

Innere Belastung der Allgemeinbevölkerung in Deutschland mit Pyrethroiden und Referenzwerte für Pyrethroid-Metabolite im Urin

Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“
des Umweltbundesamtes

Pyrethroide dienen als Insektizide. Nach dem Verbot zahlreicher Organochlorpestizide werden sie heute im Wesentlichen – neben Organophosphaten und Carbamaten – im Pflanzenschutz und zur Schädlingsbekämpfung eingesetzt [1]. Insbesondere eine nicht sachgemäße Anwendung kann zu erhöhten Expositionen der Verbraucher führen, sei es durch belastete Lebensmittel oder durch Aufenthalt in entsprechend behandelten Räumen. Darüber hinaus kommt es immer wieder zu akzidentellen Vergiftungen mit Pyrethroiden oder Pyrethroid-haltigen Pestizid-Mischungen.

Zur Bestimmung der Pyrethroidbelastung der Allgemeinbevölkerung stehen ausreichend sensitive Untersuchungsverfahren für den umweltmedizinischen Bereich zur Verfügung, und es liegen zahlreiche Daten zur tatsächlichen Belastung der deutschen Bevölkerung vor. Die Kommission Human-Biomonitoring kann deshalb Referenzwerte für die Pyrethroidmetabolite *cis*-Cl₂CA, *trans*-Cl₂CA (*cis*- und *trans*-3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäure) und 3-PBA (3-Phenoxybenzoesäure) im Urin der Allgemeinbevölkerung ableiten. Durch einen Vergleich mit diesen Werten können individuelle, anlassbezogen ermittelte Ergebnisse bewertet und in weiteren größeren Untersuchungen auch Trends der Exposition der Allgemeinbevölkerung in Deutschland gegenüber Pyrethroiden beobachtet und bewertet werden.

Verwendung und Verbreitung

Schon seit Jahrhunderten sind Extrakte aus Blüten verschiedener Chrysanthemenarten zur Bekämpfung von Insekten be-

kannt [2]. Die für die insektizide Wirkung dieser Extrakte verantwortlichen Substanzen sind die Pyrethrine. Pyrethrine dienen als Vorbild für die synthetischen Pyrethroide, die bei Pyrethrin-ähnlicher Struktur photostabiler und Hydrolyseunempfindlicher sind [3, 4] (siehe **Abb. 1**).

In Deutschland wurden im Jahr 2001 insgesamt 52 Tonnen Pyrethroide für den Pflanzenschutz eingesetzt, das entspricht 0,8% der im Pflanzenschutz insgesamt angewendeten Insektizidmenge. Die Menge eingesetzter Pyrethroide ist rückläufig, sie hatte im Jahre 1998 noch 61 Tonnen betragen [5]. Für die Schädlingsbekämpfung im Innenraum wurden in Deutschland im Jahr 2000 ca. 6 Tonnen Pyrethroide verkauft [6]. Das in Deutschland am häufigsten eingesetzte Pyrethroid ist Permethrin,

ein Gemisch der Isomeren *cis*- und *trans*-Permethrin [1]. Es dient u.a. zum Schutz von Wollteppichen gegen Insekten- und Käferfraß („Eulanisierung“) [7], wird aber auch als Therapeutikum bei der Behandlung von Krätzmilben- (*Sarcoptes scabiei*) und Kopflaus- (*Pediculus-humanus-capitis*-) Befall [8, 9] und bei der Parasitenbekämpfung von Haustieren eingesetzt.

Eintrag in die Umwelt und Rückstände auf Nahrungsmitteln

Die in der Bundesrepublik zulässigen Höchstmengen für zugelassene Pyrethroide auf pflanzlichen Lebensmitteln liegen im Bereich 0,02–1 mg/kg [10]. Bei den amtlichen Lebensmittelkontrollen werden Pyrethroide nur selten über der Nachweis-

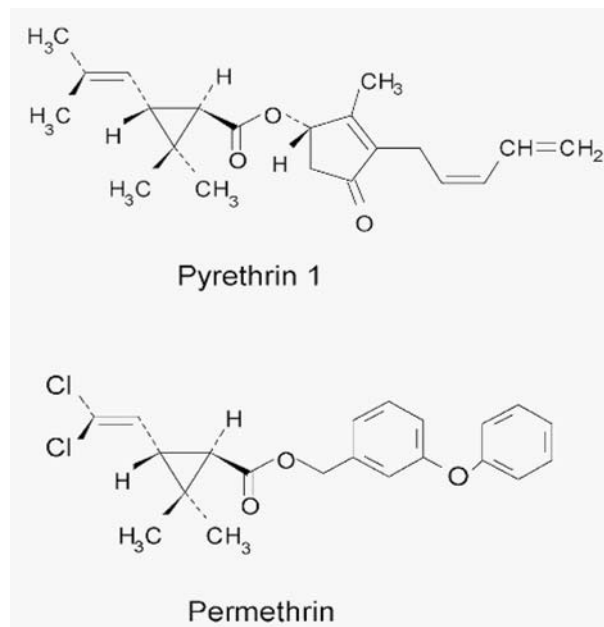


Abb. 1 ► Vergleich der Struktur von Pyrethrinen (Pyrethrin 1) und Pyrethroiden (Permethrin)

Tabelle 1

Toxizität von Insektiziden für Insekten und für Säugetiere (LD 50) nach: M. Elliott [13]

	Ratten (mg/kg)	Insekten (mg/kg)	Verhältnis
Carbamate	45	2,8	16
Organophosphate	67	2,0	33
Chlorierte Kohlenwasserstoffe	230	2,6	91
Pyrethroide	2000	0,45	4500

Tabelle 2

ADI- und ARfD-Werte des BfR und der WHO für Rückstände von Pflanzenschutzmitteln in Lebensmitteln. Angaben in mg/kg Körpergewicht [21]

Substanz	ADI-Wert (BfR)		ADI-Wert (WHO)		ARfD (BfR)		ARfD (WHO)	
	Wert	Jahr	Wert	Jahr	Wert	Jahr	Wert	Jahr
Cypermethrin	0,05	1989	0,05	1981	0,2	2001		
Deltamethrin	0,01	2004	0,01	2000	0,01	2004	0,05	2000
Fenvalerat	0,02	1991	0,02	1986				
Permethrin	0,05	1991	0,05	1999			1,5	2002
d-Phenothrin			0,07	1988				
Cyfluthrin	0,003	2003	0,02	1987	0,02	2003		
Cyhalothrin			0,002	2000				
λ-Cyhalothrin	0,005	2001			0,0075	2000		

Tabelle 3

Metabolite verschiedener Pyrethroide

	cis/trans-Cl2CA	Br2CA	3-PBA	F-PBA
Pyrethrum				
Permethrin	X		X	
Cypermethrin	X		X	
Deltamethrin		X	X	
Cyfluthrin	X			X
Fenvalerat			X	
Phenothrin			X	
Cyphenothrin			X	

grenze detektiert. Überschreitungen der Grenzwerte der Rückstandshöchstmengenverordnung werden praktisch nicht gefunden [11]. Allerdings werden in diesen Monitoringprogrammen nur die Ausgangssubstanzen (als Summe der Isomeren) erfasst und nicht auch deren durch ihren Abbau in der Umwelt gebildeten Metaboliten.

Toxikologie

Pyrethroide sind für Säugetiere akut vergleichsweise wenig toxisch, die LD50-Werte liegen zwischen ca. 20 mg/kg Körperge-

wicht und > 5000 mg/kg Körpergewicht, je nach Säugetier (Maus, Ratte) und Pyrethroid [1, 12]. Einen Vergleich der akuten Toxizität von Pyrethroiden für Säugetiere und für Insekten zeigt **■ Tabelle 1**.

Wirkort der Pyrethroide ist der Natriumkanal der Natrium-Kalium-Pumpe an Nervenzellen, wo es zu reversiblen stereospezifischen Interaktionen mit Rezeptormakromolekülen kommt. Bei Säugetieren sind Pyrethroide ohne Cyanogruppe, wie z.B. Permethrin, mit dem T-Syndrom assoziiert, d. h. mit Tremor des Gesamtorganismus als vorherrschendem Symptom. Demgegen-

über verursachen Deltamethrin und andere Pyrethrine mit Cyanogruppe das CS-Syndrom, das durch Choreoathetose und Salivation charakterisiert ist. Andere Pyrethrine, wie z.B. Fenpropathrin führen sowohl zu Tremor als auch Salivation, was als TS-Syndrom klassifiziert ist [14, 15]. Pyrethroide erwiesen sich im Tierversuch als nicht kanzerogen, nicht mutagen und nicht teratogen [16]. Weitere Arbeiten zur Toxikologie finden sich bei Appel und Gericke [17], Perger und Szadkowski [18], Scherb und Weigel [19] sowie bei Weigelt und Scherb [20].

Auf der Grundlage toxikologischer Daten wurden seitens der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Welternährungsorganisation (FAO) sowie des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) Expositionsgrenzwerte abgeleitet: der ADI-Wert (acceptable daily intake) für die Langzeitaufnahme von gering akut toxischen Stoffen und der ARfD-Wert (acute reference dose) für Pflanzenschutzmittelwirkstoffe mit einer hohen akuten Toxizität, die schon bei einmaliger oder kurzfristiger Aufnahme gesundheitsschädliche Wirkungen auslösen können. Die ADI-Werte für verschiedene synthetische Pyrethroide liegen im Bereich von 0,002-0,07 mg/kg Körpergewicht und Tag und die ARfD-Werte liegen im Bereich von 0,01-1,5 mg/kg KG **■ Tabelle 2** [21].

Als Wirkungen auf den Menschen nach Verwendung von Pyrethroiden wurden beobachtet: Tremor, Missempfinden bzw. Brennen und Juckreiz von Haut und Augen, erhöhter Speichelfluss, vorübergehende Parästhesien, Irritationen des respiratorischen Trakts [17, 22]. Nach den Auswertungen der Dokumentations- und Bewertungsstelle für Vergiftungen am Bundesinstitut für Risikobewertung (vormals Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin) traten bei akuten Pyrethroidvergiftungen (wie z.B. bei Intoxikationen in suizidaler Absicht) folgende Symptome auf: Atemwegs-, Augen-, Haut- und Schleimhautreizungen, allergieähnliche Symptome, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Sensibilitätsstörungen, allgemeine Schwäche [23].

Die Auswirkungen chronischer Exposition im Niedrigdosisbereich werden kontrovers diskutiert. Anfang der 1990er-Jahre gab Müller-Mohnssen [24] bei Pyrethroidvergiftung, definiert als „mit unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang zwischen Exposition

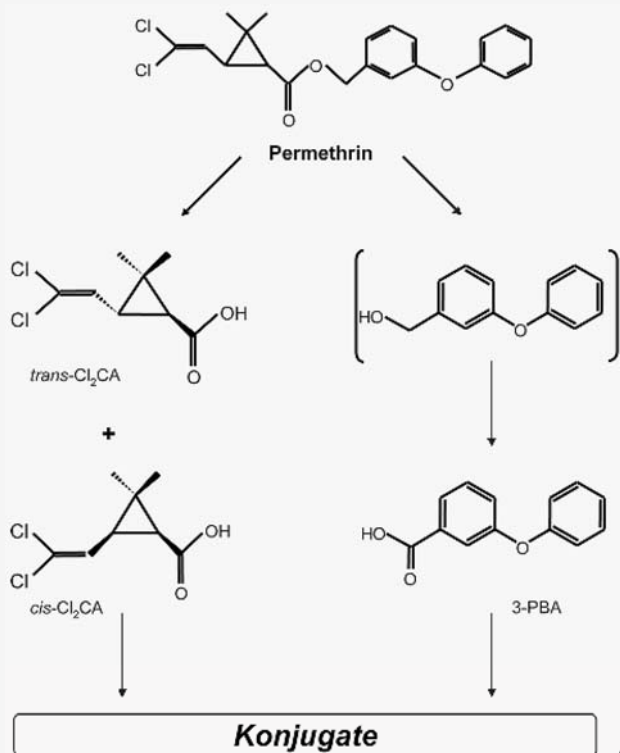


Abb. 2 ◀ **Metabolismus von Permethrin**

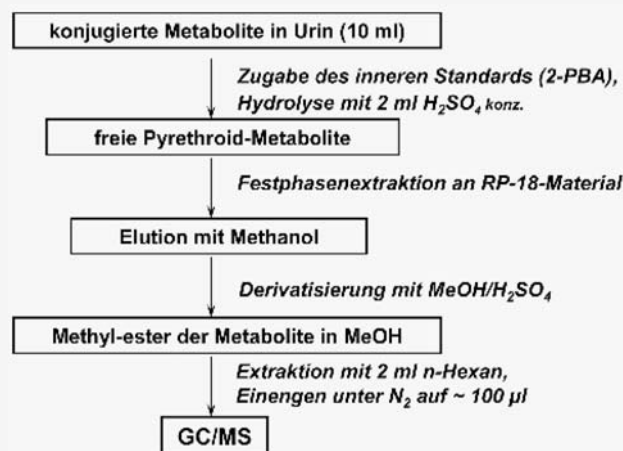


Abb. 3 ▲ **Analytik der Pyrethroidmetabolite - Fließschema**

und Auftreten der Symptome“, als Folgen der Exposition an: beständige Kopfschmerzen, Übelkeit, Anosmie, Gesichtsfeldausfälle, Motilitätsstörungen von Magen und Darm sowie unspezifische Beschwerden. Nach Angaben des Autors würden hierunter mehrere tausend Menschen in der Bundesrepublik leiden. Eingehende Recherchen der Dokumentations- und Bewertungsstelle für Vergiftungen konnten diese Angaben jedoch nicht bestätigen [25].

Inzwischen wurden 2 größere, prospektiv angelegte Studien zu den möglichen Auswirkungen chronischer Pyrethroidexpositionen durch Schädlingsbekämpfung im Innenraum bzw. durch Permethrin behandelte Teppichböden publiziert [26, 27, 28, 29]. Nach Schädlingsbekämpfungsmaßnahmen im Innenraum wurden in verschiedenen Zeitabständen (bis zu einem Jahr nach der Anwendung) Hausstaub- und Raumluftuntersuchungen durchgeführt und bei den Bewohnern Human-Biomonitoring-Daten erhoben, neurophysiologische (EEG, akustische und visuell evozierte Potenziale, Nervenleitgeschwindigkeit) und immunologische Untersuchungen (Immunglobuline, Komplementfaktoren, Zytokine und Marker der zellulären Immunität) durchgeführt sowie anamnestisch Symptome und Beschwerden erfragt. Alle Untersuchungen

ließen keine belastbaren Hinweise auf Zusammenhänge mit einer Pyrethroidanwendung im Innenraum erkennen [26, 27, 28]. Auch bei Bewohnern aus Wohnungen mit Permethrin behandelten Teppichböden ergaben – obwohl dort durchaus höhere Permethrinbelastungen im Hausstaub gefunden wurden – keine Hinweise auf signifikante Zusammenhänge zwischen den Pyrethroidkonzentrationen im Hausstaub, der Metabolitenkonzentration im Urin der Bewohner und den erfragten Symptomen wie Haut- oder Augenirritationen, gastrointestinalen oder zentralnervösen Beschwerden (Kopfschmerzen) [26, 29]. Böge et al. [30] hingegen beschrieben eine signifikante Besserung des Gesundheitszustands von Personen, die Pyrethroid-haltige Teppiche bzw. Teppichböden hatten entfernen lassen im Vergleich zu Personen, die auf diese Sanierungsmaßnahme verzichteten.

Aufnahme von Pyrethroiden

Die Hauptzufuhr an Pyrethroiden für die Allgemeinbevölkerung erfolgt offenbar über Rückstände aus der Nahrung. Bei den amtlichen Lebensmittelkontrollen werden Pyrethroide nur selten über der Nachweisgrenze detektiert; Überschreitungen der Rückstandshöchstmengenver-

ordnung werden praktisch nicht gefunden [11]. Im Gegensatz zu beispielsweise den Organophosphaten sind keine Daten zur Expositionsabschätzung durch die Nahrung publiziert. Abschätzungen aus umfangreichen Human-Biomonitoring-Daten ergeben eine mittlere Aufnahme an Pyrethroiden von unter 1 µg/d (95. Perzentil: 2-6 µg/d) [31]. Die Zufuhr liegt damit deutlich unter den ADI-Werten.

Einen weiteren Aufnahmepfad kann die Anwendung von Pyrethroiden im Innenraum darstellen. Da Pyrethroide nur gering flüchtig sind, sind sie in der Raumluft in der Regel nicht oder nur in sehr niedrigen Konzentrationen im unteren Nanogramm-pro-qm-Bereich nachweisbar [32]. Vor diesem Hintergrund werden diese Substanzen eher in Hausstaubproben analysiert. In Deutschland liegen inzwischen mehrere größere Untersuchungen zu Pyrethroidkonzentrationen in Hausstaubproben [33, 34] einschließlich repräsentativer Daten der Umwelt-Surveys aus den Jahren 1985, 1990/91 [35] und 1998 [36] vor. In diesen Untersuchungen wurde von den 8 analysierten Pyrethroiden (Cyfluthrin, Cyhalothrin, Cypermethrin, α-Cypermethrin, Deltamethrin, Empenthrin, d-Phenothrin und Permethrin) nur Permethrin regelmäßig nachgewiesen, wohinge-

gen die anderen Pyrethroide sehr selten detektiert wurden (< 2% der Proben > Nachweisgrenze). 1998 wurde Permethrin in 91% der untersuchten Hausstaubproben festgestellt. Der Median betrug 0,17 mg/kg, das 95. Perzentil 14,5 mg/kg und der Maximalwert 171 mg/kg [36].

Diese äußere Exposition führt aber in der Regel nicht zu einer erkennbaren oder signifikanten Zunahme der inneren Exposition der Raumnutzer. So konnten Butte et al. bei ihrer Untersuchung von 254 Erwachsenen keinen Zusammenhang zwischen der Permethrin-Konzentration in den Hausstaubproben der Wohnung (95. Perzentil: 73 mg/kg) und der Ausscheidung der entsprechenden Pyrethroidmetaboliten finden [37].

In der oben erwähnten prospektiv angelegten Studie des BMBT [26] waren in Räumen mit Permethrin behandelten Teppichböden zwar deutlich höhere Permethrin-Konzentrationen im Hausstaub (Median: 9,65 mg/kg; 90. Perzentil: 129,1 mg/kg) feststellbar als in Räumen ohne solche Teppiche. Die Konzentration in der Raumluft blieb gering (Median: 1,9 ng/m³; 90. Perzentil: 5,8 ng/m³) und zeigte keine signifikanten Zusammenhänge zur Konzentration im Hausstaub. Zwischen dem Permethringehalt in Teppich- oder Hausstaubproben und der inneren Belastung der Bewohner (Pyrethroidmetaboliten im Urin) war auch in dieser Studie kein signifikanter Zusammenhang erkennbar [26, 29].

In einer anderen größeren umweltmedizinischen Untersuchung an Kindern unter 6 Jahren konnte darüber hinaus auch bei Kleinkindern, die beim Spielen auf dem Boden Hausstaub über Hand-Mund-Aktivität aufnehmen können und deswegen als Risikogruppe für eine Hausstaubexposition gelten, keine Hinweise für eine Zusatzexposition der Kinder über den Hausstaub im Bereich unterhalb der Hintergrundbelastung (95. Perzentil: 4,5 mg/kg, max. 19 mg/kg) gefunden werden [38].

In der Pilotstudie (Zeitraum März 2001-März 2002) zum Kinder-Umwelt-Survey 2003/2006, in der u.a. die Konzentrationen von Pyrethroidmetaboliten im Urin von Kindern gemessen wurden, wurde der Pyrethroidgehalt in Hausstaubproben hingegen neben dem Alter der Kinder nach einer multivariaten statistischen Auswertung als eindeutige Einflussgröße identifiziert [39].

In Einzelfällen wurden auch hohe Expositionen bei Personen aus der Allgemeinbevölkerung ohne berufliche Pyrethroidbelastung beschrieben: So wurden bei einer Frau wiederholt Konzentrationen von Pyrethroidmetaboliten im Urin gemessen, die 10- bis 50fach über den Hintergrundwerten lagen. Ursache war offenbar die regelmäßig prophylaktisch durchgeführte Antiflohbehandlung ihres Hundes mit einem hochdosierten Pyrethroidpräparat [40].

Resorption und Metabolismus

Oral aufgenommenes Permethrin wird im humanen Organismus zu ca. 60% resorbiert. Im Blut wird es sehr schnell durch Esterasen bzw. Hydrolasen gespalten; die maximalen Konzentrationen im Plasma werden nach ca. 4 Stunden erreicht [2, 41]. Die hydrolytische Spaltung führt zu einem Isomerengemisch aus *cis*- und *trans*-Cl₂CA (3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-carbonsäure) und 3-Phenoxybenzylalkohol, der anschließend im Organismus zur 3-PBA (3-Phenoxybenzoesäure) oxidiert wird. Bei Freiwilligen wurden nach oraler Aufnahme von je 30 µg Cyfluthrin/kg Körpergewicht für die Harnausscheidungen der Metabolite *cis*- und *trans*-3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-carbonsäure und 4-Fluor-3-phenoxybenzoesäure Halbwertszeiten von 6,4 ± 0,64 Stunden gefunden. 94% der Metabolite wurden während der ersten 48 Stunden nach der Einnahme renal ausgeschieden [42, 43]. Analoges wurde für Cypermethrin beobachtet [40].

Die Strukturformeln der Metabolite Cl₂CA und 3-PBA sind Abb. 2 zu entnehmen, die auch eine Übersicht über den Metabolismus des Permethrins gibt. *Cis*- und *trans*-Cl₂CA sind die spezifischen Metabolite von Permethrin, Cypermethrin und Cyfluthrin. Br₂CA ist der spezifische Metabolit von Deltamethrin. Die meisten Pyrethroide bilden auch 3-PBA, mit Ausnahme z.B. von Cyfluthrin, dessen Metabolit F-PBA ist (siehe [Tabelle 3](#)). Die Metabolite werden teilweise als entsprechende Konjugate (Glucuronide, Sulfate etc.) mit dem Urin ausgeschieden [42, 43].

Bei inhalativer oder oraler Zufuhr beträgt das Verhältnis der *trans*- zu *cis*-Isomere der Cyclopropan-carbonsäuremetabolite 2:1, nach dermalen Zufuhr wird ein Verhältnis von 1:1 beobachtet [44].

Analytische Bestimmung von Pyrethroidmetaboliten im Urin

Für ein Biomonitoring kommen grundsätzlich zwei Ansätze in Betracht: die Bestimmung der unveränderten Pyrethroide in Plasma oder die Erfassung der mit dem Harn ausgeschiedenen Metabolite, vor allem der Cyclopropan-carbonsäuren und der Phenoxybenzoesäuren. Der erste Ansatz bietet den Vorteil, dass die im Körper wirksame Konzentration unmittelbar ermittelt wird. Demgegenüber ist die Bestimmung der Pyrethroid-Metaboliten im Urin hinsichtlich ihrer diagnostischen Empfindlichkeit und ihrer analytischen Nachweisbarkeit überlegen [45].

Angerer und Ritter haben 1997 [46] eine Analyse-methode für die Untersuchung der Pyrethroidmetabolite im Urin beschrieben, die von der Arbeitsgruppe analytische Chemie der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe hinsichtlich ihrer analytischen Zuverlässigkeit und Nachvollziehbarkeit geprüft und für geeignet befunden wurde [45]. Erfasst werden *cis*-(2,2-Dibromvinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1-carbonsäure (Br₂CA), *cis*- und *trans*-3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1-carbonsäure (*cis*-Cl₂CA und *trans*-Cl₂CA) und 4-Fluor-3-phenoxybenzoesäure (F-PBA) sowie 3-Phenoxybenzoesäure (3-PBA) durch Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC/MS). Die Nachweisgrenze von 0,5 µg/l für die 3-Phenoxybenzoesäure ist dabei für den umweltmedizinischen Bereich nicht hinreichend empfindlich genug.

Die Methode kann wie folgt beschrieben werden (siehe auch [Abb. 3](#)): 10 ml Urin werden sauer hydrolysiert und einer Festphasenextraktion an RP-18-Material unterworfen. Nach der Elution mit Methanol werden die Analyten mit einer Mischung aus konzentrierter Schwefelsäure/Methanol derivatisiert, mit *n*-Hexan extrahiert und mittels GC/MS quantifiziert. Die Nachweisgrenze beträgt 0,2 µg/l für *cis*- und *trans*-Cl₂CA und F-PBA, 0,1 µg/l für Br₂CA sowie 0,5 µg/l für 3-PBA.

Innere Exposition der Allgemeinbevölkerung

Aus den letzten Jahren liegen verschiedene Untersuchungen zur Konzentration an Py-

Tabelle 4

Konzentrationen von Pyrethroidmetaboliten im Urin nicht beruflich belasteter Personen in Deutschland – Untersuchungen der Allgemeinbevölkerung

Autoren [Literatur] Untersuchungsjahr	N	Parameter	BG µg/l	% > BG	P 50 µg/l	P 95 µg/l	Max µg/l
Butte et al. [37] 1995/96	254 Erw. (41-65 J.)	<i>cis trans</i> Cl ₂ CA	0,2		< 0,2	0,51	11,6
		3-PBA	0,2		< 0,2	0,57	15,6
		Spontanurin					
Hardt et al. [47] 1997/98	45 Erw. (17-61 J.)	<i>cis</i> -Cl ₂ CA	0,2	9	<NWG	0,6	1,6
		<i>trans</i> -Cl ₂ CA	0,2	89	0,4	0,9	3,8
		Br ₂ CA	0,1	9	<NWG	0,1	0,5
		F-PBA	0,2	0	<NWG	< NWG	< NWG
		Sammelurin					
Heudorf und Angerer [38] 1998	1177 Kinder und Erw. (0-65 J.)	<i>cis</i> -Cl ₂ CA	0,2	30	<NWG	0,51	9,76
		<i>trans</i> -Cl ₂ CA	0,2	60	0,24	1,43	17,82
		Br ₂ CA	0,1	16	<NWG	0,30	9,19
		F-PBA	0,2	19	<NWG	0,27	5,11
		Spontanurin					
Schettgen et al. [51] 2002	46 Erw.	<i>cis</i> -Cl ₂ CA	0,05	52	0,06	0,29	1,5
		<i>trans</i> -Cl ₂ CA	0,05	72	0,11	0,64	3,5
		Br ₂ CA	0,05	13	<NWG	0,17	0,4
		F-PBA	0,05	4	<NWG	<NWG	0,2
		3-PBA	0,05	70	0,16	0,67	1,7
Becker et al. [39] 2001/2002	396 Kinder (2-17 J.)	<i>cis</i> -Cl ₂ CA	0,1	56	0,11	0,74	13,0
		<i>trans</i> -Cl ₂ CA	0,1	74	0,19	1,73	75,9
		Br ₂ CA	0,1	22	<NWG	0,52	20,9
		F-PBA	0,1	<1	<NWG	<NWG	0,12
		3-PBA	0,1	90	0,29	2,35	19,2
		Morgenurin					
Egerer et al. [48], 2003/2004	211 Erw. (19-75 J.),	<i>cis</i> -Cl ₂ CA	0,03	40	<NWG	0,16	2,35
		<i>trans</i> -Cl ₂ CA	0,03	47	<NWG	0,37	3,85
		Br ₂ CA	0,02	28	<NWG	0,14	1,20
		3-PBA	0,02	67	0,04	0,51	3,52
		Spontanurin					

BG: Bestimmungsgrenze; %<BG: Anteil der Werte unterhalb der BG; P 50, P 95: Stichprobenperzentile; NWG: Nachweisgrenze

rethroidmetaboliten im Urin nicht beruflich belasteter Bevölkerungsgruppen, einschließlich Kinder, vor. Die meisten Studien wurden in Deutschland durchgeführt.

Eine erste größere Untersuchung wurde von Butte et al. [37] publiziert. Es waren Urinproben von 254 gesunden Erwachsenen (60% Frauen) aus dem Landkreis Pinneberg des Landes Schleswig-Holstein auf Pyrethroidmetabolite untersucht worden. Das mittlere Alter der Probanden hatte 55 (41-65 Jahre) betragen. Die Untersuchung umfasste die Bestimmung von 3-PBA und der Cyclopropancarbonsäuren, wobei zwischen dem *cis*- und *trans*-Isomeren der Cyclopropancarbonsäuren nicht differenziert wurde. Die Medianwerte des untersuchten Kollektivs lagen unter der Nach-

weisgrenze von 0,2 µg/l, die 95. Perzentile betragen bei den Cyclopropancarbonsäuren 0,51 µg/l und bei 3-PBA 0,57 µg/l (■ Tabelle 4).

In weiteren publizierten Studien konnten die *cis*- und *trans*-Cyclopropancarbonsäuren getrennt erfasst werden. Hardt et al. [47] untersuchten im Jahr 1998 insgesamt 45 erwachsene Freiwillige aus dem Raum Erlangen-Nürnberg mit einem mittleren Alter von 34 Jahren (17-61 J.). F-PBA konnte bei keinem Probanden nachgewiesen werden, *cis*-Cl₂CA und Br₂CA waren bei 9% der Studienteilnehmer nachweisbar, *trans*-Cl₂CA bei 89%, mit einem Medianwert von 0,4 µg/l. Die 95. Perzentile für *cis*-Cl₂CA, *trans*-Cl₂CA und Br₂CA

betragen 0,6 µg/l, 0,9 g/l bzw. 0,1 µg/l (■ Tabelle 4).

Die bislang größte Untersuchung zur Bestimmung von Pyrethroidmetaboliten im Urin in Deutschland wurde 1998 in Frankfurt am Main durchgeführt [38]. Sie fand im Rahmen der umweltmedizinischen Untersuchung von Bewohnern der ehemaligen „US-Housing“ statt. Bei deren Errichtung in den 1950er-Jahren war PAK-haltiger Parkettkleber verwendet worden, was 1997/98 zu großer Besorgnis der Bewohner geführt und entsprechende Human-Biomonitoring-Untersuchungen zur Folge hatte. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden auch die Prethroidmetaboliten analysiert, obwohl in den Wohnungen kein Verdacht auf Pyrethroidanwendung bestand und

Tabelle 5

Konzentrationen von Pyrethroidmetaboliten im Urin nicht beruflich belasteter Personen in Deutschland – anlassbezogene Untersuchungen

Autoren [Literatur] Untersuchungs-jahr, Anlass	N	Parameter	BG µg/l	% > BG	P 50 µg/l	P 95 µg/l	Max µg/l
Hardt et al. [49] 1999/2000 Umweltambulanz Augsburg	59 (23-79 J.)	cis-Cl ₂ -CA	0,2	34	<NWG	0,6	1,6
		trans-Cl ₂ -CA	0,2	44	<NWG	0,8	1,8
		Br ₂ CA	0,1	39	<NWG	0,3	0,5
		MPBA	0,2	7	0,3	1,4	2,3
BMFT [26], Berger-Preiß et al. [29], 2001 Teppichböden in der Wohnung	145 Bewohner ^a 284 Proben ^b	cis-Cl ₂ -CA	0,2	7	<NWG	0,5/0,2	1,5/2,8
		trans-Cl ₂ -CA	0,2	14	<NWG	0,7/0,6	2,8/5,1
		3-PBA	0,2	19	<NWG	0,9/0,9	2,5/5,0
BMFT [26], Leng et al. [27], 2001; Schädlingsbekämpfung in der Wohnung	61 Bewohner ^b	cis-Cl ₂ -CA ^a	0,2	7/12,5	0,1/0,1	0,5/0,1	1,2/0,7
		trans-Cl ₂ -CA	0,2	?/?	0,1/0,1	0,1/1,3	1,2/2,1
		DBCA	0,2	?/?	0,1/0,1	-/0,3	0,1/0,5
		3-PBA	0,2	5/16	0,1/0,1	0,2/1,8	0,8/2,4
		FPBA	0,2	?/?	0,1/0,1	-/0,1	0,1
Hardt et al. [50] 1999-2003 Umweltambulanz Augsburg	348 Patienten der Sprechstunde (> 18 J.)	cis-Cl ₂ -CA ^a	0,2		<NWG	0,8	11,4
		trans-Cl ₂ -CA	0,2		<NWG	1,2	44,8
		DBCA	0,1		<NWG	0,3	1,1
		3-PBA	0,2		0,26	2,0	39,9
Hardt et al. [50] 1999-2003 Umweltambulanz Augsburg	23 Kinder der Sprechstunde (< 17 J.)	cis-Cl ₂ -CA ^a	0,2				6,6
		trans-Cl ₂ -CA	0,2				25,9
		DBCA	0,1				7,1
		3-PBA	0,2				29,2

BG: Bestimmungsgrenze; %<BG: Anteil der Werte unterhalb der BG; P 50, P 95: Stichprobenperzentile; NWG: Nachweisgrenze, ^a Proben im Abstand von bis zu 12 Monaten, ^b vor/6-12 Monate nach Schädlingsbekämpfung

auch keine (ggf. Permethrin behandelten) Teppichböden vorhanden waren. Im Hausstaub war aus der Gruppe der Pyrethroide ausschließlich Permethrin nachweisbar, mit deutlich geringeren Belastungen als in den repräsentativen Untersuchungen des Umwelt-Surveys [36]. Die Median-, 95. Perzentil- und Maximalwerte in der Untersuchung aus Frankfurter betragen < 1 mg/kg, 4,8 mg/kg und 19 mg/kg [38]. Untersucht wurden Urinproben von insgesamt 1177 Bewohnern, darunter auch 331 Kinder unter 6 Jahren und 247 Kinder zwischen 6 und 12 Jahren. Cis-Cl₂CA war bei 30% und trans-Cl₂CA bei 60% der Untersuchten nachweisbar. Die Nachweisraten für Br₂CA und F-PBA betragen 16% resp. 19%. Die 95. Perzentile betragen 0,51 µg cis-Cl₂CA/l, 1,43 µg trans-Cl₂CA/l, 0,3 µg Br₂CA/l und 0,27 µg F-PBA/l (Tabelle 4). Es zeigten sich weder eine Abhängigkeit vom Alter der Probanden noch von der Jahreszeit, in welcher die Proben gewonnen wurden [38].

Die in der Pilotstudie (Zeitraum März 2001-März 2002) zum Kinder-Umwelt-Survey 2003/2006 erhobenen Befunde bei 396 Kindern im Alter von 2-17 Jahren zeigen im

Vergleich mit den Daten aus Frankfurt (Kinder und Erwachsene) etwas höhere Metabolitenkonzentrationen im Urin. Die 95. Perzentile betragen 0,74 µg cis-Cl₂CA/l, 1,73 µg trans-Cl₂CA/l, 0,52 µg Br₂CA/l, <0,1 µg F-PBA/l und 2,35 µg 3-PBA/l (Tabelle 4) [39]. Die Maximalwerte waren deutlich höher als die in den früheren Studien gefundenen (Tabelle 4). Allerdings wurden eine signifikante Abnahme (p<0,001) der 3-PBA- und trans-Cl₂CA-Gehalte im Urin mit abnehmendem Lebensalter der Kinder sowie eine signifikante Zunahme der 3-PBA-, cis-Cl₂CA- und trans-Cl₂CA-Gehalte im Urin mit zunehmenden Permethrinkonzentrationen im Hausstaub festgestellt [39].

Kürzlich wurde eine weitere Studie mit 211 freiwilligen, beruflich nicht exponierten Erwachsenen publiziert [48]. Die 95. Perzentile der Metabolitenkonzentrationen im Urin betragen 0,16 µg/l cis-Cl₂CA/l, 0,37 µg trans-Cl₂CA/l, 0,14 µg Br₂CA/l und 0,51 µg 3-PBA/l (Tabelle 4). Bei einem Kollektiv von 30 ebenfalls freiwilligen, beruflich nicht Exponierten (21-55 Jahre) ergaben sich nur geringe Abweichungen (je Metabolit zwischen 0,04 und 0,05 µg/l) zwi-

schenden Konzentrationen in 24-h- und 8-h-Sammelproben, Morgenurin- oder Spontanurinproben, d.h. Spontanurinproben scheinen nach dieser Untersuchung eine gute Alternative zur 24-h-Urin-Sammlung darzustellen [48].

Anlassbezogene Proben liegen aus den bereits beschriebenen BMBF-Studien zur Pyrethroidexposition in Innenräumen [26, 27, 29] und auch aus der umweltmedizinischen Sprechstunde des Klinikums Augsburg vor [49, 50]. Während bei den BMBF-Studien durchweg niedrige Expositionen festgestellt wurden, fanden sich bei den umweltmedizinischen Patienten des Klinikums Augsburg einzelne hohe Expositionen (Tabelle 5), als deren Ursache in der Regel Parasitenbekämpfung bei Haustieren gefunden wurde [40].

Referenzwerte für Pyrethroidmetabolite im Urin der Bevölkerung

Da ein Bedarf für Referenzwerte der Pyrethroidbelastung in der Bevölkerung besteht und die Ergebnisse zur Pyrethroidausscheidung aus verschiedenen Untersuchungen

in Deutschland recht gut übereinstimmen, hat die Kommission aus den vorliegenden Daten (Tabelle 4) folgende Referenzwerte für die Allgemeinbevölkerung abgeleitet:

cis-Cl₂CA 1 µg/l,
trans-Cl₂CA 2 µg/l,
3-PBA 2 µg/l.

In manchen Studien ergaben sich im Median bei Jüngeren etwas höhere und bei Älteren etwas geringere volumenbezogene Pyrethroidmetaboliten-Konzentrationen im Urin, nicht jedoch in den 95. Perzentilen. Deshalb ergab sich nicht die Notwendigkeit, altersgeschichtete Referenzwerte abzuleiten.

Maßnahmen bei Überschreitung der Referenzwerte

Bei Referenzwertüberschreitungen sind Kontrollmessungen angezeigt um zu prüfen, ob die Belastung noch anhält. Zuverlässig gemessene (mehrfach geprüfte) Werte oberhalb der Referenzwerte sollen Anlass für eine umweltmedizinische Quellensuche im Rahmen der Verhältnismäßigkeit sein. Als Quellen kommen neben akzidentellen Vergiftungen, u.a. Kontaminationen im Raum nach unsachgemäßer Schädlingsbekämpfung (im Raum oder bei Haustieren) oder mit Pyrethroiden belastete Nahrungsmittel in Frage.

Literatur

- World Health Organisation, IPCS (1990) Environmental Health Criteria 94. Permethrin. WHO, Genf
- Marquardt H, Schäfer SG (1994) Lehrbuch der Toxikologie. S 475-479, BI-Wissenschaftsverlag, Mannheim
- Elliott M, Farnham AW, Janes NF, et al. (1973) Potent pyrethroid insecticides from modified cyclopropane acids. *Nature* 244, 456-457
- Elliott M, Farnham AW, Janes NF, et al. (1973) A photostable pyrethroid. *Nature* 246, 169-170
- Schmidt K (2003) Ergebnisse der Meldungen für Pflanzenschutzmittel und Wirkstoffe nach § 19 des Pflanzenschutzgesetzes für die Jahre 1999, 2000 und 2001 im Vergleich zu 1998. *Nachrichtenblatt Deut. Pflanzenschutzd.* 55 (6), 121-133
- Industrieverband Agrar e.v. (IVA) (2001) Jahresbericht 2000. www.iva.de
- Klingenberger A (1994) Motten- und Käferschutz in Woll-Teppichböden (Kurzfassung). *VDI-Berichte* 1122, 387-388
- Fölster-Holst R, Ruffli T, Christophers E (2000) Die Skabietherapie unter besonderer Berücksichtigung des frühen Kindesalters, der Schwangerschaft und Stillzeit. *Hautarzt* 51, 7-13
- Haustein UF (1991) Pyrethrine und Pyrethroide (Permethrin) bei der Behandlung von Skabies und Pediculosis. *Hautarzt* 42, 9-15
- Lebensmittel-Höchstmengenverordnung (2003) *Bundesgesetzbl.* 2003, Teil I Nr. 1, 11-49
- Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (1998) *Lebensmittelmotoring*. Eigenverlag, Berlin
- World Health Organisation, IPCS (1989) Environmental Health Criteria 82. Cypermethrin; (1990) Environmental Health Criteria 99. Cyhalothrin; (1992) Environmental Health Criteria 142. alpha-Cypermethrin. (1990) Environmental Health Criteria 97. Deltamethrin; (1990) Environmental Health Criteria 98. Tetramethrin; WHO, Genf
- Elliott M (1977) Synthetic pyrethroids. p. 1-28 In: Elliott M (ed.) *Synthetic Pyrethroids ACS Symp. Series No. 42*. American Chemical Society, Washington
- Soeckl R, Pfeil R (2004) Pyrethroide. In: Marquardt H, Schäfer SG (Hrsg.) *Lehrbuch der Toxikologie*, 2. Aufl.. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S. 692-695
- Appel KE, Michalak H (1994) Zur Toxikologie der Pyrethroide. *VDI-Berichte* 1122, 401-424
- Miyamoto J, Kaneko H, Tsuji R, Okuno Y (1995) Pyrethroids, nerve poisons: how their risks to human health should be assessed. *Toxicol Lett* 82/83, 933-940
- Appel KE, Gericke S (1993) Zur Neurotoxizität und Toxikokinetik von Pyrethroiden. *Bundesgesundhbl* 36; 219-228
- Perger G, Szadkowski D (1994) Wirkungsweise und Toxikologie von Pyrethroiden mit besonderer Berücksichtigung des berufsbedingten Expositionsrisikos. *Deutsches Ärzteblatt* 91, A1058-A1062
- Scherb H, Weigelt E (1994) Statistische Deskription von Gesundheitsbeschwerden nach Pyrethroidexposition. *Gesundheitswesen* 56, 622-628
- Weigelt E, Scherb H (1995) Statistische Deskription von Gesundheitsbeschwerden nach Pyrethroidexposition – ein Belastungsgruppenvergleich. *Gesundheitswesen* 57, 792-797
- Bundesinstitut für Risikobewertung (2004) Expositionsgrenzwerte für Rückstände von Pflanzenschutzmitteln in Lebensmitteln. Information des BfR vom 8. Juli. http://www.bfr.bund.de/cm/218/expositionsgrenzwerte_fuer_rueckstaende_von_pflanzenschutzmitteln_in_lebensmitteln.pdf
- Vijverberg HPM, van den Bercken J (1990) Neurotoxicological effects and the mode of action of pyrethroid insecticides. *Crit Rev Toxicol* 21, 105-126
- Michalak H, Hahn A, Begemann K, et al. (1999) Gesundheitliche Beeinträchtigungen bei Expositionen mit überwiegend organophosphat- und pyrethroidhaltigen Produkten. *Umweltmed Forsch Prax* 3, 134-143
- Müller-Mohnssen H (1991) Insektizide. Wissenschaft als Frühwarnsystem ausgeschaltet. *Deutsches Ärzteblatt* 88, C1966-C1971
- Hahn A (1995) Fachöffentliche Anhörung „Pyrethroide“ im BGVV am 29.3.1995, Wortprotokoll, S. 37
- Bundesministerium für Bildung und Forschung/Industrieverband Agrar (2001) *Pyrethroidexposition in Innenräumen*. BMBF/IVA
- Leng G, Ranft U, Sugiri D, et al. (2003) Pyrethroids used indoors – Biological monitoring of exposure to pyrethroids following an indoor pest control operation. *Int J Hyg Environ Health* 206, 85-92
- Hadnagy W, Leng G, Sugiri D, et al. (2003) Pyrethroids used indoors – Immune status of humans exposed to pyrethroids following a pest control operation – a one year follow-up study. *Int J Hyg Environ Health* 206, 93-102
- Berger-Preiß E, Levens K, Leng G, et al. (2002) Indoor pyrethroid exposure in homes with woollen textile floor coverings. *Int J Hyg Environ Health* 205, 459-472
- Böge K-P, Brokof H, Pröhl A, Alsen-Hinrichs C (1996) Auswirkungen von Sanierungsmaßnahmen auf den Gesundheitszustand von Personen, die über Teppiche bzw. Auslegeware gegenüber Pyrethroiden exponiert waren. *Gesundheitswesen* 58, 673-681
- Heudorf U, Angerer J, Drexler H (2003) Abschätzung der Exposition gegenüber Organophosphaten und Pyrethroiden in einer Großstadtbevölkerung in Deutschland. *Umweltmed Forsch Prax* 8, 79-85
- Berger-Preiß E, Preiß A, Sialaff K, et al. (1997) The behaviour of pyrethroids indoors: A model study. *Indoor Air* 7, 248-261
- Walker G, Hostrup O, Hoffmann W, Butte W (1999) Biozide im Hausstaub. Ergebnisse eines repräsentativen Monitorings in Innenräumen. *Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft* 59, 33-41
- Landesamt für Natur und Umwelt des Landes Schleswig-Holstein (1997) *Bodenbelastungen in Hausgärten und Hausstaubbelastungen aus vier Regionen Schleswig-Holsteins*. Flintbek
- Friedrich C, Becker K, Hoffmann G, et al. (1998) Pyrethroide im Hausstaub. Ergebnisse aus zwei repräsentativen Untersuchungen in Deutschland. *Gesundheitswesen* 60, 95-101
- Becker K, Kaus S, Seiwert M, et al. (2004) *Umwelt-Survey 1998. Band V: Hausstaub. Stoffgehalte im Hausstaub aus Haushalten der Bevölkerung in Deutschland*. WaBoLu-Heft 05/04, Umweltbundesamt, Berlin
- Butte W, Walker G, Heinzow B (1998) Referenzwerte der Konzentration von Permethrin-Metaboliten Cl₂CA [3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-carbonsäure] und 3-PBA [3-Phenoxybenzoesäure] im Urin. *Umweltmed Forsch Prax* 3, 21-26
- Heudorf U, Angerer J (2001) Metabolites of pyrethroid insecticides in urine specimens: current exposure in an urban population in Germany. *Environ Health Persp* 109, 213-217
- Becker K, Seiwert M, Angerer J, et al. (2004) GerES IV Pilot Study: Assessment of the exposure of German children to organophosphate and pyrethroid insecticides. 14th Annual Conference of the International Society of Exposure Analysis. Philadelphia (17.-21. Okt. 2004). Abstract Book p:238
- Schulze M, Helber B, Hardt J, Ehret W (2002) Pyrethroidbelastung durch Parasitenprophylaxe beim Hund. *Deutsch med Wochenschr* 127, 616-617
- Woolen BH, Marsh JR, Laird WJD, Lesser JE (1992) The metabolism of cypermethrin in man: Differences in urinary metabolite profiles following oral and dermal administration. *Xenobiotica* 22, 983-991
- Leng G, Kühn K-H, Idel H (1997) Biological monitoring of pyrethroids in blood and pyrethroid metabolites in urine: Applications and limitations. *Sci Total Environ* 199, 173-181
- Leng G, Leng A, Kühn K-H, et al. (1997) Human dose-excretion studies with the pyrethroid insecticide cyfluthrin: Urinary metabolite profile following inhalation. *Xenobiotica* 27, 1273-1283
- Wilkes MF, Woolen BH, Marsh JR, et al. (1993) Biological monitoring for pesticide exposure – the role of human volunteer studies. *Int Arch Occup Environ Health* 65, S189-S192
- Angerer J, Butte W, Hoppe H-W, et al. (1999) Pyrethroid-Metabolite [cis-3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1-carbonsäure; trans-3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1-carbonsäure; cis-3-(2,2-Dibromvinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1-carbonsäure; 3-Phenoxybenzoesäure; 4-Fluor-3-phenoxybenzoesäure] in: *Analysen in biologischem Material*, 13. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim
- Angerer J, Ritter A (1997) Determination of pyrethroid metabolites in human urine using solid-phase extraction and gas chromatography-mass-spectrometry. *J Chromatogr* 695, 217-226
- Hardt J, Heudorf U, Angerer J (1999) Zur Frage der Belastung der Allgemeinbevölkerung durch Pyrethroide. *Umweltmed Forsch Prax* 4, 54-55
- Egerer E, Roßbach B, Muttray A, et al. (2004) Biomonitoring von Pyrethroidmetaboliten bei umweltmedizinischen Fragestellungen. Poster auf der Gemeinsamen Konferenz der International Society of Environmental Medicine und der Gesellschaft für Hygiene und Umweltmedizin, Halle/Saale, 3.-5. *Umweltmed Forsch Prax* 9, 235
- Hardt J, Schulze M, Helber B, Ehret W (2000) Ausscheidung von Pyrethroidmetaboliten durch beruflich nicht exponierte Patienten einer Umweltambulanz. *Umweltmed Forsch Prax* 5, 345-348
- Hardt J, Schulze M, Ehret W (2004) Human-Biomonitoring in der Umweltmedizin: Erfahrungen mit 500 Patienten der Umweltambulanz am Klinikum Augsburg. *Umweltmed Forsch Prax* 9, 336-346