

Pyrethroïden: chemische structuur en neurotoxische werking

De pyrethroïden, een groep synthetische apolaire verbindingen afgeleid van de natuurlijke pyrethrinen, hebben in een periode van nauwelijks tien jaar een belangrijke plaats verworven tussen de gevestigde klassen insecticiden.

Het extract van bloemen van de pyrethrum plant bevat een mengsel van zes chemisch nauw verwante esters met als voornaamste bestanddeel het pyrethrine I (zie tabel 1). De beperkte stabiliteit van deze verbindingen is in belangrijke mate verbeterd door halogenering van de vinyl-zijketen van het dimethylcyclopropaan-carbonzuur en door vervanging van de cyclopentenolon door een fenoxibenzylalcohol. Introductie van een cyano-groep aan het α -koolstofatoom van de fenoxibenzylalcohol vergrootte de insecticide-activiteit nog aanzienlijk (1). Deze verbeteringen leidden tot een van de meest potente insecticiden ooit geproduceerd, het deltamethrin (zie tabel 1). Naast de natuurlijke pyrethrinen zijn in Nederland de pyrethroïden allethrin, fenothrin, permethrin, tetramethrin, cyfluthrin, cypermethrin en deltamethrin toegelaten voor toepassing in de agrarische sector en in het huishoudelijk gebruik (2).

Zenuwstelsel

De toxiciteit van de pyrethroïden berust op de stimulerende werking die zij op het zenuwstelsel uitoefenen. Uit experimenten op geïsoleerde zenuwen en zintuigen van de klauwkikker *Xenopus laevis* bleek dat de pyrethroïden evenals de pyrethrinen repetitieve zenuwimpuls-activiteit veroorzaken. Hierbij worden enkelvoudige zenuwimpulsen gevolgd door een reeks repetitieve zenuwimpulsen.

Het aantal repetitieve impulsen hangt af van de chemische structuur van het gebruikte pyrethroid en neemt sterk toe bij afkoeling. Deze effecten zijn vooral waargenomen in zintuigen en sensorische zenuwvezels (3). De α -cyano-3-fenoxibenzyl-pyrethroïden veroorzaken in zintuigen veel langduriger repetitieve zenuwimpuls-reeksen dan de 'niet-cyano' pyrethroïden (4). Intense repetitieve activiteit in sensorische zenuwuuiteinden in de huid is dan ook de meest waarschijnlijke oorzaak van jeuk en pijnlijke prikkelingen, welke regelmatig optreden bij de mens na beroepsmatige blootstelling aan cyanopyrethroïden. Het effect van de pyrethroïden op de zenuwactiviteit wordt beïnvloed door een groot aantal factoren, maar het fundamenteel werkingsmechanisme is min of meer uniform in het gehele dierenrijk.



BLOEMEN VAN DE PYRETHRUMPLANT bevatten een mengsel van chemisch nauw verwante esters met als voornaamste bestanddeel het pyrethrine I.

De elektrische impulsoverdracht in het zenuwstelsel gaat gepaard met het openen en sluiten van verschillende typen spanningsafhankelijke ionenkanalen, waardoor positief geladen ionen tijdelijk de exciteerbare membraan kunnen passeren. Directe metingen van deze ionenstromen in geïsoleerde zenuwcellen toonden aan dat pyrethroïden de natrium-ionenstroom verlengen (5). Verlenging van de natrium-ionenstroom leidt in het algemeen tot verhoogde excitatie, waardoor de repetitieve zenuwimpulsactiviteit kan worden verklaard. Dit effect komt tot stand doordat enerzijds het moment waarop natrium-ionenkanalen openen, is vertraagd en anderzijds de periode die zij in de open toestand doorbrennen is verlengd (6). Het vertraagd sluiten van de gemodificeerde natrium-ionenkanalen is een exponentieel proces, waarvan de tijdconstante enige grootte-orde varieert afhankelijk van de chemische structuur (zie tabel 1). De mate waarin de natrium-ionenstroom wordt verlengd, is tevens afhankelijk van de stereochemische configuratie van de pyrethroïden en van de temperatuur (7). Koeling veroorzaakt een verdergaande verlenging van de natrium-ionenstroom, toename van de intensiteit van de repetitieve activiteit en toename van de insecticide-activiteit. Pyrethroïden welke geen insecticide-activiteit vertonen (bijv. die met een (1S)-cyclopropaan-carbonzuur of een (α R)-



Dr. H.P.M. Vijverberg deed in 1978 zijn doctoralexamen biologie en promoveerde in 1982 op een onderzoek naar het moleculair werkingsmechanisme van DDT en pyrethroïde-insecticiden in Utrecht. In 1982 en 1983 deed hij onderzoek naar het werkingsmechanisme van natuurlijke neurotoxinen aan de Universiteit van Nice, i.s.m. de groep van Prof. M. Lazdunski. Sindsdien is hij werkzaam bij de Vakgroep Veterinaire Farmacologie, Farmacie en Toxicologie van de Rijksuniversiteit Utrecht in het neurotoxicologisch en -farmacologisch onderzoek.

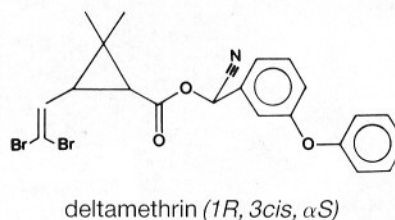
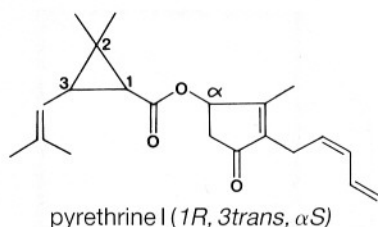
ciano-3-fenoxybenzyl-alcohol), zijn ook in de andere opzichten inactief. Hoewel een globale overeenkomst bestaat tussen de mate waarin pyrethroiden de natrium-ionenstroom verlengen en de toxiciteit, kunnen deze aspecten niet direct worden vergeleken. Het eerste weerspiegelt alleen de intrinsieke activiteit, terwijl toxiciteit mede wordt bepaald door variabele factoren als penetratie, distributie, metabolisme en uitscheiding.

Voor zoogdieren zijn pyrethroiden in het algemeen weinig giftig, omdat zij door esterasen worden gesplitst in de niet-actieve zuren en alcoholen waaruit de esters zijn samengesteld. Het metabolisme in vogels is extreem snel, terwijl invertebraten en ook vissen de pyrethroiden minder effectief afbreken. Omdat vissen en kreeftachtigen lipofiele verbindingen snel accumuleren, zijn zij zeer kwetsbaar in met pyrethroiden verontreinigd water. De pyrethroiden worden echter snel in de bodem geabsorbeerd en afgebroken.

Pyrethroiden kunnen het zenuwstelsel direct bereiken, als

zij rechtstreeks via het bloed binnenkomen, en veroorzaken dan ook bij zoogdieren uitgesproken neurotoxische symptomen. Naast een algemene overgevoeligheid voor prikkeling van de zintuigen wordt vergiftiging van de rat met niet-cyano-pyrethroiden vooral gekenmerkt door tremoren (T-syndroom), terwijl de meeste cyano-pyrethroiden 'speekselen', choreo-athetotische bewegingen en convulsies kunnen veroorzaken (CS-syndroom). Enige pyrethroiden veroorzaken intermediaire symptomen (8). Een analoog onderscheid tussen de symptomen van niet cyano- en cyano-pyrethroiden in de kakkerlak leidde tot definitie van het type I en type II syndroom (9). Uit vergelijking van deze syndromen met de mate van verlenging van de natrium-ionenstroom (tabel 1) blijkt dat de pyrethroiden die het natrium-ionenkanaal het meest effectief open houden het type II of CS-syndroom veroorzaken. Het feit dat een aantal niet-cyano-pyrethroiden geen symptomen veroorzaakt in de rat, hangt mogelijk samen met de hoge lichaamstemperatuur. Anderzijds zijn er

Tabel 1. Chemische structuur van het natuurlijke pyrethrine I en van het synthetische pyrethroid deltamethrin. De tijdconstanten van afname van de verlengde natrium-ionenstroom, geïnduceerd door verschillende pyrethroiden in zenuwvezels van de kakker bij 15 °C, zijn vergeleken met het vergiftigingssyndroom in rat en kakkerlak.



verbinding	structuur		configuratie	tijdconstante (ms)	syndroom	
	zuur	alcohol			rat (8)	kakkerlak (9)
fenothrin	Ia	FB	1R, 3trans	6	N	I
permethrin	Ib	FB	1R, 3trans	7	N	I
allethrin	Ia	CP	mengsel	10		I
fenothrin	Ia	FB	1R, 3cis	13	N	I
permethrin	Ia	BF	1R, 3cis	21	T	I
permethrin	Ib	FB	1R, 3cis	28	T	I
fenfluthrin	Ib	PF	1R, 3cis	105		
S-5655	II	eFB	mengsel	150	TS	
NAK1963	Ib	FI	mengsel	150		
cyfenothrin	Ia	cnFB	1R, 3trans, αS	290	T	II
cyfenothrin	Ia	cnFB	1R, 3cis, αS	385	CS	II
fenvloraat	II	cnFB	2RS, αS	545	CS	II
fenvloraat	II	cnFB	2S, αS	600	CS	II
cypermethrin	Ib	cnFB	1R, 3cis, αS	1115	CS	II
deltamethrin	Ic	cnFB	1R, 3cis, αS	1770	CS	II

zuur:
 I: 3-(2,2-X-vinyl)-2,2-dimethyl-cyclopropaan-carbonzuur
 X = dimethyl (a); dichloro (b); dibromo (c);
 II: 2-(4-chlorofenyl)-3-methylboterzuur

alcohol:
 FB: 3-fenoxybenzyl;
 cnFB: α-cyano-3-fenoxybenzyl;
 eFB: α-ethynyl-3-fenoxybenzyl;
 BF: 5-benzyl-3-furylmethyl;
 PF: pentafluorbenzyl;
 FI: N-(3,4,5,6-tetrahydroftaalimido)-methyl;
 CP: 2-allyl-3-methyl-cyclopent-2-ene-4-ol-1-on

N = geen symptomen; T = tremor; S = speekselen; C = choreoathetose

ook aanwijzingen dat de intrinsieke activiteit van de pyrethroïden bij invertebraten hoger zou zijn dan bij zoogdieren.

DDT

Het klassieke insecticide DDT veroorzaakt eveneens een verlenging van de natrium-ionenstroom (3,5). De intrinsieke activiteit van DDT is echter lager dan die van de niet-cyano-pyrethroïden. Insekten kunnen resistentie opbouwen tegen DDT en tegen pyrethroïden. Eén bepaalde vorm van resistentie berust op ongevoeligheid van het zenuwstelsel en geldt altijd voor pyrethroïden en DDT (10). Mede op basis van deze overeenkomsten is het cycloprothrin gesynthetiseerd, een verbinding die zowel lijkt op een DDT-analoog als op een cyano-pyrethroïd (11). Dit insecticide zal waarschijnlijk toepassing vinden in de rijstcultuur vanwege zijn relatief lage toxiciteit voor vissen.

De rationele ontwikkeling van een groter aantal dergelijk selectieve insecticiden en de synthese van verbindingen die de kruisresistentie tegen DDT en pyrethroïden kunnen doorbreken, zullen mede bepalend zijn voor het toekomstig succes van de pyrethroïden. Het onderzoek naar de oorzaak van de ongevoeligheid van het zenuwstelsel bij die resistentie kan hierin een belangrijke rol spelen.

References:

1. Elliott M. & Janes N.F. (1978) *Chemical Soc. Rev.* 7, 473-505
2. Bestrijdingsmiddelen Deel 1 en 2 (1985) Staatsuitgeverij, Den Haag
3. Van den Bercken J. et al. (1979) In: *Neurotoxicology of Insecticides and Pheromones*, Plenum Press, New York, pp. 183-210
4. Vijverberg H.P.M. et al. (1982) *Pestic. Biochem. Physiol.* 18, 315-324
5. Vijverberg H.P.M. et al. (1982) *Nature* 295, 601-603
6. de Weille J.R. (1986) Proefschrift, Rijksuniversiteit Utrecht
7. Vijverberg H.P.M. et al. (1983) *Biochim. Biophys. Acta* 728, 73-82
8. Verschoyle R.D. & Aldridge W.N. (1980) *Arch. Toxicol.* 45, 325-329
9. Gammon D.W. et al. (1981) *Pestic. Biochem. Physiol.* 15, 181-191
10. Sawicki R.M. (1985) In: *Insecticides*, J. Wiley & Sons, New York, pp. 143-192
11. Holan G.B. et al. (1978) *Nature* 272, 734-736