

SELECTIEF ZOEKEN NAAR SELECTIEVE PESTICIDEN

REDE

uitgesproken bij
de aanvaarding van het ambt van
buitengewoon hoogleraar in de
leer van de werkingsmechanismen
van insekticiden en
buitengewoon lector in de fytofarmacie
aan de Landbouwhogeschool te Wageningen
op 11 november 1976

door

DR. F.J. OPPENOORTH

en

DR. A.F.H. BESEMER

Dr. F.J. OPPENOORTH

Geachte toehoorders,

Voor ik begin aan mijn eigenlijke onderwerp wil ik trachten in enkele woorden een verklaring te geven voor het feit dat deze rede nu pas, ruim vier jaar na mijn benoeming, plaatsvindt. Ik wil mij er niet afmaken met het grapje, dat ik slechts voor twintig percent van mijn tijd benoemd ben, en dat deze rede dus nog binnen een jaar diensttijd valt.

De werkelijke reden is, dat ik mijn twijfels had over het nut van een dergelijke rede. Enerzijds is in het algemeen een gehoor aanwezig dat deels bestaat uit vakspecialisten, deels uit buitenstaanders, en het is vrijwel onvermijdelijk dat een van beide groepen te kort komt. Anderzijds is er sprake van een plechtigheid waarvan vooral studenten zich afvragen of hij nog van deze tijd is, en of hij niet beter in spijkerbroek dan in toga gehouden kan worden. Als vergelijkend fysioloog moet ik hierbij opmerken dat ik er mij van bewust ben dat er belangrijker metamorfosen zijn in het dierenrijk dan de onvolkomen gedaanteverwisseling die het aantrekken van een toga representeert. Ik zie deze oratie dan ook niet zo select als de titel zou kunnen suggereren.

Dat ik niettemin hier voor u sta is vanwege het feit dat een oratie een van de weinige algemene contacten binnen een universiteit vormt, die bij kan dragen tot een betere samenwerking tussen verschillende takken van een sterk opgedeelde wetenschap. Bovendien biedt het combineren van

mijn oratie met die van mijn collega Besemer de mogelijkheid te laten zien hoe twee facetten van de fytofarmacie een hechte verbinding vormen aan de Landbouwhogeschool. Dit is enerzijds biologisch-biochemisch onderzoek dat een basis moet vormen voor een beter begrip van de werking van insecticiden, en anderzijds organisatorische en legislatieve activiteit in nationaal en internationaal verband, gericht op een verbeterd gebruik van insecticiden.

Een bioloog heeft zich wel te rechtvaardigen als hij zich bezighoudt met insecticiden, één van de middelen waardoor een grotere getsuitbreiding en invloed van de mens op aarde mogelijk wordt gemaakt ten koste van andere organismen. Immers, het is bij uitstek de bioloog die moet inzien dat de mens het enige organisme is dat de voortgang en ontwikkeling van het leven bedreigt en dat dus in de meest strikte zin als schadelijk valt aan te merken. Alleen de humanitaire overweging dat getsregulatie van de eigen soort op andere wijze verkregen moet en kan worden dan door het heersen van ziekte en gebrek maakt het aanvaardbaar mee te werken aan middelen die menselijke invloed op het leven op aarde kunnen vergroten. Hierbij moet wel uitgegaan worden van een op het ogenblik nauwelijks gerechtvaardigd optimisme, dat de mens tijdig zijn ontwrichtende werking zal weten te beperken. Er is echter geen keus. Bovendien kunnen beide genoemde kanten van de fytofarmacie, het onderzoek over de werking van middelen en de organisatie van hun gebruik, niet alleen bijdragen tot een

grotere invloed van de mens op zijn omgeving, maar ook tot een beperking van ongewenste en onnodige beïnvloeding.

Ik wil nu eerst twee voorbeelden geven van het gebruik van insecticiden, om enkele problemen die er aan vast zitten naar voren te brengen. Deze zijn vrij willekeurig gekozen en zouden gemakkelijk door andere vervangen kunnen worden.

Het eerste voorbeeld is ontleend aan werk van mijn collega Koeman en medewerkers in Nigeria¹. Na een zeer selectieve en succesvolle bestrijding van de tsetsevlieg, nl. door middel van DDT op zijn rustplaatsen, werd voor bepaalde streken met een zeer dichte vegetatie overgegaan op gebruik van dieldrin. Dit werd vrij selectief gespoten op de randen van de vegetatie van het moeras en het aangrenzende bos, evenals op stroken vegetatie tot in het centrum van het moeras. Deze eenmalige behandeling had, niet onverwacht, grote gevolgen. In de eerste plaats werden in het jaar volgend op de behandeling geen tsetsevliegen meer waargenomen, wat het vestigen van mensen en hun vee in deze streek mogelijk maakte. Bovendien verdwenen bepaalde vogelsoorten geheel, terwijl andere in groten getale de dood vonden, maar hun aantallen zich later herstelden.

Het tweede voorbeeld betreft het gebruik van insecticiden in Midden-Amerika. Malaria-bestrijding is in dit gebied van zeer groot belang. Hiervoor werd tot 1969-1970 gebruik gemaakt van DDT ter bestrijding van de malaria-vector, de

muggesoort *Anopheles albimanus*. Doordat de mug DDT-resistentie ontwikkelde lukte het niet malaria geheel uit te bannen, wat oorspronkelijk het doel was van een kostbare campagne. Men moest overgaan op het gebruik van twee andere insecticiden, propoxur en fenitrothion, die uit 1400 kandidaat-stoffen door WHO en samenwerkende instanties werden uitverkoren. In hetzelfde gebied in Midden-Amerika bevinden zich uitgebreide katoenvelden en andere landbouwgronden, waar reeds vanaf 1960 insecticiden, die verwant zijn aan de bovengenoemde, op grote schaal werden gebruikt. Reeds in 1970 werd duidelijk dat resistentie tegen bovengenoemde stoffen in *Anopheles* aanwezig was. In het laboratorium werden in het veld verzamelde muggen geselecteerd en werd resistentie verkregen van 100x tegen propoxur en 10x tegen fenitrothion². Dit is een graad van resistentie die deze middelen voor de bestrijding uitschakelt. Het is erg waarschijnlijk dat de resistentie zo snel optrad doordat de insecticiden die in de katoenteelt gebruikt werden reeds jaren in het water aanwezig waren waarin de muggelarven zich ontwikkelden en hier selecteerden op meer resistente individuen. Zo werd geheel ongewild een zeer ernstig probleem geschapen: resistentie in een malaria-vector tegen enkele zeer waardevolle en met zorg uitgekozen middelen.

Beide voorbeelden hebben één ding gemeen: door een insecticide werden soorten gedood, waartegen het middel niet bedoeld was. Dit had beter niet kunnen gebeuren: de waardevolle insektenetende vogels zouden niet gedood zijn en de

muggen zouden niet resistent geworden zijn als een selectief middel gebruikt had kunnen worden, dat alleen werkte tegen de plaag-insekten.

We moeten hier op het begrip selectiviteit nader ingaan. We spreken van selectiviteit als een insekticide voor de ene soort of groep van soorten veel vergiftiger is dan voor een andere soort of groep van soorten. Hierbij kan sprake zijn van grote groepen, b.v. geleedpotige dieren tegenover gewervelde dieren, of van nauw verwante soorten, b.v. giftigheid voor de muis maar niet voor de rat. Ook kan een bepaald gedrag van de dieren in het geding zijn, b.v. een middel kan giftig zijn voor dieren die behandelde bladeren van een plant opeten (rupsen b.v.) maar niet voor dieren die er sap uit zuigen (b.v. bladluizen).

Het lijkt voor de hand te liggen zo selectief mogelijke vergiften te gebruiken: alleen op de te bestrijden soort of groep van soorten werkzaam. Hoewel dit in de meest strikte zin dikwijls geen haalbare kaart zal zijn, zijn er wel selectieve middelen in gebruik en in gebruik geweest. Een voorbeeld is dicofol dat door tot nu toe onbekende oorzaken giftig is voor verschillende soorten mijten, terwijl het insekten ongemoeid laat. Dit middel is reeds jaren in gebruik. Andere selectieve middelen is echter een korter leven beschoren geweest: isolan als bladluizenmiddel, butacarb voor de schapenbromvlieg in Australië. Er zijn waarschijnlijk bij het screenen van middelen nog vele andere ontdekt, maar om economische

redenen niet verder ontwikkeld. Besemer zal hier verder op ingaan.

Veel gemakkelijker te verwezenlijken dan een zeer nauw werkingsspectrum is de selectiviteit tussen grote groepen van organismen zoals insekten tegenover gewervelde dieren. Er is momenteel een aanzienlijk aantal insekticiden beschikbaar van dit type. Uit een overzicht gegeven door Hollingworth³ blijkt echter dat er in de periode van 1957 tot 1971 nauwelijks verandering is gekomen in het percentage insekticiden dat als gevaarlijk, betrekkelijk ongevaarlijk of zeer veilig kan worden aangemerkt.

Er is een technische ontwikkeling gaande die naar verwacht mag worden geleidelijk een verbetering van de situatie zal geven. Deze betreft drie vormen van selectiviteit:

1. selectiviteit die berust op de werking van vergiften op processen die wel in de te bestrijden groep voorkomen, maar niet in de te sparen organismen. We kunnen hier van kwalitatief-selectieve middelen spreken. Voorbeelden zijn stoffen die lijken op insektehormonen of die de incorporatie van chitine in de huid van insekten beletten. Dergelijke vergiften kunnen hetzij door gericht zoeken, hetzij door toeval worden gevonden. Ze zouden, indien ze door hun verdere eigenschappen hiervoor geschikt waren, wellicht soelaas hebben kunnen bieden in het voorbeeld van de tsetse-bestrijding, doordat ze de vogels ongemoeid zouden hebben gelaten. We moeten echter wel bedenken dat deze insekteneters ook van honger om kunnen komen, tenzij ze zich tijdelijk elders of met ander voedsel weten te

redden. Uiteraard bieden de kwalitatief selectieve middelen voor het andere geval, de selectie van malariamuggen door landbouwvergiften, in principe geen uitkomst.

2. selectiviteit die berust op kwantitatieve verschillen tussen vriend en vijand, b.v. in snelheid van penetratie, mate van afbreekbaarheid van het gif, of kwantitatieve verschillen in de gevoeligheid van de plaats van werking. Hoewel dergelijke verschillen dikwijls enigszins samenhangen met de systematische plaats van een dier (hoe meer de dieren verwant zijn, hoe groter de kans dat ze een overeenkomstige gevoeligheid voor een vergif hebben), zijn hierop toch zoveel uitzonderingen dat de geschiktheid van een middel voor een bepaalde plaag geheel empirisch vastgesteld moet worden.

We kunnen ons weer tot het tsetse-voorbeeld wenden.

Dieldrin is reeds een oud middel, naar voren gekomen toen hoge persistentie nog als een gewenste eigenschap werd gezien. Het wordt nauwelijks in dieren gemetaboliseerd. Er zijn door Brooks en Harrison⁴ een aantal eenvoudiger verwante verbindingen gevonden, die voor de huisvlieg veel minder giftig zijn, tenzij door een hulpstof de afbraak wordt belet. Dit kan b.v. bereikt worden door de synergist sesamex, die een van deze stoffen 45x giftiger maakt, vrijwel even giftig als dieldrin zelf. De tsetsevlieg echter blijkt deze stof nauwelijks af te kunnen breken en is er dan ook niet 45x maar slechts 3x minder gevoelig voor dan voor dieldrin. De vraag rijst dan ook of dergelijke analogen wellicht geschikt zouden zijn geweest om

de tsetse te bestrijden zonder allerlei andere insekten en hogere dieren, die meestal een goed ontwikkeld afbraak-systeem hebben, te bedreigen.

Er moet op gewezen worden dat kwantitatieve selectiviteit ook van veel belang kan zijn als het gaat om verschillen tussen grote groepen, zoals insekten en gewervelde dieren. In de reeks parathion-methylparathion-fenitrothion, die alle drie hetzelfde werkingsmechanisme hebben, loopt b.v. de gemiddelde verhouding van de giftigheid voor een aantal insekten, vergeleken met rat en muis, op en is respectievelijk 1 - 3,4 - 80 (parathion op 1 gesteld). Door het maken van derivaten van bekende middelen is het ook binnen de groep van de insekten dikwijls mogelijk om de relatieve giftigheid voor vriend en vijand (b.v. honingbij en huisvlieg) in de gewenste richting te veranderen.

Er liggen nog zeer grote mogelijkheden voor het gebruik maken van kwantitatieve selectiviteit. Door Fukoto en medewerkers³ in Californië is b.v. een reeks derivaten gemaakt van carbamaten met een zeer geringe giftigheid voor zoogdieren, maar met behoud van de giftigheid voor insekten. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de verschillen die tussen deze dieren bestaan in de aanwezigheid van bepaalde enzymen: de insekten kunnen uit de ongiftige derivaten het giftige carbamaat vormen (z.g. "lethal synthesis"), de zoogdieren kunnen dit niet.

Gebruik van insekticiden met een zeer nauw werkingspectrum, die in de kwantitatief selectieve klasse gevonden kunnen worden, hebben wat betreft resistentie-ontwikkeling zowel

voor- als nadelen. Enerzijds is selectie beperkt tot de soort die bestreden moet worden, en is resistentie-ontwikkeling in andere soorten dus niet te vrezen. Anderzijds betekent het feit dat een middel zeer selectief is, dat de meeste soorten door fysiologische of biochemische eigenschappen het kunnen weerstaan, eigenschappen die ook in de gevoelige soort kunnen worden geselecteerd. Ontwikkeling van resistentie tegen een zeer selectief middel is dus waarschijnlijker dan tegen een niet selectief middel, terwijl daarmee tevens het middel geheel wordt uitgeschakeld.

Samenvattend kunnen we stellen dat zowel door screenen als door gericht onderzoek vele selectieve middelen met voor de praktijk bruikbare eigenschappen beschikbaar zijn gekomen en nog ontwikkeld zouden kunnen worden. De rem op deze ontwikkeling is zoals we zullen zien niet van technische, maar van financieel-organisatorische aard.

3. selectiviteit door de wijze van toepassing. Door de juiste keuze van tijd en plaats van toediening, door een geschikte formulering (mengsel van hulpstoffen) kan ook met een op zichzelf niet selectief middel een grote mate van selectiviteit bereikt worden. Ook hier is ongetwijfeld nog een veel verdergaande ontwikkeling te verwachten. Was het wellicht te voorkomen geweest de malariamuggen met de katoenbestrijdingsmiddelen te selecteren?

De drie genoemde vormen van selectiviteit sluiten elkaar allerminst uit. Een kwalitatief selectief middel dat b.v.

werkt op het chitine-metabolisme en daardoor gewervelde dieren ongemoeid laat, kan selectiviteit vertonen t.a.v. verschillende insektesoorten doordat het niet op zuigende insekten werkt. Keuze van juiste plaats en tijd van toediening kan de selectiviteit verder verhogen.

Ik hoop dat uit het vorenstaande duidelijk is dat het selectief bestrijden van bepaalde schadelijke dieren technisch gezien een goede toekomst heeft. Ik heb uiteraard hier nauwelijks kunnen ingaan op het vele biochemisch-fysiologisch werk dat hiervoor nodig is. Mijn collega Besemer zal u iets vertellen over de organisatorische en financiële aspecten van het probleem.

Ik wil niet eindigen zonder te zeggen dat ik om in het bovenstaande kader werkzaam te zijn de invloed en hulp van anderen niet zou hebben kunnen ontberen. Richting gevend tijdens mijn vroege larvala stadia waren Heymans en Thijsse. In de eerste helft van mijn werkperiode heb ik veel te danken gehad aan Dresden en Van Asperen, en tot de huidige dag aan het gehele, niet bij name te noemen, personeel en bestuur van het Laboratorium voor Insekticiden Onderzoek. U ziet hoeveel er zelfs voor een onvolkomen gedaanteverwisseling nodig is.

DR. A.F.H. BESEMER

Geachte toehoorders,

In tegenstelling tot de voorgaande spreker wil ik niet aanvangen met een verklaring voor het feit eerst thans uw aandacht te vragen voor enkele facetten van de fytofarmacie.

Aanleiding tot deze voordracht was zeker niet de toezegging "toegang" te verkrijgen tot bepaalde onderdelen van plechtige bijeenkomsten aan de Landbouwhogeschool, doch veeleer de overweging dat hiermee de gelegenheid verkregen wordt enige opmerkingen te kunnen maken over het studievak fytofarmacie, dat relatief laat in de ontwikkeling van de Landbouwhogeschool als multidisciplinair studievak gestalte kreeg.

Gaarne wil ik mijn dank uitspreken voor de geboden gelegenheid.

De instelling van genoemd studievak was ook laat in het licht van de stormachtige ontwikkeling van de chemische gewasbescherming sinds het eind van de tweede wereldoorlog en de vele fouten en onvolkomenheden die sindsdien bij de ontwikkeling en vooral ook bij de toepassing van deze chemische bestrijding aan de dag traden.

Het multidisciplinaire karakter van de fytofarmacie werd op deze plaats reeds eerder belicht, namelijk in de rede van Koeman: "Iedere hap een verkeerde stap?" in mei 1974.

Uit de voorgaande voordracht zou men kunnen afleiden dat middelen met een kwalitatieve selectieve werking, voor zover dit op dit gebied mogelijk is, het "ideale" chemische gewasbeschermingsmiddel benaderen. Het beschikbaar komen van een voldoende aantal middelen met dergelijke eigenschappen lijkt voorshands nog een utopie.

Voor verbeteringen in de huidige situatie van de gewasbescherming lijkt men dan ook in de naaste- en vrij zeker ook in de verder gelegen toekomst, naast een verdere integratie van andersgeaarde gewasbeschermingsmethoden, vooral aangewezen op chemische middelen waarbij sprake is, zoals in de voorgaande voordracht aangegeven, van een kwantitatieve selectieve werking, dan wel van formuleringen of toepassingstechnieken die tot een vergelijkbaar effect voeren.

Het zal uit de voordracht van Oppenoorth duidelijk geworden zijn, dat wil men op een bevredigende wijze in de praktijk opereren met z.g. kwantitatief selectieve middelen, het in het bijzonder aankomt op een juiste keuze van het middel en van de meest geëigende formulering en voorts op een juiste beoordeling van de toepassingscondities. Bij dit laatste inbegrepen het vaststellen en hanteren van zogenaamde schade-drempels, d.w.z. de populatie-omvang van potentieel schadelijke organismen op een bepaald meetmoment, die bij voortgaande ongestoorde ontwikkeling aanleiding zou kunnen geven tot economisch onaanvaardbare schade.

Om fouten bij de keuze en de toepassing van de middelen te kunnen vermijden zal men bovendien voldoende kennis moeten bezitten van mogelijk ongunstige neveneffecten, die zich bij het gebruik kunnen voordoen.

Het voorgaande onderstreept de wenselijkheid dat diegenen, die in de naaste toekomst richting zullen geven aan het beleid ten aanzien van de gewasbescherming en aan de uitvoering daarvan, een redelijk inzicht verkrijgen in fytofarmaceutische problemen. Dit betreft zeker een niet onbelangrijk aantal onderzoekers en studenten van de Landbouwhogeschool.

Een goed inzicht in de werking en in de tekortkomingen van chemische gewasbeschermingsmiddelen en in de mogelijke neveneffecten die zij kunnen teweegbrengen, kan wellicht leiden tot het vermijden van fouten bij de keuze en toepassing, die in het verleden de chemische gewasbescherming zo in discrediet hebben gebracht.

De voorgaande overweging was enige jaren geleden aanleiding het studievak fytofarmacie aan de Landbouwhogeschool in te stellen en vormt heden aanleiding en rechtvaardiging voor deze voordracht.

De rode draad opnemend aangegeven in de voordracht van Oppenoorth wil ik gaarne nader ingaan op de belemmeringen die het verkrijgen - en het behouden - van de gewenste selectieve middelen in de weg staan, hoewel de wenselijkheid dergelijke middelen te ontwikkelen en beschikbaar te krijgen reeds lang onderkend werd.

Ripper (1944)⁵ geeft een voorkeur aan voor "a chemical that kills the uneconomic arthropod species and spares the economic species namely, the pest's natural enemies".

Na het evident worden van vele ongunstige milieu-aspecten tengevolge van de grootschalige toepassing van de aanvankelijk zeer hoog geschatte gechloreerde koolwaterstoffen als DDT, aldrin, dieldrin, heptachloor en in een latere fase ook het fungicide HCB, werd in de USA en in vele andere landen opnieuw de aandacht gevraagd voor het ontwikkelen van selectieve middelen. In het bekende rapport: Use of Pesticides van The President's Science Advisory Committee (1963) luidt een aanbeveling:

"In order to develop safer, more specific controls of pests, it is recommended that Government sponsored programs continue to shift their emphasis from research on broad spectrum chemicals to provide more support for research on

- (a) Selectively toxic chemicals*
- (b) Non persistent chemicals*
- (c) Selective methods of application*
- (d)*

In 1969 wordt in de USA de aanbeveling herhaald in het z.g. Mrak report (genoemd naar de voorzitter van de betreffende adviescommissie)⁶ en aandacht wordt gevraagd voor:

- () *development of less hazardous pest control chemicals with high target specificity and minimal environmental persistence*
- () *comprehension of the non-target effects of pesticides (Recommendation X b and c)*

Tevens wordt voor het eerst een zwakke plek aangeduid die het slagen van het streven naar selectieve middelen in de weg staat:

Recommendation XI Developmental costs will be disproportionately high in relation to profits from the lower volume of sales of more specific chemicals, which will be used selectively. The high costs of development will discourage investments unless incentives are provided.

Ook in Nederland uitten inmiddels een aantal onderzoekers hun zorgen over de gedragingen van de hiervoor vermelde middelen en hun lotgevallen in het milieu.

De aanvankelijk hooggestemde verwachtingen na de introductie in de praktijk - DDT in 1946, aldrin, dieldrin ca. 1950 - maakten spoedig plaats voor een grote reserve ten aanzien van grootschalige toepassingen van deze middelen. Naast het optreden van resistentie o.a. van enkele bodemvliegen als wortelvlieg en uievlieg, bleken alle bezwaren van de te brede werkingsspectra, de geringe biodegradatie met als gevolg grote persistentie in dieren en in bodem en water, cumulatie van residuen van genoemde middelen of belangrijke biologisch actieve metabolieten in dierlijke

organismen (vooral in het vet) en daarmee in voedselketens. Specialisten met een eenzijdig menu van dierlijk voedsel worden zoals bekend in het bijzonder getroffen. Voedselketens, die uiteindelijk de mens bereiken zijn mede oorzaak van defecten in de voedselkwaliteit vooral van voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong, die niet zelden in recente tijd aanleiding gaven tot volksgezondheidsbezwaren en tot belemmeringen in de export van voortbrengselen van de landbouw.

Een en ander was reeds in 1953 aanleiding tot het aanleggen van veldproeven met het doel de consequenties na te gaan van 15 jaar achtereenvolgens toepassen van een aantal breedwerkende middelen (Voerman and Besemer, 1970; 1975)⁷. In 1958 gaat de Werkgroep geïntegreerde bestrijding van Plagen, TNO van start. Al spoedig blijkt dat een goed functionerend systeem van geïntegreerde bestrijding van plagen^{x)}, althans voorlopig nog, staat of valt met het al dan niet beschikbaar zijn van middelen met een selectieve werking of middelen die zodanig kunnen worden toegepast dat een selectieve werking geëffectueerd wordt. Analyse van de mate van selectiviteit en het "selectief" toepassen van niet- of kwantitatief selectieve middelen vormt een hoofdmoot van het onderzoek.

x) Gedefinieerd door de Werkgroep als: "Een economisch verantwoord en duurzaam systeem van gewasbescherming, bestaande uit een combinatie van biologische, cultuurtechnische en/of chemische methoden, waarbij het gebruik van milieubelastende middelen zo laag mogelijk wordt gehouden".

Ook de Nederlandse Overheid stelt naast andere maatschappelijk relevante criteria selectiviteit als een belangrijk beoordelingscriterium bij de toetsing van de toelaatbaarheid van bestrijdingsmiddelen ingevolge de bestrijdingsmiddelenwet 1962, zoals gewijzigd in juni 1975.

art. 3 Bestrijdingsmiddelenwet 1962 zoals gewijzigd in juni 1975 (Staatsblad 381).

- 1. Een bestrijdingsmiddel wordt slechts toegelaten indien:*
 - a.*
 - b. op grond van voorafgaande onderzoeken met redelijke zekerheid mag worden aangenomen, dat het middel deugdelijk is voor het doel waarvoor het is bestemd, en dat door gebruik van het middel overeenkomstig zijn bestemming en de voor te schrijven of aan te bevelen toepassing geen schadelijke nevenwerking van het middel of zijn omzettingsprodukten zullen optreden;*
 - c. het gehalte aan werkzame stof of stoffen, voor zover zulks een bestrijdingsmiddel betreft dat voor het gebruik gereed is, niet hoger is dan voor het beoogde doel is vereist.*
- 2. Tot schadelijke nevenwerkingen worden onder meer gerekend:*
 - a. het schaden van de volksgezondheid;*

- b. het schaden van de gezondheid of het in gevaar brengen van de veiligheid van degene, die het middel met inachtneming van de vereiste voorzorgsmaatregelen toepast;*
- c. het schaden van de hoedanigheid van voedingsmiddelen;*
- d. het schaden van het produktievermogen van de grond;*
- e. het schaden van bodem, water of lucht dan wel van dieren, planten of delen van planten welke instandhouding gewenst is, in een mate die niet aanvaardbaar is.*

Op grond van het vermelde artikel worden middelen, die bij het aanbevolen gebruik een onacceptabele schade teweeg zouden kunnen brengen aan b.v. vogels, vissen, bijen of andere dieren, waarvan instandhouding gewenst wordt geacht, niet toegelaten dan wel wordt het toegelaten gebruik zodanig gemodificeerd, dat te sterke confrontatie van genoemde dieren met het middel wordt vermeden.

Wanneer de voorgestelde toepassing van het middel daartoe aanleiding geeft en de aanvrager van de toelating de mogelijkheid van inpassing in geïntegreerde bestrijdings-schema's claimt, zal het in voldoende mate sparen van de in het betreffende ecosysteem voorkomende "nuttige" parasieten en predatoren mede in de beoordeling worden betrokken.

Wat hebben nu alle aanbevelingen, onderzoeken en wettelijk gestelde criteria opgeleverd in ons land aan middelen

met een selectieve werking of middelen die selectief kunnen worden toegepast, en wat is de reden voor het weinig bevredigende geringe aantal?

De gewasbescherming in Nederland beschikt thans over ca. 260 actieve stoffen behorend tot ca. 50 onderscheidbare chemische groepen, te weten ca. 72 actieve stoffen met een fungicide werking, ca. 95 met een insecticide en/of acaricide werking, ca. 85 met een herbicide werking en ca. 10 met een rodenticide werking.

Bij de herbiciden is de vraag naar selectieve werking in geringere mate aan de orde dan bij de overige groepen van middelen. Het gaat bij de toepassing van herbiciden om een relatie tussen één plantensoort, die niet ongunstig beïnvloed mag worden door het middel (het gewas) en een sortiment van soms verschillend geaarde onkruiden, die in geringe of sterke mate standplaats- en voedselconcurrentie uitoefenen ten opzichte van het gewas. Omdat men slechts zelden te maken heeft met één belangrijke overheersende onkruidsoort zal men in het algemeen streven naar een relatief breed werkingsspectrum. Dit wordt vaak bereikt door het toepassen van mengsels met enige actieve stoffen, die alle gemeen hebben dat het gewas ze tolereert. Het selectief bestrijden van één of een beperkt aantal onkruiden heeft soms tot gevolg dat andere, vaak moeilijk te bestrijden onkruiden, de opengevallen plaatsen opvullen en de overhand krijgen. Het bijna dominant voorkomen van klein kruiskruid (*Senecio vulgaris*) in vele bloembollenteeltbedrijven nà veelvuldige toepassingen van chloorprofam is hiervan een voorbeeld.

Bij de beschikbare rodenticiden is op een enkele uitzondering na geen sprake van selectiviteit. Door de aard van de formulering (vaak op basis van een lokmiddel) en de wijze van toepassing kan men echter wel een selectief effect teweegbrengen, waarbij andere dieren geen risico's behoeven te lopen.

Van de circa 170 beschikbare actieve stoffen met insekticide- of fungicide werking is er slechts een zeer gering aantal waaraan het predikaat "kwalitatief selectief" verleend zou kunnen worden.

De tot voor enige jaren toegepaste acariciden tetrasul en tetradifon (geen insekticide werking; weinig giftig voor andere dieren) zijn wellicht voorbeelden van een goede selectiviteit.

Bij de fungiciden hebben enkele organische fosforverbindingen o.a. edifenfos^{a)} en Kitazin^{b)} een effect op de chitine synthese. Daar deze synthese wèl bij schimmels voorkomt, doch niet bij hogere planten is bij deze middelen wellicht een goede basis voor selectiviteit voorhanden, indien althans te sterke confrontatie van nuttige insecten met dit middel kan worden vermeden.

Met betrekking tot het aantal beschikbare middelen met een z.g. kwantitatieve selectiviteit is de situatie meer

a) *O-ethyl-S,S difenyl fosforodithioaat,*

b) *O,O-diisopropyl-S-benzyl thiofosfaat.*

bevredigend. Het nieuwe middel diflubenzuron^{c)} dat vermoedelijk interfereert met de chitine vorming (chitine komt niet of nauwelijks voor bij gewervelde dieren) lijkt in vele gevallen selectief toegepast te kunnen worden binnen de insecten. Dit is ook het geval met enkele van de nieuwere aphiciden w.o. pirimicarb.

Een aantal van de relatief nieuwe systemische fungiciden heeft een beperkt werkingsspectrum b.v. de pyrimidineverbinding ethirimol en tridemorf (beide vrijwel uitsluitend werkzaam tegen meeldauwschimmels).

Een andere, weinig systemische pyrimidine verbinding, bupirimaat^{d)} heeft een goed en specifiek effect ten aanzien van appelmeeldauw, terwijl zelfs bij frequente toepassing roofmijten en andere nuttige dieren in het boomgaard-ecosysteem zich redelijk tot goed kunnen handhaven.

Vele onderzoekers blijven bij voortduring inventief in het uitdenken en introduceren van toepassingswijzen waarbij een redelijke selectiviteit bereikt wordt, doordat zoveel als mogelijk voorkomen wordt, dat dieren, die men wenst te sparen, intensief met het middel in aanraking komen.

Toch moet vastgesteld worden dat na vele jaren van officiële aanbevelingen voor intensivering van de research op dit gebied, het mede als antwoord hierop in vele landen

c) 1-(4-chloorfenyl)-3-(2,6-difluorbenzoyl)ureum,

d) 5-n-butyl-2-ethylamino-6-methylpyrimidine-4-yl-dimethyl sulfamaat.

door industrie en overheid verrichte onderzoek slechts een beperkt aantal - een te klein aantal - middelen met een goede selectieve werking heeft opgeleverd, dan wel middelen die redelijk selectief kunnen worden toegepast. Voor deze matige voortgang zijn de volgende oorzaken aan te wijzen:

a) De investeringskosten vanaf de eerste screening tot aan de introductie in de praktijk zijn vrijwel gelijk voor een "breed werkend middel" als voor een zeer selectief middel; er is zelfs een tendens dat de ontwikkelingskosten van laatstgenoemde middelen hoger uitkomen, omdat juist de analyse van de selectieve werking en de inpassing in de praktijk meer en zeer gespecialiseerd onderzoek verlangt. Klingman 1975⁸ berekende voor een situatie in 1973 dat eerst in het 10e jaar nadat in de eerste screening een middel als "veelbelovend" geselecteerd kon worden, d.i. ca. 4 jaar na de introductie op de markt, de gecumuleerde inkomsten quitte spelen met de tot dat moment gemaakte kosten. Deze berekening gold voor een periode dat de investeringskosten in een "geslaagd" middel ca. 20 miljoen gulden bedroegen; deze kosten worden thans geschat op tenminste 25 miljoen gulden.

Voor selectieve middelen met een geringe afzetverwachting en een relatief geringe totaalomzet zal het terugverdienen van het geïnvesteerde kapitaal nog langer duren. Te bedenken valt dat op het hiervoor vermelde moment de periode van patentbescherming (gewoonlijk 15 jaar) al voor meer dan de helft verstreken is.

In aanmerking moet tevens worden genomen, dat vele middelen niet eens de periode van patentbescherming uitdienen, doch eerder vervangen zijn door effectievere of goedkopere middelen, dan wel middelen die minder ongunstige milieu-effecten hebben. Betere rendementskansen zijn voor een selectief middel aanwezig indien het toepassing vindt in één van de z.g. world key crops als katoen, mais, citrus fruit (Cramer 1975⁹).

b) In een aantal gevallen zijn aanvankelijk beschikbare selectieve middelen, die aangrijpen op een eng begrensd werkingsmechanisme weer uit de praktijk verdwenen wegens het te snel ontwikkelen van resistentie bij het te bestrijden organisme. Dit lot trof onder andere dimethirimol. Met dit middel was enige jaren geleden een elegant geïntegreerd bestrijdingsschema opgebouwd voor de komkommerteelt onder glas, dat berustte op een selectieve toepassing van het middel tegen meeldauw (als gietmiddel bij de plantvoet). De behandeling liet roofmijten als *Phytoseiulus* ongemoeid, zodat deze de populatie van de voor komkommers schadelijke kasspint konden reguleren tot een laag niveau. Incidenteel voorkomende bladluizen konden met het eerder vermelde selectieve middel pirimicarb bestreden worden zonder ongunstige beïnvloeding van de roofmijtenpopulatie.

Dit elegante geïntegreerde bestrijdingsschema ging al na circa 3/4 jaar verloren doordat de meeldauw inmiddels resistent geworden was tegen het genoemde meeldauwmiddel, terwijl overige beschikbare meeldauwfungiciden de roof-

mijt *Phytophthora* niet selectief sparen.

Een vergelijkbare situatie als waarmede men sindsdien weer geconfronteerd is in de komkommerteelt doet zich voor in diverse andere teelten, namelijk dat selectieve middelen beschikbaar zijn voor de bestrijding van enige in de betreffende teelt voorkomende plagen, doch niet voor alle plagen die in eenzelfde periode in het gewas optreden. Een en ander belet in een aantal gevallen het effectief inzetten van de wel beschikbare selectieve middelen. Het heeft bijvoorbeeld in de fruitteelt lang ontbroken aan meeldauwmiddelen die goed in geïntegreerde bestrijdings-schema's inpassen en die in voldoende mate roofmijtpopulaties spaarden, die de fruitspintmijt in toom dienden te houden.

c) Een complicatie, die soms twijfel doet rijzen of de vraag naar fungiciden die in hoge mate selectief werken wel zin heeft, vormt het nogal eens sterker optreden van minder gevoelige pathogenen na toepassing van fungiciden met enigermate selectieve eigenschappen. Of in dit geval een verschuiving in de onderlinge concurrentieverhouding van de betreffende schimmels aan de orde is, dan wel een ongunstige beïnvloeding van de antagonisten van de schimmel, die aanvankelijk geen aanleiding gaf tot economische schade, is niet steeds duidelijk.

Na toepassing van de systemisch werkende benzimidazolen o.a. tegen *Botrytis* in plantgoed van bloembollen ervaart men vaak een sterker optreden van *Pythium*. Een toepassing van dezelfde middelen tegen *Botrytis*-rot bij het trekken

van witlof werkt effectief tegen genoemde aantasting, doch doet de witlof soms verloren gaan tengevolge van het sterk optreden van *Phytophthora*-rot.

d) In een beperkt aantal gevallen is de introductie van selectieve middelen verhinderd of vertraagd, omdat de middelen niet voldeden aan andere maatschappelijk belangrijke criteria, zoals gesteld in het eerder vermelde artikel 3 van de Bestrijdingsmiddelenwet. Hoewel laatstgenoemde factoren in vergelijking met die welke samenhangen met de selectiviteit niet van geringere importantie zijn, belet de omvang van de voordracht hierop nader in te gaan.

Geachte toehoorders, uit het geschetste weinig optimistische beeld van vallen en opstaan in het verkeer met selectieve middelen moet allerminst de indruk verkregen worden, dat het niet zinvol zou zijn te blijven streven naar het ontwikkelen van middelen, die in hoge mate selectief kunnen werken. Ook Oppenoorth staan, zoals hij uiteenzet in zijn voordracht, nog vele wegen voor ogen die kansen op succes bieden.

Dat men daarbij steeds geconfronteerd zal worden met hetgeen door Mrak reeds onderkend werd blijft onvermijdelijk, namelijk de discrepantie tussen de ontwikkelingskosten en het economisch rendement van dergelijke middelen voor de betrokken industrie.

Om de laatstgenoemde problemen de baas te kunnen worden zal een intensiever samenspel dan thans het geval is moeten worden ontwikkeld tussen relevante research door of

vanwege de overheid, onderzoek aan universiteiten en andere daarvoor in aanmerking komende instituten en de industrie. Een schuchter begin op dit gebied werd in ons land gemaakt ten aanzien van het verder ontwikkelen van het veelbelovende en mogelijk zeer selectief werkende middel diflubenzuron.

Voorts zijn in principe nog vele mogelijkheden disponibel om de confrontatie van dieren, waarvan de instandhouding gewenst is (zie artikel 3 Bestrijdingsmiddelenwet) met middelen met een matige selectiviteit zo veel als mogelijk te vermijden. Aan onderzoek dat daartoe leidt zouden onderzoekers en aanstaande onderzoekers van de Landbouwhogeschool in de toekomst hun waardevol steentje kunnen bijdragen.

Dames en Heren,

Mede namens mijn collega Oppenoorth rest mij onze dank te betuigen aan Hare Majesteit de Koningin voor onze benoeming aan de Landbouwhogeschool.

Bij de in beider voordrachten aangestipte multidisciplinaire problemen zal een samenwerking tussen verschillende vakgroepen van groot nut kunnen zijn. Om er enkele te noemen: entomologie, fytopathologie, nematologie, toxicologie, planten- en dier-fysiologie, en hiermee is de reeks nog geenszins uitgeput. Wij spreken op deze plaats gaarne onze dank uit voor de prettige samenwerking die wij reeds hebben ondervonden, en voor de gelegenheid die binnen de studierichting planteziektenkunde geboden wordt het onderwijs in de fytofarmacie een plaats te doen vinden, overeenkomstig zijn belang in de maatschappij.

Ik dank u allen voor uw aandacht.

Literatuur:

- ¹ Koeman, J.H., H.D. Rijksen, M. Smies, B.K. Na'isa, and K.J.R. MacLennan (1971). Faunal changes in a swamp habitat in Nigeria sprayed with insecticide to exterminate *Glossina*. Netherlands J. Zool. 21, 443.
- ² Georghiou, G.P., V. Ariaratnam, and S.G. Breeland (1972). Development of resistance to carbamates and organophosphorus compounds in *Anopheles albimanus* in nature. Bull. Wld. Hlth. Org. 46, 551.
- ³ Hollingworth, R.M. (1975). "Strategies in the design of selective insect toxicants" in: Pesticide Selectivity (J.C. Street, ed.) Dekker, New York, p. 72.
- ⁴ Brooks, G.T. (1976). "Selective toxicity of insecticides" in: The future of insecticides: needs and prospects (R.L. Metcalf and J.J. McKelvey, eds.) Wiley and Sons, New York.
- ⁵ Ripper, W.E. (1944). Nature 153, p. 448.
- ⁶ Mrak, E.M. et al. (1969). Rep. Secretary's Commission on Pesticides and their Relationship to Environmental Health.

- 7 Voerman, S., and A.F.H. Besemer (1970). Residues of Dieldrin, Lindane, DDT, and Parathion in a Light Sandy Soil after Repeated Application throughout a Period of 15 Years. *J. Agr. Food. Chem.* 18, 717-719.
- Voerman, S., and A.F.H. Besemer (1975). Persistence of Dieldrin, Lindane and DDT in a Light Sandy Soil and their Uptake by Grass. *Bull. Environm. Contamination and Toxicology* 13 (4), 501-505.
- 8 Klingman, G.C. (1975). Broad spectrum and narrow spectrum herbicides - a need for both, in: *Pesticide Selectivity* (Street, J.C., ed.) Marcel Dekker, New York, p. 72.
- 9 Cramer, H.H. (1975). Zur wirtschaftlichen Bedeutung des Pflanzenschutzes. *Bayer Berichte* 28 (2), 217-231.