

Der Neembaum: Quelle für eine neue Strategie im Pflanzenschutz?

The Neem Tree: Source of a New Strategy in Plant Protection?

HEINZ REMBOLD

Zusammenfassung: Der Neembaum hat im Verlauf seiner Koevolution mit so fraßgierigen Insekten wie der Wüstenheuschrecke eine chemische Strategie zu seiner Verteidigung entwickelt, die ihn vor fast jedem phytophagen Insekt schützt. Bei der Suche nach einem neuen Insektizidtyp und damit nach einer neuen chemischen Leitstruktur ist eine im Samen vorkommende Gruppe von Limonoiden, die Azadirachtine, besonders viel versprechend. Sie wirken gezielt auf die neuroendokrine Kontrolle des insektenspezifischen Hormonsystems und unterscheiden sich damit von den traditionellen neurotoxischen Pestiziden. Diese viel versprechende Strategie sollte auf der Basis des vorhandenen Wissens weiter verfolgt werden. Die vorerst aus dem Samen zu gewinnenden Wirkstoffe sind in genügender Menge vorhanden, um Nischenmärkte zu bedienen. Die Wirkstoffe sind nicht giftig und sie sind umweltverträglich. Nur ein standardisiertes Produkt kann aber die Gewähr für Lagerfähigkeit und Wirksamkeit bieten. Der Hersteller muss in seiner Beschreibung auch auf die Zielinsekten und die Wirkung gegen andere Arthropoden hinweisen. Um aber Naturstoffe wie die Azadirachtine in den Pestizidmarkt zu bringen, ist es dringend erforderlich, die Zulassungsbestimmungen für Naturstoffe an die spezifischen Gegebenheiten von Naturstoffgemischen anzupassen, denn in der Natur wird eine starke Wirkung meist durch die Nutzung von Synergieeffekten erzielt. Unter diesen Gesichtspunkten bietet der Neembaum nicht nur eine neue Strategie im Pflanzenschutz in den Industrie-, sondern auch in den Entwicklungsländern, und dies auch in Kombination mit sorgfältig geplanten Aufforstungsprogrammen, für die Erfahrungen aus bereits durchgeführten Projekten vorhanden sind.

Schlüsselwörter: Azadirachtine, *Azadirachta indica*, chemische Leitstruktur, Hormonrezeptor, Schadinsekten

Summary: In the course of its evolution under tropical climates, the neem tree has developed a highly effective chemical defence strategy. This protects the leaves and seeds even from desert locust attacks and against almost every other phytophagous pest insect. The chemicals behind this strategy are a group of limonoids which are classed under the general term of azadirachtins. These triterpenoids are of special interest in view of the search for new chemical lead structures for plant protection chemicals. The azadirachtins target against the neuroendocrine control of the insect specific hormone system. As such their mode of action is different from the traditional neurotoxic pesticides. This promising plant protection strategy should be further followed on the basis of the present knowledge. For the moment, the botanical azadirachtins are available for a niche market only, because any total synthesis has failed. The azadirachtins are non-toxic for mammals and they are ecologically beneficial. Under practical aspects, neem formulations must be standardized in view of mycotoxins, storage life and biological activity. Due to their selective mode of action, the producer of neem formulations must indicate the target insects as well as the effect on other arthropods. In order to introduce such promising natural products like azadirachtins into plant protection strategies, a less restrictive registration is urgently needed. The procedure must be adapted to the typical multicomponent composition of natural products with their synergistic compo-

nents. Under these aspects the neem tree offers a new plant protection strategy for the industrialized as well as for the developing world with the insect hormone system as the target. As a provider of a botanical pesticide and of timber as well, the neem tree has also become of interest in afforestation programs in the developing world.

Keywords: azadirachtins, *Azadirachta indica*, chemical lead structure, hormone receptor, pest insects

1. Einleitung

Im Gegensatz zum Pharmamarkt, auf dem vor allem über nicht verschreibungspflichtige Medikamente (OTC-Produkte, siehe NEWTON et al. 2003) heute etwa jedes dritte Arzneimittel entweder ein Naturstoff ist oder sich strukturell von einem solchen ableitet, hält sich der Anteil natürlicher Pestizide (z.B. Pyrethrum, Rotenon, Quassie, Nikotin) auf dem Agrarmarkt im Bereich von wenigen Prozent (ISMAN 1997).

Wie lässt sich dieser krasse Unterschied zwischen medizinischer und landwirtschaftlicher Nutzung von Naturstoffen verstehen? Ganz überwiegend sind es wohl wirtschaftliche Gründe, die das Interesse an ihrem Einsatz in der Landwirtschaft so wenig attraktiv machen. Im Gegensatz zu den Arzneimitteln können biologische Pflanzenschutzmittel wegen der im Pestizidmarkt bei zwar enormem Umsatz, aber ganz allgemein geringer Wertschöpfung und wegen ihrer wesentlich höheren Gestehungskosten nur in Nischenmärkten mit den synthetischen Pestiziden konkurrieren, zum Beispiel in Gewächshäusern oder Trinkwassergebieten. Dazu kommt immer wieder eine Diskussion um ‚Intellectual Property‘, also um die Patentfähigkeit zum Beispiel von Pflanzenextrakten, welche bereits traditionell in der Landwirtschaft verwendet werden. Ein solcher Patentkampf um natürliche Pestizide wurde erst kürzlich vor dem Europäischen Patentamt ausgetragen, weil eine Organisation die Interessen der Entwicklungsländer bei einer Patenterteilung berücksichtigt haben wollte (LORI 1995). Auch dieser Aspekt macht aber eine praktische Anwendung von Naturstoffen zum schwer kalkulierbaren Risiko.

Als Konsequenz aus dieser Problematik gibt es zu wenig Forschung auf dem Gebiet natürlicher Insektenbekämpfungsmittel und darauf basierender chemischer Leitstrukturen. Ein weiteres Hindernis bei der Suche nach neuen natürlichen Wirkstoffen sind nicht zuletzt die hohen Zulassungshürden und die damit verbundenen enorm hohen Prüfungskosten, zu denen in der EU noch ein aufwendiges Notifizierungsverfahren kommt (EU 2003). Der durchaus interessierten Kleinindustrie stehen aber die nötigen Mittel zur Finanzierung eines auf Synthetika orientierten Zulassungsverfahrens ganz einfach nicht zur Verfügung.

Im Gegensatz zu diesen Erschwernissen sind in den USA zum Beispiel Präparate auf der Basis der Neemprodukte schon seit Jahren nach einer vereinfachten Zulassung auf dem Markt. Dagegen gibt es in der EU aus Mangel an Interesse der Industrie und dem damit verbundenen Mangel an den nötigen Geldern nur wenig Forschung und Entwicklung auf dem Gebiet der botanischen Pestizide.

2. Warum ist eine Alternative zu synthetischen Pestiziden wichtig?

Im Hinblick auf den stetig wachsenden Nahrungsbedarf einer stetig wachsenden Weltbevölkerung erscheint diese Frage durchaus gerechtfertigt. Wo ist bei den synthetischen Pestiziden die Achillesferse? Welche Alternative bietet sich dafür an?

Der Vorteil chemischer Pestizide liegt zweifellos in ihrer steuerbaren Produktion. Eine Steigerung der landwirtschaftlichen Produktivität wurde vor allem erreicht durch neue, resistenterere und ertragreichere Sorten, durch die Anwendung chemischer Düngemittel,

deren Verbrauch während der letzten 35 Jahre um das Neunfache angewachsen ist, und durch die Vergrößerung der bewässerten Gebiete. Der gleichzeitige Gebrauch von Chemikalien im Pflanzenschutz fördert zwar ebenfalls die landwirtschaftliche Produktivität, gefährdet aber gleichzeitig die Gesundheit der Menschen und das Leben anderer Arten, und zwar nicht nur durch direkten Kontakt, sondern auch über die Nahrungskette. Der Begriff der integrierten Schädlingsbekämpfung hat deshalb wachsende Bedeutung erlangt, worauf bereits der Bericht der Brundtland-Kommission nachdrücklich hinwies (HAUFF 1987).

Die Achillesferse des chemischen Pflanzenschutzes zeigt sich deutlich bei den steigenden Kosten zum Erreichen der gleichen Produktivität. Diese sind zum Beispiel in den USA zwischen 1963 und 1978 um etwa ein Fünftel gestiegen. Gleichzeitig erhöhten sich aber die Kosten für den Pestizideinsatz um das Fünffache (PERKINS 1982). Wir wissen bereits seit der Einführung des DDT in den vierziger Jahren, dass eine stetig zunehmende Resistenz der Zielorganismen gegen jeden neuen Insektizidtyp noch immer dessen Einsatz am Ende in nicht mehr vertretbare Höhen getrieben hat. So muss beispielsweise Baumwolle in manchen traditionellen Anbaugebieten wegen der enormen Resistenz ihrer Schädlinge bereits jeden zweiten Tag gespritzt werden (GEORGHIOU 1986). Wegen dieses steigenden Pestizideinsatzes wird auch die Belastung der Umwelt einschließlich des Endverbrauchers Mensch am Ende nicht mehr tolerabel.

Trotzdem kam bisher der Pflanzenschutz zu einem nachweisbaren Erfolg, weil im Verlauf von 10-15 Jahren immer wieder eine neue chemische Leitstruktur und damit ein neuer Insektizidtyp entwickelt wurde (GEORGHIOU 1986). Damit konnte dann aber auch das Spiel mit der Wirtschaftlichkeit und Umweltverträglichkeit wieder von vorn beginnen. Leider funktioniert diese Strategie aber nicht unbegrenzt weiter, weil die Wirkungsdauer noch jeder neuen Insektizidgeneration kürzer als

die der vorangehenden war.

Was also machen wir falsch bei unserer Strategie? Es ist zuallererst die Grundphilosophie, nämlich die Anwendung eines gegen das Nervensystem der Insekten gerichteten und molekular singulären Wirkstoffs. Was ist das Problem dabei? Beim DDT und den seinem Bauprinzip folgenden Organochlorverbindungen, und in analoger Weise bei den nachfolgenden Insektizidgenerationen, fanden sich rasch ein paar Insekten, die es schafften, das neurotoxische Molekül mit einem einfachen Trick zu entgiften – und schon konnte der Wettlauf zwischen zunehmender Toleranz der Zielinsekten und immer höherem Gifteinsatz beginnen. Diesen Teufelskreis hält nicht zuletzt unser Wunsch nach der hundertprozentig wirksamen chemischen Keule in Schwung, die jeden Feind mit einem Nervengift sofort zu Boden streckt.

Betrachten wir einmal die Konsequenz aus der bisherigen Insektizidentwicklung auf dem Weg von den Organochlorverbindungen über die Organophosphate und die Carbamate bis hin zu den Pyrethroiden von einer anderen Seite. Was die Natur über den Weg von Mutation und Selektion in zehntausenden von Jahren an allmählichen Anpassungen an veränderte Umweltbedingungen vollbrachte, das schaffen wir mit dem Anspruch auf ein hundertprozentig wirksames Breitband-Knock-down-Pestizid und damit gleichzeitiger Vernichtung der Nützlinge und wegen der hohen Vermehrungsrate des Zielinsekts oft in wenigen Jahren.

Dabei sollten wir nicht übersehen, dass die Züchtung hochtragender Sorten in erster Linie auf Kosten der natürlichen Resistenz ihrer Wildsorten erfolgt. Der Hauptschädling der indischen Baumwolle hat sich zum Beispiel innerhalb von drei Jahren an eine zehntausendfach höhere Insektiziddosis als der zu Beginn angewandten gewöhnt, ist also gegen alle Insektizide praktisch resistent. Dies hat den Baumwollanbau in manchen Teilen Indiens fast zum Erliegen gebracht (MEHROTHRA, pers. Mitt.).

Gibt es Alternativen zu den gegenwärtigen Pestiziden? Anders ausgedrückt: Können wir aus dem Resistenzverhalten von weitgehend gegen Insektenbefall geschützten Wildsorten etwas für neue chemische Leitstrukturen für einen anderen Insektizidtyp lernen?

Wie wäre es zuerst mit einer Strategie, welche als Zielorgan an Stelle des Nervensystems die insektenpezifische hormonelle Kontrolle von Wachstum und Entwicklung der Schadinsekten nachhaltig stört? Damit wäre nicht nur die Gefahr einer Säugetiertoxizität gelöst, sondern auch die Chance gegeben, die Zielinsekten mehr speziesspezifisch zu kontrollieren, ohne dabei die Nützlinge auszuschalten. Oder wie steht es mit Studien, welche den während ihrer Evolution entwickelten Schutz der Vorfahren unserer Nahrungspflanzen untersuchen, also die Verteidigungsstrategie der Wildsorten? Daraus ergibt sich dann auch die Frage nach der Bedeutung eines integrierten Pflanzenschutzes unter der Einbeziehung von Nützlingen und Parasiten.

3. Wie treibt die Natur Pflanzenschutz?

Auch die Natur setzt neben dem physikalischen den chemischen Pflanzenschutz ein. Unzählige Beispiele für den Einsatz von Chemie – nicht nur in Form giftiger Abwehrstoffe, sondern auch bei chemischen Signalen zur Partnerfindung mit Hilfe von Pheromonen, zur Anlockung der für die Bestäubung wichtigen Pollensammler durch Kairo-mone oder zur Abschreckung möglicher Schädlinge mit flüchtigen Ölen – zeigen, dass die Strategie der Natur sich im Gegensatz zu der unseren gerade nicht auf einen einzelnen Wirkstoff, sondern fast generell auf ein Gemisch mehrerer und auch verschiedener Substanzklassen stützt (NORDLUND et al. 1981). Damit schafft sie es nicht nur, eine oft extrem hohe Selektivität auf die Zielgruppe mit Hilfe von zumeist chemisch einfach gebauten Molekülen zu erzielen, sondern im Allgemeinen auch mit einer wesentlich niedrigeren Dosis auszukommen, als dies mit einem

Reinstoff der Fall ist. Schon allein durch die starke Wirkung bei niedriger Dosis unterscheidet sich die Strategie der Natur von der unsrigen.

Der zweite Punkt ist die bewundernswerte Fähigkeit der Pflanzen, mit einfachsten Ausgangsmaterialien höchst komplexe Moleküle zu bauen. Grob geschätzt synthetisiert eine Pflanze etwa zweitausend verschiedene molekulare Strukturen und von den meisten wissen wir nicht, ob und wofür sie gebraucht werden. So enthält allein der flüchtige Anteil der Kichererbse mehr als 350 Einzelstoffe, von denen aber ganze fünf in einem definierten Verhältnis zueinander stehende Substanzen in einer unvorstellbar geringen Menge vom legebereiten Schadinsekt als Signal zum Auffinden seines Wirts benutzt werden (REMBOLD 1988). Trotz der hohen chemischen Diversität bilden sich aber bei den pflanzlichen Metaboliten in den seltensten Fällen schwer abbaubare, toxische Rückstände, nicht zuletzt deshalb, weil viele sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe nur aus Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff aufgebaut sind. Im Gegensatz zu den synthetischen Produkten mit ihren oft schwer abbaubaren Strukturanteilen besteht also bei den Naturstoffen die Möglichkeit, mit ökologisch unbedenklichen Wirkstoffen zu arbeiten. Wo gibt es solche Naturstoffe in wirtschaftlich interessanter Menge und mit neuen Wirkstrukturen und Wirkmechanismen? Um diese Frage mit einer gewissen Aussicht auf Erfolg angehen zu können, versprechen solche Pflanzen eine besondere Aussicht auf Erfolg, die im Verlauf ihrer Evolution immer unter einer hohen Belastung durch Schadinsekten standen.

4. Der Neembaum *Azadirachta indica* A. Jussieu

Während der letzten 20 Jahre ist vor allem eine Quelle für natürliche Wirkstoffe in den Mittelpunkt des Interesses gerückt – der Indische Neembaum *Azadirachta indica*. Er ist nicht nur in Indien beheimatet, sondern glo-

bal in vielen subtropischen und tropischen Gebieten der Erde, von den Philippinen und Australien über Südostasien und Afrika bis in die Karibik und nach Südamerika, in teilweise großer Zahl und zum Teil auch als Ergebnis von Aufforstungsprogrammen (SCHMUTTERER 2002).

Obwohl der Neembaum in der Volksmedizin und auch im dörflichen Pflanzenschutz eine lange Tradition hat (JACOBSON 1989), ist die Wissenschaft erst mit der Isolierung eines hoch wirksamen Bestandteils des Neemsamens auf diesen Wunderbaum aufmerksam geworden (BUTTERWORTH & MORGAN 1968). Es zeigte sich, dass ein zur Klasse der Limonoide (JONES et al. 1989) gehörendes Triterpenoid, das so genannte Azadirachtin (KRAUS 2002, Abb. 1), dafür verantwortlich ist, dass der Neembaum selbst von der Wüstenheuschrecke *Schistocerca gregaria* gemieden wird und dass dieser Wirkstoff auch viele andere Fraßschädlinge abschreckt, wenn man die Pflanzen mit winzigen Dosen dieses für Säugetiere und damit auch für den Menschen völlig unschädlichen Wirkstoffs behandelt (ERMEL 2002).

Für die Suche nach weiteren Wirkstoffen in Extrakten aus dem Neemsamen erwies sich der *Epilachna*-Test (REMBOLD 2002) als ideale Sonde zum Nachweis solcher Wirkstoffe, welche die Entwicklung des Mexikanischen Bohnenkäfers *Epilachna varivestis* von der Larve zum adulten Insekt stören. Es zeigte sich, dass der Samen eine ganze Gruppe von strukturell und in ihrer biologischen Aktivität ähnlichen Azadirachtinen in unterschiedlich großer Menge enthält. Diese bringen bei vielen Insekten das für Wachstum und Entwicklung und auch für ihre Fortpflanzung verantwortliche Hormonsystem schon nach einmaliger Anwendung völlig durcheinander. Damit wurde ein ganz neues Zielorgan zur Kontrolle der Insekten gefunden: deren spezifisches Hormonsystem.

Mit Hilfe von mit Tritium markiertem Azadirachtin konnte man bei der Wüstenheuschrecke zeigen, dass der Wirkstoff gezielt in

die Blut-Hirnschranke, das Neurolemma, eingebaut wird (SUBRAHMANYAM & REMBOLD 1989). Bei den Insekten wird durch Azadirachtin offenbar die Kontrolle von Wachstum und Entwicklung über eine Störung in der Rückkopplung des hormonellen Regelkreises zwischen dem Hormontiter in der Hämolymphe und seiner neuroendokrinen Kontrolle verhindert oder zumindest weitgehend gestört. Dies macht auch verständlich, warum die Azadirachtine keine toxische Wirkung bei Säugetieren haben.

Die hohe Spezifität der Wirkung auf das Insekt zeigt sich auch deutlich bei Untersuchungen mit einer Insektenzellkultur. Im Vergleich mit drei anderen Limonoiden hemmt nur das Azadirachtin die Entwicklung der Sf-9-Insektenzelllinie und keiner der vier eingesetzten Stoffe das Wachstum einer Säugetier-Zellkultur (REMBOLD & ANNADURAI 1993).

5. Die Gruppe der Azadirachtine – ein neuer Kandidat für ein Pestizid?

Die Azadirachtine bieten mit ihrer insekten-spezifischen Wirkung eine viel versprechende chemische Leitstruktur. Diese neue Klasse von Insektiziden widerstand aber mit ihrem aus 40 Kohlenstoffatomen bestehenden Molekül auch nach fast 20 Jahren allen Bemühungen um eine Synthese.

Bei der Suche nach einer einfacheren Wirkstruktur wurden die verschiedenen natürlichen Azadirachtine und eine Reihe ihrer chemischen Derivate in einem standardisierten *Epilachna*-Test auf ihre biologische Aktivität untersucht. Eine QSAR-Kalkulation zeigte einen klaren Zusammenhang zwischen ihrer biologischen Aktivität und ihren physikalisch-chemischen Merkmalen (REMBOLD & PUHLMANN 1993). Bei diesem vor allem zur Entwicklung und Verbesserung pharmazeutischer Produkte eingesetzten Verfahren werden strukturelle und physikalische Veränderungen eines Grundmoleküls und ihr Einfluss auf die biologische Aktivität verglichen. Aufgrund dieser Ergebnisse schlagen die

Autoren eine Minimalstruktur als Voraussetzung für die biologische Wirkung der Azadirachtine vor (Abb. 1). Die noch immer kom-

plexe chemische Struktur dieser Minimalstruktur würde auch erklären, warum trotz einer fast zwanzigjährigen Bemühung verschiede-

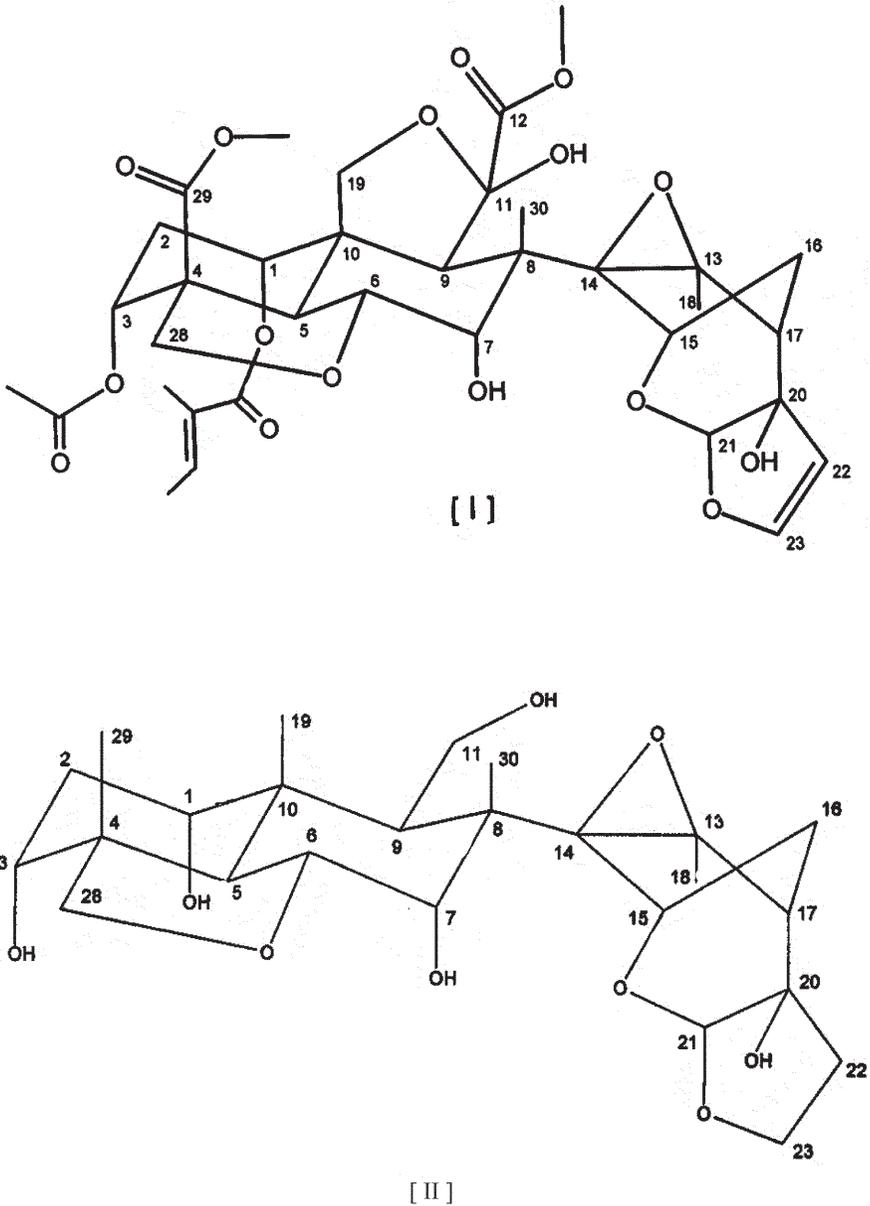


Abb. 1: Struktur des Azadirachtins A (I) und eine aus QSAR-Studien am Mexikanischen Bohnenkäfer *Epilachna varivestis* entwickelte vereinfachte Wirkstruktur (II).

Fig. 1: Structure of azadirachtin A (I) and the reduced chemical structure (II) as derived from a QSAR study based on the biological activity of structurally different azadirachtins in the *Epilachna varivestis* bioassay.

ner Laboratorien die Synthese des Azadirachtins bis heute nicht gelungen ist und warum die synthetisierten Teilstrukturen keine mit dem Naturstoff vergleichbare Wirkung auf das Hormonsystem der Insekten haben. Das komplexe Azadirachtinmolekül scheint einen im Neurolemma lokalisierten Hormonrezeptor irreversibel zu blockieren und so den hormonellen Regelkreis zu stören. Damit sollte zur Entwicklung eines neuen, für den Pflanzenschutz interessanten Insektizids dieser noch zu isolierende Rezeptor gesucht werden. Es ist aber aus der QSAR-Studie auch deutlich geworden, dass das Azadirachtin ohne endgültige Aufklärung seines Wirkungsmechanismus noch nicht als Leitstruktur für neue Syntheseprodukte dienen kann. Der bereits bei geringer Dosierung stark das Insektenwachstum hemmende Effekt der Azadirachtine macht sie per se zu einer interessanten Alternative zu den bekannten synthetischen Pestiziden. Man ist aber aus besagten Gründen vorerst auf die Gewinnung des natürlichen Wirkstoffs aus Neemsamen angewiesen, zumindest so lange biotechnische Verfahren noch nicht konkurrenzfähig sind. Eine solche Gewinnung von Azadirachtin kann aber nie den noch immer steigenden Insektizidbedarf decken und damit eine Konkurrenz für die Syntheseprodukte werden. Unter bestimmten Voraussetzungen kann seine Anwendung aber in Nischenmärkten durchaus wirtschaftlich sinnvoll sein, zum Beispiel wenn bestimmte Schädlinge in Gewächshäusern bereits eine hohe Insektizidtoleranz entwickelt haben.

Wie steht es mit dem Vorkommen von Neemsamen als Ausgangsmaterial für die Gewinnung von Azadirachtin? Die Anzahl von Neembäumen wird allein in Indien auf mehr als zehn Millionen geschätzt, was einem Potential von etwa 50 Tonnen Azadirachtin-Reinstoff im Neemsamen entspräche. Das ist viel für die Versorgung eines Marktes mit hoher Wertschöpfung, jedoch nur wenig angesichts des Gesamtbedarfs der Landwirtschaft an Insektiziden – nur etwa ein Tau-

sendstel des Bedarfs allein der Bundesrepublik Deutschland, wo etwa fünfzigtausend Tonnen Insektizide jährlich produziert werden (UMWELTLEXIKON 1993).

Eine grobe Kostenkalkulation führt zu einem entsprechenden Ergebnis. Der Preis für Neempulver mit 10 % Wirkstoffgehalt liegt bei über 50 Euro/ha behandelte Fläche, ohne Berücksichtigung der zusätzlichen Kosten für Forschung und Entwicklung, Formulierung und Vermarktung. Es wird also vom zu schützenden Produkt (Zierpflanzen, Obst, Gemüse) und von der Einsatzmenge abhängen, ob ein Mittel auf Neembasis konkurrenzfähig ist. Schon im Hinblick auf die in der Anwendungsdosis fehlende Toxizität und dem leichten biologischen Abbau ist es sinnvoll, über standardisierte Produkte zur industriellen Gewinnung der Neemwirkstoffe zu kommen, wie dies in den USA bereits der Fall ist.

6. Was macht Neem für den Pflanzenschutz interessant?

Was ist so attraktiv an der Verwendung von Neem, verglichen mit den synthetischen Pestiziden? Zielorgan der synthetischen Insektizide ist vor allem das Nervensystem der Insekten. Dieses ähnelt aber in vielen Komponenten dem der Säugetiere, und es ist deshalb als Ziel für ein Insektizid eigentlich wenig geeignet. Es gibt genügend Kenntnisse über akute oder auch chronische Vergiftungen durch Insektizide, vor allem nach ihrer oft unsachgemäßen Anwendung. Es sind auch bereits Fälle bekannt, dass landwirtschaftliche Produkte wegen zu hoher Belastung mit Pestizidrückständen aus Entwicklungsländern nicht in die EU importiert werden durften (EU 2000). Nicht zuletzt zeigt die Idee des ökologischen Landbaus mit aller Deutlichkeit die Grenzen der Verwendbarkeit von synthetischen Pflanzenschutzmitteln.

Mit den Azadirachtinen und anderen Limonoiden beschert uns die Natur eine völlig andere Strategie zur Kontrolle der Schadin-

sekten, nämlich eine sanfte Strategie der Abschreckung durch Beeinflussung ihrer für sie typischen Physiologie. Bereits Rohextrakte aus Neemsamen zeigen in einer Dosis, wie sie in der Praxis angewandt werden, also von weniger als zehn Milligramm Azadirachtin pro Kilogramm Körpergewicht, keinerlei toxische Wirkung auf Säugetiere und Fische, während viele Insektenarten damit vollständig in ihrer Entwicklung gehemmt werden. Allerdings darf man zwei gewichtige Unterschiede zu den etablierten synthetischen Pflanzenschutzmitteln nicht übersehen. Erstens haben die Azadirachtine und andere Wirkstoffe aus Neem keine Breitbandwirkung, wie man dies von den Synthetika gewohnt ist. Es gibt zwar Insektenarten, vor allem die meisten Lepidopteren, welche bereits auf winzige Spuren von Azadirachtin reagieren, beispielsweise auch die Wanderheuschrecke, bei der bereits weniger als 2 Mikrogramm Azadirachtin pro Gramm Körpergewicht ausreichen, um sowohl die Entwicklung der Larven als die Eiproduktion der Erwachsenen zu verhindern. Andererseits hat die zehnfache Dosis bei Bienen keinerlei Effekt. Die hohe Spezifität des Neem verspricht deshalb besondere Vorteile dort, wo gleichzeitig mit einer niedrigen Dosierung seiner Wirkstoffe eine biologische Bekämpfung angewandt wird, zum Beispiel mit Schlupfwespen. Mit anderen Worten: Neem hat bei bestimmten Insektenarten eine ganz erstaunlich hohe Aktivität bereits bei niedriger Dosierung, andererseits gibt es Insekten, zu denen auch Nützlinge gehören, gegenüber denen Neem eine nur schwache oder sogar keine Wirkung zeigt.

Neben der fehlenden Breitbandwirkung hat aber Neem noch eine zweite wichtige Eigenschaft, die den synthetischen Pestiziden fehlt, nämlich den fehlenden Knock-down-Effekt. Mit niedrigen Dosen Azadirachtin behandelte Entwicklungsstadien zeigen zunächst scheinbar keine Wirkung. Erst bei genauerem Hinschauen stellt man ein langsames Wachstum verbunden mit geringerer Nahrungsaufnahme und einer geringeren Aktivität der Tie-

re fest. Damit sind sie aber auch automatisch eine leichte Beute für ihre Predatoren. Und erst wenn es bei solchen Tieren zu einer Larvenhäutung, zur Verpuppung oder zur Eiproduktion kommt, zeigt sich ein überraschender Effekt: Viele der behandelten Tiere schaffen den Übergang zum nächsten Entwicklungsstadium nicht, man findet in der Häutung stehen gebliebene Larven, oder keine Puppen und Adulte, oder eine nur geringe Eiablage bei den Erwachsenen. Vom Laien wird diese antihormonelle Wirkung oft fälschlich als „Missbildung“ verstanden, was an der Realität vorbeigeht. Nie konnte eine mutagene oder teratogene Wirkung des Azadirachtins und anderer Neeminhaltsstoffe gefunden werden.

7. Ausblick

Der Neembaum bietet uns vor allem im Blick auf dringend benötigte neue Leitstrukturen einen für den chemischen Pflanzenschutz äußerst attraktiven Ansatz. Mit der Gruppe der chemisch ähnlich gebauten Azadirachtine haben wir die Möglichkeit, extrem spezifisch und damit unter Einsatz von „wenig Chemie“ das für Wachstum und Vermehrung der Insekten entscheidende spezifische Hormonsystem zu stören. Eine solche Störung kann sich beispielsweise sogar auf den Beginn der Gregarisierung der Wanderheuschrecken derart negativ auswirken, dass diese keine oder zu späte Schwärme ausbilden. Oder sie führt im Falle einer Raubwanze dazu, dass diese vom die Chagas-Krankheit verursachenden Erreger nicht mehr als Zwischenwirt angenommen wird.

Allerdings braucht die Grundlagenforschung über Neem neue Impulse zur Beantwortung der Grundfrage nach dem gegen das Hormonsystem der Insekten gerichteten Wirkungsmechanismus der Azadirachtine und einiger anderer im Neemsamen enthaltener und ebenfalls hoch wirksamer Limonoide. Dabei könnte bereits die erwähnte QSAR-Studie unter Verwendung der Insektenzelllinie dem Syntheti-

ker eine wertvolle Hilfe auf der Suche nach einer einfacheren Wirkstruktur sein. Ein weiterer wichtiger Aspekt dürfte auch die Suche nach dem hochaffinen Rezeptor für die Azadirachtine sein. Das für seine Isolierung und Synthese nötige molekularbiologische Handwerkszeug ist vorhanden – packen wir also das viel versprechende Problem an!

Literaturverzeichnis

- BUTTERWORTH, J.H., & MORGAN, E.D. (1968): Isolation of a substance that suppresses feeding in locusts. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 23-24.
- ERMEL, K. (2002): Azadirachtin content of neem seed kernels from different regions of the world. S. 111-117 in: SCHMUTTERER, H. (Hrsg.): *The neem tree*. Neem Foundation; Mumbai (India).
- EU (2000): Richtlinien zum Informationsaustausch mit Drittländern. Amtsblatt der Europäischen Union L 290/27.
- EU (2003): Verordnung über die zweite Phase des Zehn-Jahres-Arbeitsprogramms gemäß Artikel 16 Absatz 2 der Richtlinie 98/8/EG des Europäischen Parlaments und des Rates über das Inverkehrbringen von Biozid-Produkten und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1896/2000. Amtsblatt der Europäischen Union L 307/1.
- GEORGHIOU, G.P. (1986): The magnitude of the resistance problem. S. 14-44 in: Board on Agriculture (Hrsg.): *Pesticide resistance: strategies and tactics for management*. Natl. Acad. Press, Washington (D.C.).
- HAUFF, V. (Hrsg., 1987): *Unsere gemeinsame Zukunft: Der Brundtland-Bericht der Weltkommission für Umwelt und Entwicklung*. Eggenkamp Verlag; Greven.
- ISMAN, M.B. (1997): Neem and other botanical insecticides: barriers to commercialization. *Phytoparasitica* 25: 339-344.
- JACOBSON, M. (1989): Botanical pesticides. S. 1-10 in: ARNASON, J.T., PHILOGENE, B.J.R., & MORAND, P. (Hrsg.): *ACS Symposium Series* 387.
- JONES, P.S., LEY, S.V., MORGAN, E.D., & SANTAFIANOS, D. (1989): The chemistry of the neem tree. S. 19-45. In: JACOBSON, M. (Hrsg.): *Focus on phytochemical pesticides*, vol. I.: the neem tree. CRC Press; Boca Raton (Florida).
- KRAUS, W. (2002): Azadirachtin and other triterpenoids. S. 39-78 in: SCHMUTTERER, H. (Hrsg.): *The neem tree*. Neem Foundation; Mumbai (India).
- LORI, W. (1995): Patents on native technology challenged. *Science* 269: 1506.
- NEWTON, G.T., PRAY, W.S., & POPOVICH, N.G. (2003): New OTC drugs and devices 2002: a selective review. *J. Am. Pharm. Assoc.* 43: 249-260.
- NORDLUND, D.A., JONES, R.L., & LEWIS, W.J. (1981): *Semiochemicals*. John Wiley & Sons; New York.
- PERKINS, J.H. (1982): *Insects, experts, and the insecticide crisis*. Plenum Press; New York, London.
- REMBOLD, H. (1988): Behavioural chemicals in insect-plant interactions. S. 71-78 in: ANANTHAKRISHNAN, T.N., & RAMAN, A. (Hrsg.): *Dynamics of insect-plant interaction*. Oxford & IBH Publ. Co.; New Delhi.
- REMBOLD, H. (2002): Growth and metamorphosis. S. 237-254 in: SCHMUTTERER, H. (Hrsg.): *The neem tree*. Neem Foundation; Mumbai (India).
- REMBOLD, H., & ANNADURAI, R.S. (1993): Azadirachtin inhibits proliferation of Sf 9 cells in monolayer culture. *Zeitschrift für Naturforschung* 48c: 495-499.
- REMBOLD, H., & PUHLMANN, I.H. (1993): Phytochemistry and biological activity of metabolites from tropical Meliaceae. S. 153-165 in: DOWNUM, K.R., ROMEO, J.T., & STAFFORD, M. (Hrsg.): *Phytochemical potential of tropical plants*. Plenum Press; New York.
- REMBOLD, H., & PUHLMANN, I.H. (2002): Azadirachtins: structure-activity relations in *Epilachma varivestis*. S. 275-285 in: SCHMUTTERER, H. (Hrsg.): *The neem tree*. Neem Foundation; Mumbai (India).
- SUBRAHMANYAM, B., & REMBOLD, H. (1989): Effect of azadirachtin on neuroendocrine activity in *Locusta migratoria*. *Cell Tissue Research* 256: 513-517.
- SCHMUTTERER, H. (2002): The tree and its characteristics. S. 1-37 in: SCHMUTTERER, H. (Hrsg.): *The neem tree*. Neem Foundation; Mumbai (India).
- UMWELTLEXIKON (1993): www.umweltlexikon-online.de.

Prof. Dr. Heinz Rembold
 Wolfratshauer Str. 68a
 D-81379 München

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Entomologie heute](#)

Jahr/Year: 2004

Band/Volume: [16](#)

Autor(en)/Author(s): Rembold Heinz

Artikel/Article: [Der Neembaum: Quelle für eine neue Strategie im Pflanzenschutz? The Neem Tree: Source of a New Strategy in Plant Protection? 235-243](#)