

Deckblatt zu Pyrethrum [8003-34-7] und Pyrethroide

[584-79-2] Allethrin

[68359-37-5] Cyfluthrin/ β -Cyfluthrin

[52315-07-8] Cypermethrin

[52918-63-5] Deltamethrin

[52645-53-1] Permethrin

[26002-80-2] Phenothrin

[10453-86-8] Resmethrin

[7696-12-0] Tetramethrin

BAT (2007)

nicht festgelegt

Probenahmezeitpunkt: Expositionsende
bzw. Schichtende

*Veröffentlichungen in der
MAK- und BAT-Werte-Liste:*

2007

Festlegung eines BAT-Wertes nicht möglich

P

	Cyfluthrin/ β-Cyfluthrin	Cypermethrin	Deltamethrin	Permethrin	Pyrethrum	Allethrin	Resmethrin	Phenothrin	Tetramethrin
Chemische Bezeichnung	3-(2,2-Dichlor- ethenyl)-2,2-di- methyl-cyclopro- pancarbonsäure- [cyano-(4-fluor- 3-phenoxyphenyl)-methyl]- ester	(RS)-alpha-Cyano- 3-phenoxybenzyl-(1R,1S)- cis,trans-3-(2,2- dichlorvinyl)-2,2-dimethyl- cyclopropan-carboxylat Alphamethrin alpha-Cyan-3- phenoxybenzyl- 3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dime- thylcyclopropan- carboxylat	alpha-Cyano-m- phenoxybenzyl-(1R,3R)-3- (2,2-dibromvinyl)-2,2-dimethyl- cyclopropan- 1-carboxylat alpha-Cyan-3- phenoxybenzyl-(1R-1alpha (S*),3alpha)-3- (2,2-dibromvinyl)-2,2-di- methylcyclopropan-carboxylat	m-Phenoxybenzyl-(3-(2,2-dichlorvinyl)-2-dimethylcyclopropan)carboxylat (-/+)-cis,trans-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1-carbonsäure-3-phenoxybenzylester Ambush	Pyrethrum	(RS)-(3-Allyl-2-methyl-4-oxocyclopent-2-enyl)-(1RS,3RS;1RS,3SR)-2,2-dimethyl-3-(2-methylprop-1-enyl)cyclopropan-carboxylat Bioallethrin (RS)-(3-Allyl-2-methyl-4-oxocyclopent-2-enyl)-(1RS,3R)-2,2-dimethyl-3-(2-methylprop-1-enyl)cyclopropan-carboxylat	5-Benzyl-3-furylmethyl-cis-chrysanthemat	2,2-Dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropan-carbonsäure-m-phenoxybenzylester	–
Formel	C ₂₂ H ₁₈ Cl ₂ FNO ₃	C ₂₂ H ₁₉ Cl ₂ NO ₃	C ₂₂ H ₁₉ Br ₂ NO ₃	C ₂₁ H ₂₀ Cl ₂ O ₃	*	C ₁₉ H ₂₆ O ₃	C ₂₂ H ₂₆ O ₃	C ₂₃ H ₂₆ O ₃	C ₁₉ H ₂₅ NO ₄
Molmasse	434,3 g/mol	416,30 g/mol	505,21 g/mol	391,29 g/mol	316–374 g/mol	302,41 g/mol	338,45 g/mol	350,5 g/mol	331,41 g/mol
Schmelzpunkt	57–102 °C	60–80 °C	100–102 °C	34–35 °C	17–84 °C	4 °C	43–48 °C	–	60–80 °C
Siedepunkt	–	zersetzt sich beim Erhitzen	k. A.	>290 °C	170–200 °C (1,3 mbar)	281,5 °C	169–172 °C (0,01 mbar)	>290 °C	185–190 °C (0,13 mbar)
MAK-Wert	0,01 E (2003)	nicht bewertet	nicht bewertet	nicht bewertet	nicht festgelegt	nicht bewertet	nicht bewertet	nicht bewertet	nicht bewertet
Hautresorption	–	nicht bewertet	nicht bewertet	nicht bewertet	–	nicht bewertet	nicht bewertet	nicht bewertet	nicht bewertet
Krebserzeugende Wirkung	–	nicht bewertet	nicht bewertet	nicht bewertet	–	nicht bewertet	nicht bewertet	nicht bewertet	nicht bewertet

* s. Greim 2008

Pyrethroide

**(z. B. Cyfluthrin, Cypermethrin, Deltamethrin,
Permethrin, Pyrethrum, Allethrin, Resmethrin,
Phenothrin, Tetramethrin)**

BAT (2007)

nicht festgelegt

P

Pyrethroide zählen derzeit zu den am häufigsten verwendeten Insektiziden. Sie werden u. a. in der Landwirtschaft, als Entwesungsmittel (Cyfluthrin, Allethrin), als Schädlingsbekämpfungsmittel (Cyfluthrin, Deltamethrin), im Vorrats- und Materialschutz (Permethrin in Wollteppichen) sowie im Holz- und Bautenschutz (Cypermethrin, Permethrin) eingesetzt. Die insektiziden Wirkstoffe (gegen Fliegen, Mücken, Flöhe, Küchenschaben usw.) können z. B. in Form von Sprays, Gelen, Insektenstrips, Stäubemitteln oder Elektroverdampfern ((S)-Bioallethrin) angewandt werden. Oft werden sie auch in Kombination mit anderen Pestiziden, z. B. Organophosphaten (Chlorpyrifos), eingesetzt.

Eine Vielzahl von Personen ist somit gegenüber Pyrethroiden exponiert. Aus arbeitsmedizinischer Sicht gehören hierzu Landwirte, Schädlingsbekämpfer und Arbeiter der chemischen Industrie (Produktion und Formulierung von Pyrethroiden). Aus umweltmedizinischer Sicht sind eine Vielzahl von Expositionsszenarien für nicht beruflich belastete Personen zu berücksichtigen, wie Schädlingsbekämpfungsmaßnahmen im privaten und auch öffentlichen Innenraum (behördlich angeordnete Entwesungen nach § 10 c Bundesseuchengesetz (BgVV 1998) oder Eigeninitiative des Betroffenen), Anwendungen im Garten- und Zierblumenbereich, im Holzschutz sowie Rückstände in Lebensmitteln.

Pyrethroide sind synthetisch hergestellte Abkömmlinge von Pyrethrum, das aus Chrysanthemenblüten (*Chrysanthemum cinerariaefolium*) gewonnen wird. Die Wirkstoffe des Pyrethrums, die Pyrethrine, sind gegen Luftsauerstoff, Wärme und ultraviolettes Licht sehr empfindlich und dienen deshalb als Kurzzeitinsektizide. Sie zählen zu den Kontaktinsektiziden, d. h. ihre Wirkung tritt sofort bei Berührung mit dem Insekt ein („knock-down-effect“). Bei Pyrethrinpräparaten wird als Wirkungsverstärker häufig Piperonylbutoxid hinzugefügt. Da durch die Isolierung der natürlichen Pyrethrine aus den Chrysanthemen der weltweit steigende Insektizidbedarf nicht gedeckt werden konnte, wurde mit der Synthese pyrethrinähnlicher Verbindungen, den Pyrethroiden, begonnen. Seit 1950 ist das heute noch in Elektroverdampfern verwendete Allethrin auf dem Markt, seit den 1960er und 1970er Jahren die photostabilen und daher länger wirksamen synthetisch hergestellten Pyrethroide. Von den bisher ca. 1000 synthetisierten Pyrethroiden haben aber nur wenige internationale Bedeutung erreicht. Hierzu zählen die Wirkstoffe Cyfluthrin, Cypermethrin, Deltamethrin, Permethrin, Allethrin und Bioallethrin.

1 Metabolismus und Toxikokinetik

Pyrethrine können sowohl an der zentralen Esterbindung hydrolysiert als auch durch Cytochrome P450 oxidiert werden. Die akute Toxizität der Pyrethrine hängt von der Geschwindigkeit der metabolischen Umsetzung, die einer Entgiftung ent-

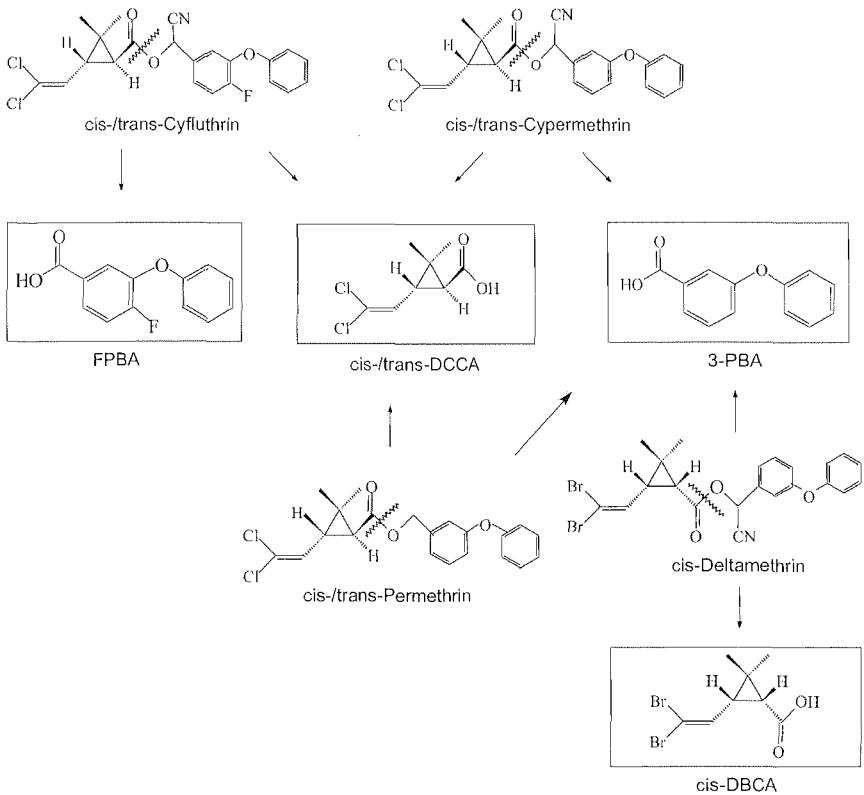


Abb. 1: Metabolismus von Cyfluthrin, Cypermethrin, Permethrin und Deltamethrin beim Menschen mit den entsprechenden Biomarkern

spricht, ab (Greim 2008). Beim Menschen wurde beobachtet, dass die Toxizität der Pyrethroide, insbesondere das Auftreten von Parästhesien, von der individuellen Carboxylesterase-Aktivität abhängt; je höher die Carboxylesterase-Aktivitäten, desto schneller kann ein Pyrethroid verstoffwechselt werden und desto weniger treten Parästhesien auf (Leng und Lewalter 1999; Leng et al. 1999 a).

Pyrethroide wie **Cyfluthrin**, **Cypermethrin**, **Permethrin** und **Deltamethrin** werden beim Menschen mittels Esterasen in eine Vielzahl von Metaboliten gespalten, u.a. in *cis*- und *trans*-3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäure (DCCA), *cis*-3-(2,2-Dibromvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäure (DBCA), 3-Phenoxybenzoesäure (3-PBA) sowie 4-Fluor-3-phenoxybenzoesäure (FPBA) (s. Abbildung 1). Der Hauptmetabolisierungsort ist die Leber. Die entgifte-

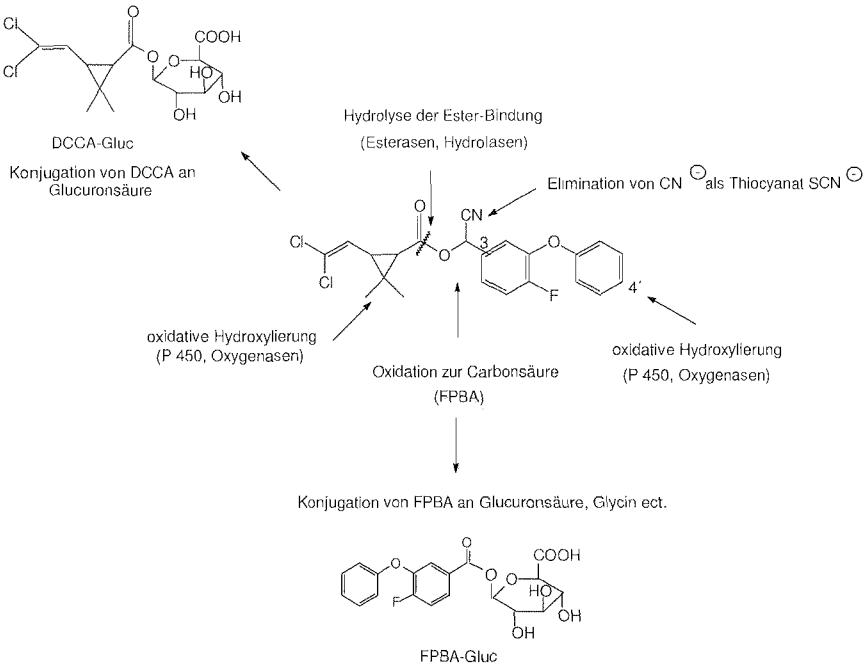


Abb. 2: Metabolismus von Cyfluthrin mit den entsprechenden Biomarkern

ten Metaboliten werden in freier oder konjugierter Form (meist als Glucuronide) hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden (Eadsforth und Baldwin 1983; Eadsforth et al. 1988; Woollen et al. 1992). Die Metabolisierung von Cyfluthrin mit den entsprechenden Glucuroniden ist beispielhaft in Abbildung 2 dargestellt.

Der spezifische Biomarker einer **Pyrethrum-, Allethrin-, Resmethrin-, Phenothrin- und Tetramethrin-**Exposition ist die *trans*-Chrysanthemumdicarbonsäure (CDCA) (Class et al. 1990; Elflein et al. 2003; Leng und Gries 2005; Leng et al. 1999 b, 2005). Der Metabolismus dieser Substanzen ist anhand von Pyrethrin I beispielhaft in Abbildung 3 veranschaulicht. Metabolismusstudien beim Menschen liegen zu Pyrethrin I vor (Leng et al. 2006). Bei drei Probanden wurde nach oraler Aufnahme von 0,3 mg Pyrethrin I in Intervallen bis zu 120 Stunden später CDCA im Urin bestimmt. Innerhalb von 36 Stunden wurde Pyrethrin I nahezu vollständig ausgeschieden, die höchsten CDCA-Konzentrationen wurden innerhalb der ersten 6 Stunden nach Einnahme festgestellt. Die Eliminationshalbwertszeit kann mit 4,2 Stunden angegeben werden.

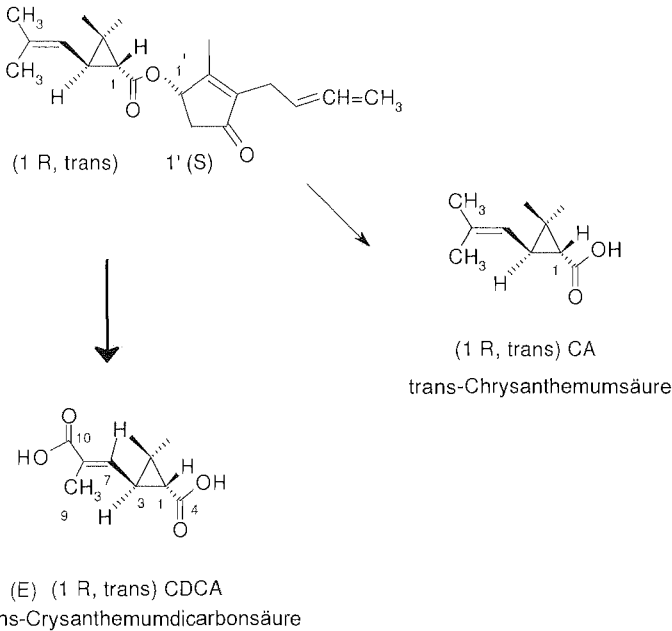


Abb. 3: Metabolismus von Pyrethrin I

Zur Untersuchung der Kinetik der Pyrethroidmetabolite sind einige Studien an Probanden (inhalativ, oral sowie dermal) in der Literatur beschrieben:

Inhalativ

Nach einer bis zu 60-minütigen inhalativen **Cyfluthrin**exposition von 9 Probanden gegenüber $160 \mu\text{g}/\text{m}^3$ wurden 93% der Cyfluthrinmetaboliten innerhalb von 24 Stunden nach Exposition mit dem Urin ausgeschieden. Die individuellen Halbwertszeiten schwankten für cis-DCCA zwischen 3,3–12,2 Stunden, für trans-DCCA zwischen 2,9–11,6 Stunden und für FPBA zwischen 3,1–6,5 Stunden (Leng et al. 1997 a).

Oral

In einer Studie erhielten 4 Probanden oral unterschiedliche Mengen an **Cypermethrin**. Innerhalb von 24 Stunden wurde 78% der applizierten Dosis als trans-DCCA und 49% als cis-DCCA mit dem Urin ausgeschieden (Eadsforth und

Baldwin 1983). Die wiederholte tägliche orale Gabe von Cypermethrin über 5 Tage führte zu keiner vermehrten Metabolitenausscheidung; innerhalb von 24 Stunden wurde 72% des trans-DCCA und 45% des cis-Isomers ausgeschieden (Eadsforth et al. 1988). Eine weitere Studie mit α -Cypermethrin bestätigte diese Resultate (Eadsforth 1988). Vier bis 24 Stunden nach oraler Cypermethringabe an 6 Probanden wurden die höchsten Exkretionsraten der Metaboliten 3-PBA und FPBA gefunden. 93% der Metaboliten wurden innerhalb von 72 Stunden im Urin wiedergefunden. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit der Metaboliten war 16,5 Stunden (11–27 Stunden) und das trans-DCCA- zu cis-DCCA-Verhältnis belief sich auf 2:1 (Woollen et al. 1992).

In einer anderen Untersuchung erhielt ein gesunder männlicher Proband oral eine Dosis von 0,03 mg **Cyfluthrin**/kg KG (Gesamtdosis: 2,6 mg Cyfluthrin). Diese Dosis lag über dem „Acceptable Daily Intake“ (ADI)-Wert von 0,02 mg/kg KG. Der Urin wurde 2 Tage lang in 12-Stunden-Intervallen gesammelt. Die mittlere Halbwertszeit der Metaboliten betrug $6,44 \pm 0,64$ Stunden (cis-DCCA: 6,66 h, trans-DCCA: 6,54 h, FPBA: 6,13 h). 40% der applizierten Dosis wurde im Urin wiedergefunden. Das Isomerenverhältnis von trans-DCCA zu cis-DCCA betrug 2,3:1. Die ausgeschiedene Menge an FPBA war doppelt so hoch wie die Gesamtausscheidung von cis- und trans-DCCA (Leng et al. 1997 b).

Dermal

Nach einer dermalen **Cypermethrin**applikation war die Ausscheidung innerhalb der ersten 12–36 Stunden am höchsten. Im Gegensatz zur oralen Gabe war hier das trans-DCCA- zu cis-DCCA-Verhältnis 1:1,2. Die Resorption von Cypermethrin nach dermalen Applikation war wesentlich geringer als die nach oraler Gabe; bezogen auf 3-PBA und FPBA wurde 1,2% resorbiert und bezogen auf DCCA 0,3% (Woollen et al. 1992). Die mittlere Eliminationshalbwertszeit der Metabolite betrug 13 Stunden (8–22 Stunden). 8 Stunden nach Applikation konnten 41% der applizierten Dosis in einer Hautwaschung mit mildem Detergens und 24% in einem T-Shirt, das über der Applikationsstelle getragen wurde, wiedergefunden werden (Woollen et al. 1992). Bei einer von Eadsforth durchgeführten dermalen Cypermethrinstudie wurde innerhalb von 72 Stunden 0,1% der applizierten Dosis als DCCA renal eliminiert (Eadsforth et al. 1988). Nach einer Einwirkzeit von 4 Stunden wurde das überschüssige Cypermethrin von der betreffenden Hautstelle entfernt. Hierbei wurde 71% des applizierten Cypermethrins wiedergefunden (Eadsforth et al. 1988).

2 Kritische Toxizität

Tier

Pyrethroide besitzen im Vergleich zu anderen Pestiziden einerseits eine schnell einsetzende insektizide Wirkung, andererseits aber eine geringe Säugetiertoxizität. In Tabelle 1 sind die LD₅₀-Werte für Pyrethroide bei Insekten und Ratten im Vergleich zu anderen Insektizidklassen dargestellt.

Tab. 1: Toxizität von Insektizidklassen für Insekten und Ratten (Matsuo 1989)

Insektizid	topische LD ₅₀ Insekt (mg/kg KG)	orale LD ₅₀ Ratte (mg/kg KG)	Verhältnis Ratte/Insekt
Carbamate	2,8 ¹⁾ (27) ²⁾	45 (15)	16
Organophosphate	2 (50)	67 (83)	34
Organochlorverbindungen	2,6 (26)	230 (21)	90
Pyrethroide	0,45 (35)	2000 (11)	4400

¹⁾ geometrische Mittel

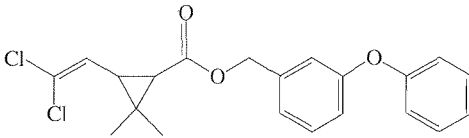
²⁾ Tieranzahl

Eine Übersicht einiger Toxizitätsdaten ist in Tabelle 2 dargestellt. Der große Bereich der angegebenen oralen LD₅₀-Werten hängt mit unterschiedlichen Verabreichungsformen (z. B. in Öl, Wasser) zusammen.

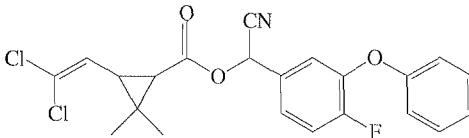
Tab. 2: Daten zur Toxizität einiger Pyrethroide bei Ratten (BGA 1994; WHO 1989 a, b, 1990 a, b)

Wirkstoff	LD ₅₀ , oral (mg/kg KG)	LD ₅₀ , dermal (mg/kg KG)	NOAEL, oral (mg/kg KG u. Tag)	ADI ¹⁾ (mg/kg KG u. Tag)
Pyrethrum	584–900	1500	10	0,04
Bioallethrin	709–1042	>3000	(135)	–
Cypermethrin	200–800	>1600	5	0,05
Permethrin	450–2800	7200	5	0,05
Cyfluthrin	16–1271	>5000	5	0,02
Deltamethrin	50–100	>2940	2,5	0,01

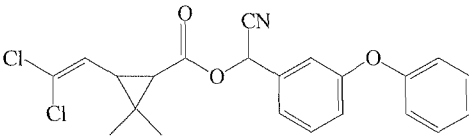
¹⁾ „Acceptable Daily Intake“: Menge, die ein Mensch täglich lebenslang zu sich nehmen kann ohne gesundheitlichen Effekt, abgeleitet aus dem NOAEL



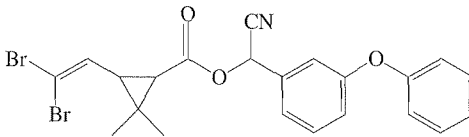
Permethrin
("Typ I")



Cyfluthrin
("Typ II")



Cypermethrin
("Typ II")



Deltamethrin
("Typ II")

Abb. 4: Chemische Strukturen von Pyrethroiden, klassifiziert nach Typ I und II

Aufgrund ihrer Wirkung bei der Ratte werden Pyrethroide in zwei Gruppen eingeteilt; die Typ-I-Pyrethroide ohne Cyano-Gruppe und die Typ-II-Pyrethroide mit Cyano-Gruppe (s. Abbildung 4). Typ I-Pyrethroide wie Pyrethrine, Allethrin und Permethrin verursachen das sogenannte T-Syndrom, gekennzeichnet durch Tremor, Ataxie, erhöhte Erregbarkeit sowie Überempfindlichkeit gegenüber äußeren Rei-

zen. Von den Typ II-Pyrethroiden wie Cyfluthrin, Cypermethrin oder Deltamethrin wird das CS-Syndrom (Choreoathetose, Salivation, klonische Krämpfe) verursacht.

Das wesentliche Zielorgan der Pyrethrine und Pyrethroide im Insekten- wie auch im Säugetierorganismus ist das zentrale und periphere Nervensystem, wobei der spannungsabhängige Natriumkanal in der Nervenmembran den primären Wirkort darstellt. Die Hauptwirkung besteht in einer stereoselektiven Interaktion der Pyrethroide mit Rezeptor-Makromolekülen der aktivierten Natriumkanäle. Nach einer Repolarisierung der Membran verhindert dieser Effekt die schnelle Schließung des Natriumkanals. Daraus resultiert ein zeitlich verlängerter Einstrom von Natriumionen in die Nervenzelle. Diese erhöhte Natrium-Permeabilität während der Erregungsphase führt zu repetitiven Entladungen. Betroffen sind die sensorischen Nervenfasern, die Sinnesorgane, die motorischen Nervenenden sowie die Fasern der Skelettmuskulatur (Aldridge 1990).

Eine Akkumulation von Pyrethroiden im Fett wird nicht beobachtet (Appel und Gericke 1993). Eine Studie an Legehennen (Saleh et al. 1986), in der nach Gabe von Einzeldosen eine Akkumulation von Pyrethroiden im Gehirn festgestellt wurde, konnte in weiteren Versuchen nicht nachgestellt werden (Greim 2003).

Mensch

Nach Pyrethroidkontakt werden Parästhesien an den direkt exponierten Hautstellen, Irritationen der Schleimhäute und des Atemtraktes sowie fasziale Missempfindungen (N. trigeminus-Innervationsgebiet) geschildert (Altenkirch et al. 1996; He et al. 1988, 1989; Leng et al. 1998). Die Symptombdauer hängt von dem jeweiligen Pyrethroid ab und variiert zwischen 30 Minuten und 32 Stunden (Aldridge 1990). Die Beschwerden treten nicht immer direkt nach der Exposition auf, sondern in manchen Fällen erst nach einer Latenzzeit von 30 Minuten bis 8 Stunden (He et al. 1988). Pathophysiologisch werden die Parästhesien als repetitive Feuerungen oberflächlicher peripherer sensorischer Nervenendigungen der Haut erklärt (Aldridge 1990). Pyrethroide mit Cyano-Gruppe besitzen ein stärkeres neuroexzitatorisches Potential als solche ohne, mit folgender abnehmender Reihenfolge: Deltamethrin > Cypermethrin > Permethrin (Aldridge 1990). In schweren Vergiftungsfällen mit Bewusstseinsverlust und Muskelfaszikulationen verbesserte sich die Symptomatik erst nach 2 bis 3 Wochen (Maximum: 55 Tage) wieder (He et al. 1989).

Zusätzlich zu den o.g. Symptomen werden in der Literatur allgemeine Symptome wie Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Schwächegefühl, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen und Ermüdung häufig erwähnt (Altenkirch et al. 1996; He et al. 1988, 1989; Leng et al. 1998).

3 Belastung und Beanspruchung

3.1 Beziehung zwischen äußerer und innerer Belastung

In Expositions-kammerversuchen mit **Cyfluthrin** konnte bei Probanden eine Korrelation zwischen der Cyfluthrinkonzentration in der Luft und den Metabolitenkonzentrationen im Urin nachgewiesen werden. In Abbildung 5 ist das Verhältnis zwischen der Cyfluthrinkonzentration in der Luft und der Menge an Cyfluthrin-Äquivalenten, abgeleitet von der wiedergefundenen Menge an cis- und trans-DCCA im Urin, dargestellt. Eine vierfach höhere Konzentration an Cyfluthrin in der Luft führt zu einer vierfach höheren Menge an Cyfluthrinäquivalenten im Urin (Leng et al. 1997a).

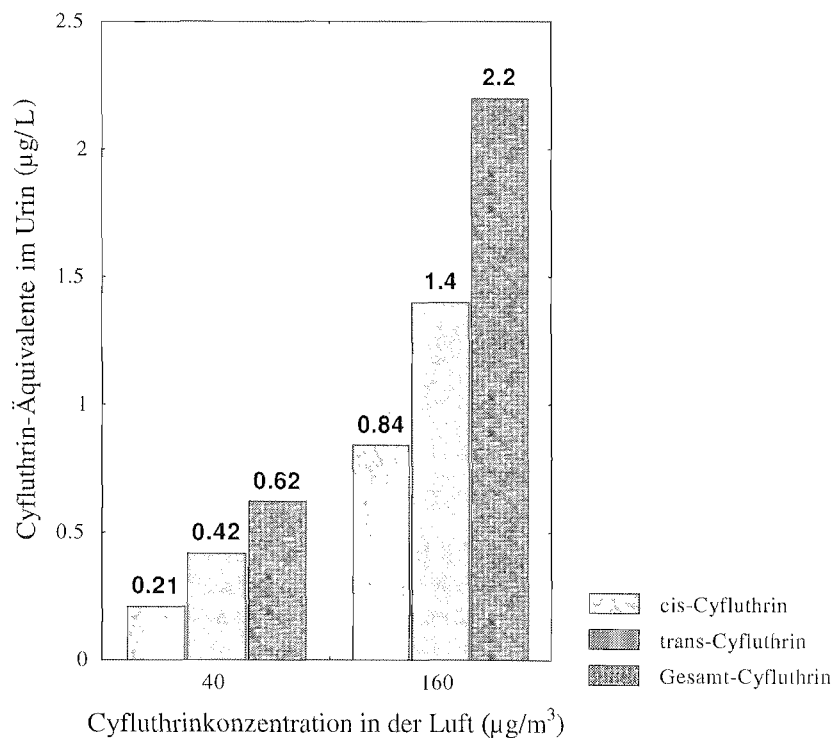


Abb. 5: Dosisabhängigkeit der mittleren eliminierten Menge an Cyfluthrin-Äquivalenten ($\mu\text{g}/\text{L}$) bei 5 Probanden nach einer Exposition gegenüber $40 \mu\text{g}$ Cyfluthrin/ m^3 Luft und bei 4 Probanden nach einer Exposition gegenüber $160 \mu\text{g}$ Cyfluthrin/ m^3 Luft

Nach einer Schädlingsbekämpfungsmaßnahme mit verschiedenen Pyrethroiden (Cyfluthrin, Cypermethrin, Permethrin und Deltamethrin) konnte hingegen keine Korrelation zwischen den jeweiligen Pyrethroidkonzentrationen in Schwebstaub und den Metabolitenkonzentrationen im Urin festgestellt werden (BMBF 2000).

3.2 Beziehung zwischen innerer Belastung und Beanspruchung

Nach einer Cyfluthrinintoxikation wurde Cyfluthrin im Plasma sowie der Cyfluthrin-spezifische Metabolit FPBA im Urin bestimmt. In Tabelle 3 sind die Cyfluthrinkonzentrationen im Plasma und die FPBA-Konzentrationen im Urin im zeitlichen Verlauf dargestellt. Obwohl die Ausgangskonzentration von Cyfluthrin im Plasma hoch war, konnte Cyfluthrin nach einem Tag nicht mehr im Plasma gefunden werden. Hingegen konnte der Metabolit noch 3 Tage nach der Exposition im Urin nachgewiesen werden. Ein Korrelationsfaktor zwischen den Cyfluthrinkonzentrationen im Plasma und den FPBA-Konzentrationen im Urin war in den bisherigen Untersuchungen nicht zu beobachten (Leng und Lewalter 1999).

Tab. 3: Verlaufskontrolle der Konzentration von Cyfluthrin im Plasma und FPBA im Urin bei einer Cyfluthrin-Intoxikation (Leng und Lewalter 1999)

Zeit nach Intoxikation (h)	Cyfluthrin im Plasma (µg/L)	FPBA im Urin (µg/L)
1	180	730
3	105	915
24	<5	290
48	<5	70
72	<5	13
96	<5	<0,5

Bei 7 Arbeitern, die bei einem Unfall gegenüber Cyfluthrin exponiert worden waren, waren 30 Minuten nach dem Unfall die Cyfluthrinkonzentrationen im Plasma (1,2 bzw. 1,5 µg/L) und die FPBA-Konzentrationen im Urin (117 bzw. 146 µg/g Kreatinin) als Zeichen der Exposition erhöht (s. Tabelle 4). Vier dieser Arbeiter berichteten über Parästhesien, bei drei Arbeitern traten jedoch keine Parästhesien auf. Dies konnte auf individuell unterschiedliche Carboxylesterase-Aktivitäten zurückgeführt werden (s. Abschnitt 1). Auch bei Arbeitern, die Umgang mit Cyfluthrin hatten, waren Parästhesien nur bei den Arbeitern zu beobachten, die geringe Carboxylesterase-Aktivitäten aufwiesen (Leng und Lewalter 1999; Leng et al. 1999 a).

Tab. 4: Abhängigkeit des Auftretens von Parästhesien bei Cyfluthrin-exponierten Arbeitern von der Carboxylesterasen-Aktivität (CBE) (Leng und Lewalter 1999; Leng et al. 1999 a)

Parästhesien	unfallmäßige Exposition	Anzahl an Arbeitern	Cyfluthrin (µg/L Plasma)	FPBA (µg/g Kreatinin)	CBE (U/L)
Ja	Ja	4	1,2	117	313
Ja	Nein	3	0,4	9	320
Nein	Ja	3	1,5	146	713
Nein	Nein	135	0,5	14	570

4 Auswahl der Indikatoren

Blut

Da für die nach einer Pyrethroidexposition auftretenden Symptome – meistens Parästhesien – sowie für die biologischen Effekte die Konzentration des nicht verstoffwechselten Pyrethroids verantwortlich ist (Aldridge 1990), kann als Beanspruchungsmarker die Pyrethroidkonzentration im Plasma bestimmt werden. Allerdings ist wegen der schnellen Metabolisierung der Pyrethroide der Nachweis im Blut nur direkt (1–3 Stunden) nach einer hohen Belastung sinnvoll.

Urin

Zum Nachweis einer inneren Pyrethroidbelastung ist der Nachweis von Pyrethroidmetaboliten im Urin für die Bewertung der Gesamtbelastung empfehlenswert. Wegen der schnellen Verstoffwechslung der Pyrethroide sollte der Urin am besten direkt nach der Exposition, aber auf jeden Fall während der ersten 24 Stunden nach der Exposition, gesammelt werden. Der Metabolitennachweis im Urin ist nur als Belastungs- und nicht als Beanspruchungsmarker geeignet, da mehrere Studien gezeigt haben, dass in arbeitsmedizinisch relevanten Konzentrationsbereichen keine Korrelation vorliegt zwischen dem Auftreten von Symptomen und der Metabolitenkonzentration im Urin (BMBF 2000; He et al. 1989; Leng 2000; Leng et al. 1996, 1998).



Tab. 5: Nachweis von Pyrethroidmetaboliten bei Pyrethroid-exponierten Arbeitern

Kollektiv	Pyrethroid	Anzahl an Metaboliten >NWG ¹⁾	Metaboliten-Konzentration ($\mu\text{g/L}$)	Literatur
Schädlingsbekämpfer		n = 14	0,5–277 (Bereich) 35 (50. Perzentil)	Leng et al. 1998
16	Cyfluthrin			
3	Permethrin			
2	Deltamethrin			
1	Cypermethrin			
10 Gewächshausarbeiter	Deltamethrin	n = 2	4,8–51,7 (Bereich)	Tuomainen et al. 1996
5 Waldarbeiter	Permethrin	n = 1	0,26	Kolmodin-Hedman et al. 1995
30 Schädlingsbekämpfer	Pyrethrum	n = 27	<0,05–54 (Bereich) 0,23 (50. Perzentil) 9,95 (95. Perzentil)	Leng et al. 2006

¹⁾ NWG = Nachweisgrenze

5 Untersuchungsmethoden

Blut

Die Pyrethroide Cyfluthrin, Cypermethrin, Deltamethrin und Permethrin können im Plasma mit der GC-ECD (Nachweisgrenze 5 $\mu\text{g/L}$), abgesichert durch GC/NCIMS (Nachweisgrenze 5 ng/L) nachgewiesen werden (Leng 2000; Leng et al. 1997 b).

Für die Bestimmung der Carboxylesterasen-Aktivität existiert keine validierte Methode.

Urin

Für die Analyse der Pyrethroidmetaboliten im Urin liegt eine von der Kommission geprüfte Methode (GC/MS; Nachweisgrenze 0,5 $\mu\text{g/L}$) vor (Angerer und Schaller 1999). Darüber hinaus gibt es noch eine sehr empfindliche GC/HRMS-Methode, mit der eine Nachweisgrenze von 0,03 $\mu\text{g/L}$ erzielt werden kann (Leng et al. 1997 c). Die Methode wurde von der Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe geprüft und verabschiedet und wird in der 19. Lieferung erscheinen (Angerer und Schaller 2009, in Vorbereitung; Elflein et al. 2003; Leng und Gries 2005).

6 Hintergrundbelastung

Blut

Bei nicht Cyfluthrin-belasteten Personen liegen die Cyfluthrinkonzentrationen im Blut unterhalb von 5 ng/L Blut und die FPBA-Konzentrationen unterhalb von 0,1 µg/L Urin (Leng et al. 1997 c).

Urin

Die Konzentrationen von Pyrethroidmetaboliten im Urin von beruflich unbelasteten Personen sind in einigen Studien untersucht worden (s. Tabelle 6). In einem Kollektiv von 254 Personen betrug das 95. Perzentil für DCCA 0,5 µg/L und für 3-PBA 0,6 µg/L (Butte et al. 1998). Basierend auf einem Kollektiv von 45 Personen betrug das 95. Perzentil 0,6 µg/L für cis-DCCA, 0,9 µg/L für trans-DCCA und lag unterhalb der Nachweisgrenze für DBCA und FPBA (Hardt et al. 1999). Bei 1177 Personen incl. Kindern betrug das 95. Perzentil 0,5 µg/L für cis-DCCA, 1,5 µg/L für trans-DCCA, 0,3 µg/L für DBCA und 0,3 µg/L für FPBA (Heudorf und Angerer 2001). Die Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung scheint auf Ernährungsgewohnheiten zurückzuführen zu sein (Hardt et al. 1999; Heudorf und Angerer 2001).

Tab. 6: Konzentrationen an einzelnen Pyrethroid-Metaboliten im Urin von beruflich unbelasteten Personen

Studie	Personen-zahl	Metaboliten-Konzentrationen im Urin (µg/L)					
		cis-DCCA	trans-DCCA	cis-DBCA	trans-DCDA	3-PBA	FPBA
Hardt et al. 1999	45	0,6 ¹⁾ /1,6 ²⁾	0,9/3,8	0,1/0,5	n. n. ⁴⁾	n. n.	<0,2
Butte et al. 1998	254	0,51 ³⁾ /11,6	n. n.	n. n.	n. n.	0,57/15,6	n. n.
Heudorf und Angerer 2001	1177	0,51/9,76	1,43/17,82	0,30/9,19	n. n.	n. n.	0,27/5,11
Leng et al. 2003	61	0,5/1,2	<0,2/1,2	<0,2/	n. n.	0,2/0,8	<0,2
Leng und Gries 2005	15	0,95/2,33	1,46/3,35	0,11/0,18	0,12/0,13	1,41/3,1	0,02/0,02

¹⁾ 95. Perzentile

²⁾ Maximalwert

³⁾ als Gesamt-DCCA angegeben

⁴⁾ nicht nachweisbar

Die Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes hat folgende Referenzwerte abgeleitet: cis-DCCA: 1 µg/L, trans-DCCA: 2 µg/L und 3-PBA 2 µg/L (UBA 2005).

7 Evaluierung

Derzeit ist ein MAK-Wert nur für Cyfluthrin mit $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Greim 2003) zur Vermeidung der sensorischen Reizwirkung festgelegt; der ehemalige MAK-Wert für Pyrethrum von $5 \text{mg}/\text{m}^3$ wurde im Jahre 2007 ausgesetzt (Greim 2008). BAT-Werte liegen bisher für keine Pyrethroide vor. Da der sensitivste Endpunkt die lokale sensorische Reizwirkung ist, keine Korrelation zwischen dem Auftreten von Symptomen und den Metabolitenkonzentrationen im Urin existiert und der Nachweis von Pyrethroiden im Plasma aufgrund der schnellen Metabolisierung mit den derzeitigen Analysemethoden ausschließlich nach Vergiftungen sinnvoll ist, ist es aus arbeitsmedizinischer Sicht nicht sinnvoll, gesundheitsbasierte biologische Grenzwerte zur Bewertung einer Pyrethroidexposition abzuleiten.

Ein BAT-Wert kann deshalb zur Zeit nicht aufgestellt werden.

8 Interpretation

Derzeit kann die Pyrethroidbelastung am Arbeitsplatz nur mit der Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung verglichen werden. Als Referenzwerte für die Allgemeinbevölkerung sind für cis-DCCA $1 \mu\text{g}/\text{L}$, für trans-DCCA $2 \mu\text{g}/\text{L}$ und für 3-PBA $3 \mu\text{g}/\text{L}$ abgeleitet worden (UBA 2005).

Für eine Vielzahl von Pyrethroiden existieren ADI-Werte („Acceptable Daily Intake“), die zwischen $0,01$ und $0,05 \text{mg}/\text{kg KG}$ und Tag liegen (BGA 1994). Diese ADI-Werte berücksichtigen die dosisabhängigen, zentralnervösen und systemischen Wirkungen der Pyrethroide (Pauluhn 1998), nicht aber die bereits bei geringerer Dosis bzw. Konzentration auftretenden lokalen sensorischen Irritationen der Haut, der Schleimhäute, der Augen und des oberen Respirationstraktes.

9 Literatur

- Aldridge WN (1990) An assessment of the toxicological properties of pyrethroids and their neurotoxicity. *Crit Rev Toxicol* 21: 89–104
- Altenkirch H, Hopman D, Brockmeier B, Walter G (1996) Neurological investigations in 23 cases of pyrethroid intoxication reported to the German Federal Health Office. *Neurotoxicol* 3/4: 645–652
- Angerer J, Schaller KH (1999) Pyrethroid-Metabolite (cis-3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-2-carbonsäure; trans-3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-2-carbonsäure; cis-3-(2,2-Dibromvinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1-carbonsäure; 3-Phenoxybenzoesäure; 4-Fluor-3-phenoxybenzoesäure). In: Greim H (Hrsg) Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Band 2: Analysen in biologischem Material, 13. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim

- Angerer J, Schaller KH (2009) Pyrethroid- und Pyrethrummetabolite im Urin. In: Greim H (Hrsg) Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Band 2: Analysen in biologischem Material, 19. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim (in Vorbereitung)
- Appel KE, Gericke S (1993) Zur Neurotoxizität und Toxikokinetik von Pyrethroiden. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 6: 219–252
- BGA (Bundesgesundheitsamt) (1994) Bekanntmachungen des BGA: ADI-Werte und DTA-Werte für Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffe. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 37: 182–184
- BgVV (Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin) (1998) Bekanntmachung der geprüften und anerkannten Mittel und Verfahren zur Bekämpfung von tierischen Schädlingen nach § 10 c Bundes-Seuchengesetz. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 41: 30–46
- BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung) (2000) Pyrethroidexposition in Innenräumen. Die Belastung des Menschen durch Pyrethroide (Insektenvernichtungsmittel) in Wohn- und Arbeitsräumen. Studienergebnisse zum Bio-, Effekt- und Innenraummonitoring von Pyrethroiden. BMBF/Industrieverband Agrar e. V., Düsseldorf
- Butte W, Walker G, Heinzow B (1998) Referenzwerte der Konzentration von Permethrin-Metaboliten Cl2CA [3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäure] und 3-PBA [3-Phenoxybenzoesäure] im Urin. Umweltmed Forsch Prax 3: 21–26
- Class TJ, Ando T, Casida JE (1990) Pyrethroid metabolism: microsomal oxidase metabolites of (S)-bioallethrin and the six natural pyrethrins. J Agr Food Chem 38: 529–537
- Eadsforth CV, Baldwin MK (1983) Human dose-excretion studies with the pyrethroid insecticide cypermethrin. Xenobiotica 13: 67–72
- Eadsforth CV, Bragt PC, van Sittert NJ (1988) Human dose-excretion studies with pyrethroid insecticides cypermethrin and alpha-cypermethrin: relevance for biological monitoring. Xenobiotica 18: 603–614
- Elflein L, Berger-Preiss E, Preiss A, Elend M, Levsen K, Wünsch G (2003) Human biomonitoring of pyrethrum and pyrethroid insecticides used indoors: determination of the metabolites E-cis/trans-chrysanthemumdicarboxylic acid in human urine by gas chromatography-mass spectrometry with negative chemical ionization. J Chromatogr B 795: 195–207
- Greim H (Hrsg) (2003) Cyfluthrin/ β -Cyfluthrin. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 37. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Greim H (Hrsg) (2008) Pyrethrum. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 45. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Hardt J, Heudorf U, Angerer J (1999) Zur Frage der Belastung der Allgemeinbevölkerung durch Pyrethroide. Umweltmed Forsch Prax 4: 51–55
- He F, Sun J, Han K, Wu Y, Yao P, Wang S, Lui L (1988) Effects of pyrethroid insecticides on subjects engaged in packaging pyrethroids. Br J Ind Med 45: 548–551
- He F, Wang S, Liu L, Chen S, Zhang Z, Sun J (1989) Clinical manifestation and diagnosis of acute pyrethroid poisoning. Arch Toxicol 63: 54–58
- Heudorf U, Angerer J (2001) Metabolites of pyrethroid insecticides in urine specimens: current exposure in an urban population in Germany. Environ Health Perspect 109: 213–217
- Kolmodin-Hedman B, Akerblom M, Flato S, Alex G (1995) Symptoms in forestry workers handling conifer plants treated with permethrin. Bull Environ Contam Toxicol 55: 487–493
- Leng G, Kühn KH, Idel H (1996) Biological monitoring of pyrethroid metabolites in urine of pest control operators. Toxicol Lett 88: 215–220

- Leng G, Leng A, Kühn KH, Lewalter J (1997 a) Human dose-excretion studies with the pyrethroid insecticide cyfluthrin: urinary metabolite profile following inhalation. *Xenobiotica* 27: 1272–1283
- Leng G, Kühn KH, Idel H (1997 b) Biological monitoring of pyrethroids in blood and pyrethroid metabolites in urine: applications and limitations. *Sci Tot Environ* 199: 173–181
- Leng G, Kühn KH, Leng A, Gries W, Lewalter J, Idel H (1997 c) Determination of trace levels of pyrethroid metabolites in human urine by capillary gas chromatography-high resolution mass spectrometry with negative chemical ionization. *Chromatographia* 46: 265–274
- Leng G, Wieseler B, Kühn KH, Idel H (1998) Pyrethroide und Gesundheit – Wie gefährlich lebt der Schädlingsbekämpfer? *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 41: 250–253
- Leng G, Lewalter J (1999) Dosis-Marker kontra Suszeptibilitäts-Marker in der Risiko-Bewertung des Pestizid-Umganges. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 1: 24–29
- Leng G, Lewalter J, Röhrig B, Idel H (1999 a) The influence of individual susceptibility in pyrethroid exposure. *Toxicol Lett* 107: 123–130
- Leng G, Kühn KH, Wieseler B, Idel H (1999 b) Metabolism of (S)-bioallethrin and related compounds in humans. *Toxicol Lett* 107: 109–121
- Leng G (2000) Biomonitoring von Pyrethroiden in der Umwelt- und Arbeitsmedizin. Habilitationsschrift, Universität Düsseldorf
- Leng G, Ranft U, Sugiri D, Hadnagy W, Berger-Preiß E, Idel H (2003) Pyrethroids used indoors – biological monitoring of exposure to pyrethroids following an indoor pest control operation. *Int J Hyg Env Med* 206: 85–92
- Leng G, Gries W (2005) Simultaneous determination of pyrethroid and pyrethrin metabolites in human urine by gas chromatography-high resolution mass spectrometry. *J Chromatogr B* 814: 285–294
- Leng G, Berger-Preiß E, Levsen K, Ranft U, Sugiri D, Hadnagy W, Idel H (2005) Pyrethroids used indoor – ambient monitoring of pyrethroids following a pest control operation. *Int J Hyg Env Med* 208: 193–199
- Leng G, Gries W, Selim S (2006) Biomarker of pyrethrum exposure. *Toxicol Lett* 162: 195–201
- Matsuo M (1989) Toxicological study on pyrethroid insecticides for household use. *Aerosol Age* 1: 37
- Pauluhn J (1998) Hazard identification and risk assessment of pyrethroids in the indoor environment. *Appl Occup Environ Hyg* 6: 469–478
- Saleh M, Ibrahim NA, Soliman NZ, El Sheimy MK (1986) Persistence and distribution of cypermethrin, deltamethrin, and fenvalerate in laying chickens. *J Agric Food Chem* 34: 895–898
- Tuomainen A, Kangas J, Liesivuori J, Manninen A (1996) Biological monitoring of deltamethrin exposure in greenhouses. *Int Arch Occup Environ Health* 69: 62–64
- UBA (Umweltbundesamt) (2005) Bekanntmachungen des Umweltbundesamtes – Innere Belastung der Allgemeinbevölkerung in Deutschland mit Pyrethroiden und Referenzwerte für Pyrethroid-Metabolite im Urin. Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 48: 1187–1193
- WHO (World Health Organization) (1989 a) Cypermethrin. *Environmental Health Criteria* 82, WHO, Genf
- WHO (1989 b) Allethrins – allethrin, d-allethrin, bioallethrin, S-bioallethrin. *Environmental Health Criteria* 87, WHO, Genf
- WHO (1990 a) Permethrin. *Environmental Health Criteria* 94, WHO, Genf
- WHO (1990 b) Deltamethrin. *Environmental Health Criteria* 97, WHO, Genf

Woollen BH, Marsh JR, Laird WJ, Lesser JE (1992) The metabolism of cypermethrin in man: differences in urinary metabolite profiles following oral and dermal administration. *Xenobiotica* 22: 983–991

Autorin: *G. Leng*

Von der Arbeitsgruppe verabschiedet: 30. November 2006

P