



**Umweltmedizinische Hintergrundinformationen zu
Pyrethroiden**

Erstellt von

Hermann Fromme

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit,
Sachgebiet Umweltmedizin
Veterinärstr. 2; D-85764 Oberschleißheim
Hermann.fromme@lgl.bayern.de

Nachdruck eines Beitrages zur Fachtagung „Schädlingsbekämpfung in Haus und Garten“ am 7.7.2005 im Bayerischen Landesamt für Umweltschutz (ISBN 3-936385-76-9)

Stand: Dezember 2005

Einleitung

Historisch sind Maßnahmen zur Schädlingsabwehr und Schädlingsbekämpfung seit ca. 2.000 - 4.000 Jahren vor Christus im Orient belegt und auch im bedeutendsten medizin-historischen Dokument des Alten Ägyptens, dem Papyrus "Ebers" finden sich detaillierte Anweisungen zur Bekämpfung bzw. zur Abwehr von Schadorganismen [Levinson & Levinson 1990]. Pestizide Wirkstoffe werden heutzutage in vielfältigen Bereichen eingesetzt (z.B. im Pflanzen- und Vorratsschutz, als Holzschutzmittel, als Hygiene- und Entwesungsmittel, als Arzneimittel, als Tierarzneimittel und im Material- und Textilschutz) und unterliegen somit auch den verschiedensten gesetzlichen Regelungen mit ihren sehr unterschiedlichen Anforderungen.

Bei der Anwendung von Pestiziden in Innenräumen dominieren heute die Pyrethroide bzw. das Pyrethrum, die neben ihrer Verwendung im Pflanzen- und Vorratsschutz, als Arzneimittel und Tierarzneimittel, zum Holzschutz, als Hygiene- und Entwesungsmittel und als Material- und Textilschutzmittel angewandt werden. Neben dem offensichtlichen Einsatz von Pestiziden bei Schädlingsbekämpfungsmaßnahmen bleiben manche Einsatzgebiete dem Verbraucher jedoch eher verborgen. Dies gilt für Textilien und Einrichtungsmaterialien (z.B. Wollteppichen), die vorbeugend mit Pyrethroiden behandelt werden, um einen Fraßschutz gegen Motten und andere keratinfressende, materialvernichtende Insekten zu schaffen.

Über das Ausmaß der Anwendung von chemischen Bioziden in Innenräumen liegen bisher relativ wenig Daten vor. Der Industrieverband Agrar e.V. geht von einem Verkauf zur Nutzung in Innenräumen von 70,3 Tonnen im Jahr 2000 aus, wobei 3,1 Tonnen auf die Pyrethroide entfallen.

Im Rahmen einer Auswertung im Auftrag des Umweltbundesamtes zum Umweltsurvey 1998 wurden 4822 18-69-jährige Personen in Deutschland bezüglich der Anwendung von chemischen Schädlingsbekämpfungsmitteln befragt [Abbas 2005]. Hierbei gaben insgesamt 59,2 % der Befragten an, Biozide im Haushalt einzusetzen, wobei in ländlichen Regionen häufiger über einen Einsatz berichtet wurde. Auch die Anzahl der Kinder und ein hoher Sozialstatus waren mit einer häufigeren Anwendung korreliert. In der Abbildung 1 sind die Ergebnisse dieser Befragung nach Art der Biozidanwendung und Regelmäßigkeit zusammengestellt. Auch in einer bevölkerungsrepräsentativen Befragung von über 400 Frauen in Teilen Niedersachsens bzw. Nordrhein-Westfalens wurde beschrieben, dass über 50 % des Kollektivs Biozidanwendungen in Innenräumen durchführte und diese Aktionen in der Mehrzahl durch Laien selbst ohne entsprechende Schutz- und Dekontaminationsmaßnahmen erfolgten [Hostrup et al. 1997].

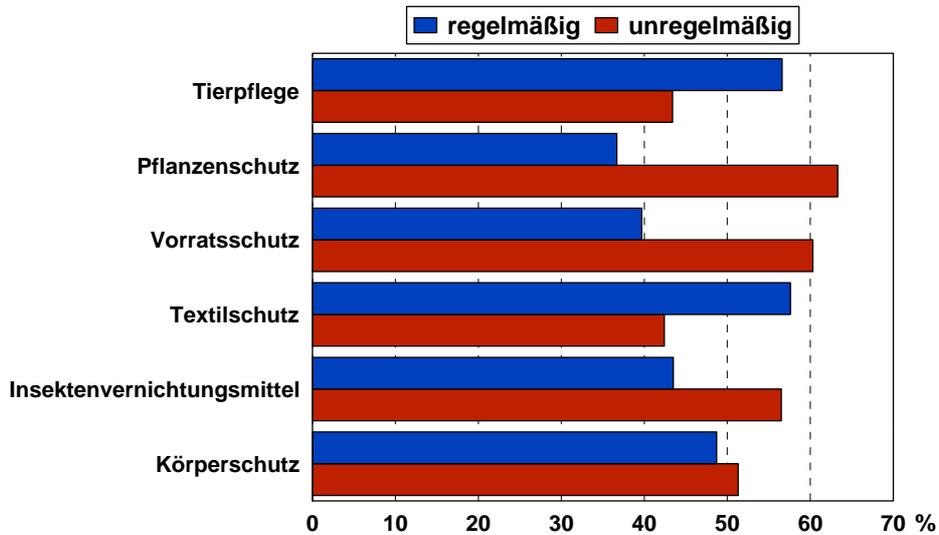


Abb. 1: Verwendung chemischer Schädlingsbekämpfungsmittel nach Art und Regelmäßigkeit der Anwendung in Haushalten (N= 657-972) [Abbas 2005]

Herkunft / Zusammensetzung

Pyrethrum ist eines der ältesten bekannten natürlichen Insektizide und wird seit Beginn des 19. Jahrhunderts in Mitteleuropa auch im Innenraum angewandt. Es wird aus den getrockneten Blütenköpfen verschiedener landwirtschaftlich angebaute Chrysanthemenarten (z.B. *Chrysanthemum cinerariaefolium*) extrahiert und aufgereinigt. Dieses Raffinationsverfahren dient vor allem der Entfernung von Wachsen und des für die sensibilisierende Wirkung verantwortlichen Hauptallergens Pyrethrosin [Fromme 1991b].

Es handelt sich beim Pyrethrum um ein Extrakt aus 6 insektizid wirkenden Estern der Chrysanthemum- bzw. Pyrethrinsäure mit den zyklischen Ketoalkoholen Pyrethron, Cinerolon und Jasmolon (siehe Abbildung 2). Hauptbestandteile des Pyrethrum-Extraktes sind mit ca. 40 % die Pyrethrine gefolgt von den Cinerinen mit 10 % und den Jasmolinen mit 5 %. Größere Anbaugelände für Chrysanthemen befinden sich aufgrund der klimatischen Gegebenheiten vor allen Dingen in Ostafrika, wo über 90% der Welternte produziert wird.

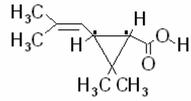
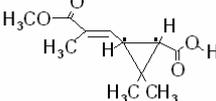
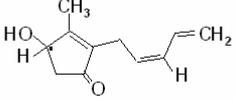
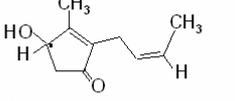
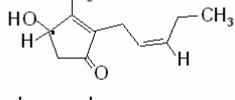
Säure- komponente	 Chrysanthemum- säure	 Pyrethrinsäure
Ketoalkohol		
 Pyrethrolon	Pyrethrin I	Pyrethrin II
 Cinerolon	Cinerin I	Cinerin II
 Jasmolon	Jasmolin I	Jasmolin II

Abb. 2: Zusammensetzung des Pyrethrum (nach [Schulz et al. 1993])

Aufgrund der Abhängigkeit von der jeweiligen Weltmarkternte und seinen physikalischen Eigenschaften (z.B. kurze Halbwertszeit durch schnellen Zerfall aufgrund Fotooxidation) wurde schon früh damit begonnen, synthetische Analoga - die Pyrethroide - durch gezielte chemische Strukturveränderungen zu schaffen. Bereits 1947 erfolgte durch *LaForge* und *Schlechter* die Synthese des Allethrins, des ersten kommerziell verwertbaren Pyrethroids. 1973 gelang *Elliot* erstmals die Entwicklung fotostabiler, stärker wirksamer und persistenterer Pyrethroide (Permethrin) [Elliot 1989], die diesen endgültig zum Durchbruch auf dem Weltmarkt für Pestizide verhalfen.

Toxikokinetik

Aufnahme / Elimination

Tierexperimentelle Daten und in vitro Untersuchungen zeigen bei gesunder, ungestörter Haut eine geringe kutane Resorption (0,3 - 1,8 %). Ein wesentlicher Aufnahmeweg für Pyrethroide nach dermalen Applikation im Rahmen medizinischer Interventionen scheint gleichfalls nicht zu bestehen [Chester et al. 1987]. So wurde bei der Ganzkörperbehandlung gegen Skabies mit Permethrin (1.250 mg in 25 g Creme) während der ersten 48 Stunden lediglich eine Absorption von ca. 0,5 % der eingesetzten Dosis berechnet [van der Rhee et al. 1989]. Öle und Salben können jedoch als Resorptionsschiene eine Aufnahme begünstigen.

Ergebnisse aus Tiermodellen und Versuchspersonen belegen eine Resorption nach oraler Verabreichung, die im Bereich von 40 bis 60 % angenommen wird. Inhalativ scheint eine gute Aufnahme zu bestehen, auch wenn keine quantitativen Daten verfügbar sind [ATSDR 2003].

Zur Elimination und Ausscheidung liegen für den Menschen nur unzureichende Daten vor. In Abhängigkeit von dem spezifischen Pyrethroid und dem konkreten Aufnahmeweg bewegt sich die Halbwertszeit zwischen 6,4 und 16,5 Stunden.

Verfütterung einer gemeinsamen Einzeldosis von drei Typ-II-Pyrethroiden an Legehennen ergab nach *Saleh et al.* (1986), nach kurzer Verweilzeit im Blut, eine Persistenz der Substanzen in Fettgewebe, Haut, Leber sowie Eiern von bis zu 8 Tagen. Auffallend waren dabei die hohen und sehr beständigen Werte im Nervengewebe, die noch nach 14 Tagen ohne Abfall blieben. Andere Untersuchungsgruppen konnten hingegen bei der Einzelapplikation der von *Saleh et al.* verfütterten Pyrethroide eine Kumulation, insbesondere im wirkungskritischen Nervensystem, nicht beobachten (Zusammenfassung in [Appel & Gericke 1993], bzw. fanden nur eine leichte Tendenz zur Akkumulation [Anadón et al. 1991].

Metabolismus

Im Säugetierorganismus werden Pyrethroide bereits in der Darmmukosa größtenteils durch hydrolytische (unspezifische Carboxyl-Esterasen) und im geringeren Umfang oxidative Prozesse zu zahlreichen polaren Metaboliten umgebaut und anschließend -evtl. konjugiert- vorwiegend über Urin ausgeschieden [Leahy 1985, ATSDR 2003]. Der wichtigste detoxifizierende Schritt scheint in der Spaltung der zentralen Esterbindung zu bestehen. Beim Permethrin lassen sich, bei erheblichen Interspezies-Unterschieden, alleine über 40 polare Metaboliten nachweisen, allerdings sind bei den technisch eingesetzten Pyrethroiden die 3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäure (Cl₂CA) und die 3-Phenoxybenzoesäure (3-PBA) die quantitativ bedeutendsten (siehe auch Tabelle 3). Den Metaboliten selbst scheint keine eigene toxikologische Potenz zuzukommen.

Ein stark vereinfachtes Schema des Metabolismus im Säugerorganismus ist in der Abbildung 3 dargestellt.

Von Bedeutung ist, dass die Gesamtmetabolisierungsrate bei den (+)-cis-Isomeren geringer ist als bei den (+)-trans-Isomeren, so dass die Ersteren langsamer entgiftet werden.

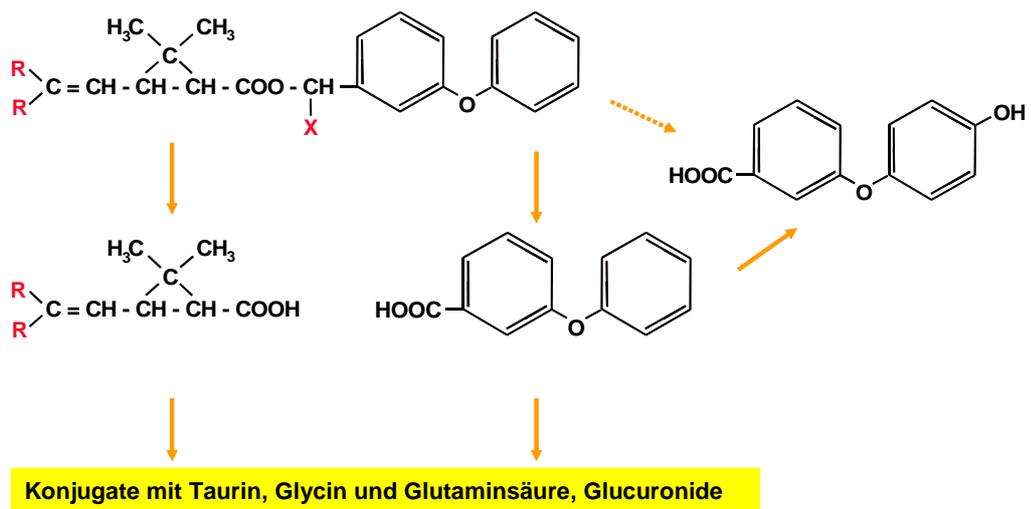


Abb. 3: Metabolismus der Pyrethroide im Säugetierorganismus (Permethrin: R=Cl und X=H; Deltamethrin: R=Br und X=Cn)

Wirkung / Wirkungsmechanismus

Pyrethrum / Pyrethroide wirken als neurotropes Kontaktgift und Repellentmittel. Trotz ihrer starken insektiziden Wirkung und ausgeprägten Fischtoxizität ist es für Säugetiere nach oraler Aufnahme akut nur mäßig giftig, während für den enteralen Aufnahmeweg eine hohe Toxizität belegt ist [Chester et al. 1987, Herrera & Laborda 1988, ATSDR 2003].

Die letale orale Dosis für den Menschen liegt in Form von extrapolierten Tierversuchsdaten vor und wird auf 1-2 g Pyrethrum/kg Körpergewicht geschätzt. Eine starke haut- und augenreizende Wirkung ist bekannt. Die maximale Konzentration am Arbeitsplatz (MAK-Wert) wurde für Pyrethrum mit 5 mg/m³ und für Cyfluthrin mit 0,01 mg/m³ (in der einatembaren Staubfraktion) festgesetzt [TRGS]. Aufgrund seiner schnellen und damit auch wirkungsbegrenzenden Metabolisierung werden dem Pyrethrum nichtinsektizide Stabilisatoren bzw. Synergisten (z. B. Piperonylbutoxid) zugesetzt. Hierdurch werden die abbauenden mischfunktionellen Oxidasen des Insektenorganismus gehemmt und die Wirkungsparameter verbessert [Brooks 1986].

Bei den Pyrethroiden handelt es sich um lipophile Substanzen mit niedrigem Dampfdruck und einer gegenüber den Zielorganismen ausgeprägten neurotoxischen Wirkung. Daten zur wenig ausgeprägten akuten Toxizität und zu den toxikologisch abgeleiteten duldbaren täglichen Aufnahmen sind in der Tabelle 1 zusammengestellt.

Aufgrund ihrer Wirkungscharakteristika lassen sich zwei Typen von Pyrethroiden unterscheiden [Soderlund & Bloomquist 1989, ATSDR 2003, Shafer 2005], die sich in der molekularen Struktur im wesentlichen durch das Vorhandensein (Typ-II) bzw. die Abwesenheit (Typ-I) einer Alpha-cyano-Gruppe (Abbildung 4) voneinander unterscheiden.

Tab. 1: Wirkungsparameter und duldbare tägliche Aufnahmen ausgewählter Pyrethroide

Freiname	CAS-Nr.	LD₅₀ Ratte oral mg/kg	ADI/DTA - Wert mg/kgxd
Typ I Pyrethroide			
Allethrin	584-79-2	310	-
Cismethrin	35764-59-1	63	-
Permethrin	52645-53-1	410	0,05
Resmethrin	10453-86-8	1244	0,03*
Tetramethrin	7696-12-0	1920	-
Typ II Pyrethroide			
Cypermethrin	52315-07-8	251	0,05
Alpha-Cypermethrin		-	0,02
Cyfluthrin	68359-37-5	270	0,02
Beta-Cyfluthrin	68359-37-5	77	0,02
Cyhalothrin	68085-85-8	114	-
Lambda-Cyhalothrin	91465-08-6	56	0,005
Deltamethrin	52918-63-5	121	0,01
Esfenvalerat	66230-04-4	75	0,02
Fenvalerat	51630-58-1	451	0,02
Fluvalinat	69409-94-5	261	0,01*

*: Reference dose der amerikanischen EPA

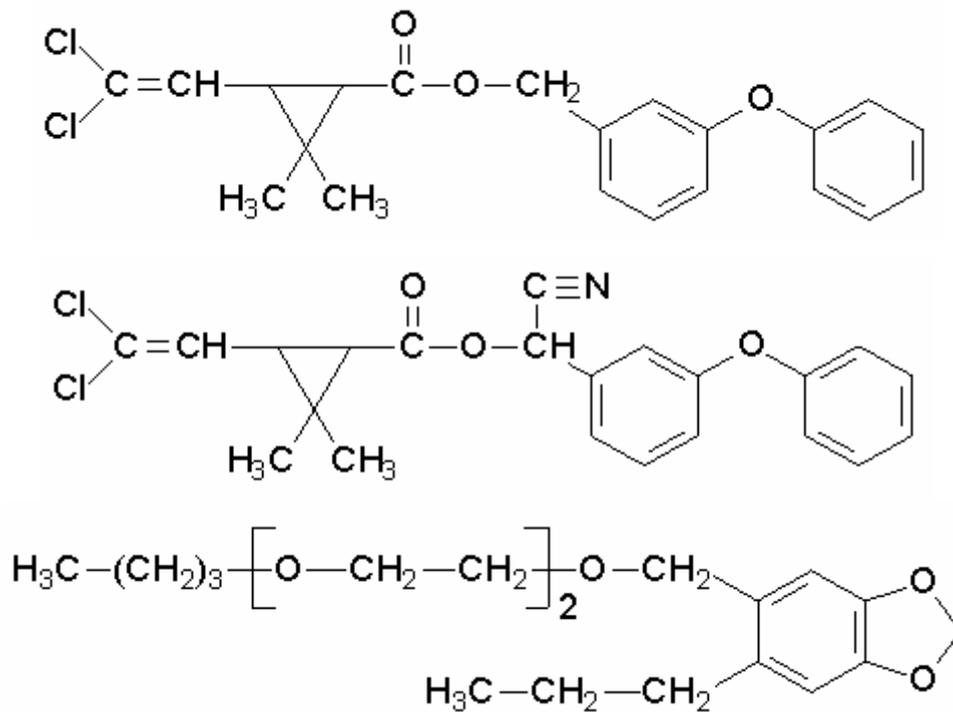


Abb. 4: Strukturformel für Permethrin (oben, Typ-I), Cypermethrin (mitte, Typ-II) und Piperonylbutoxid (PBO) (unten)

Grundsätzlich ist trotz dieser Unterscheidungsmöglichkeit zu bedenken, dass zwischen einzelnen Pyrethroiden, auch bei nur äußerst geringer struktureller Abweichung, zum Teil beträchtliche Wirkungsänderungen festzustellen sind [GSF 1984, Ramadan et al. 1988a]. So kann die LD₅₀ nach oraler Gabe von Permethrin je nach Isomeregehalt zwischen 224 mg/kg (80 % cis- und 20 % trans-Isomere) und 6000 mg/kg (20 % cis- und 80 % trans-Isomere) liegen [Knox et al. 1984]. Auch hinsichtlich ihrer Toxikokinetik müsste zwischen den cis- und trans- konfigurierten Stereoisomeren des jeweiligen Wirkstoffes differenziert werden [Brooks 1986].

Als Hauptwirkung der Pyrethroide wird allgemein eine Beeinflussung der Natriumpermeabilität der Nervenmembran angenommen [Clark & Brooks 1989, Ramadan et al. 1988a, Ramadan et al. 1988b, Soderlund et al. 2002]. Sie bewirken eine unphysiologische Verlängerung des ins Zellinnere gerichteten Na⁺-Stromes, indem sie zu einer verzögerten Schließung des Na-Kanales während der Erregung führen.

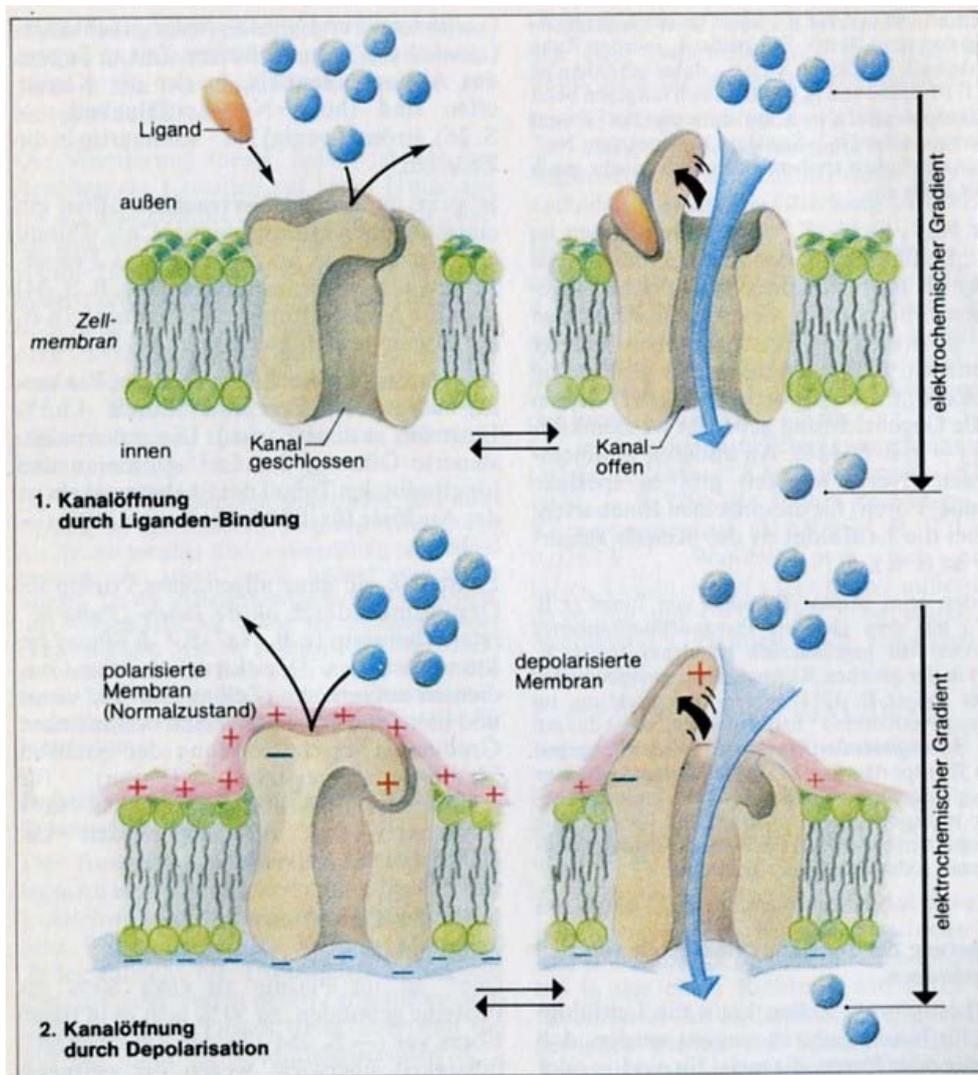


Abb. 5: Spannungsabhängiger Na⁺-Kanal in der Nervenzelle (Quelle: Silbernagel & Despopoulos, Thieme Verlag)

Dem gleichfalls feststellbaren Einfluss auf das Kalzium-Transportsystem bzw. verschiedene neuronaler Rezeptorsysteme (z.B. der Inhibierung des Gamma-Aminobuttersäure-Rezeptorsystems) scheint demgegenüber nur eine nachrangige Bedeutung zuzukommen [Ramadan et al. 1988a, Ramadan et al. 1988b].

In der wissenschaftlichen Literatur wird für einige Typ-II Pyrethroide eine Wirkung auf die Rezeptordichte und -verteilung im Gehirn von Versuchstieren beschrieben. Insbesondere das sich entwickelnde Nervensystem scheint in dieser Hinsicht eine besondere Empfindlichkeit zu besitzen [Eriksson & Nordberg 1990, Eriksson & Frederiksson 1991, Malaviya et al. 1993]. So blieben die vorgenannten Veränderungen, sowie Verhaltenstest bei den Tieren, auch vier Monate nach der Pyrethroidgabe noch auffällig.

Für die Wirkungen von Typ-I-Pyrethroiden ist als Vergiftungsbild tierexperimentell typischerweise das sogenannte "T-Syndrom" kennzeichnend, das in der Regel durch

Tremor, Übererregbarkeit, Ataxie und Konvulsionen gekennzeichnet ist. Ähnlich dem DDT scheint es, insbesondere in Arealen hoher Synapsendichte, aufgrund der Verlängerung der Öffnungszeiten der Natriumkanäle zu einer Änderung des Schwellenwertes mit nachfolgenden repetitiven Entladungen (1 bis zu 25 Impulse über 5-10 ms) vorrangig in sensiblen und z.T. in sensorischen Nervenbahnen zu kommen [Appel & Gericke 1993, Litchfield 1985].

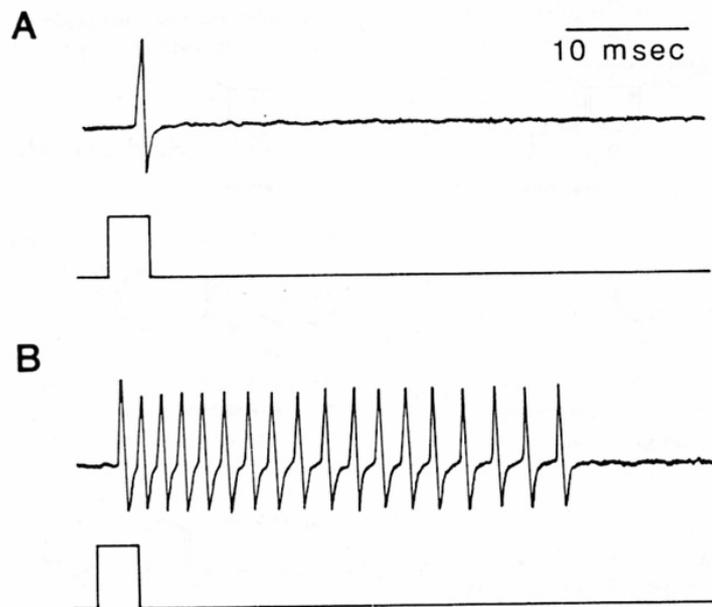


Abb. 6: Reaktion eines isolierten Froschnervs auf Allethrin (A = Kontrolle) (nach [Vijverberg & van den Bercken 1990])

Die Typ-II-Pyrethroide führen zu lang anhaltenden (Sekunden bis zu 1 Minute) Impulsen und erniedrigen z.T. das Ruhemembranpotential soweit, dass kein Aktionspotential mehr gebildet wird [Clark & Brooks 1989]. Typisches Vergiftungsbild ist das sogenannte "CS-Syndrom", bei dem choreatisch-athetotische Mischhyperkinesen sowie Speichelfluss und tonisch-klonische Anfälle im Vordergrund stehen [Gray 1985]. Insbesondere für diese Pyrethroide konnte eine eindeutige Korrelation zwischen der Höhe der Blut/Gehirnwerte und den beobachtbaren Symptomen aufgezeigt werden [Richard & Brodie 1985]. Die Wirkungen am isolierten Froschnerv sind in Abbildung 6 dargestellt. Nach einmaliger Applikation von Allethrin führt ein mechanischer Reiz zu einer kurzen Folge von Nervenimpulsen. Das Ausmaß der Wirkungen auf den Na⁺-Kanal ist abhängig von der Spezies, dem eingesetzten Pyrethroid (bzw. seiner sterischen Konfiguration) und der Temperatur (niedrigere Körpertemperatur begünstigt eine größere Wirkung).

Gentoxizität/Mutagenität

Untersuchungen an menschlichen Lymphozytenkulturen [Carbonell et al. 1989, Puig et al. 1989] ergaben für Fenvalerat einen signifikanten Einfluss auf den Zellzyklus sowie einen vermehrten Schwesterchromatidaustausch und Chromosomenabberationen, die auch an Mäusen bestätigt werden konnten [Pati & Bhunya 1989]. Hoellinger (1987) fanden in unterschiedlichen Testsystemen an menschlichen Lymphozyten und an Mäuse-Lymphoblasten im wesentlichen keine zytotoxischen oder zytogenotoxischen Effekte. In Mutagenitätstests konnte nur für Allethrin, nicht aber für Permethrin, Fenvalerat und Resmethrin eine entsprechende Aktivität belegt werden [Herrera & Laborda 1988]. Für den Säugetierorganismus wird als Konsequenz nur ein geringes mutagenes Potential vermutet.

Kanzerogenität

Wärngard und Flodström (1989) sehen für strukturell dem DDT ähnliche Pyrethroide (Fenvalerat, Fluzythrinat) in vitro einen Hinweis auf tumorpromovierende Eigenschaften als gegeben an. Langzeitfütterungsversuche an Ratten bzw. Mäusen ergaben für Deltamethrin [Cabral et al. 1990] und Fenvalerat [Cabral & Galendo 1990] kein kanzerogenes Potential. Für Deltamethrin konnte lediglich eine uneinheitliche, wenn auch leicht erhöhte Inzidenz für Schilddrüsenadenome (Ratte) bzw. Lymphome (Maus) gefunden werden. Ähnliche Langzeitversuche mit Permethrin zeigten ebenfalls keine Evidenz für einen kanzerogenen Effekt [Ismael & Litchfield 1988]. Lediglich in der Gruppe der männlichen Mäuse war eine erhöhte Inzidenz gutartiger Lungentumore zu beobachten.

Die Weltgesundheitsorganisation sieht zusammenfassend kaum Hinweise auf ein kanzerogenes Potential der Pyrethroide und die IARC stuft Deltamethrin, Fenvalerat und Permethrin in Gruppe 3 (nicht klassifizierbar) ein [IARC 1991].

Teratogenität

Nach Litchfield (1985) findet sich, auch im Bereich hoher - schon toxischer - Dosen, keine Evidenz für teratogene Effekte. Lediglich in einer Mehrgenerationenstudie an Ratten wird für Resmethrin eine leichte Erhöhung der totgeborenen Ratten bzw. Erniedrigung des Geburtsgewichtes beschrieben. Eine Studie an neugeborenen Mäusen ergab für Pyrethroide auch im Dosisbereich, bei dem noch keine neurotoxischen Reaktionen beobachtet wurden, Veränderungen der muskarin- und nikotinartigen Rezeptoren im ZNS und belegen die Empfindlichkeit sich entwickelnder neuronaler Strukturen auch gegenüber Pestiziden [Eriksson & Nordberg 1990, Eriksson & Frederiksson 1991]. Gerade auch in diesem Forschungsbereich sind weitere Untersuchungen erforderlich.

Erfahrungen am Menschen

Trotz ihrer breiten Anwendung sind akute Vergiftungen mit Pyrethrum oder Pyrethroiden in der Literatur nur in wenigen Fällen beschrieben. Im Wesentlichen handelt es sich um intentionale oder akzidentelle Vergiftungen durch z.B. kontaminierte Lebensmittel oder um eine ungewöhnliche Arbeitsplatzexposition. In den Ländern der dritten Welt muss gerade in diesem Zusammenhang mit einer hohen Dunkelziffer gerechnet werden. Typische Symptome waren dabei Kopfschmerzen, Muskelfaszikulationen, Konvulsionen bis hin zum Koma.

He et al (1989) beschreiben aus China insgesamt 573 Fälle akuter Pyrethroidvergiftungen in den Jahren 1983 - 1988. Bei den ingestiven Vergiftungsfällen stehen dabei als Initialsymptome nach ca. 10 bis 60 Minuten epigastische Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen im Vordergrund. Bei Vergiftungen am Arbeitsplatz treten demgegenüber oft schon nach wenigen Minuten Reizerscheinungen der Haut sowie der Schleimhäute der oberen Atemwege auf. Tabelle 2 gibt eine Aufstellung der häufigsten Symptome, die in der chinesischen Studie beobachtet wurden. Alle erhobenen Laborparameter waren, außer einer häufig beobachteten Erhöhung der γ -Aminobuttersäure im Liquor, weitgehend unauffällig.

Bei schweren Vergiftungen traten darüber hinaus grobes Muskelfaszikulieren, insbesondere der Extremitätenmuskulatur, Bewußtseinsstörungen bis hin zum Koma und zum Teil Krampfanfälle auf. Die neurotoxischen Wirkungen waren bei rein symptomatischer Therapie nach einigen Tagen in der Regel voll reversibel und sprechen für die relativ gute Prognose auch hinsichtlich der schweren Pyrethroid-Intoxikationen.

Tab. 2: Symptome bei akuten Vergiftungen (nach [*He et al. 1989*])

Symptom	Häufigkeit
Schwindel	61 %
Übelkeit	60 %
Schwächegefühl	57 %
Appetitlosigkeit	45 %
Kopfschmerzen	45 %
Ermüdung	26 %
Engegefühl	13 %
Palpitationen	13 %
Parästhesien	12 %

Bei der Exposition während des Arbeitsprozesses sind reversible kurzfristige dermale Reaktionen häufig beschrieben [Knox et al. 1984, LeQuesne & Maxwell 1981]. Im Vordergrund stehen dabei Missempfindungen wie Brennen und Jucken an ungeschützten exponierten Körperstellen; im Einzelfall traten papulöse Hauteffloreszenzen auf. Insbesondere Fenvalerat und Cypermethrin, jedoch kaum Permethrin, besitzen eine höhere hautreizende Wirkung [Malaviya et al. 1993].

Bei einer Untersuchung von 22 Schädlingsbekämpfern (1-21 Jahre im Beruf tätig) und 20 Kontrollpersonen konnte kein Unterschied im Gesundheitszustand (klinische Untersuchung, Labor, Befragung) beobachtet werden und auch im Human-Biomonitoring bestand kein Unterschied zwischen den Schädlingsbekämpfern, die bestimmte Symptome öfter angaben und denen, die keine nannten [Leng et al. 1998].

In einer anderen Studie wurden 21 Schädlingsbekämpfer und 20 in Bezug auf Alter und Geschlecht zur vorgenannten Gruppe Kontrollpersonen eingehend klinisch und labormäßig untersucht [Altenkirch & Schellschmidt 2000]. Beachtet werden muss, dass auch diese Biozidanwender durch eine Mischexposition gegenüber einer Vielzahl an toxischen Substanzen und nicht nur Pyrethroiden gekennzeichnet sind. Beiden Gruppen zeigten keinen Unterschied im Konzentrationsbereich der ausgeschiedenen Pyrethroid-Metaboliten. Auch ließen sich keine klinisch relevanten Veränderungen im peripheren und zentralen Nervensystem der pestizidbelasteten Gruppe nachweisen. Die Autoren betonen aber, dass nur durch regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen aller Schädlingsbekämpfer diskret ausgeprägte neurotoxische Wirkungen und subklinische Zeichen erkennbar wären.

Schulze et al. (2002) beschreiben einen ungewöhnlichen Fall, bei dem im Human-Biomonitoring bei einer Hundebesitzerin eine hohe innere Belastung nachgewiesen werden konnte (trans-Cl₂CA: 44,0 µg/l; cis-Cl₂CA: 15,4 µg/l; 3PBA: 56,3 µg/l), obwohl keine berufliche Exposition oder Belastung durch eine Schädlingsbekämpfung ermittelt werden konnten. Als wahrscheinliche Ursache wurde die Parasitenbekämpfung beim Hund (Flohschutzmaßnahme) angenommen, die von der Frau regelmäßig durchgeführt wurde, in dem sie ein hochdosiertes Permethrinpräparat (744 mg/ml) auf das Fell des Hundes auftrug.

Human-Biomonitoring

Im Arbeitsschutz werden seit Mitte der achtziger Jahre HBM-Untersuchungen im Urin durchgeführt, die damals im Vergleich zu heute aber noch eine sehr hohe Bestimmungsgrenze aufwiesen. Erst Mitte der neunziger Jahren sind die Methoden so verfeinert worden, dass auch Untersuchungen der allgemeinen, nicht exponierten Bevölkerung sinnvoll durchgeführt werden konnten [Angerer & Ritter 1997, Aprea et al.

1997]. Hierbei wurden insbesondere die in der Tabelle 3 zusammengestellten Pyrethroidmetabolite untersucht. Zum Einsatz bei den Urinmessungen kommen gaschromatographische Verfahren insbesondere nach saurer Hydrolyse, Festphasenextraktion und Derivatisierung der Probe [Hardt & Angerer 2003]. Lenk et al. (1997) beschreiben darüber hinaus auch ein Verfahren zur Bestimmung der Pyrethroidmetabolite im Blutplasma.

Tab. 3: Pyrethroidmetabolite im Urin

Metabolit	Abkürzung	Ursprungssubstanz
cis- und trans- 3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäure	Cl ₂ CA (DCCA)	Permethrin, Cyfluthrin, Cypermethrin
cis- und trans- 3-(2,2-Dibromvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäure	Br ₂ CA (DBCA)	Deltamethrin
3-Phenoxybenzoesäure	3-PBA	Permethrin, Cypermethrin, Deltamethrin
4-Fluor-3-phenoxybenzoesäure	F-PBA	Cyfluthrin

In einer ersten Untersuchung von 30 Schädlingsbekämpfern, bei denen Metabolitengehalte zwischen <0,5 und 277 µg/l gefunden wurde, waren in der Kontrollgruppe (n=40) alle Ergebnisse unterhalb der Bestimmungsgrenze von 0,5 µg/l [Leng et al. 1997].

In der folgenden Tabelle 4 sind die Ergebnisse von vier Studien der allgemeinen Bevölkerung, die nicht durch Schädlingsbekämpfungsmaßnahmen oder den persönlichen Einsatz exponiert waren, dargestellt. Es wird deutlich, dass selbst bei einer optimierten analytischen Empfindlichkeit noch ein erheblicher Anteil der Messergebnisse unterhalb der Bestimmungsgrenze liegt. Anhand der 95. Perzentilwerte wird deutlich, dass zwischen den einzelnen Untersuchungen zudem größere Unterschiede bestehen, die wahrscheinlich in erster Linie durch die Varianz in der nahrungsbedingten Pyrethroidaufnahme erklärt werden können.

Grundsätzlich bleibt festzuhalten, dass sich weder eine Abhängigkeit der Metabolitenausscheidung vom Alter der Probanden noch vom Geschlecht ergab. Auch wurde kein Zusammenhang zwischen der Belastung des Hausstaubs mit Pyrethroiden und der Ausscheidung von Metaboliten im Urin beobachtet [Butte et al. 1998, Heudorf & Angerer 2001].

Aus der sehr umfangreichen Untersuchung von Heudorf & Angerer (2001) sind zur Beurteilung folgende Referenzwerte vorgeschlagen worden: Br₂CA: 0,3 µg/l; cis-Cl₂CA: 0,5 µg/l; trans-Cl₂CA: 1,5 µg/l und F-PBA: 0,3 µg/l.

Tab. 4: Pyrethroidmetabolite im Urin der allgemeinen Bevölkerung (in µg/l)

Abkürzung	n	n>BG	Median	95. P.	Quelle
cis-Cl ₂ CA	1177	346	<0,2	0,51	Frankfurt; a
	45	4	<0,2	0,60	Nordbayern; b
	145	11	<0,2	0,50	Hannover, c
Trans-Cl ₂ CA	1177	769	0,24	1,43	Frankfurt; a
	45	40	0,4	0,90	Nordbayern; b
	145	16	<0,2	0,70	Hannover, c
Cl ₂ CA*	254	25	<0,2	0,51	Schleswig-Holstein; d
Br ₂ CA	1177	227	<0,1	0,30	Frankfurt; a
	45	4	<0,1	0,10	Nordbayern; b
3-PBA	254	34	<0,2	0,57	Schleswig-Holstein; d
	145	33	<0,2	0,90	Hannover, c
F-PBA	1177	193	<0,2	0,27	Frankfurt; a
	45	0	<0,2	<0,2	Nordbayern; b

a: Heudorf & Angerer 2001; **b:** Hardt et al. 1999; **c:** Berger-Preiß et al. 2002; **d:** Butte et al. 1998; *:Summe der cis- und trans-Isomere

Allgemeine Belastungssituation von Innenräumen

Die Gehalte von Fremdstoffen im Staubsaugerbeutelstaub (2 mm Siebfraktion) wurden im Rahmen des Umweltsurveys 1990/92 und 1998 in einer bundesweit repräsentativen Untersuchung erhoben [Becker et al. 2002, Friedrich et al. 1998]. Lediglich Permethrin und Piperonylbutoxid (PBO) konnten hierbei in einer größeren Anzahl von Proben quantitativ bestimmt werden, während dies für Cyfluthrin, Cypermethrin, Deltamethrin, d-Phenothrin und λ-Cyhalothrin nicht gelang. Sie wurden überhaupt nur in maximal 3 % der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze nachgewiesen. Im Vergleich zum Umweltsurvey 1990/92 ergab sich für 1998 ein kaum verändertes Belastungsbild (siehe Tabelle 5).

Verschiedene andere Autoren haben darüber hinaus in der Vergangenheit über Permethrinbelastungen im Hausstaub berichtet und dabei Gehalte zwischen 2 bis 440 mg/kg nachweisen können [Klingenberger 1994, Eckrich 1994, Walker et al. 1994, Meierhenrich 1997, Walker et al. 1999]. Aus der Zusammenstellung neuerer Untersuchungsergebnisse in Tabelle 5 wird deutlich, dass in städtischen Wohnungen in Hamburg und insbesondere in Hausstäuben aus Wohnungen mit Wollteppichen höhere Gehalte zu finden waren.

Tab. 5: Permethrin im Hausstaub der allgemeinen Bevölkerung (in mg/kg)

Quelle	N	%>BG	Median	90. P.	95. P.	Max	Datum, Ort, Staubfraktion
Friedrich et al. 1998	1101	91	0,16	3,3	10,8	267	1990/92; Deutschland (repräsentativ); a
Becker et al. 2002	738	91	0,17	4,8	14,5	171	1998; Deutschland (repräsentativ); a
Berger-Preiß et al. 2002	80	75	9,7	129,1	-	659	1996-1998; Whg mit Wollteppichen; a
Rehwagen et al. 2000	161	79	0,3*	-	-	21	1998; Leipzig; b
Walker et al. 1999#	385	73	0,68	-	37,0	270	1997; MÜNCHEN; c
Kersten & Reich 2003	65	100	5,7	-	110	380	1998/2000; Hamburg; c

a: Hausstaubproben gesiebt auf <2mm; **b:** Hausstaubproben gesiebt auf <90µm; **c:** Hausstaubproben gesiebt auf <63µm; *: geometrisches Mittel; #: auch in Hostrup et al. 1997

Auch Piperonylbutoxid (PBO) wurde im Hausstaub in Gehalten zwischen <0,1 und 5,1 mg/kg nachgewiesen [Kersten & Reich 2003; Costner et al. 2005], während sich im Umweltsurvey 1998 die Gehalte zwischen <0,1 und 200 mg/kg bewegten. Auch Walker et al. (1999) beschreiben in einer niedersächsischen Studie Konzentrationen zwischen <0,1 und 270 mg/kg.

Wie schon aufgrund ihrer chemischen Charakteristika (z.B. niedriger Dampfdruck) zu erwarten, werden Pyrethroide in der Innenraumluft nicht mehr gefunden, wenn ihre Anwendung länger zurückliegt. Dieses Ergebnis wird von verschiedenen Arbeitsgruppen übereinstimmend beschrieben [Ball et al. 1993, Eckrich 1994, Stolz & Krooß 1993, Walker et al. 1994, Whitmore et al. 1994]. Auch in Wohnungen mit Wollteppichen wurden in zwei Messperioden nur Permethringehalte (Mediane) von 1,5 bzw. 1,9 ng/m³ (Maximalwert: 15,2 ng/m³) beobachtet, obwohl in diesen Innenräumen noch sehr hohe Hausstaubgehalte gemessen wurden [Berger-Preiß et al. 2002].

Besondere Expositionsmöglichkeiten

Schädlingsbekämpfungsmaßnahme

Lediglich unmittelbar im Anschluss an Pestizidanwendungen sind höhere Konzentrationen auch in der Raumluft zu erwarten. So wurde nach einer Cyfluthrinanwendung in 11 Wohnungen (Spot-Behandlung) ein kurzfristig anhaltender Anstieg auf 4,9 ng/m³ beobachtet und bei Einsatz von Permethrin in 4 Wohnungen auf 6,5 ng/m³ [Leng et al. 2005]. In der gleichen Studie stiegen die Hausstaubgehalte (Mediane) von 4,3 mg/kg vor der Applikation von Permethrin auf 70,0 mg/kg (nach einem Tag), über 28,5 mg/kg (nach 4-6 Monaten) auf

14,2 mg/kg (nach 10-12 Monaten). Die Ergebnisse, ausgedrückt als 95. Perzentile bei der vorgenannten Cyfluthrinanwendung sind in Abbildung 7 dargestellt.

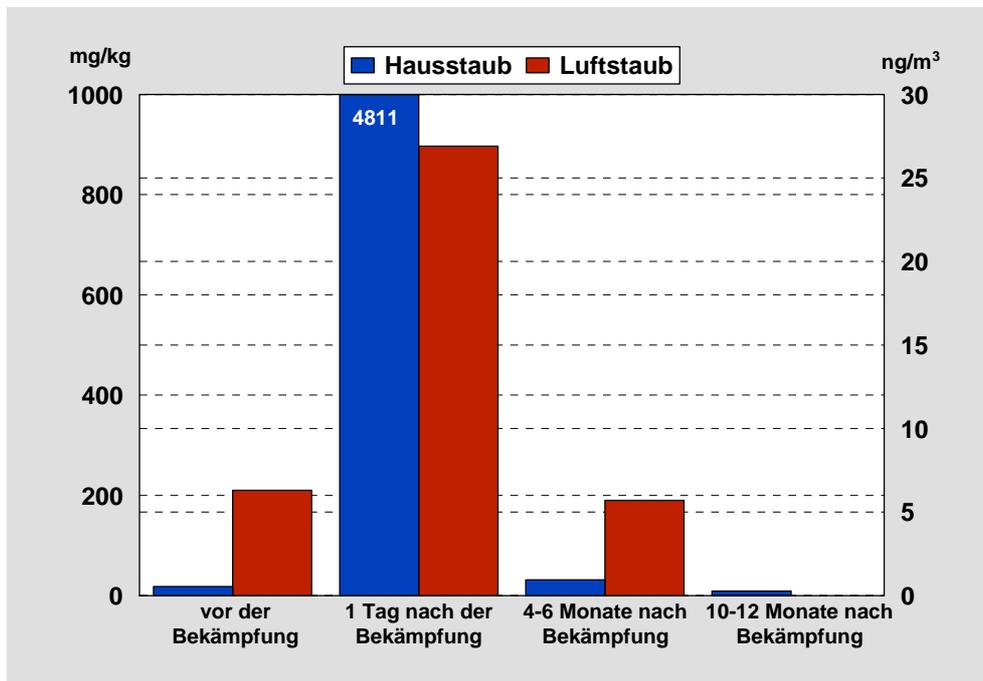


Abb. 7: Cyfluthrinkonzentrationen im Hausstaub und im luftgetragenen Staub (jeweils 95. Perzentile) nach einer einmaligen Schädlingsbekämpfungsaktion (N=11) [Leng et al. 2005]

Bei anderen Biozidanwendungen in Innenräumen wurden während der Bekämpfungsaktion Gehalte von 36-150 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Permethrin) [Berger-Preiß et al. 1997] bzw. von 55-300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Pyrethrum, Tetramethrin, Cyfluthrin) [Class 1991] gefunden. Auch bei Arbeitsplatzuntersuchungen konnten unmittelbar beim Versprühen von Bioziden Konzentrationen bis zu 237 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ gemessen werden [Llewelyn et al. 1996]. Auch bei der modellhaften Ausführung von Schädlingsbekämpfungsmaßnahmen in Flugzeugen konnten während der Applikation und 40 Minuten später Gehalte zwischen 11 und 65 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Pyrethrine) bzw. 200-485 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (PBO) gefunden werden [Berger-Preiß et al. 2004].

Eine besondere Aufmerksamkeit gilt der Benutzung von Pyrethroiden in Verdampfungsplättchen, da hier über einen längeren Zeitraum - z.B. über Nacht - während der Applikation mit Raumluftkonzentrationen im Bereich von 2-3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Raumvolumen 50 m^3) gerechnet werden muss [Class & Kintrup 1991]. Nach Ende der Anwendung fällt die Raumluftbelastung - hier durch Allethrin - schnell ab (Abbildung 8). Das Allethrin schlägt sich auf die Raumbooberflächen nieder und wird dort als relativ photolabiles Pyrethroid schnell abgebaut. Anders verhalten sich jedoch die persistenten, photostabilen Pyrethroide, wie z.B. das

Cyfluthrin, dass im Innenraumstaub auch 60 Stunden nach einmaligem Sprayen keine Verringerung in der Oberflächenbelastung zeigte [Class & Kintrup 1991].

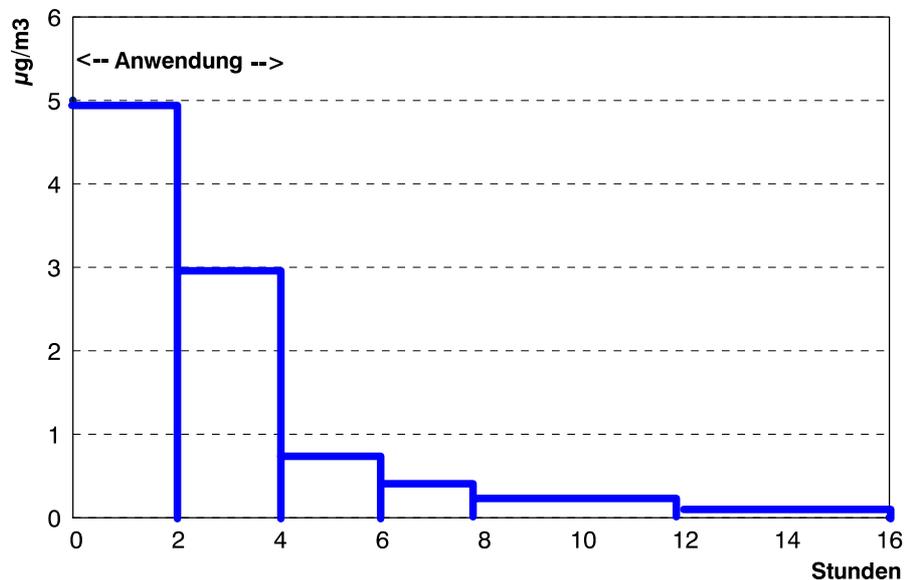


Abb. 8: Allethrin in der Innenraumluft bei Elektroverdampfern

In einer Verlaufsuntersuchung von anfänglich 61 Personen, in deren Wohnung eine einmalige Pyrethroidanwendung durchgeführt wurde, ergaben sich sowohl einen als auch 3 Tage nach der Bekämpfungsaktion eine erhöhte Metabolitenausscheidungen im Urin (aber noch im Referenzbereich), die sich bei einer Kontrolle nach 4 - 6 Monaten normalisiert hatten [Leng et al. 2003]. Eine Zunahme an gesundheitlichen Beschwerden im Anschluss an die Pyrethroidausbringung wurde jedoch nicht beobachtet, lediglich beim Deltamethrin traten vereinzelt Pyrethroid-spezifische Symptome auf. Eine Beeinträchtigung des Nervensystem und des Immunsystems wurden gleichfalls nicht festgestellt, lediglich einige immunologische Parameter waren -innerhalb des Normbereiches- kurzfristig reduziert [Hadnagy et al. 2003].

Eine besondere Expositionsmöglichkeit kann in Innenräumen durch die Pyrethroid-Ausrüstung von Teppichböden aus Wolle gegeben sein. Zu bedenken ist dabei, dass 1992 etwa 70 % der Schlaf- und Kinderzimmer und 57 % der Wohnzimmer in Deutschland mit Teppichboden ausgestattet waren [Klingenberger 1993]. Solche aus Wolle sollen zum Mottenschutz nach einer Empfehlung des Internationalen Wollsekretariates mit einer Biozid-Ausrüstung von > 60 mg/kg, solche zum Motten- und Käferschutz mit mindestens 120 mg/kg Fasern, versehen sein. Zum Einsatz im Textilschutz kommen hauptsächlich Permethrin (> 90 %) und Cyfluthrin, die unter den Handelsnamen Eulan SPA, Mitin BC und Perigen eingesetzt

werden. Kontrollanalysen des Deutschen Teppich-Forschungsinstitutes e.V. zeigten eine Häufung der festgestellten Applikationsmenge im Bereich von 20 - 100 mg/kg Wolle, wobei 10 % der Wollbeläge höhere Konzentrationen aufwiesen (bis zum Maximalwert von 300 mg/kg) [Klingenberger 1994]. Im Fall eines mit Permethrin ausgerüsteten Wollteppichs konnte unter Verwendung von Testfliegen als biologischem Indikator keine insektizide Wirkung über dem Teppich beobachtet werden. Erst im Anschluss an starke mechanische Beanspruchung der Teppichfasern reagierten die Testfliegen positiv. Die Pyrethroide scheinen demnach, bei sachgemäßer Ausrüstung, relativ stark an die Fasern gebunden zu sein.

Über die derzeitige Situation zur Ausrüstung von Teppichprodukten mit Pyrethroiden gibt es keine verlässlichen Zahlen. Es wird jedoch eher davon ausgegangen, dass nur wenige dieser Materialien überhaupt noch ausreichend ausgerüstet sind.

Belastung von Kleidungsstücken

Eine weitere Expositionsmöglichkeit wird in einer Arbeit von Snodgrass (1992) nachgegangen, der die Migrationsrate von ¹⁴C-markiertem Permethrin aus Militärkleidung auf die Haut und die anschließende dermale Absorption bei Kaninchen untersucht hat. Er kommt zu dem Ergebnis, dass bei Militärpersonal, das mit Permethrin (0,125 mg/cm²) behandelte Kleidung trägt, mit einer täglichen Aufnahme von 0,68 µg/kg Körpergewicht gerechnet werden muss. Diese Aufnahme stellt, bezogen auf den ADI-Wert von 0,05 mg/kg KG x d, eine sehr geringe zusätzliche Belastung dar. Auch unterschiedlich simulierte Umweltbedingungen (Temperatur, Luftfeuchtigkeit) haben keinen wesentlichen Einfluss auf die Migrationsrate von Permethrin aus Kleidungsstücken. Auch der Einfluss des Wäschewaschens auf den Gehalt an Permethrin ist nur bei den ersten beiden Reinigungen deutlich. Nach zehnmaligem Waschen (siehe Abbildung 9) ist der Gehalt in Baumwollkleidung um 40 % und in Nylon/ Baumwoll-Kleidung um 60 % gesunken, wobei die Abnahme wobei die Abnahme nach den ersten beiden Reinigungen am deutlichsten ist [Snodgrass 1992].

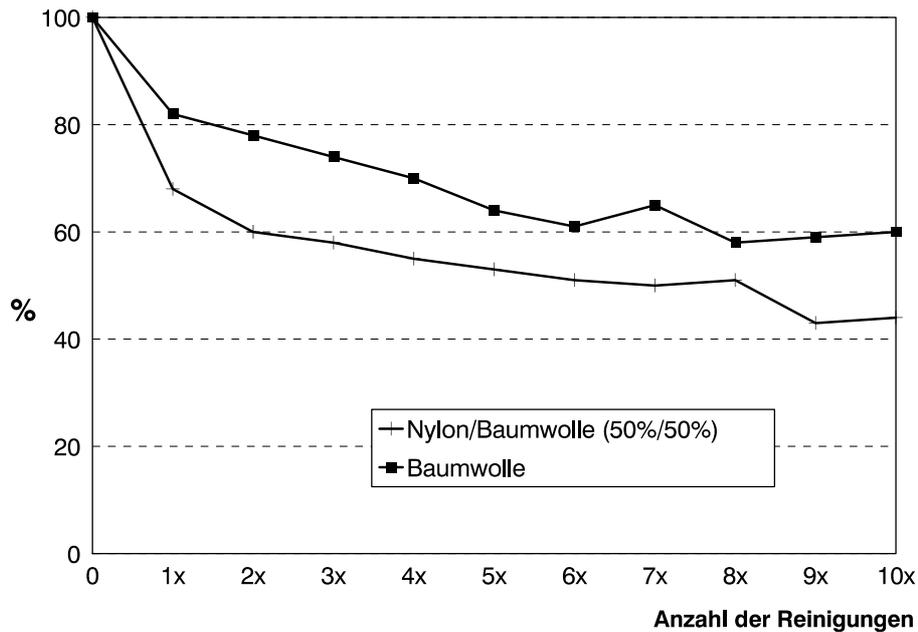


Abb. 9: Permethrin in Militärkleidung nach mehrmaligen Reinigungen [*Snodgrass 1992*]

Schlussbemerkung

Die Anwendung von Pyrethroiden und anderen Pestiziden in Innenräumen sollte unter Vorsorgegründen immer nur auf das absolut notwendige Maß begrenzt werden. Falls doch unumgänglich, dann sollte sie in jedem Fall fachmännisch vorgenommen werden. Nur so kann sichergestellt werden, dass unnötige Kontaminationen von Innenräumen, insbesondere Wohninnenräumen, vermieden werden [*Fromme 1991a*].

Sollte eine Anwendung, unter gewissenhafter Abwägung aller Alternativen und strenger Indikationsstellung, unumgänglich sein, sind neben den allgemeinen Anforderungen des Arbeitsschutzes entsprechende Schutzmaßnahmen zu ergreifen, die sowohl Personen und Tiere, Einrichtungsgegenstände, als auch Oberflächen mit guten sorptiven Eigenschaften wirkungsvoll schützen.

Ein Konzept zur Dekontamination ist von den Anwendern bzw. den Wirkstoffherstellern vor der Behandlung zu fordern und muss als Teil jeder Bekämpfungsmaßnahme gesehen werden. Durch intensive Reinigung mit Wasser, unter Zusatz eines handelsüblichen Spülmittels, kann z.B. oft eine deutliche Reduzierung der Belastung erreicht werden.

Literatur

Abbas, S.: Umwelt-Survey 1998: Fragebogendaten zur Expositionsabschätzung in Deutschland. Expositionsbedingungen und Belastungssituation der 18- bis 69-jährigen Wohnbevölkerung im häuslichen Bereich. Masterarbeit; angefertigt am Umweltbundesamt Berlin, 2005.

- Altenkirch, H., C. Schellschmidt: Klinisch-neurologische und neurophysiologische Untersuchungen an professionellen Schädlingsbekämpfern mit beruflicher Exposition gegenüber Pyrethroiden und anderen Pestiziden. Eine kontrollierte Studie. Abschlussbericht. BgVV, Berlin, 2000.
- Anadón, A., M.R. Martinez-Larranaga, M.J. Diaz, P. Bringas: Toxicokinetics of Permethrin in the rat. *Toxicol.Applied Pharmakol.* 110 (1991) 1-8.
- Angerer, J., A. Ritter: Determination of metabolites of pyrethroids in human urine using solid-phase extraction and gas chromatography – mass spectrometry. *J.Chromatogr. B* 695 (1997) 217-226.
- Aprea, C., A. Stridori, G. Sciarra: Analytical method for the determination of urinary 3-phenoxybenzoic acid in subjects occupationally exposed to pyrethroid insecticides. *J.Chromatogr. B* 695, 227-236.
- Appel, K. E., S. Gericke: Zur Neurotoxizität und Toxikokinetik von Pyrethroiden. *Bundesgesundhbl.* 6 (1993) 219-228.
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry): Toxicological profile for Pyrethrins and Pyrethroids. Atlanta, Georgia, U.S.A. 2003.
- Ball, M., T. Herrmann, B. Wildeboer, G. Koss, H. Sagunski, U. Czaplenski: Indoor pollution by pyrethroids: Sampling, analysis, risk evaluation. *Proceedings of Indoor Air '93 Vol.2* (1993) 201-206.
- Becker, K., M. Seiwert, S. Kaus, C. Krause, C. Schulz, B. Seifert: German Environmental Survey 1998 (GerES III): Pesticides and other pollutants in house dust. In: *INDOOR AIR '02. Proceedings of the 9th International Conference on Indoor Air Quality and Climate.* Monterey, USA, 2002.
- Berger-Preiss, A. Preiß, K. Sielaff, M. Raabe, B. Ilgen, K. Levsen: The behaviour of pyrethroids indoors. A model study. *Indoor Air* 7 (1997) 248-261.
- Berger-Preiss, E., K. Levsen, G. Leng, H. Idel, D. Sugiri, U. Ranft: Indoor pyrethroid exposure in homes with woollen textile floor coverings. *Int.J.Hyg.Envirn.Health* 205 (2002) 459-472.
- Berger-Preiss, E., W. Koch, W. Behnke, S. Gerling, H. Kock, L. Elflein, K.E. Appel: In-flight spraying in aircrafts: determination of the exposure scenario. *Int.J.Hyg.Envirn.Health* 207 (2004) 419-430.
- Brooks, G. T.: Insecticide metabolism and selective toxicity. *Xenobiotica*, Vol.16, Nr.10/11 (1986) 989-1002.
- Butte, W., G. Walker, B. Heinzow: Referenzwerte der Konzentration von Permethrin-Metaboliten CI2CA [3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäure] und 3-PBA [3-Phenoxybenzoesäure] im Urin. *Umweltmed.Forsch.Prax.* 3 (1998) 21-26.
- Cabral, J. R., D. Galendo, M. Laval, N. Lyandrat: Carcinogenicity studies with Deltamethrin in mice and rats. *Cancer Lett.* 49 (1990) 147-152.
- Cabral, J. R., D. Galendo: Carcinogenicity study of the pesticide Fenvalerate in mice. *Cancer Lett.* 49 (1990) 13-18.
- Carbonell, E., M. Puig, N. Xamena, A. Creus, R. Marcos: Mitotic arrest induced by Fenvalerate in human lymphocyte cultures. *Toxicol.Lett.* 48 (1989) 45-48.
- Chester, G., L.D. Hatfield, T.B. Hart, B.C. Leppert, H. Swaine, O.J. Tummon: Worker exposure to, and absorption of, Cypermethrin during aerial applikation of an "ultra low volume" formulation to cotton. *Arch.Envirn.Contam.Toxicol.* 16 (1987) 69-78.
- Clark, J. M., M. W. Brooks: Neurotoxicology of pyrethroids: Single or multiple mechanisms of action. *Environ.Toxicol.Chem.* 8 (1989) 361-372.

- Class, T.J.: Pyrethroids as household insecticides: analysis, indoor exposure and persistence. *Fresenius J.Anal.Chem.* 340 (1991) 446-453.
- Class, T. J., J. Kintrup: Pyrethroids as household insecticides: analysis, indoor exposure and persistence. *Fresenius J.Anal.Chem.* 340 (1991) 446-453.
- Costner, P., B. Thorpe, A. McPherson: Sick of dust. Report of a project of Clean Production Action. 2005.
- Eckrich, W.: Analytik von Pyrethroiden in unterschiedlich belasteten Proben. in: Schwabe, R. et al: Pyrethroide im Hausstaub -Eine Übersicht- WaBoLu-Hefte 3 (1994).
- Elliot, M.: The Pyrethroids: Early Discovery, Recent Advances and the Future. *Pestic.Sci.* 27 (1989) 337-351.
- Eriksson, P., A. Frederiksson: Neurotoxic Effects of Two Different Pyrethroids. Bioallethrin and Deltamethrin, on Immature and Adult Mice: Changes in Behavioral and Muscarinic Receptor Variables. *Toxicol.Appl.Pharmacol.* 108 (1991) 78-85.
- Eriksson, P., A. Nordberg: Effects of two pyrethroids, Bioallethrin and Deltamethrin, on subpopulation of muscarinic and nicotinic receptors in the neonatal mouse brain. *Toxicol.Appl.Pharmacol.* 102 (1990) 456-463.
- Friedrich, C., K. Becker, G. Hoffmann, K. Hoffmann, C. Krause, P. Nollke, C. Schulz, R. Schwabe, M. Seiwert: Pyrethroide im Hausstaub der deutschen Wohnbevölkerung – Ergebnisse zweier bundesweiter Querschnittsstudien. *Gesundheitswesen* 60 (1998) 95-101.
- Fromme, H.: Anwendung von Pestiziden in Innenräumen unter besonderer Berücksichtigung der Pyrethroide. Problemdarstellung und Lösungsansätze aus der Sicht des ökologischen Gesundheitsschutzes, Teil 1. *Das öffentliche Gesundheitswesen* 53 (1991a) 132-137.
- Fromme, H.: Anwendung von Pestiziden in Innenräumen unter besonderer Berücksichtigung der Pyrethroide. Toxikologische Aspekte und Darstellung der Anwenderproblematik, Teil 2. *Das öffentliche Gesundheitswesen* 53 (1991b) 662-667.
- Gray, A. J.: Pyrethroid structure-toxicity relationship in mammals. *Neurotoxicol.* 6 (1985) 127-138.
- GSF (Gesellschaft für Umweltforschung): Jahresbericht 1984. Institut für Biologie.
- Hadnagy, W., G. Leng, D. Sugiri, U. Ranft, H. Idel: Pyrethroids used indoors--immune status of humans exposed to pyrethroids following a pest control operation--a one year follow-up study. *Int.J.Hyg.Envirn.Health.* 206 (2003) 93-102.
- Hardt, J., U. Heudorf, J. Angerer: Zur Frage der Belastung der Allgemeinbevölkerung durch Pyrethroide. *Umweltmed.Forsch.Prax.* 4 (1999) 54-55.
- Hardt, J., J. Angerer: Biological monitoring of workers after the application of insecticidal pyrethroids. *Int.Arch.Occup.Envirn.Health* 76 (2003) 492-498.
- He. F., S. Wang, L. Liu, S. Chen, Z. Zhang, J. Sun: Clinical manifestations and diagnosis of acute pyrethroid poisoning. *Arch.Toxicol.* 63 (1989) 54-58.
- Herrera, A., E. Laborda: Mutagenic activity in synthetic pyrethroids in *Salmonella-Typhimurium*. *Mutagenesis* 3 (1988) 509-514.
- Heudorf, U, J. Angerer, H. Drexler: Current internal exposure to pesticides in children and adolescents in Germany: urinary levels of metabolites of pyrethroid and organophosphorous insecticides. *Int.Arch.Occup.Envirn.Health* 77 (2004) 67-72.
- Heudorf, U., J. Angerer: Metabolites of pyrethroid insecticides in urine specimens: current exposure in an urban population in Germany. *Environ.Health Perspect.* 109 (2001) 213-217.

- Hoellinger, H., A. Lecorsier, M. Sonnier, C. Leger, Do-Cao-Thang, Nguyen-Hoang-Nam: Cytotoxicity, cytogenotoxicity and allergenicity tests on certain pyrethroids. *Drug.Chem.Toxicol.* 10 (1987) 291-310.
- Hostrup, O., I. Witte, W. Hoffmann, E. Greiser, W. Butte, G. Walker: Biozidanwendungen im Haushalt als möglicher Risikofaktor für die Gesundheit der Raumnutzer. Studie im Auftrag des Niedersächsischen Sozialministeriums. Oldenburg 1997.
- IARC (International Agency for Research on Cancer): Occupational Exposures in Insecticide Application, and Some Pesticides. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 53. Geneva 1991.
- Ismael, J., M. H. Litchfield: Chronic toxicity and carcinogenic evaluation of Permethrin in rats and mice. *Fundam.Appl.Toxicol.* 11 (1988) 308-322.
- Jäger-Mischke, I., V. Wollny: Pyrethrum und Pyrethroide. Ein Beitrag zur Naturstoffdiskussion. Werhstattreihe, Öko-Institut, Freiburg 1988.
- Kersten, W., T. Reich: Schwer flüchtige organische Umweltchemikalien in Hamburger Hausstäuben. *Gefahrstoffe-Reinhaltung der Luft* 63 (2003) 85-91.
- Klingenberger, H.: Einfluß von textilen Bodenbelägen auf das Innenraumklima. in: Bischof, W. et al (Hg.): Sick Building Syndrome. Forschung und Erkenntnisumsetzung. Verlag C. F. Müller (1993).
- Klingenberger, H.: Motten- und Käferschutz in Woll-Teppichböden. Kurzfassungen zum VDI-Kolloquium Luftverunreinigung in Innenräumen, April 1994.
- Knox, J. M., S.B. Tucker, S.A. Flannigan: Paresthesia from cutaneous exposure to a synthetic pyrethroid insecticide. *Arch.Dermatol.* 120 (1984) 744-746.
- Leahy, J. P.: Metabolism and environmental degradation. In: Leahy, J. P. (Hrsg.): The pyrethroid insecticides. Taylor & Francis, London 1985.
- Leng, G., K.-H. Kühn, H. Idel: Biological monitoring of pyrethroids in blood and pyrethroid metabolites in urine: applications and limitations. *Sci.Total Environ.* 199 (1997) 173-181.
- Leng, G., B. Wieseler, K.-H. Kühn, H. Idel: Pyrethroide und Gesundheit-Wie gefährlich lebt der Schädlingsbekämpfer? *Bundesgesundhbl.* (1998) 250-253.
- Leng, G., U. Ranft, D. Sugiri, W. Hadnagy, E. Berger-Preiss, H. Idel: Pyrethroids used indoors - biological monitoring of exposure to pyrethroids following an indoor pest control operation. *Int.J.Hyg.Enviroin.Health* 206 (2003) 85-92.
- Leng, G., E. Berger-Preiß, K. Levsen, U. Ranft, D. Sugiri, W. Hadnagy, H. Idel: Pyrethroids used indoors - ambient monitoring of pyrethroids following a pest control operation. *Int.J.Hyg.Enviroin.Health* 208 (2005) 193-199.
- LeQuesne, P. M., I. C. Maxwell: Transient facial sensory symptoms following exposure to synthetic pyrethroids: a clinical and electrophysiological assessment. *Neurotoxicol.* 2 (1981) 1-11.
- Levinson, H., A. Levinson: Die Ungezieferplagen und Anfänge der Schädlingsbekämpfung im Alten Orient. *Anz.Schädlingskde., Pflanzenschutz, Umweltschutz* 63 (1990) 81-96.
- Litchfield, M. H.: Toxicity to mammals. In: Leahy, J. P. (Hrsg.): The pyrethroid insecticides. Taylor & Francis, London 1985.
- Llewelyn, D.M., A. Brazier, R. Brown, J. Cocker, M.L. Evans, J. Hampton, B.P. Nutley, J. White: Occupational exposure to permethrin during its use as a public hygiene insecticide. *Ann.Occup.Hyg.* 40 (1996) 499-509.

- Malaviya, M., R. Husain, P.K. Seth, R. Husain: Perinatal Effects of Two Pyrethroid Insecticides on Brain Neurotransmitter Function in the Neonatal Rat. *Vet.Hum.Toxicol.* 35,2 (1993) 119-122.
- Meierhenrich, U.: Nachweis und Toxikologie pyrethroider Verbindungen-Untersuchungen für die atrices Teppichfaser, Hausstaub, Raumluft sowie Urin. Doktorarbeit, Bremer Umweltinstitut. 1997.
- Pati, P. C., S. P. Bhunya: Cytogenetic effects of Fenvalerate in mammalian in vivo test systems. *Mutat.Res.* 222 (1989) 149-154.
- Puig, M., E. Carbonell, N. Xamena, A. Creus, R. Marcos: Analysis of cytogenetic damage induced in cultured human lymphocytes by the pyrethroid insecticides Cypermethrin and Fenvalerate. *Mutagenesis* 4 (1989) 72-74.
- Ramadan, A. A., N.M. Bakry, A.S.M. Marei, A.T. Eldefrawi, M.E. Eldefrawi: Action of pyrethroids on GABA_A receptor function. *Pestic.Biochem.Physiol.* 32 (1988a) 97-105.
- Ramadan, A. A. et al: Action of pyrethroids on potassium-stimulated calcium uptake by and tritiated Nimodipine binding to rat brain synaptosomes. *Pestic.Biochem.Physiol.* 32 (1988b) 114-122.
- Rehwagen, M., U. Rolle-Kampczyk, U. Diez, M. Borte, O. Herbarth: Untersuchungen von Hausstaub aus Leipziger Wohnungen auf den Gehalt ausgewählter Pyrethroide. *Gefahrstoffe-Reinhaltung der Luft* 60 (2000) 305-307.
- Richard, J., M. E. Brodie: Correlation of blood and brain levels of neurotoxic pyrethroid Deltamethrin with the onset of symptoms in rats. *Pestic.Biochem.Physiol.* 23 (1985) 143-156.
- Saleh, M. A., N.A. Ibrahim, N.Z. Soliman, M.K. Elsheimy: Persistence and distribution of Cypermethrin, Deltamethrin, and Fenvalerate in laying chickens. *J.Agric.Food Chem.* 34 (1986) 895-898.
- Schulz, J., A. Schmoltdt, M. Schulz: Pyrethroide: Chemie und Toxikologie einer Insektizidgruppe. *PZ Nr.15 April* (1993) 9-24.
- Schulze, M., B. Helber, J. Hardt, W. Ehret: Pyrethroid exposure following indoor treatments with a dog flea powder]. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 22 (2002) 616-618.
- Shafer, T.J., D.A. Meyer, K.M. Crofton: Developmental neurotoxicity of pyrethroid insecticides: critical review and future research needs. *Environ.Health Perspect.* 113 (2005) 123-136.
- Snodgrass, H. L.: Permethrin transfer from treated cloth to the skin surface: Potential for exposure in humans. *J.Toxicol.Environ.Health* 35 (1992) 91-105.
- Soderlund, D. M., J. R. Bloomquist: Neurotoxic action of pyrethroid insecticides. *Annu.Rev.Entomol.* 34 (1989) 77-96.
- Soderlund, D.M., J.M. Clark, L.P. Sheets, L.S. Mullin, V.J. Piccirillo, D. Sargent D, et al.: Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment. *Toxicology* 171 (2002) 3-59.
- Stolz, P., J. Krooß: Vorkommen pyrethroidhaltiger Insektizide in Innenräumen. *Forum Städte-Hygiene* 44 (1993) 205-209.
- TRGS: TRGS 900 - Grenzwerte in der Luft am Arbeitsplatz "Luftgrenzwerte". Ausgabe Oktober 2000, zuletzt geändert BArbBl. Heft 6/2003.
- van der Rhee, H.J., J.A. Farquhar, N.P. Vermeulen: Efficacy and Transdermal Absorption of Permethrin in Scabies Patients. *Acta Derm.Venereol.(Stockh)* 69 (1989) 170-182.
- Vijverberg, H. P. M., J. van den Bercken: Neurotoxicological Effects And The Mode of Action of Pyrethroid Insecticides. *Crit.Rev.Toxicol.* 21,2 (1990) 105-126.

Walker, G., R. Keller, J. Beckert, W. Butte: Anreicherung von Bioziden in Innenräumen am Beispiel der Pyrethroide. Zbl.Hyg. 195 (1994) 450-456.

Walker, G., O. Hostrup, W. Hoffmann, W. Butte: Biozide im Hausstaub. Staub-Reinhaltung der Luft 59 (1999) 33-41.

Wärngard, L., S. Flodström: Effects of tetradecanoyl phorbol acetate, pyrethroids and DDT in the V79. Cell.Biol.Toxicol. 5 (1989) 67-75.

Whitmore, R.W. et al: Non-Occupational Exposure to Pesticides for Residents of Two U.S. Cities. Arch.Environ.Contam.Toxicol. 26 (1994) 47-59.