon (0,005 %)	40	6	60,0	21,7
Difenacoum (0,005 %)	11	3	27,3	7,6
Flocoumafen (0,005 %)	9	1	0	-

Im Feldversuch (Abb. 2) wird Resistenz dadurch erkennbar, dass bei guter Köderannahme der Köderverzehr im Bekämpfungsverlauf nach einigen Tagen auf einem bestimmten Niveau stagniert. Im Vergleich zwischen Vor- und Nachköderung (mit unbegifteten Haferflocken) zeigt sich dann, dass die Population zwar reduziert werden konnte, der Bekämpfungserfolg aber nicht ausreichend war (im Beispiel der Abb. 2 wurde nach dreiwöchiger Bekämpfungsphase lediglich eine Befallsreduktion um 54 % erreicht). Neben einer guten Köderannahme muss im Feldversuch sichergestellt sein, dass der beschriebene Effekt nicht durch Neuzuwanderung von außerhalb des Bekämpfungsbereiches vorgetäuscht wird.

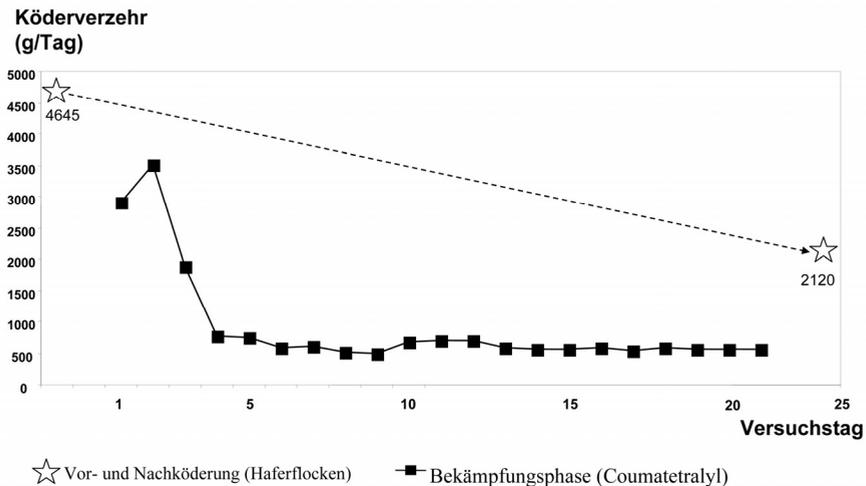


Abb. 2 Auswirkung von Resistenz auf das Ergebnis der Wanderrattenbekämpfung auf einem landwirtschaftlichen Betrieb. Ab dem vierten Tag stagniert der Köderverzehr bei 500 Gramm pro Nacht. 46% der Ausgangspopulation überleben die dreiwöchige Bekämpfungsphase

5. Resistenzmanagement

In Deutschland sind resistente Wanderrattenpopulationen nach derzeitiger Schätzung über ein Gebiet von rund 25.000 km² verbreitet. Dies entspricht 7 % der Fläche Deutschlands. Innerhalb dieses Gebietes ist es wichtig, dass die Anwender von Rattenbekämpfungsmitteln (professionelle Schädlingsbekämpfer, Landwirte) aber auch die Mitarbeiter der Gesundheits- und Ordnungsämter in den Kommunen, Veterinäre und Privatanwender möglichst umfassend über die Resistenzsituation informiert und bei der sachgerechten Auswahl geeigneter Wirkstoffe unterstützt werden. Da es erfahrungsgemäß vor allem an den Rändern des Bekämpfungsgebietes im Zuge der natürlichen Ausbreitung der resistenten Population zu massiven Bekämpfungsproblemen kommt, sollte die Resistenzausbreitung durch ein Resistenzmonitoring in diesen Bereichen überwacht werden, um die betroffenen Anwender rechtzeitig auf die neue Situation vorbereiten zu können. Dadurch kann der Ausbringung unwirksamer Bekämpfungsmittel vorgebeugt und die unkontrollierte Vermehrung der Nager verhindert werden.

Durch die Mutation Tyr139Cys wird zunächst Resistenz gegenüber den Wirkstoffen Warfarin und Chlorphacinon vermittelt. Die Erfahrung im nordwestdeutschen Resistenzgebiet zeigt jedoch, dass bei anhaltendem Bekämpfungsdruck innerhalb von relativ kurzer Zeit auch die Wirkstoffe Bromadiolon und Coumatetralyl sowie teilweise Difenacoum von Resistenz betroffen sein können, letzterer Wirkstoff vor allem dann, wenn die Köder gleichzeitig schlecht angenommen werden. Die Anwender im Bereich des Resistenzgebietes müssen also darauf vorbereitet sein, dass für eine wirksame Wanderrattenbekämpfung die Anwendung der hochpotenten Wirkstoffe Brodifacoum, Flocoumafen oder Difethialon notwendig sein kann.

Außerhalb des Resistenzgebietes ist es jedoch aus ökotoxikologischen Gründen wünschenswert, dass dort zur Rattenbekämpfung die weniger giftigen Wirkstoffe der Antikoagulantien bevorzugt angewendet werden. Studien in Großbritannien haben z. B. gezeigt, dass sich der Wirkstoff Brodifacoum bereits in mehr als 30 % der dort tot aufgefundenen Schleiereulen nachweisen lässt (Newton et al. 1997). Das bedeutet zwar nicht, dass die Tiere durch diesen Wirkstoff zu Tode gekommen sind, ist jedoch ein Indiz für den Grad der Umweltbelastung mit diesen persistenten Stoffen. Bei der Anwendung der weniger potenten Antikoagulantien muss zur Vorbeugung der Resistenzentstehung besonders auf sachgerechtes Vorgehen bei der Bekämpfung geachtet werden, das heißt Einrichtung einer ausreichenden Zahl von Köderstellen, Auslegen attraktiver Köder, die gut angenommen werden und Nachlegen von frischem Ködermaterial so lange, bis kein Köder mehr aufgenommen wird.

Danksagung

Zahlreiche Personen haben uns durch die Einsendung von Probenmaterial einen Überblick über das Resistenzvorkommen in Deutschland und den angrenzenden Gebieten verschafft. Stellvertretend genannt seien hier Richard Kruczewski (Fa. BioTec-Klute), Jürgen Althoff (Rentokill Initial GmbH), Sigrid Bänsch (Bänsch Schädlingsbekämpfung GmbH), Kai Göhmann (Schädlingsbekämpfung), Dr. Michael Todt (Hentschke-Sawatzki GmbH) und Jeroen Kortschot (VARA Television NL). Die zeitsparende eigene Probenahme war nur möglich durch die freundliche Vermittlung geeigneter Betriebe durch die Mitarbeiter der Landwirtschaftskammern Nordrhein-Westfalen und Niedersachsen. Bei allen Beteiligten bedanken wir uns herzlich. Besonderer Dank gilt Dagmar Funck für die Assistenz bei der Probenahme und die sorgfältige Durchführung der Laboranalysen sowie Simone Rost (Institut für Humangenetik der Universität Würzburg) für die Sequenzierung der Hausmaus-VKORC1. Dem Niedersächsischen Landesamt für Verbraucherschutz und dem Deutschen Schädlingsbekämpferverband danken wir für die finanzielle Unterstützung der Untersuchungen.

Literatur

- Baert, K., Stuyck, J., Lens, B. (2007): Distribution of anticoagulant-resistance in brown rat (*Rattus norvegicus*) in Flanders, Belgium (2003-2006). In: Allan, J., Baker, P., Buckle, A., Feare, C., Macdonald, D., Prescott, C., Smith, R., Sotherton, N. (eds): 6th European Vertebrate Pest Management Conference, University of Reading, 11th-15th September 2007, Scientific Programme and Book of Abstracts, 23.
- Greaves, J.H. (1994). Resistance to anticoagulant rodenticides. In Rodent pests and their control (eds. Buckle, A.P. and Smith, R.H.), CAB International, Wallingford, 197-217.
- Kruczewski, R. (2007): Resistenzen gegen Antikoagulantien bei Hausmäusen und Wanderratten. Der praktische Schädlingsbekämpfer 59, 9-11.
- Lasseur, R., Pelz, H.-J. (2006): Spread of resistance to anticoagulant rodenticides in *Rattus norvegicus* in France and in Germany. In: 3rd International Conference of Biology and Management, Hanoi, Vietnam, 28th August – 1st September, 80.
- Meerburg, B.G., Bonde, M., Brom, F.W.A., Endepols, S., Jensen, A.N., Leirs, H., Lodal, J., Singleton, G.R., Pelz, H.-J., Rodenburg, T.B., Kijlstra, A. (2004): Towards sustainable management of rodents in organic animal husbandry. Netherlands Journal of Agricultural Science 52, 195-205.
- Myllymäki, A. (1995): Anticoagulant resistance in Europe: Appraisal of the data from the 1992 EPPO questionnaire. Pesticide Science 43, 69-72.
- Newton, I., Wyllie, I., Dale, L. (1997): Mortality causes in British Barn Owls (*Tyto alba*), based on 1,101 carcasses examined during 1963-1996. USDA Forest Service General Technical Report NC-190 Biology and Conservation of Owls of the Northern Hemisphere Second International Symposium February 5-9, 1997 Winnipeg, Manitoba, Canada.
- Pelz, H.-J. (1990): Resistenzprobleme bei der Bekämpfung von Ratten und Hausmäusen mit Antikoagulantien. Gesunde Pflanzen 42, 435-439.
- Pelz, H.-J. (2001): Extensive distribution and high frequency of resistance to anticoagulant rodenticides in rat populations from north-western Germany. In: Pelz, H.-J., Cowan, D. P. and Feare, C. J. (eds.): Advances in Vertebrate Pest Management II. Fürth: Filander Verlag, 161-170.
- Pelz, H.-J., Hänisch, D., Lauenstein, G. (1995a): Resistance to anticoagulant rodenticides in Germany and future strategies to control *Rattus norvegicus*. Pesticide Science 43, 61-67.
- Pelz, H.-J., Hänisch, D., Lauenstein, G. (1995b): Wanderrattenresistenz in Nordwestdeutschland. Der praktische Schädlingsbekämpfer 47 19-24.

- Pelz, H.-J., Rost, S., Hünlerberg, M., Fregin, A., Heiberg, A.-C., Baert, K., MacNicoll, A. D., Prescott, C. V., Walker, A.-S., Oldenburg, J., Müller, C. R. (2005): The genetic basis of resistance to anticoagulants in rodents. *Genetics* 170, 1839–1847.
- Rost, S., Fregin, A., Ivaskevicius, V., Conzelmann, E., Hörtnagel, K., Pelz, H.-J., Lappegard, K., Selfried, E., Scharrer, I., Tuddenham, E.G.D., Müller, C.R., Strom, T.M., Oldenburg, J. (2004): Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 427, 537-541.
- Rost, S., Pelz, H.-J., Menzel S., MacNicoll, A.D., León, V., Song K.-J., Jäkel, T., Oldenburg, J., Müller, C.R. (2009): Novel mutations in the VKORC1 gene of rats and mice - A response to 50 years of selection pressure? *BMC Genetics*, 10:4 (6 February 2009).