

Aus dem Vivantes Klinikum Spandau
Klinik für Neurologie
Akademisches Lehrkrankenhaus der Humboldt- Universität zu Berlin

DISSERTATION

**Klinisch- neurologische Untersuchung
neurotoxischer Erkrankungen durch Pyrethroide**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Dominik Hopmann
aus Mönchengladbach

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. H. Altenkirch
2. Prof. Dr. med. G. Curio
3. Priv.- Doz. Dr. med. K.- P. Wandinger

Datum der Promotion: 14.6.2009

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Herkunft und Verwendung der Pyrethroide	2
1.2	Eigenschaften der Pyrethroide	3
1.2.1	Physikalische und chemische Eigenschaften	3
1.2.2	Metabolismus	6
1.2.2.1	Metabolismus auf unbelebten Medien	6
1.2.2.2	Metabolismus beim Menschen	6
1.2.2.3	Pyrethroidbelastung und Referenzwerte	7
1.2.3	Wirkungsmechanismen der Pyrethroide am Nervensystem	9
1.2.3.1	Wirkung auf spannungsabhängige Natriumkanäle	9
1.2.3.2	Wirkung auf andere Ionenkanäle	10
1.2.4	Toxikokinetik	10
1.3	Tierexperimentelle Befunde	12
1.3.1	Die akute Pyrethroidintoxikation im Tierversuch	12
1.3.2	Neurotoxizität am peripheren Nervensystem von Labortieren	12
1.3.3	Neurotoxizität am zentralen Nervensystem von Nagetieren	13
1.4	Befunde beim Menschen	15
1.4.1	Exposition	15
1.4.2	Die akute Pyrethroidintoxikation	17
1.4.3	Chronische Erkrankungen durch Pyrethroide	20
1.4.3.1	Das Verbundprojekt „Pyrethroidexposition in Innenräumen“	20
1.4.3.2	Die chronische Pyrethroidintoxikation nach MÜLLER- MOHNSSEN	22
1.4.3.3	Einzelfallberichte	23
1.4.4	Neurophysiologische Befunde bei Pyrethroidexposition	25
1.5	Fragestellung und Ziel der Arbeit	27
2	Material und Methoden	29
2.1	Patienten	29
2.2	Untersuchungsprogramm	30
2.2.1	Klinische Untersuchungen	30
2.2.1.1	Anamnese und Erfassung der Expositionsdaten	30
2.2.1.2	Klinische Untersuchung	30
2.2.1.3	Testpsychologische Untersuchungen	31
2.2.2	Laboruntersuchungen	31
2.2.2.1	Routineuntersuchungen	31
2.2.2.2	Biomonitoring	32
2.2.2.3	Weitere Untersuchungen	32

2.2.3	Klinische Routineuntersuchungen	32
2.2.4	Bildgebende Verfahren	32
2.2.4.1	Cerebrale Computertomographie	32
2.2.4.2	Cerebrale Magnetresonanztomographie (MRT)	33
2.2.4.3	Nuklearmedizinische Diagnostik	33
2.2.5	Neurophysiologische Untersuchungen	33
2.2.5.1	Elektroencephalographie (EEG)	33
2.2.5.2	Elektroneurographie (NLG)	33
2.2.5.3	Elektromyographie (EMG)	34
2.2.5.4	Evozierte Potentiale	34
2.2.5.5	Auswertung der neurophysiologischen Untersuchungen	34
2.3	Auswertung der Befunde	35
3	Ergebnisse	36
3.1	Population	36
3.2	Exposition	36
3.2.1	Substanzen und Expositionsmodus	36
3.2.2	Expositionsorte	36
3.2.3	Fehlanwendung	37
3.2.4	Schadstoffanalytik	37
3.2.4.1	Analysen aus Hausstaub und Materialien	37
3.2.4.2	Biomonitoring	38
3.2.5	Kategorien der Exposition	38
3.3	Klinische Befunde	40
3.3.1	Beschwerden und Symptome	40
3.3.1.1	Akutsymptomatik bei Pyrethroidexposition	40
3.3.1.2	Anhaltende Beschwerden	41
3.3.2	Neurologische und internistische Untersuchungsbefunde	43
3.3.3	Neuropsychologische Untersuchungen	43
3.3.3.1	Neuropsychologische Tests	43
3.3.3.2	Psychologische Testverfahren	44
3.3.3.2.1	Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI- R)	44
3.3.3.2.2	Becks Depressionsinventar (BDI)	44
3.3.4	Laboruntersuchungen	45
3.3.5	Liquordiagnostik	45
3.3.6	EKG, Röntgen- Thorax, Spirometrie	45
3.3.7	Cerebrale bildgebende Diagnostik	46
3.3.7.1	Cerebrale Computertomographie	46
3.3.7.2	Cerebrale Kernspintomographie	46
3.3.7.3	SPECT	47
3.3.8	Muskelbiopsien und weitere Diagnostik	47

3.3.9	Evozierte Potentiale	47
3.3.10	Elektroencephalographie	47
3.3.11	Elektroneurographie und Elektromyographie	47
3.3.11.1	Neurologisches Syndrom und neurophysiologische Befunde	49
3.3.12	Klinische Diagnosen und Kausalzusammenhang	50
3.3.12.1	Kausalzusammenhang unwahrscheinlich	50
3.3.12.1.1	Konkurrierende organische Erkrankungen	52
3.3.12.1.2	Multiple Chemical Sensitivity- Syndrom (MCS)	53
3.3.12.1.3	Psychosomatische und psychiatrische Störungen	54
3.3.12.1.4	Simulation	55
3.3.12.2	Kausalzusammenhang mit der Exposition möglich	56
3.3.12.2.1	Axonale Polyneuropathie	57
3.3.12.2.2	cerebrale Erregbarkeitssteigerung	57
3.3.12.2.3	Tremor	58
3.3.12.2.4	Hypothyreose	58
4	Diskussion	59
5	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	69
6	Literatur	71
	Danksagung	80

1 Einleitung

Die synthetischen Pyrethroide bilden, neben den Organophosphaten, den chlorierten Kohlenwasserstoffen und den Carbamaten, eine Hauptgruppe der Insektizide. Sie werden weltweit in großen Mengen zur Insektenvernichtung eingesetzt, sowohl in der Landwirtschaft als auch in öffentlichen und privaten Räumen. Die Pyrethroide haben spezifische neurotoxische Eigenschaften und sind besonders selektiv im Organismus von Insekten wirksam. Sie entfalten ihre neurotoxischen Effekte aber auch am Nervensystem von Säugetieren und könnten so möglicherweise auch Menschen schädigen.

Die Pyrethroide gelten, bei sachgerechter Anwendung, als wenig gefährlich (1). Auch schwere akute Vergiftungen wurden von den betroffenen Personen meist überlebt, ohne dauerhafte Schäden zu hinterlassen. Neurotoxische Massenerkrankungen durch Pyrethroide, wie bei der durch Methylquecksilber hervorgerufenen Minimata-Katastrophe in Japan 1968, sind nicht bekannt. Klinische Erfahrungen hinsichtlich der Toxizität von Pyrethroiden beim Menschen wurden hauptsächlich bei beruflicher und akzidenteller Exposition gesammelt. Zu möglichen Gesundheitsstörungen in Zusammenhang mit ihrer Anwendung in privaten Haushalten und öffentlichen Räumen existieren wenige Informationen. Jedoch wurde in den letzten zwanzig Jahren über vereinzelte Fälle irreversibler Erkrankungen des zentralen oder peripheren Nervensystems nach Pyrethroidexposition berichtet. In den neunziger Jahren berichteten Zeitungen und Fernsehanstalten, es gäbe in Deutschland zehntausende Erkrankungen durch Pyrethroide, die mit irreversiblen Schäden am Nervensystem einhergehen würden (2,3,4). Es wurde auch ein durch Pyrethroide hervorgerufenes Krankheitsbild postuliert, das aus einer Vielzahl an Symptomen und neurologischen Störungen bestehen soll (5). Eine aktuelle Mitteilung berichtet über eine durch Pyrethroide verursachte Motoneuronenerkrankung bei einer Frau, die über mehrere Jahre regelmäßig Haushaltsinsektenspray verwendet hatte (6).

Die vorliegende Arbeit soll einen Überblick über den Erkenntnisstand zu neurotoxischen Erkrankungen beim Menschen durch Pyrethroide geben, diesen anhand eigener klinischer Untersuchungen betroffener Patienten überprüfen und erweitern sowie mögliche Ansatzpunkte für weitere Studien aufzeigen.

1.1 Herkunft und Verwendung der Pyrethroide

Die Wirksamkeit der Chrysanthemenblüten gegen Insekten wurde vor dem achtzehnten Jahrhundert in Asien entdeckt. Sie beruht auf der Fähigkeit bestimmter Chrysanthemusarten, insektizide Wirkstoffe, die Pyrethrine, herzustellen. In den heutigen Haupterzeugungsgebieten, Kenia und Tansania, wurden um 1930 erstmals Chrysanthemen auf großen Plantagen produziert. Die hergestellten Extrakte und Pulver aus getrockneten Blüten enthalten sechs insektizid wirksame Pyrethrine. Die bedeutsamsten sind Pyrethrin I und Pyrethrin II. Die Pyrethrine sind physikalisch und chemisch, vor allem gegenüber Lichteinfluss, wenig stabil.

Die synthetischen Pyrethroide sind von den natürlichen Pyrethrinen strukturell abgeleitete, physikalisch und chemisch stabilere Substanzen (7,8). Sie werden seit den Siebziger Jahren in großen Mengen industriell produziert und haben in den letzten drei Jahrzehnten zunehmende Bedeutung erlangt. Der geschätzte Anteil am Insektizid- Weltmarkt beträgt mehr als 30% (9). Für Deutschland wird allein im nichtagrarischen Bereich ein jährlicher Verbrauch von 1,7 kg (alte Länder) bzw. 1,1 kg (neue Länder) Insektizide aller Wirkstoffe pro km² und Jahr angegeben (10). Im Jahre 2001 wurden in Deutschland 1255 Tonnen Pestizide verbraucht, darunter 52 Tonnen Pyrethroide. In Indien betrug im Jahre 1999 der Verbrauch 1886 Tonnen. Im Welthandel wurden im Jahre 2004 Pyrethroide im Wert von 15589 Millionen US- \$ exportiert (11). Die Pyrethroide gelten als sicher anwendbare, wenig bis mäßig gefährliche Stoffe. Die WHO- Klassifikation zur Gefährlichkeit von Pestiziden ordnet sie in die Gefahrenstufen II (*moderately hazardous*, Deltamethrin, Permethrin, Cypermethrin, Cyfluthrin, Cyhalothrin), III (*slightly hazardous*, Allethrin, Cismethrin, Resmethrin) und u.h. (*unlikely to present acute hazard*, Bioresmethrin, Tetramethrin) ein (12).

Das Einsatzspektrum der Pyrethroide umfasst den großflächigen Einsatz als Pflanzenschutzmittel in Land- und Forstwirtschaft, das Versprühen im Rahmen der professionellen Schädlingsbekämpfung, z.B. in Großküchen bei Schabenbefall, und die Verwendung als Haushaltsinsektizide in Form von Sprays, Pulvern, Ködern, Mottenkugeln und in Elektroverdampfern. Ein wichtiges Einsatzgebiet ist außerdem die Prophylaxe und Bekämpfung von durch Insekten übertragenen Krankheiten, wie Malaria oder Trypanosomiasis. Die Vorbehandlung von Moskitonetzen mit Pyrethroiden hat einen größeren Effekt auf die Prävention der Kindersterblichkeit durch Malaria als eine Chemoprophylaxe mit dem Medikament

Maloprim oder Placebo (13). Pyrethroide werden auch häufig bei der im internationalen Luftverkehr üblichen Disinsektion von Flugzeugen verwendet (1). In der Human- und Veterinärmedizin ist die dermale Anwendung von Pyrethroiden zur Behandlung der Pediculosis und der Scabies verbreitet (14,15). Die meisten der eingesetzten Medikamente enthalten das synthetische Pyrethroid Permethrin oder natürliche Pyrethrine. Es sind Gels und Shampoos zur Läuse- und Krätzmilbenbekämpfung sowie dilutierte homöopathische Mittel im Handel.

Im professionellen Bereich sind Fertiggemische, Gelkonzentrate und Pulver mit Reinsubstanz für den Einsatz in der Landwirtschaft oder bei professionellen Schädlingsbekämpfungsmaßnahmen verbreitet. Vor der Anwendung werden die Konzentrate mit Wasser oder Kohlenwasserstoffen, wie Propan, Butan oder Mineralöl, verdünnt. Mischzubereitungen mit anderen Insektiziden sind verbreitet. Oft werden darüber hinaus Synergisten, vorwiegend Piperonylbutoxid, zugesetzt. Diese Substanzen steigern die insektizide Wirksamkeit der Pyrethroide, indem sie die Metabolisierung hemmen und die Permeabilität von Zellmembranen erhöhen. Die Produkte für den Einsatz im häuslichen Bereich bestehen teilweise aus Gemischen mehrerer Insektizide, z.B. synthetischer Pyrethroide, pflanzlicher Pyrethrine und Organophosphate wie Chlorpyrifos oder Dichlorvos. Die Zusammensetzung der Haushaltsprodukte wird durch die Hersteller häufig geändert, so dass verschiedene Formulierungen unter demselben Namen im Handel sein können.

1.2 Eigenschaften der Pyrethroide

1.2.1 Physikalische und chemische Eigenschaften

Die Pyrethrine sind Ester aus Chrysantemumsäure oder Pyrethrinsäure mit Ketoalkoholen. Die synthetischen Pyrethroide sind Cyclopropan-carbonsäure-Ester mit einem ungesättigten Alkoholanteil. Pyrethroide sind lipophile, fast wasserunlösliche, wenig flüchtige und geruchlose Substanzen mit hohem Molekulargewicht. Bei Raumtemperatur liegen sie als, visköse Flüssigkeiten oder kristalline Pulver mit niedrigem Dampfdruck (Permethrin: 1,3 μ Pa bei 20°C) vor. Während die natürlichen Pyrethrine unter Licht- und Umwelteinwirkung innerhalb von 24 Stunden zerfallen, weisen synthetische Pyrethroide eine hohe physikalische

Stabilität auf. Deltamethrin bleibt nach zweijähriger Exposition gegenüber Luft und Sonnenlicht bei 40°C unverändert. Pyrethroide sind gegen Laugen empfindlicher als gegen Säuren.

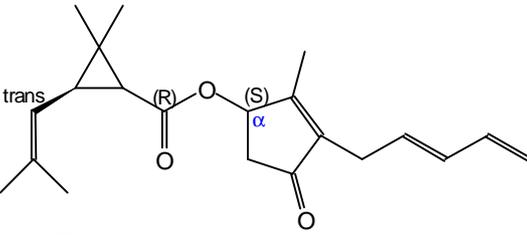
Strukturformel	Verwendung	Handelsname
 <p>Pyrethrin I</p>	Insektenspray Insektenspray Agrarinsektizid Antiparasitikum	Nexa Lotte® Paral® Hyganyl® 11 Goldgeist® forte

Abbildung 1: natürliches Pyrethrum

Es gibt eine Vielzahl struktureller Varianten der Pyrethroide, von denen einige nur noch eine geringe Ähnlichkeit mit den natürlichen Pyrethrinen aufweisen. Durch die Halogenierung der Säureseitenkette und Einführung stabilerer Alkoholgruppen wie 3-Phenoxybenzylalkohol gelang die Darstellung stabilerer und potenterer Moleküle wie Permethrin. Das Einfügen einer Cyanogruppe an der α -Position des Alkoholrests führte zur Entwicklung der α -cyano-Pyrethroide wie Deltamethrin, das zu den wirksamsten Insektiziden überhaupt gehört (16). Das Vorhandensein einer α -Cyanogruppe bestimmt die Klassifizierung als Typ I (ohne Cyanogruppe) oder Typ II-Pyrethroide (mit Cyanogruppe). Die insektizide Wirksamkeit und Toxizität beruht auf der stereochemischen Konfiguration der Isomere (17). Die meisten technischen Produkte bestehen aus Gemischen mehrerer Isomere.

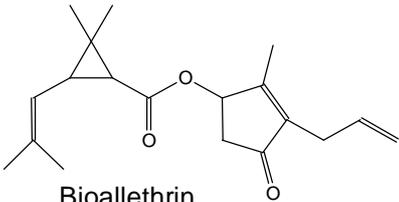
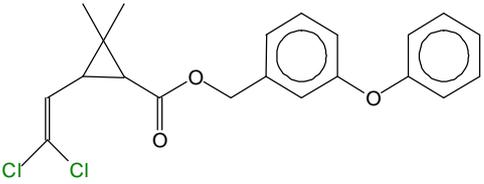
Strukturformel	Verwendung	Handelsname
 <p>Bioallethrin</p>	Antiparasitikum Elektroverdampfer	Jacutin® N Spray
 <p>Permethrin</p>	Antiparasitikum Agrarinsektizid Agrarinsektizid Holzschutzmittel Wollteppichboden	Infectopedicul® Ambush® Emulsion Okaysi® Spray Basileum® Eulan®

Abbildung 2: Wichtige Typ I- Pyrethroide

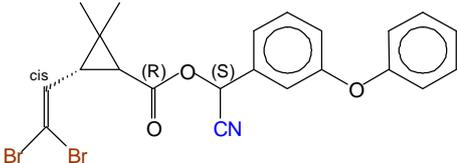
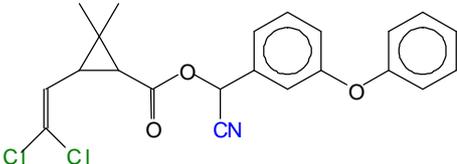
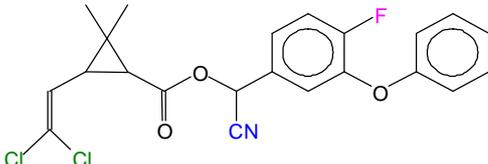
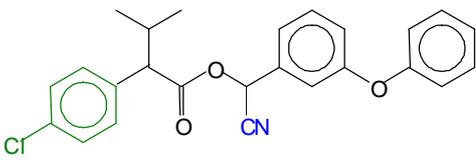
 <p>Deltamethrin</p>	Agrarinsektizid Holzschutzmittel	Decis® flüssig Aidol®- Antiinsekt Detmol- delta®
 <p>Cypermethrin</p>	Agrarinsektizid Agrarinsektizid Agrarinsektizid	Cymbush® Fendona® SC Fastac® 6 SC
 <p>Cyfluthrin</p>	Agrarinsektizid Innenräume	Solfac® EW 050 Responsar® SC Blattanex®
 <p>Fenvalerat</p>	Agrarinsektizid	

Abbildung 3: Wichtige Typ II- Pyrethroide

1.2.2 Metabolismus

1.2.2.1 Metabolismus auf unbelebten Medien

In Boden und Wasser werden Pyrethroide durch Mikroorganismen unter Lichteinwirkung abgebaut (18). Der Abbau erfolgt durch Esterhydrolyse und anschließende Oxidation sowie Hydroxylierungen und lichtinduzierte Konformationsänderungen, das Hauptendprodukt ist Kohlendioxid. Eine Akkumulation in Böden oder in der Nahrungskette ist nicht bekannt. Für Permethrin beträgt die Eliminationshalbwertszeit im Boden 28 Tage, auf Pflanzen 10 Tage (19). Aufgrund ihrer chemisch-physikalischen Eigenschaften sind einige Pyrethroide auf unbelebten Medien, insbesondere an Staub gebunden, lange persistent. Ohne Dekontamination können Pyrethroide noch Monate bis Jahre nach der Ausbringung im Wohnbereich im Hausstaub nachweisbar sein (20).

1.2.2.2 Metabolismus beim Menschen

Bei Säugetieren werden die nach Esterhydrolyse, Hydroxylierung und Oxidation entstandenen, nicht neuroaktiven Metabolite so rasch konjugiert, z.B. an Glucuronsäure, und renal eliminiert, dass der größte Teil einer Pyrethroid-Einzeldosis bereits nach 24 Stunden wieder ausgeschieden ist. Dies gilt auch für den Menschen (21). Metabolite können bis zu 3,5 Tage nach Exposition nachweisbar sein (22). Sie sind für die verwendete Substanz spezifisch und können zur Abschätzung der tatsächlichen Exposition quantifiziert werden (23).

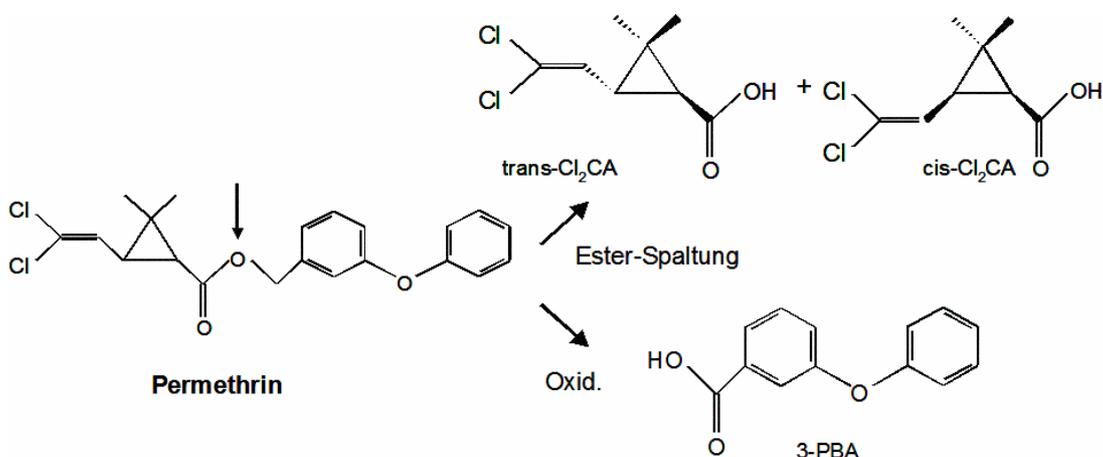


Abbildung 4: Metabolismus von Permethrin

Die bekannten Abbauprodukte der Pyrethroide sind im Einzelnen: 3- Phenoxybenzoesäure (3- PBA), Fluorphenoxybenzoesäure (F- PBA), cis-2,2-Dimethyl-3(2,2-Dibromvinyl)- Cyclopropan-carbonsäure (Br_2CA), cis-2,2-Dimethyl-3(2,2-Dichlorvinyl)- Cyclopropan-carbonsäure (cis- Cl_2CA), trans-2,2-Dimethyl-3(2,2-Dichlorvinyl)- Cyclopropan-carbonsäure (trans- Cl_2CA) und cis- 2,2- Dimethyl-3(2,2-Dimethylvinyl)- Cyclopropan-carbonsäure (cis- Me_2CA). Die Bestimmung dieser Metabolite erlaubt den genauen Nachweis der einzelnen Pyrethroide, zu denen eine Exposition bestand.

	cis/trans- Cl_2CA	Br_2CA	3- PBA	F- PBA
Pyrethrum				
Permethrin	×		×	
Cypermethrin	×		×	
Deltamethrin		×	×	
Cyfluthrin	×			×
Fenvalerat			×	
Phenothrin			×	
Cyphenothrin			×	

Tabelle 1: Metabolite verschiedener Pyrethroide

aus (25)

Der wichtigste Metabolit ist die 3- Phenoxybenzoesäure (3- PBA). Ihre Konzentration ist bei allen Pyrethroiden, außer bei Cyfluthrin, für die Abschätzung der Gesamtexposition entscheidend (24).

1.2.2.3 Pyrethroidbelastung und Referenzwerte

Es besteht eine innere Belastung der Bevölkerung mit Pyrethroiden, die anhand der Metabolite im Urin nachweisbar ist (25). Die Referenzwerte betragen für 3- PBA und trans- Cl_2CA 2 $\mu\text{g/l}$, für cis- Cl_2CA 1 $\mu\text{g/l}$ (26).

Das quantitative Verhältnis der nachgewiesenen Einzelmetabolite nach oraler und dermalen Exposition unterscheidet sich und lässt Rückschlüsse auf den Aufnahmeweg des Pyrethroids zu. In einer Studie zur Pyrethroidbelastung bei 673 deutschen Kindern und Jugendlichen wurde gezeigt, dass diese Hintergrundbelastung vorwiegend durch Pestizidrückständen an Nahrungsmitteln verursacht wird (27). Im deutschen Verbundprojekt „Pyrethroidexposition in Innenräumen“ wurde die Belastung durch Permethrin aus Wollteppichen und –teppichböden

untersucht (28). In Deutschland werden jährlich etwa 2,6 Tonnen Permethrin in Wollteppichböden eingearbeitet, dieser Prozess wird als „Eulanisierung“ bezeichnet. Bei dieser Studie wurden Hausstaub- und Raumluftproben aus 80 Wohnungen, die mit eulanisierten Böden ausgestattet waren untersucht. Gleichzeitig wurde bei den 145 Bewohnern ein Biomonitoring auf Pyrethroidmetabolite im Urin durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass der Hausstaub aus Wohnungen mit eulanisierten Teppichen meist mit Permethrin belastet war. Die Konzentration in der Raumluft war hingegen sehr gering. Bei diesen Bewohnern konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Konzentration von Permethrin in der Raumluft, im Hausstaub oder im Teppichboden und den Metabolitenkonzentrationen im Urin gefunden werden. Es bestätigte sich, dass nicht die Inhalation der entscheidende Aufnahmeweg für Pyrethroide ist, sondern die dermale Resorption und die orale Ingestion, z.B. über Nahrungsmittel (28).

Auch im Zusammenhang mit professionellen Schädlingsbekämpfungsmaßnahmen, bei denen die Pyrethroide Cypermethrin, Permethrin, Deltamethrin oder Cyfluthrin wegen Schabenbefall in Innenräumen versprüht wurden, erfolgten in diesem Verbundprojekt Hausstaubanalysen und Biomonitoring. Während im Blutplasma bei 61 Probanden kein direkter Nachweis von Pyrethroiden gelang, kam es unmittelbar nach dem Pyrethroideinsatz zu einem leichten Anstieg der Pyrethroidmetabolite im Urin, der aber innerhalb der Hintergrundbelastung blieb. Für die Hausstaubbelastung mit Pyrethroiden existieren keine verbindlichen Referenzwerte. Die vor der Ausbringung von Pyrethroiden erhobenen Daten zeigen aber, dass eine Hintergrundbelastung mit Permethrin, bis 5,9 mg/kg Hausstaub, besteht (28).

In einer Untersuchung zum Kinder- Umwelt- Survey an 396 Kindern und Jugendlichen bestand aber ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Metaboliten im Urin und dem Pyrethroidgehalt des Hausstaubes. Bei Betrachtung der Daten erkennt man, dass es zu einzelnen deutlichen Überschreitungen der Referenzwerte kommen kann: für trans- Cl₂CA findet sich ein Maximalwert von 75,9 µl (29).

Zusammenfassend besteht in der Allgemeinbevölkerung eine Hintergrundbelastung mit Pyrethroiden. Der indirekte Nachweis und die Quantifizierung einer Pyrethroidexposition sind durch die Bestimmung der Abbauprodukte im Urin möglich, hierfür existieren gültige Referenzwerte. Die direkte Bestimmung von Pyrethroiden oder ihrer Metabolite im Blut ist hingegen nicht geeignet, eine Pyrethroidexposition nachzuweisen. Der Nachweis von Pyrethroidmetaboliten ist in der Regel entweder Folge eines direkten Umgangs mit Pyrethroiden, z.B. bei der Herstellung oder Ausbringung, oder einer oralen Aufnahme, z.B. durch kontaminierte Nahrungsmittel. Die Raumluftkonzentration von Pyrethroiden ist in der Regel so gering, dass Aufnahme der Substanzen über die Atemwege keine wesentliche Rolle spielt. Ob eine Konzentration der Pyrethroidmetabolite oberhalb der Referenzwerte alleine durch eine Hausstaubbelastung, d.h. ohne andersartige dermale oder orale Aufnahme, möglich ist, ist nach den vorliegenden Daten nicht geklärt. Für die Pyrethroidbelastung in Hausstaub und Raumluft existieren Erfahrungswerte, aber keine gültigen Referenzwerte.

1.2.3 Wirkungsmechanismen der Pyrethroide am Nervensystem

1.2.3.1 Wirkung auf spannungsabhängige Natriumkanäle

Alle insektizid wirksamen Pyrethroide bewirken eine starke Verlängerung des physiologischen Natriumeinstroms an erregten Nervenmembranen (30).

Entsprechend dem Hodgkin- Huxley- Modell werden Öffnung und Schließung der spannungsabhängigen Natriumkanäle durch voneinander unabhängige Schleusen geregelt, diese sind umgekehrt vom Membranpotential abhängig. Die Depolarisation der Nervenmembran führt zu einer kurzen Öffnung der schnellen Aktivierungsschleuse und verzögerten Schließung der langsamen Inaktivierungsschleuse. Pyrethroide verzögern selektiv die Schließung der schnellen Natriumkanäle und führen so zu einem verlängerten Natriumeinstrom. Diese Veränderungen der Kanalkinetik, die Menge der modifizierten Kanäle und die daraus resultierenden elektrophysiologischen Veränderungen sind zwischen verschiedenen Pyrethroiden und an verschiedenen erregbaren Nervenmembranen variabel. Es wurden an Nervenzellen in vitro und in vivo flüchtige depolarisierende Nachpotentiale, spontane repetitive Entladungen und verlängerte Membrandepo-

larisationen, die zu exzessiven Neurotransmitterausschüttungen bis zur Membranunerregbarkeit führen können, beobachtet (31, 32, 33, 34, 35, 36). Prädilektionsstellen für die stereoselektive Wirkung an Natriumkanälen sind vor allem die sensiblen Rezeptororgane, jedoch wurden, nach Pyrethroidstruktur verschiedene, exzitatorische Wirkungen an sensiblen und motorischen Nervenfasern und Skelettmuskelfasern gezeigt (37).

1.2.3.2 Wirkung auf andere Ionenkanäle

Wirkungen auf andere Rezeptor- und Transmittersysteme, oftmals sekundär von der Hauptaktivität getriggert, sind am zentralen und peripheren Nervensystem beschrieben worden. Hierzu zählen die erhöhte Freisetzung von Katecholaminen, die Wirkung auf spannungsabhängige Calciumkanäle und Interaktionen mit γ -Aminobuttersäure (GABA)- und Benzodiazepin-Rezeptoren (38,39,40,41). Deltamethrin reduziert die Chlorleitung im Skelettmuskel und N. Vagus der Ratte, bevor die Verlängerung des Natriumeinstroms einsetzt (42, 43, 44).

1.2.4 Toxikokinetik

Die toxikokinetischen Eigenschaften der Pyrethroide bei Insekten bedingen eine selektive Wirkung und wesentlich höhere Wirksamkeit der Pyrethroide im Vergleich zu Säugetieren. Insekten sind wesentlich schlechter zur Esterhydrolyse und damit zur Inaktivierung der aufgenommenen Pyrethroide fähig als Säugetiere und deshalb um ein Vielfaches sensibler für die neurotoxischen Effekte. Dies wird beim Vergleich der LD_{50} , das ist die statistische Menge, bei der 50% einer großen Versuchstierpopulation sterben, mit den wichtigsten anderen Insektizidklassen deutlich.

	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: Toxizität (LD_{50}) der wichtigsten Insektizide im Vergleich nach Elliott (45)

Die Toxizität der Pyrethroide bei Säugetieren ist nach oraler und dermalen Aufnahme geringer als bei parenteraler oder intravenöser Injektion oder bei der Inhalation. Dies beruht auf ihrer sehr schnellen Metabolisierung im Gastrointestinaltrakt, so dass ein Teil der aufgenommenen Menge dort bereits entgiftet wird. Für die Toxizität der Pyrethroide sind die Adsorptionsgeschwindigkeit, der Aufnahmemodus und die aufgenommene Menge entscheidend.

Die Lipophilie der Pyrethroide kann, bei entsprechenden Formulierungen, eine rasche Verteilung im Gewebe nach der Applikation bewirken. Bei der Ratte fanden sich nach oralen und intravenösen Einzeldosen höhere Konzentrationen und längere Eliminationshalbwertszeiten in verschiedenen Regionen des zentralen und peripheren Nervensystems als im Blutplasma (46). Die Eliminationshalbwertszeiten nach hochdosierter oraler oder parenteraler Applikation im Tierversuch betragen 2,5- 55 Stunden im Blut und 3,9 Stunden bis 30,5 Tage im Fettgewebe, zumeist wurde aber eine weitgehende Elimination einer zugeführten Pyrethroiddosis innerhalb von 2 Tagen nachgewiesen (47). Natives Deltamethrin ließ sich bei Menschen nach einmaliger Exposition durch Versprühen in Baumwollfeldern nach 12 Stunden nicht im Urin nachweisen, während Fenvalerat nach über 24 Stunden noch im Urin gefunden wurde (48).

Für eine Akkumulation von Pyrethroiden in peripheren Nerven, im Gehirn oder im Fettgewebe von Säugetieren existieren aus der Vielzahl durchgeführter Tierversuche keine Hinweise. Kontrovers diskutiert wurde aber ein isoliertes Ergebnis, wonach Einzeldosen im Gehirn von Legehennen noch nach 14 Tagen unverändert persistierten (49). Experimentelle Untersuchungen bei gleichem Versuchsaufbau konnten diesen Befund nicht bestätigen (50).

Es liegen außerdem Informationen über Veränderungen der Toxikokinetik der Pyrethroide durch die Kombination mit anderen Wirkstoffen vor. Behandelt man Ratten zunächst mit dem Organophosphat Tri- ortho- cresyl- phosphat (TOCP) und dann mit Permethrin, kommt es zu einer neunfachen Steigerung der Permethrinkonzentration im Rattenhirn (51). Eine Arbeit zur ätiologischen Klärung des „gulf war syndrome“ bei Veteranen aus dem Ersten Golfkrieg untersuchte Wirkstoffkombinationen, analog einer bei den amerikanischen Soldaten eingesetzten Giftgasprophylaxe, die aus einer oralen Therapie mit Pyridostigminbromid, einem Cholinesterasehemmer der üblicherweise zur medikamentösen Behandlung der Myasthenia gravis eingesetzt wird, dem Einsprühen der Haut mit

einem Insektenabwehrmittel wie Diethyltoluamid (DEET) sowie der Behandlung von Uniformen mit Permethrin bestand. Die Kombination aller drei Wirkstoffe führte zu Veränderungen am Gehirn von Legehennen, für deren Auftreten bei Labortieren sonst höhere Dosen der einzelnen Toxine (DEET und Permethrin) erforderlich gewesen wären (52).

1.3 Tierexperimentelle Befunde

1.3.1 Die akute Pyrethroidintoxikation im Tierversuch

Bei Ratten rufen akute Vergiftungen mit hohen Pyrethroiddosen zwei voneinander abgrenzbare Syndrome mit unterschiedlicher klinischer Symptomatik hervor: Das **T- Syndrom** wird durch Typ I- Pyrethroide hervorgerufen, es ist durch einen generalisierten Tremor sowie Aggressivität und Überempfindlichkeit gegenüber externen Stimuli gekennzeichnet.

Das **CS- Syndrom** mit Choreoathetose, Salivation, Grabeverhalten und Krampfanfällen entsteht durch Typ II- Pyrethroide.

Auch bei Insekten lässt sich analog ein Syndrom bei dem Koordinationsstörungen (Typ I) und eines, bei dem Konvulsionen (Typ II) im Vordergrund stehen, beobachten. Manche α - cyano- Pyrethroide, z.B. Fenvalerat, verursachen intermediäre oder gemischte Symptome. Die Vergiftungssymptome beginnen wenige Minuten nach intravenöser Injektion und bilden sich bei Überleben des Versuchstieres nach wenigen Stunden zurück (37,53,54,55).

Bei Ratten wurde nach oraler Behandlung mit Pyrethroiden in einer Studie eine signifikante Erniedrigung der Schilddrüsenhormone T3 und T4 mit konsekutivem Anstieg des Thyreoidea- stimulierenden Hormons (TSH) beschrieben (56).

1.3.2 Neurotoxizität am peripheren Nervensystem von Labortieren

Neurophysiologische Untersuchungen an Schwanznerven der Ratte zeigten eine erhöhte Erregbarkeit nach supramaximaler Stimulation. Dabei kam es mehrere Stunden nach intravenöser Injektion von 1,5 mg/kg Deltamethrin zu einer Verlängerung der supernormalen Nervenerregbarkeit um das zehnfache des Ausgangswertes. Ein prolongierter, wenn auch geringer Effekt war nach 24 Stunden noch nachweisbar (57). Nach mehrwöchiger oraler Behandlung mit Tefluthrin,

einem potenten α -cyano-Pyrethroid, fanden sich bei den Versuchstieren normale motorische und sensible Nervenleitgeschwindigkeiten (58).

Langzeit-Fütterungsversuche führten bei Ratten und Mäusen zu histopathologischen Zeichen einer leichten axonalen Läsion an Ischiadicus- und Tibialisfasern, die nach mehrwöchiger Beobachtung vollständig reversibel waren (59). Damit einhergehend fand sich aber ein Anstieg der lysozymalen Enzyme β -Glucuronidase und β -Galactosidase in den distalen Portionen des N. ischiadicus und N. tibialis als indirekter Hinweis für eine axonale Schädigung, ohne dass bei den Versuchstieren klinische Zeichen einer Neuropathie festzustellen waren (60). Diese Befunde traten nicht konstant bei allen Versuchstieren auf und waren nicht in stereotyper Weise reproduzierbar. Sie traten unter anderem bei Exposition gegenüber Permethrin, Cyfluthrin, Cypermethrin und Deltamethrin auf. Nach längerer chronischer Exposition mit niedrigen Dosen ist keine axonale Schädigung beobachtet worden. Diese Veränderungen wurden, ebenso wie die erwähnten Enzymanstiege, als Folge der primären Toxizität bei subletalen Dosen angesehen. Laborratten zeigen Zeichen axonaler Degeneration aber auch in zunehmendem Lebensalter oder als Folge von mechanischen Kompressionsschäden bei der Verwendung von „wire meshes“ in Inhalationskäfigen, jedoch in der Regel nicht als Folge subletaler Toxindosierung (37,54).

1.3.3 Neurotoxizität am zentralen Nervensystem von Nagetieren

Bei Applikation von Pyrethroiden in der Perinatalphase, d.h. in der besonders kritischen Phase der Ausreifung und Differenzierung des sich entwickelnden Nervensystems, haben Untersuchungen am Hippocampus eine anhaltende Reduktion der muskarinischen Rezeptoren und persistierende Veränderungen des cholinergen Systems gezeigt, ohne dass bei den Versuchstieren Intoxikationszeichen vorlagen. Bei diesen Tieren wurden im Erwachsenenalter, lange nach Beendigung der Exposition, Verhaltensauffälligkeiten festgestellt (61,62,63,64,65,66).

Pyrethroide beeinflussen im Tierexperiment auch das dopaminerge System. Bei Ratten wurden nach zeitweiliger Exposition gegenüber Permethrin und Cypermethrin in der Neonatalphase ein verminderter Dopamingehalt und eine Erhöhung des Dopaminabbauprodukts Homovanillinmandelsäure im Striatum gefunden (67). Allerdings waren bei den Versuchstieren, auch bei Behandlung mit ho-

hen Dosen bis 200 mg/kg intraperitoneal, keine klinischen Zeichen eines Parkinsonsyndroms sichtbar (68). Pyrethroide verändern ferner bereits bei relativ niedriger Dosis die Konzentration des Dopamin-Transporterproteins in striatalen Neuronen, der Schwellenwert betrug bei Mäusen 0,2 mg Permethrin/kg intraperitoneal, und können so bei wiederholter Exposition die Dopamin-Aufnahme erhöhen (69).

	LD ₅₀ (mg/kg KG)			NOAEL (mg/ kg KG/ d)	ADI (mg/kg KG)
	oral	dermal	parenteral		
Pyrethrum					0,04
Ratte	584 - 900	1500	1 - 5		
Maus	273 - 796				
Kaninchen		5000			
Permethrin					0,05
Ratte	> 5000	> 4000	>135 (cis) >250 (trans)	5	
Kaninchen	> 4000	> 2000			
Deltamethrin					0,01
Ratte	135 (in Sesamöl) > 5000 (in Wasser)	>2940	2 - 3,3	2,5	
Maus	19 - 34		4,1		
Kaninchen		2000			
Hund	300		2	1	
Piperonylbutoxid					
Kaninchen	2500-5000				
Ratte	7500 - 11500	> 7950			
Hund	> 7500				
Parathion					0,004
Ratte	2	6,8 - 50	3,8		
Maus	6		13		
Kaninchen	10	15			
Hund	3		12		

Tabelle 3: Toxizität von Pyrethrum, Permethrin, Deltamethrin, Piperonylbutoxid und Parathion bei Tieren und Menschen (1,70,71,72,73).

LD₅₀: statistische Menge, bei der 50% einer großen Versuchstierpopulation sterben

NOAEL: „No Observed Adverse Effect Level“, keine Toxizität feststellbar

ADI: „Acceptable Daily Intake“: Für den Menschen ungefährliche tägliche Aufnahme

1.4 Befunde beim Menschen

1.4.1 Exposition

Durch die weltweite Verwendung in Wohnbereichen, in der Medizin und in der Landwirtschaft ergeben sich für Mensch und Tier vielfältige Möglichkeiten der Pyrethroidexposition. Aufgrund ihrer Persistenz auf unbelebten Medien besteht eine Hintergrundbelastung mit Pyrethroiden. Potentielle Expositionsquellen für den Menschen sind:

- Produktion und Verpackung
- Anwendung in Land- und Forstwirtschaft
- Eigenhändige oder professionelle Schädlingsbekämpfungsmaßnahmen
- Rückstände im Hausstaub
- Orale Aufnahme über kontaminierte Lebensmittel
- Mit Pyrethroiden behandelte Teppichböden oder Textilien
- Holzschutzmittel

Erfahrungen beim Menschen wurden hauptsächlich bei beruflicher Exposition gegenüber Pyrethroiden und bei Ingestion in suizidaler Absicht gesammelt. Die berichteten Störungen waren relativ gleichförmig. Bei ungeschütztem Hautkontakt mit pyrethroidhaltigen Mitteln kam es, nach einer Latenzzeit von 30 Minuten bis acht Stunden, zu typischen Parästhesien im Gesicht. Die Lokalisationsreihenfolge lautet Stirn, Augenregion, Wangen, perioral und Zunge. Die Missempfindungen zeigten eine klare Prädilektion der Lokalisation im Bereich des Gesichts, d.h. des Trigemini-gebiets. Die Hände waren wesentlich geringer, die Füße gar nicht betroffen. Außerdem traten Schleimhautirritationen in Form von Husten, Niesen, Kribbeln und Bindehautreizungen hinzu (74,75,76). Die Dauer der Missempfindungen nach Pyrethroidexposition liegt zwischen dreißig Minuten und zweiunddreißig Stunden (54). Die α -cyano-Pyrethroide besitzen eine höhere Potenz zur Auslösung der Parästhesien. Es handelt sich wahrscheinlich um einen direkten lokalen Effekt, der durch Entladungen intrakutaner Nervenendigungen verursacht wird (77,78). Das Auftreten von Hautsensationen sollte als Warnzeichen aufgefasst werden und Anlass geben, die Pyrethroidexposition zu verringern (79).

Über irritative Hautsensationen und andere Befindlichkeitsstörungen ist auch nach der Anwendung von Pyrethroiden in Innenräumen vereinzelt berichtet worden (80,81). Exemplarisch ist ein WHO- Bericht über Spray- Aktionen zur Malaria bekämpfung in einem Dorf in Tansania. Es wurden zwölf Insektizidsprayer über sechs Tage untersucht, die 56 Häuser für 370 Einwohner mit dem Pyrethroid λ - Cyhalothrin, einem α - cyano- Pyrethroid, ausgesprüht hatten. Elf von zwölf Sprayern entwickelten dabei Missempfindungen an unbedeckten Hautpartien, die anderthalb bis vier Stunden andauerten. Dreizehn Bewohner beklagten Niesen und Husten, nachdem sie ihre Häuser wieder betreten hatten. Eine Frau, die dreißig Minuten nach der Spray- Aktion das Haus betrat, hatte ein periorbikuläres Kribbeln, das allerdings nur Minuten anhielt, verspürt (82).

Substanz	Dauer	Quelle
Cypermethrin, Fenpropathin	30 min - 8h	(74)
Fenvalerat	über Nacht	(74)
Fenvalerat	24 h	(87)
Fenvalerat	24 h	(83)
Cypermethrin, Flucythrinat	28 - 32 h	(85)
Flucythrinat	3 Tage	(84)
Permethrin, Fenvalerat	24 - 48 h	(85)
Permethrin	14 h	(85)
λ - Cyhalothrin	4 h	(82)

Tabelle 4: Dauer pyrethroidinduzierter Hautsensationen.

Klinisch sichtbare irritative Hauterscheinungen, wie Hautrötungen und Kontaktdermatitiden, traten eher selten auf. Sie wurden bei physikalischen Stimuli, vor allem Sonnenlichtexposition, Wärme und Feuchtigkeit, vermehrt beobachtet (83,85,86,87).

Die sensibilisierende Wirkung mit Auslösung von Allergien durch natürliches Pyrethrum ist schon lange bekannt. Sie beruht vorwiegend auf Pyrethrosin, einem Terpen (88). Die allergogene Potenz der synthetischen Pyrethroide ist hingegen gering, sie enthalten keine Terpene (89).

1.4.2 Die akute Pyrethroidintoxikation

Das klinische Erscheinungsbild der akuten Pyrethroidintoxikation beim Menschen ist von HE detailliert beschrieben und eine Klassifikation vorgenommen worden (90):

Verdacht auf Pyrethroidintoxikation (Schweregrad V)

Charakteristische brennende, stechende, juckende Parästhesien im Gesicht.

Fakultativ sichtbare Hauteffloreszenzen oder –rötungen.

Keine systemischen Symptome.

Leichte akute Pyrethroidintoxikation (Schweregrad 1)

Zusätzlich signifikante systemische Effekte wie Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerz, Appetitlosigkeit, Erschöpfung.

Motorische Unruhe, Erbrechen oder erhöhter Speichelfluss.

Die Symptome bedingen Arbeitsunfähigkeit für mindestens einen Tag.

Mittelschwere akute Pyrethroidintoxikation (Schweregrad 2)

Zusätzlich leichte Bewusstseinsstörung oder Muskelfaszikulationen.

Schwere akute Pyrethroidintoxikation (Schweregrad 3)

Zusätzlich Konvulsionen, Koma oder Lungenödem.

In China waren von 1983 bis 1988 insgesamt 573 Fälle von akuter Pyrethroidintoxikation veröffentlicht worden. Es handelte sich um 229 Fälle nach Fehlanwendung im professionellen Bereich, überwiegend im Zusammenhang mit dem Versprühen von Pyrethroiden, z.B. lange Expositionszeiten, mangelhafte Schutzkleidung, Versprühen mit zu hoher Wirkstoffkonzentration, Sprühen gegen den Wind. In den 344 Fällen mit akzidenteller Vergiftung lag, mit einzelnen Ausnahmen, eine orale Aufnahme von Gelkonzentraten mit Deltamethrin, Fenvalerat oder Cypermethrin vor, die Mengen lagen zwischen 5 und 500 ml.

Es traten sieben Todesfälle auf, vier Patienten verstarben im Status epilepticus. Ein Patient verstarb durch iatrogene Überdosierung von Atropin. Unter der Annahme einer Organophosphat- Intoxikation waren ihm 510 mg Atropin intravenös injiziert worden.

51 Patienten hatten Bewusstseinsstörungen wie Somnolenz, Stupor oder Koma. 34 Patienten hatten charakteristische Konvulsionen mit Opisthotonus, Flexion der Arme und Extension der Beine, die für jeweils 30 bis 120 Sekunden anhiel-

ten. Sie traten in Serien, zehn- bis dreißigmal täglich auf und remittierten dann nach maximal zwei bis drei Wochen vollständig. Die charakteristischen fazialen Parästhesien traten bei der Hälfte der Fälle aus dem arbeitsmedizinischen Bereich auf, spielten aber bei oraler Aufnahme der Pyrethroide keine Rolle. Bei den schwereren Fällen wurden grobe Faszikulationen in den großen Extremitätenmuskeln beobachtet, vereinzelt auch elektromyographisch dokumentiert. In der Elektroencephalographie konnte eine cerebrale Erregbarkeitssteigerung bei einer Patientin, die klinisch keine Konvulsionen hatte, beobachtet werden. In drei Fällen erfolgte eine Liquoruntersuchung, bei allen wurden deutlich erhöhte GABA-Konzentrationen festgestellt. In der Regel erholten sich die Patienten innerhalb von ein bis sechs Tagen. Im Gegensatz zur Intoxikation mit Organophosphaten liegen bei der akuten Pyrethroidintoxikation keine wesentliche Miosis und keine Veränderung der Cholinesteraseaktivität im Serum vor. Eine Nachuntersuchung von 15 der schweren Fälle nach einem Jahr ergab keinen Anhalt für bleibende Gesundheitsschäden nach der Vergiftung (90).

Symptom	Häufigkeit (%)
Schwindel/Benommenheit	61
Übelkeit/ Erbrechen	60
Schwäche	53
Kopfschmerz	45
Appetitlosigkeit	45
Hypersalivation	20
Palpitationen	13
Thorakales Engegefühl	13
Parästhesien	12
Bewusstseinsstörung/Koma	9
Hyperthermie (<38,5°C)	8
Verschwommensehen	7
Schwitzen	7
Konvulsionen/ Status epilepticus	6
Lungenödem	3
Exitus	1
Hauteffloreszenzen	vereinzelt
Muskelfaszikulationen	keine Angabe

Tabelle 5: Symptome bei 573 Patienten mit akuter Pyrethroidintoxikation
nach He (90)

Eine Feldstudie mit Biomonitoring an 3113 Pyrethroidsprayern in China ergab Befindlichkeitsstörungen bei 26,8% der Untersuchten. Eine leichte Pyrethroidintoxikation wurde nur bei zehn Sprayern beobachtet. Es wurde dabei auch gezeigt, dass die humane Exposition beim Versprühen der Pyrethroide nicht inhalativ, sondern vorwiegend über die Haut stattfindet. Anhaltende Gesundheitsstörungen nach der beruflichen Pyrethroidexposition konnten bei keinem der Sprayer festgestellt werden (91).

Die Hauptautorin dieser Studien, eine chinesische Neurologin und Arbeitsmedizinerin, konnte von uns ausführlich persönlich zur Pyrethroidintoxikation befragt werden. Ihr waren keine Langzeitschäden bei allen von ihr in mehr als 15 Jahren untersuchten Personen aus dem arbeitsmedizinischen Bereich bekannt geworden, insbesondere keine Hinweise auf neurologische Erkrankungen, z.B. motorische Systemerkrankungen. Unter den Patienten mit schwerer akuter Pyrethroidintoxikation seien auch Schwangere gewesen, die dann gesunde Kinder zur Welt gebracht hätten (92).

In einer aktuellen Fallserie aus Nepal hatten acht Patienten eine akute Mischintoxikation durch Pyrethroide und Organophosphaten. Sie hatten in suizidaler Absicht ein Gemisch aus λ -Cyhalothrin und Parathion im Verhältnis 4:1 getrunken. Die Patienten waren bei der Einlieferung ins Krankenhaus bewusstlos, hatten eine Miosis, eine Hypersalivation und eine Tachypnoe, so dass zunächst eine Organophosphatvergiftung angenommen wurde. Genaues Nachforschen und die Inaugenscheinnahme des Giftbehälters zeigte dann, dass gleichzeitig eine Pyrethroidvergiftung vorlag. Alle acht Personen entwickelten während der intensivmedizinischen Therapie innerhalb von vier bis zwölf Stunden generalisierte Konvulsionen, bei sechs der Patienten wurden kurz vor den Krampfanfällen choreoathetoide Bewegungen der Extremitäten beobachtet. Beim Menschen war bisher keine klinische Unterscheidung zwischen Typ I- oder Typ II- Symptomatik bekannt, in diesem Fallbericht findet sich erstmals eine Analogie zum CS- Syndrom bei der Vergiftung mit α -cyano- Pyrethroiden im Tierexperiment. Sieben Patienten überlebten ohne erkennbare Gesundheitsstörungen, ein Patient verstarb auf dem Weg ins Krankenhaus an den Folgen einer Aspiration (93).

Zusammenfassend ist also das klinische Bild der akuten Pyrethroidintoxikation beim Menschen, mit charakteristischen Symptomen und Schweregraden, bekannt. Es wird im Wesentlichen durch eine gesteigerte Erregbarkeit im zentralen und peripheren Nervensystem verursacht.

Die akute Pyrethroidintoxikation ist durch typische Parästhesien im Gesichtsbereich, Faszikulationen der Muskulatur, Konvulsionen, Bewusstseinsstörung, Speichelfluss und systemische Symptome gekennzeichnet. Die klinischen Symptome der Pyrethroidintoxikation sind mit den bekannten, spezifischen neurotoxischen Wirkungsmechanismen der Pyrethroide aus den tierexperimentellen Daten gut vereinbar. Sie sind bei Beendigung der Exposition nach Tagen, maximal einigen Wochen, vollständig reversibel. Die Prognose der akuten Pyrethroidintoxikation ist, auch bei schwerer und lebensbedrohlicher klinischer Symptomatik, gut, sofern eine adäquate intensivmedizinische Therapie erfolgt und Behandlungsfehler vermieden werden. Seit der Einführung der synthetischen Pyrethroide sind weltweit weniger als zehn Fälle einer tödlichen Pyrethroidvergiftung durch Ingestion oder Intoxikation am Arbeitsplatz dokumentiert (94).

Irreversible neurologische Erkrankungen nach akuter Pyrethroidvergiftung sind nach den umfangreichen Erfahrungen mit diesen Substanzen aus dem arbeitsmedizinischen Bereich nicht bekannt.

1.4.3 Chronische Erkrankungen durch Pyrethroide

Es wird ein Zusammenhang zwischen Pyrethroidexposition und der Parkinsonerkrankung diskutiert, da Pyrethroide im Tierexperiment zu Veränderungen an dopaminergen Nervenzellen führen. Menschen, die in ländlicher Umgebung leben, die durch Insektizide stärker belastet ist, scheinen statistisch häufiger, und dann auch früher, an Parkinsonsyndromen zu erkranken (95). Eine bestimmte Insektizid-Hauptgruppe konnte dabei nicht identifiziert werden (96).

Aus Untersuchungen im arbeitsmedizinischen Bereich sind keine Langzeiterkrankungen durch Pyrethroide bekannt.

1.4.3.1 Das Verbundprojekt „Pyrethroidexposition in Innenräumen“

Im deutschen Verbundprojekt „Pyrethroidexposition in Innenräumen“ wurden umfangreiche Untersuchungen zur inneren und externen Belastung mit Pyrethroiden und möglichen Gesundheitsstörungen durch Pyrethroide in Teppichböden

oder durch Pyrethroidexposition nach professioneller Schädlingsbekämpfung durchgeführt. In Zusammenhang mit Schädlingsbekämpfungsmaßnahmen erfolgten bei 61 Personen begleitende klinische Untersuchungen mit gezielter Testung neurologischer Zeichen durch Sensibilitätsprüfung im Gesicht, Untersuchung des Reflexstatus und Prüfung der Pallästhesie. Es ergaben sich dabei keine weiterführenden Auffälligkeiten, insbesondere wurden keine extrapyramidal-motorische Syndrome, Polyneuropathien oder motorische Systemerkrankungen beschrieben (28).

Es wurden auch „spezifische Beschwerden“ (Hautrötungen und Parästhesien) und „sonstige neurologische Beschwerden“ (u.a. Sehstörungen, Konzentrationsstörungen, Geruchsstörungen, schnelle Ermüdung, Krämpfe) erfasst. Die Analyse der Beschwerden ergab ein widersprüchliches Bild: „Spezifische Symptome“ wurden letztlich nach fachgerecht durchgeführter Schädlingsbekämpfung nicht signifikant häufiger genannt als vorher. Die Anzahl der genannten Beschwerden ergab sogar einen negativen Zusammenhang mit der Konzentration der Pyrethroid-Metaboliten im Urin: je mehr Metaboliten gefunden wurden, desto weniger Symptome wurden genannt. Der Proband mit den höchsten Metabolitenkonzentrationen im Urin hatte keinerlei Beschwerden, die körperliche Untersuchung, die untersuchten Laborparameter und die neurophysiologischen Messungen blieben unauffällig. Zwei weitere Probanden hatten, nach der Ausbringung von Deltamethrin, drei Tage lang Missempfindungen der Haut nach dem Betreten der Wohnung, die als pyrethroidbedingt gedeutet wurden (28).

Bei einer weiteren Studie im Rahmen dieses Projekts wurden die Beschwerden der Bewohner von Wohnungen mit eulanisierten Teppichböden und einer Vergleichsgruppe erfasst. Es wurde dabei kein signifikanter Zusammenhang zwischen den beklagten Beschwerden, wie Haut- und Augenirritationen, gastrointestinalen Beschwerden, Kopfschmerzen und Schwindel, und der Permethrin-Konzentration in der Raumluft und der Konzentration von Pyrethroidmetaboliten im Urin gefunden. Die meisten Beschwerden wurden von den Kontrollpersonen ohne Pyrethroidbelastung im Teppich etwa gleich häufig genannt, „spezifische Beschwerden“ und Kopfschmerzen sogar deutlich häufiger (28).

1.4.3.2 Die chronische Pyrethroidintoxikation nach MÜLLER- MOHNSSEN

Von MÜLLER- MOHNSSEN wurde das Bild einer chronischen Pyrethroidintoxikation postuliert und über eine Methode zur Früherkennung neurotoxischer Erkrankungen berichtet. Es komme durch Pyrethroide zu anhaltenden, charakteristischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Anosmie, Gesichtsfeldausfälle, Sensibilitätsstörungen, Gedächtnisverfall, Magen- und Darmstörungen, Lähmungen, Koordinationsstörungen, Parkinsonismus und Immundefekten. Die chronische Verlaufsform gleiche dem „Multiple Chemical Sensitivity Syndrome“ (MCS) oder dem „Chronique Fatigue Immunodysfunction Syndrome“ (CFS). Die Störungen seien oft therapieresistent und führten zu Invalidität. Mit einem Fragebogen wurde das Spektrum der Beschwerden bei Personen erfasst und mittels einer Computergrafik visualisiert. Als Ergebnis dieser Fragebogenuntersuchung wurde eine fortschreitende neurologische Erkrankung, bestehend aus an Multiple Sklerose oder an M. Parkinson erinnernde Bewegungsstörungen, sensibler, motorischer und autonomer Polyneuropathie, Halbseitenlähmung, Hinter- und Vorderhornkrankung des Rückenmarks, Symptomen ähnlich einer Myasthenia gravis beschrieben. Daneben sollten gehäuft opportunistische Infektionen, Haarausfall, Konjunktivitis, hypoglykämische Krisen, Fertilitäts- und Gerinnungsstörungen sowie Störungen der Knochenmarksfunktion auftreten. Diese Beschreibung stützt sich nicht auf eigene klinische Befunde, Anamnese und neurologische Untersuchung betroffener Patienten, sondern auf Beschwerdep Profile, die aus Fragebögen erstellt wurden. Angaben zu Exposition, Art und Menge von Einzelsubstanzen oder klinische Daten zu möglichen Kausalzusammenhängen, mit Diagnose und Differentialdiagnosen, werden nicht genannt (5,97,98,99). Als Kasuistik wird eine ältere Frau genannt, die zwischen 1988-1993 regelmäßig über fünf Jahre Paral® - Insektenspray gegen Katzenflöhe verwandt habe. Zudem seien in der Wohnung Kammerjägereinsätze erfolgt. Danach seien starke Parästhesien aufgetreten, sie habe stationär behandelt werden müssen. Im Krankenhaus seien die Beschwerden auf erhöhten Alkoholgenuss zurückgeführt worden. Anschließend habe eine behandelnde Ärztin vermutet, die Beschwerden beruhten möglicherweise auf dem extrem hohen Pyrethroideinsatz (100). Der insektizide Wirkstoff im angegebenen Paral® - Spray ist kein synthetisches Pyrethroid, sondern Pyrethrum (28).

1.4.3.3 Einzelfallberichte

Bei einer 42-jährigen Frau wurde wiederholt eine deutlich erhöhte Urinkonzentration von Pyrethroidmetaboliten nachgewiesen. Sie hatte ihren Hund jahrelang in den Sommermonaten prophylaktisch mit Pyrethroiden behandelt, die sie auf das Fell auftrug. Es habe sich um ein hochkonzentriertes Präparat gehandelt, das 744 mg/ml Permethrin enthielt. Es bleibt unklar, ob es sich dabei um ein Spray oder eine Flüssigkeit handelte, oder ob Schutzmaßnahmen erfolgten. Bei zwei Untersuchungen innerhalb von 4 Wochen wurde eine 3-PBA-Konzentration von 35,7 und 56,3 µg/l ermittelt. Sieben Jahre vorher war die Patientin wegen einer akuten Kohlenmonoxid-Vergiftung stationär behandelt worden. Sie litt an einer fachärztlich diagnostizierten Psychose mit Trichotillomanie und lebte in verwahrlosten, beengten Wohnverhältnissen. Sie hatte über Reizbarkeit, Abgeschlagenheit, Schwindel, Nahrungsmittelunverträglichkeiten und Schwindelanfälle geklagt. In den Zusatzuntersuchungen bestanden eine Hyperprolactinämie und ein leicht erhöhtes IgE. Eine körperliche Untersuchung hatte die Patientin abgelehnt, bei der Inspektion der rasierten und teilweise epilierten Kopfhaut zeigte sich eine feinfleckige Rötung mit Schürfwunden und Eiterfollikeln. Ein Zusammenhang mit einer Vielzahl der Beschwerden und der erheblichen Pyrethroidbelastung könne, trotz der psychischen Auffälligkeiten, nicht ausgeschlossen werden (101).

Eine weitere Kasuistik berichtet über eine durch Insektizide hervorgerufene Polyneuropathie bei Kindern. Ein vierjähriger, aus Pakistan stammender Junge war an einem schweren Krankheitsbild mit atrophisierenden Paresen der Unterschenkel und der Handmuskulatur und einer Gangstörung mit Steppergang erkrankt. Seine jüngere Schwester habe ähnliche Symptome gezeigt, eine hereditäre Erkrankung sei deshalb auszuschließen. Es erfolgte eine umfangreiche differentialdiagnostische Aufarbeitung einschließlich Elektromyographie, Untersuchung der Nervenleitgeschwindigkeiten, Muskelbiopsie und Nervenbiopsie des Nervus suralis. Schließlich berichteten die Eltern von gelegentlichen Insektizideinsätzen im von der Familie bewohnten Asylbewerberheim. Daraufhin wurden Hausstaubanalysen durchgeführt, die erhöhte Staubkonzentrationen von Permethrin (2 mg/kg) und den Organophosphaten Chlorpyrifos (8,1 mg/kg) und Fenitrothion (16,7 mg/kg) ergeben hätten. Die motorischen Symptome und elektro-

physiologischen Parameter hätten sich dann nach dem Umzug der Familie in eine andere Wohnung gebessert. Beim Vergleich der angegebenen mit den Daten zur Hausstaubbelastung in Deutschland erkennt man, dass hier eher eine Exposition gegenüber Organophosphaten bestand (28,102). Die angegebene Permethrin-Konzentration entspricht der Hintergrundbelastung in Deutschland. Sie ist so gering, dass sie eine Exposition gegenüber Permethrin im Hausstaub in den vorherigen 12 Monaten bei den beiden Kindern unwahrscheinlich macht. Möglicherweise lag hier eine hereditäre Polyneuropathie vor (103).

In einer Kasuistik hatte ein 28-jähriger Mann eine 5%ige Permethrin-Creme zur Behandlung einer Scabies auf die Haut aufgetragen. Er habe am linken Nacken eine schwere dystone Reaktion gehabt. Man habe mittels des Naranjo-Algorithmus (die bekannteste Methode zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen), einen möglichen Zusammenhang zur lokalen Permethrinapplikation gefunden (104).

Es existiert ferner eine Mitteilung über das Auftreten einer rasch progressiven Motorneuronenerkrankung nach Exposition gegenüber Permethrin und Chlordane, einem Organochlorin. Ein 59-jähriger Mann hatte in einem unbelüfteten Raum zwei Dosen eines Insektizidaerosols versprüht. Er sei für etwa eine halbe Stunde bewusstlos gewesen und habe sich dann zunächst vollständig erholt. Zwei Wochen später habe eine Dysarthrie begonnen, danach sei es zu einer progredienten Erkrankung mit atrophisierenden Paresen, Faszikulationen, Hyperreflexie und Pyramidenbahnzeichen gekommen. Nach 18 Monaten war der Patient daran verstorben. Der geschilderte Verlauf, die elektromyographischen Befunde, die Histopathologie und das klinische Bild entsprachen in allen Einzelheiten einer myatrophischen Lateralsklerose (105).

In einer aktuellen Kasuistik wird ebenfalls über eine, möglicherweise nur teilweise reversible, Motorneuronenerkrankung durch chronische Pyrethroidexposition in Innenräumen berichtet. Die 44-jährige Eigentümerin eines Lebensmittelladens hatte über drei Jahre nahezu täglich Insektensprays mit den Wirkstoffen Imiprothrin, Phenotorin, D-t80-Resmethrin und D-t80-Phthalthrin (Tetramethrin) in einem unbelüfteten Raum versprüht. Anfangs hatte sie während der Anwendung

eine Taubheit der Zunge, Übelkeit und Schnupfen bemerkt. Nach zwei Jahren entwickelte sich eine progrediente Monoparese des linken Arms. Nach weiteren acht Monaten traten eine Dysarthrie, eine Gangstörung und eine generalisierte Muskelschwäche hinzu. Schließlich wurden eine Dysphagie, Faszikulationen, Atrophien der Zunge und der Extremitäten sowie eine Hyperreflexie festgestellt. In der Elektromyographie fanden sich Zeichen der akuten Denervierung mit generalisierten Fibrillationen sowie Faszikulationen, ferner Riesenpotentiale und polyphasische Potentiale motorischer Einheiten. In der Neurographie zeigten sich reduzierte Amplituden der Muskelaktionspotentiale bei normalen motorischen und sensiblen Nervenleitgeschwindigkeiten. Zwei Monate nach Beendigung der Exposition besserten sich die Muskelschwäche und die Faszikulationen, die akuten Denervierungszeichen in der Nadelmyographie verschwanden. Offenbar persistierten Faszikulationen und Atrophie der Zunge, eine Schwäche der Arme und die Hyperreflexie. Eine gleichzeitig festgestellte, latente Hypothyreose hatte sich ebenfalls gebessert. Es wird vermutet, die außergewöhnlich hohe Exposition könnte bei gleichzeitig individuell schlechter Metabolisierung der Pyrethroide zu der Erkrankung geführt haben. Es erfolgte kein analytischer Nachweis nativer Pyrethroide in den kontaminierten Räumen oder ihrer Abbauprodukte im Urin der Patientin (6).

1.4.4 Neurophysiologische Befunde bei Pyrethroidexposition

Es liegen nur wenige neurophysiologische Daten von Menschen in Zusammenhang mit einer Pyrethroidexposition vor.

Eine Untersuchung der Nervenleitgeschwindigkeiten wurde an 23 Arbeitern, die beruflich gegenüber synthetischen Pyrethroiden exponiert waren, vorgenommen. Es handelte sich um Personen die an der Herstellung, Labor- und Felduntersuchungen beteiligt waren und nach der Exposition gegenüber Pyrethroiden über faziale Parästhesien geklagt hatten. Es erfolgte die Bestimmung der Amplituden, motorischen und sensiblen Nervenleitgeschwindigkeiten des Nervus medianus sowie der sensiblen Nervus suralis. In Zusammenhang mit der Pyrethroidexposition zeigten die Daten im Vergleich mit einer nichtexponierten Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede. Weder klinisch noch neurophysiologisch fanden sich Anhaltspunkte für eine periphere Neuropathie (106).

Zur Änderung der peripheren Nervenerregbarkeit durch Pyrethroide wurden bei

professionellen Schädlingsbekämpfern auf Baumwollfeldern in China elektromyographische Messungen vorgenommen. Bei 24 Arbeitern (Sprayer) und 29 nicht-exponierten Kontrollpersonen wurden Messungen mittels paariger Stimuli am Nervus medianus vor, während und nach dreitägigen Sprüheinsätzen mit Deltamethrin durchgeführt. Die Supernormalperiode, die ein Parameter für die Erregbarkeitsschwelle peripherer Nerven ist, war bei 45,8% der Arbeiter auch zwei Tage nach Beendigung der Exposition noch signifikant verlängert. Es war keine Korrelation mit den Pyrethroidmetaboliten erkennbar. Die betroffenen Personen hatten keine klinischen Symptome gezeigt (107).

Bei medizinischem Monitoring von nahezu ungeschützten Sprayern an der Elfenbeinküste, die an einem dreimonatigen Sprüheinsatz mit Pyrethroiden teilgenommen hatten, fanden die Autoren eine Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeiten und eine Verlängerung der Latenzzeit des Blinkreflexes. Diese Befunde wurden als saisonale Variationen eingeordnet, die nicht mit der Exposition assoziiert seien (37).

Im Rahmen der Verbundstudie zur Pyrethroidexposition in Innenräumen wurden die Nervenleitgeschwindigkeiten vor, während und nach einer Pyrethroidexposition im Rahmen von Schädlingsbekämpfereinsätzen untersucht. An 34 Personen und einer Kontrollgruppe die Bestimmung der motorischen und sensiblen Nervenleitgeschwindigkeiten am Nervus medianus sowie der sensiblen Nervenleitgeschwindigkeiten am Nervus suralis. Die Messwerte zeigten keinen eindeutigen statistischen Zusammenhang zur Pyrethroidkonzentration in Hausstaub oder Pyrethroidmetaboliten im Urin (28).

1.5 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Pyrethroide werden weltweit verbreitet zur Schädlingsbekämpfung eingesetzt. Sie kommen in großen Mengen und einer Vielzahl von Einzelsubstanzen in der Landwirtschaft, in privaten Haushalten und in der Humanmedizin zum Einsatz. Als potente Neurotoxine können sie bei akuten Intoxikationen zu typischen, umschriebenen Parästhesien der Gesichtshaut, Faszikulationen und Krampfanfällen führen. Sie gelten als relativ sichere und bei normaler Dosierung für den Menschen wenig gefährliche Substanzen. Bisher wurden im arbeitsmedizinischen Bereich, auch nach schweren Intoxikationen, keine bleibenden Gesundheitsstörungen durch Pyrethroide beschrieben. Es wurden aber zwei Einzelfälle über eine nach eigenhändiger Anwendung von Pyrethroiden durch Privatpersonen verursachte amyotrophe Lateralsklerose publiziert (6,105). Es existieren kaum gesicherte Erkenntnisse, aber Anhaltspunkte hinsichtlich neurotoxischer Erkrankungsfolgen an exponierten Personen nach Verwendung von Pyrethroiden.

In Deutschland kam es in den neunziger Jahren vermehrt zu Meldungen über schwere Erkrankungen durch die Anwendung von Pyrethroiden in Innenräumen. In Presse und Fernsehen wurde berichtet, die Anwendung von Insektenvernichtern im Haushalt oder am Arbeitsplatz könne zu schweren neurologischen Erkrankungen führen. Obwohl gesicherte Erkrankungsfälle nicht existierten, wurden dann auch irreversible Krankheitsbilder einer chronischen Pyrethroidintoxikation, mit einer Vielzahl an Beschwerden und neurologischen Störungen, beschrieben. Diese Beschreibung stützt sich auf subjektive Beschwerden, die mittels zugesandter Fragebögen erfasst wurden, und nicht auf gesicherte Daten zur Exposition und objektive klinische Befunde. Aufgrund dieser Debatte kommt es heute möglicherweise vermehrt zum Rückgriff auf die bekannten, ebenfalls potentiell neurotoxischen Insektizide aus den Gruppen der Carbamate, Organophosphate und Organochlorine. Der Nachweis einer teils über der ADI-Dosis liegenden Exposition gegenüber Organophosphaten bei deutschen Kindern und Jugendlichen könnte hierauf hinweisen (27,103).

Das Ziel dieser Arbeit ist deshalb, Anhaltspunkten für akute oder chronische neurotoxische Erkrankungen mit dem Instrumentarium der klinischen Neurotoxikologie nachzugehen. Die Expositionsdaten, klinischen und technischen Befunde bei betroffenen Personen sollen analysiert und nach Hinweisen für eine persistierende, eventuell irreversible Schädigung des zentralen oder peripheren Nervensystems gesucht werden (108).

Die Fragestellung lautet im Einzelnen:

- Welche Daten zur Pyrethroidexposition liegen bei Personen vor, bei denen Pyrethroide als Auslöser von Erkrankungen angenommen wurden?
- Welche Symptome, klinischen Zeichen und technischen Untersuchungsbefunde fanden sich bei den Personen in Zusammenhang mit der Pyrethroidexposition?
- Finden sich Hinweise auf eine akute oder chronische Pyrethroidintoxikation?
- Können Pyrethroide bei Menschen ein charakteristisches Syndrom einer irreversiblen, chronischen oder progredienten Erkrankung des peripheren oder zentralen Nervensystems verursachen?
- Ergeben sich Hinweise, dass durch Pyrethroide bei bestimmten Personen die Entstehung eines neurologischen Krankheitsbildes, insbesondere einer motorischen oder extrapyramidalen Systemdegeneration, einer Encephalopathie oder einer Polyneuropathie begünstigt werden könnte?
- Können andere Gesundheitsstörungen, z.B. Schilddrüsenstörungen, in Zusammenhang mit der Pyrethroidexposition beobachtet werden?
- Finden sich Anhaltspunkte für Erkrankungen durch die gleichzeitige Exposition gegenüber anderen Insektiziden, z.B. Organophosphaten?

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Aus dem Patientengut einer neurologischen Klinik, die sich seit langem klinisch und wissenschaftlich mit neurotoxikologischen Fragestellungen beschäftigt, wurden Personen identifiziert, bei denen Erkrankungen in Zusammenhang mit einer Pyrethroidexposition vermutet worden waren.

Seit 1994 wurden hinsichtlich einer möglichen Pyrethroidintoxikation mehr als 120 Anfragen von Privatpersonen, Behörden, Berufsgenossenschaften, Krankenkassen und Ärzte an uns gestellt. Es wurden 28 Patienten aus dem Gebiet der Bundesrepublik Deutschland von uns untersucht.

15 Probanden waren dem Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, aufgrund der Meldepflicht nach §16a ChemG, als Vergiftungsfälle gemeldet worden. Vier Patienten wurden durch niedergelassene Ärzte, wie Fachärzte für Neurologie, eingewiesen. Vier weitere Personen mit einer plausiblen Pyrethroidexposition hatten sich, nach einem Fernsehbeitrag über periphere Nervenerkrankungen und toxische Polyneuropathien im ARD- Umweltmagazin „Globus“, in dem auf entsprechende Untersuchungen in unserer Klinik hingewiesen worden war, selbstständig mit uns in Verbindung gesetzt. Vier Patienten wurden im Rahmen arbeitsmedizinischer Gutachten untersucht. Ein Patient suchte selbstständig die Rettungsstelle unserer Klinik auf, nachdem er eigene Recherchen durchgeführt hatte.

Die Untersuchungen fanden im Rahmen stationärer Aufenthalte in der Neurologischen Klinik des Krankenhauses Spandau, Akademisches Lehrkrankenhaus der Humboldt- Universität Berlin, statt. Alle Patienten waren mit der wissenschaftlichen Aufarbeitung und Auswertung ihrer Daten einverstanden. Die Daten und Untersuchungsergebnisse von drei Patienten, die ihr Einverständnis nach Abschluss der Untersuchungen zurückzogen, wurden nicht einbezogen.

Abgesehen von diagnostischen Punktionen und Biopsien erfolgten im Rahmen der Untersuchung keine medizinischen Interventionen und keine medikamentösen Therapieversuche.

2.2 Untersuchungsprogramm

2.2.1 Klinische Untersuchungen

2.2.1.1 Anamnese und Erfassung der Expositionsdaten

Es wurde eine ausführliche internistische, neurologische und psychiatrische Anamnese, einschließlich Berufs- und Sozialanamnese, erhoben.

Es erfolgte eine spezielle Exploration zu Art, Umfang und Dauer der Schadstoffexposition, den einzelnen Substanzen und der durchgeführten Schadstoffanalytik, wie Biomonitoring oder Hausstaubanalysen.

Die Probanden erhielten außerdem Fragebögen zu Exposition, potentiellen Schadstoffen, subjektiven Beschwerden und Erkrankungen bei Kollegen oder Mitbewohnern.

2.2.1.2 Klinische Untersuchung

– Ausführliche allgemeine und internistische Befunderhebung:

Inspektion und Auskultation von Herz, Lunge, Abdomen, Gefäßstatus, Lymphknoten, Haut und Bewegungsapparat.

– Ausführliche neurologische Untersuchung:

Erhebung des mentalen Status und neuropsychologischer Defizite. Untersuchung des Kopfes und Prüfung des Hirnnervenstatus. Beurteilung der Motorik mit Muskeleinzelprüfung, Muskeltrophik und -tonus. Untersuchung der Muskeldehnungsreflexe und der Pyramidenbahnzeichen. Sensibilitätsprüfung für Schmerz- und Temperatur, Oberflächen- und Tiefensensibilität, Vibrationsempfinden (Pallästhesie), Dermolexie und Lagesinn. Koordinationsprüfung, Beurteilung von Gang und Stand. Untersuchung neurovegetativer Zeichen wie Anhidrose, Blasen- oder Mastdarmstörungen.

Die körperliche Untersuchung jedes Patienten wurde jeweils vom Autor, von Herrn Professor Dr. med. Holger Altenkirch, Chefarzt der Klinik für Neurologie, und, unabhängig davon, von einem weiteren klinisch und neurotoxikologisch erfahrenen Arzt für Neurologie vorgenommen.

2.2.1.3 Testpsychologische Untersuchungen

Der Hamburg- Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, Form R (HAWIE-R) (109), der Benton Visual Retention Test, Form C (110) und das Diagnosticum für Cerebralschädigung (DCS) (111). Die Kombination dieser drei Tests erlaubt den Nachweis hirnganischer Veränderungen. Ferner kann der Benton- Test in der durchgeführten Form eine Simulation zuverlässig nachweisen.

Darüber hinaus erhielten die Probanden psychologische Fragebögen: Das Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI), Form R (112) und das Beck- Depressions-Inventar (BDI). Beide Fragebögen sind standardisiert und an großen Normstichproben validiert. Das FPI ist ein klinisch etabliertes mehrdimensionales Persönlichkeitsinventar mit 137 Items, es erlaubt eine vergleichende Beschreibung von Individuen bezüglich der Ausprägung wichtiger Persönlichkeitsdimensionen.

Das BDI ist ein zuverlässiges, konsistentes, valides und sensibles Selbstbeurteilungsverfahren zur Abschätzung der Schwere depressiver Symptomatik. Es kann als Einzel- oder Gruppentest durchgeführt werden. Es können 0 - 63 Punkte erzielt werden. Werte unter 11 Punkten sind im normalen Bereich, Werte zwischen 11 und 17 Punkten weisen auf milde bis mäßige depressive Symptome hin. Als klinisch relevant gilt der Punktwert von 18 und darüber.

Die Tests wurden von den Psychologen Frau Dipl. psych. Cordula Johannis und Dipl. psych. Dr. M. Schneider sowie dem Autor durchgeführt und in Form eines psychologischen Gutachtens ausgewertet.

2.2.2 Laboruntersuchungen

2.2.2.1 Routineuntersuchungen

Die laborchemische Diagnostik umfasste folgende Serumparameter:

Kalium, Natrium, Chlorid, Calcium, Magnesium, Transaminasen (GOT, GPT), γ GT, alkalische Phosphatase (AP), Amylase, Lipase, Cholesterin und Triglyzeride, Harnstoff und Kreatinin, Glucose, Blutzucker- Tagesprofil und HbA_{1c}, Eiweißelektrophorese, Schilddrüsenhormone (TSH, FT3, FT4), Harnsäure, Creatinkinase (CK), Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), Cholinesterase (ChE), antinukleäre Antikörper (ANA), C-reaktives Protein (CRP), Hepatitis-, Borrelien- und Lues- Serologie. Ferner erfolgten die Bestimmung von Blutbild und Differentialblutbild im EDTA- Blut, des Gerinnungsstatus mit partieller Throm-

boplastinzeit (TPZ, „Quick“) und Prothrombinzeit (PTT) im Citratblut sowie des Urinstatus.

Bei klinischem Verdacht erfolgten gezielt weitere Untersuchungen, wie Virusserologie, Porphyr-Screening und Antistreptolysin-Titer.

2.2.2.2 Biomonitoring

Zum Nachweis von Pyrethroiden und ihrer Metabolite wurden Serum und Urinproben am Abnahmetag bei -200°C tiefgefroren, gesammelt und per Luftfracht an das Labor für Umwelthygiene und Sanierungstechnologien UHST, 6730 Neustadt-Hambach, verschickt.

- Bestimmung der Konzentration von nativen Pyrethroiden im Serum:
Permethrin, Tetramethrin, Deltamethrin, Cypermethrin und Cyfluthrin
- Bestimmung der Konzentration Pyrethroidmetaboliten im Urin:
3-PBA, cis-Br₂CA, cis-Cl₂CA, trans-Cl₂CA, cis-Me₂CA

Die methodisch bedingte Nachweisgrenze betrug sowohl für die nativen Pyrethroide als auch für die Metabolite 0,1 µg/l.

2.2.2.3 Weitere Untersuchungen

In einzelnen Fällen wurde zur Abklärung der Differentialdiagnosen eine Lumbalpunktion mit Liquoruntersuchung durchgeführt. Ferner erfolgte bei manchen Patienten eine Muskelbiopsie mit histologischer und histochemischer Aufarbeitung sowie Elektronenmikroskopie.

2.2.3 Klinische Routineuntersuchungen

Bei den Probanden wurden, sofern dies klinisch erforderlich war, Röntgenbilder des Thorax in zwei Ebenen, eine Elektrokardiographie (EKG), eine Lungenfunktionsuntersuchung und eine Oberbauchsonographie durchgeführt.

2.2.4 Bildgebende Verfahren

2.2.4.1 Cerebrale Computertomographie

Die nativen cerebralen Computertomographien (CT) der Patienten auf einem Siemens Somatom plus in 10 mm-Schichtung angefertigt. Aufgrund des Risikos unerwünschter Wirkungen wurde keine Kontrastmitteluntersuchung durchge-

führt, diese erfolgte dann in den meisten Fällen im Rahmen der cerebralen Kernspintomographie.

2.2.4.2 Cerebrale Magnetresonanztomographie (MRT)

Die cerebrale Kernspintomographie mit Applikation von Kontrastmittel (Gadolinium) erfolgte in der Praxis Dr. Kroll/ Dr. Winter/ Dr. Sparenberg, Kurfürstendamm, Berlin, mit Siemens Magnetom. Die Auswertung wurde durch Frau Dr. A. Sparenberg und die Neurologische Klinik vorgenommen.

2.2.4.3 Nuklearmedizinische Diagnostik

Die Single Photon Emission Computed Tomography mit Hexamethyl- Phenylaminoxim (HMPAO- SPECT) wurde mit dem System Picker Prism 1000 durchgeführt.

CT und SPECT wurden in der Röntgenabteilung des Krankenhauses Spandau angefertigt, die Befundauswertung und Beurteilung wurde jeweils von erfahrenen Fachärzten für Radiologie vorgenommen (Prof. Dr. W. Fiegler, J. Pappes-Voss, Dr. A. Getz).

2.2.5 Neurophysiologische Untersuchungen

2.2.5.1 Elektroencephalographie (EEG)

Die Ableitung erfolgte über 21 Kanäle nach dem international üblichen 10/20-System auf einem Medelec®- EEG- Gerät mit Papierschreiber.

2.2.5.2 Elektroneurographie (NLG)

Es erfolgte die Bestimmung der Nervenleitgeschwindigkeiten (NLG), distalen Latenzzeiten und Amplituden peripherer Nerven. Dabei wurde eine motorische Neurographie des Nervus medianus und des Nervus tibialis sowie eine sensible Neurographie in antidromer Technik des Nervus medianus und des Nervus suralis durchgeführt. Alle Messungen erfolgten unter Standardbedingungen mit dem System NYHON KOHDEN NEUROPACK II, MEB 5100 bei einer konstanten Raumtemperatur von 25°C und einer Hauttemperatur oberhalb 30°C.

Als Stimuli wurden überschwellige Rechteckimpulse von 0,2 ms Dauer mit einer Reizstärke von maximal 50 mA gesetzt. Stimulation und Ableitung erfolgten mit-

tels Oberflächenelektroden an den für die jeweiligen Nerven gebräuchlichen Ableitpunkten. Die Auswertung richtete sich nach gängigen Standardwerten, von denen bei Untersuchung von Kontrollpersonen am verwendeten Gerät keine Abweichungen vorlagen (113).

2.2.5.3 Elektromyographie (EMG)

Es wurden elektromyographische Untersuchungen mittels konzentrischer, bipolarer Nadelelektroden durchgeführt. Dabei erfolgte eine Nadelexploration des Musculus deltoideus, M. extensor carpi radialis, M. quadriceps und des M. tibialis anterior, weitere Muskeln wurden nach Erfordernis ergänzt. Es fand eine visuelle und akustische Bewertung der abgeleiteten Spontan- und Willküraktivität an mindestens zehn Stellen im untersuchten Muskel statt. Auch hier wurde das NYHON KOHDEN NEUROPACK II- System verwendet.

2.2.5.4 Evozierte Potentiale

Die visuell evozierten Potentiale (VEP) wurden am Bildschirm durch alternierende Schachbrettmuster ermittelt. Es wurde die charakteristische Latenz des P100 und des N75 sowie die Amplitude mit der Averaging- Technik ermittelt. Die Messungen der evozierten Potentiale erfolgten mit dem NYHON KOHDEN NEUROPACK II (114).

Bei der Ableitung der akustisch evozierten Potentiale (AEP) wurden, unter Veräubung des jeweils anderen Ohres mit weißem Rauschen jeweils 1024 alternierende Klickreize mit der Averaging- Technik gemittelt. Die Latenzzeiten der charakteristischen negativen Peaks I bis V und die Interpeaklatenzzeiten (IPL I- III, I- V und III- V) wurden bestimmt.

2.2.5.5 Auswertung der neurophysiologischen Untersuchungen

Für jede durchgeführte neurophysiologische Untersuchung erfolgte eine systematische Befundauswertung und Beurteilung nach den Kriterien Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie, durch erfahrene und zertifizierte Neurologen (Prof. Altenkirch, D. Hopmann, Dr. A. Carius, Dr. B. Brockmeier).

2.3 Auswertung der Befunde

Die Auswertung erfolgte mit dem Instrumentarium der klinischen Medizin und Neurotoxikologie, in Form einer retrospektiven Fallanalyse der klinischen Daten und Befunde, unter Berücksichtigung von Anamnese, Befund und Verlauf, Diagnose und Differentialdiagnosen und technischen Zusatzuntersuchungen (108,115,116).

Die Analyse der Fälle erfolgte dabei unter Berücksichtigung folgender Aspekte:

a) Expositionsdaten und Schadstoffe

Ermittlung von Art und Menge der angewandten Substanzen, Häufigkeit der Anwendung und Expositionsdauer. Schadstoffanalytik aus Staubproben, Materialien und Körperflüssigkeiten.

b) Klinisches Bild und Krankheitsentwicklung

Anamnese, Vor- und Begleiterkrankungen.

Welche Beschwerden und Symptome traten bei den Probanden und anderen Betroffenen, wie Kollegen oder Mitbewohnern, bei der Akutexposition auf? Welche aktuellen und chronischen Beschwerden werden beklagt?

Erhebung des klinischen, insbesondere des neurologischen Untersuchungsbefunds. Erfassung des neurologischen Syndroms mit den entsprechenden klinischen Zeichen (z.B.: Areflexie, Pyramidenbahnzeichen, distal-symmetrische Pallanaesthesie).

c) Technische Zusatzuntersuchungen

Befunde aus elektrophysiologischen Untersuchungen, bildgebenden Verfahren, neuropsychologischen Tests und Labordiagnostik.

d) Diagnose und Differentialdiagnosen

Benennung der Diagnosen und Differentialdiagnosen, Erfassung des neurologischen Syndroms.

Bewertung des Kausalzusammenhangs zwischen der Exposition und den vorliegenden Beschwerden oder Erkrankungen im Einzelfall.

3 Ergebnisse

3.1 Population

Es wurden 25 Personen untersucht, davon waren 11 Männer (44%) und 14 Frauen (56%). Die jüngste Person war 20 Jahre, die älteste 62 Jahre alt, der Median betrug 46 Jahre.

Die Fälle Nr. 3, 14 und 16 konnten nicht in dieser Studie ausgewertet werden.

3.2 Exposition

3.2.1 Substanzen und Expositionsmodus

Die Pyrethroidexposition hatte durch professionelle Schädlingsbekämpfungsmaßnahmen (36%), eigenhändige Anwendung von Haushaltsspray (24%), Verstreichen von Holschutzmittel (24%), eulanisierte Teppichböden in der Wohnung (12%) sowie Mottenpapier in einem Kleiderschrank (4%) stattgefunden.

In 8 Fällen kamen Typ 1- Pyrethroide (32%), in 7 Fällen Typ 2- Pyrethroide (28%) zum Einsatz. In 10 Fällen (40%) bestand außerdem eine Mischexposition gegenüber anderen Insektiziden. Achtmal handelte es sich dabei um Organophosphate (32%). In einem Fall bestand eine signifikante Exposition gegenüber Pentachlorphenol, in drei Fällen wurden auch Carbamate verwendet.

Das Spektrum der Substanzen entsprach den in Deutschland vornehmlich eingesetzten Pyrethroiden: Permethrin (13), Deltamethrin (5), Tetramethrin (2), Cyphenothrin (1), Empenthrin (1), Pyrethroidgemische (3).

3.2.2 Expositionsorte

In 17 Fällen (68%) fand die Exposition durch Anwendung von Pyrethroiden im privaten Bereich statt. Es handelte sich um Buchhändler, Chemiker, Elektrotechniker, Feuerwehrmann, Friseur, Investmentbroker, Studentin, Angestellte, Landdarbeiterin, Maschinenschlosser, Florist, Altenpflegerin, Lehrer (2), Rentner (3) und eine Erwerbslose.

Eine Exposition am Arbeitsplatz lag in 8 Fällen (32%) vor. Diese Personen waren aber nicht selbst mit der professionellen Schädlingsbekämpfung, z.B. in der

Landwirtschaft oder als Kammerjäger, beschäftigt.

In vier Fällen waren Pyrethroide durch Schädlingsbekämpfer in Büro- oder Geschäftsräumen versprüht worden. Eine Drogistin, eine Bankkauffrau, eine Verwaltungsbeamtin und die KassiererIn eines Supermarkts hatten in diesem Zusammenhang über Gesundheitsstörungen geklagt.

Ein Schneider und ein Verwaltungsassistent hatten selbst mehrmals Insektizidsprays am Arbeitsplatz eingesetzt.

Ein Bautenschutzwerker gab eine einmalige Exposition gegenüber Pyrethroiden an: er habe einmal auf einer Baustelle eine Pumpe für flüssiges Holzschutzmittel bedient.

Eine echte berufliche Exposition, mit wiederholter und eigenhändiger Anwendung von pyrethroidhaltigem Holzschutzmittel, lag bei einer selbstständigen Instrumentenbauerin vor.

3.2.3 Fehlanwendung

Eine fehlerhafte Anwendung und unsachgemäßer Umgang mit Pyrethroiden wurde in fünfzehn Fällen (60%) festgestellt.

Viermal waren Dekontamination und Aufklärung durch professionelle Schädlingsbekämpfung unzureichend. In den übrigen elf Fällen lag eine teils erhebliche Fehlanwendung von Pyrethroiden und anderen Insektiziden durch Privatpersonen vor. Dies beinhaltet beispielsweise die Anwendung unangemessener Spraymengen, Abdeckungs- und Reinigungsmaßnahmen, das Auftragen oder Verschütten von Insektiziden auf die Haut, die Nichteinhaltung von Karenzzeiten, fehlende Schutzkleidung. Darüber hinaus war einmal die Eulanisierung bei einem mit Pyrethroiden vorbehandelten Teppichboden nicht deklariert.

3.2.4 Schadstoffanalytik

3.2.4.1 Analysen aus Hausstaub und Materialien

Analysenergebnisse aus Staubproben und Wohnmaterialien lagen bei 16 Probanden vor. In 12 Fällen (75%) wurden dabei Pyrethroide nachgewiesen, bei neun Personen in einer Konzentration ≤ 10 mg/kg.

Bei drei Personen wurden, nach professionellen Schädlingsbekämpfungsmaßnahmen in Innenräumen, signifikant erhöhte Pyrethroidkonzentrationen im Haus-

staub festgestellt: Bei einem Ehepaar 162 mg Deltamethrin/kg, bei einer Probandin im Büro einer Bank 1590 mg Permethrin/kg Staub.

3.2.4.2 Biomonitoring

In keiner der untersuchten Serumproben (n=23) waren native Pyrethroide oder ihre Metabolite direkt nachweisbar.

In 5 Urinproben (n=21) war der Pyrethroidmetabolit 3- PBA detektierbar. Die Konzentration lag zwischen 1,1 µg/l und 6,7 µg/l, in vier Fällen (16%) oberhalb des Referenzwertes von 2 µg/kg.

3.2.5 Kategorien der Exposition

Durch die Analyse der Expositionsdaten konnten in zwei Kategorien der Exposition gefunden werden:

Geringe Exposition

Bei diesen zehn Fällen (40%) bestand eine niedrige Innenraumbelastung ohne Überschreitung der Referenz- oder Richtwerte. Diese Probanden hatten Pyrethroide nicht eigenhändig angewandt, es bestand keine typische Akutsymptomatik. Es lag auch keine fehlerhafte Anwendung vor.

Fall	Substanzen		Analytik	Metabolite
1	Permethrin	Teppichboden	2.2 und 4.8 mg/kg Hausstaub. Textilien negativ	n.u.
2	Permethrin	Teppichboden	2.2 und 4.8 mg/kg Hausstaub. Textilien negativ	n.u.
5	Pyrethroide	Schädlingsbekämpfung	Staubproben negativ	-
9	Empenthrin, Chlorpyrifos	Mottenpapier	Keine	-
10	Permethrin	Teppichboden	22,5 und 14 mg/kg Teppich	-
11	Permethrin	Holzschutzmittel	Pyrethroide im Blut negativ	-
25	Pyrethroide, Carbamate	Schädlingsbekämpfung	Hausstaub auf Pyrethroide negativ	n.u.
26	Pyrethroide, Carbamate Organophosphate	Schädlingsbekämpfung	Keine	-
27	Permethrin	Schädlingsbekämpfung	Teppichboden, Tapeten, Holzproben schwach positiv. Serum und Urin negativ.	-
28	Permethrin, Malathion	Schädlingsbekämpfung	Probe Holzrahmen negativ	-

Tabelle 6: Probanden mit geringer Pyrethroidexposition

Hohe Exposition

Bei diesen 15 Probanden (60%) bestand eine gesicherte, signifikante Exposition gegenüber Pyrethroiden. Die Substanzen wurden entweder eigenhändig angewandt, oder es fand eine fehlerhafte Anwendung durch andere statt. Der Nachweis von Pyrethroidmetaboliten oberhalb der Referenzwerte oder einer erhöhten Innenraumbelastung führte ebenfalls zur Einordnung in diese Gruppe. Bei einigen Untersuchten in dieser Gruppe fanden sich bei Pyrethroidexposition charakteristische Akutsymptome oder Zeichen einer akuten Intoxikation nach HE.

Fall	Substanzen	Akute Symptome	Fehlerhafte Anwendung	Analytik	Metabolite 3PBA (µg/l)
4	Permethrin	-	+	Keine	-
6	Deltamethrin Pentachlorphenol	-	+	Deltamethrin Blut und Hausstaub negativ Pentachlorphenol Serum (35,0 µg/l) Pentachlorphenol Hausstaub (138 mg/kg)	-
7	Carbamate	-	+	Keine	-
8	Deltamethrin	+	+	10.3 mg/kg Staub, 2.7 mg/kg Holzspan	-
12	Permethrin, Diazinon, Methopren	+	+	Keine	-
13	Deltamethrin	+	+	10.3 mg/kg Staub 2.7 mg/kg Holzspan	6.7
15	Cyphenothrin, Pyrethrum	-	+	Keine	3.3
17	Permethrin, Tetramethrin, Lindan, Diazinon, Propethamphos, Pyrethrum	+	+	Hausstaub: Tetramethrin (2,4 mg/kg), Lindan (2,4), Diazinon (0,59), Permethrin (0,7), Propethamphos (0,77), Pyrethrum (18,2)	3.4
18	Deltamethrin	-	+	162 mg/kg Hausstaub	3.1
19	Deltamethrin	-	+	162 mg/kg Hausstaub	1.1
20	Permethrin	+	+	Hausstaub negativ Werkstattstaub 10 mg/kg Plasma negativ	-
21	Tetramethrin, Cyphenothrin, Pyrethrum	-	+	Keine	n.u.
22	Permethrin, Chlorpyrifos	+	+	Permethrin 1590 mg/kg Staub Chlorpyrifos 29 mg/kg Staub	-
23	Permethrin	-	+	Hausstaub negativ	-
24	Empenthrin, Chlorpyrifos	-	+	Keine	-

Tabelle 7: Probanden mit hoher Pyrethroidexposition

3.3 Klinische Befunde

3.3.1 Beschwerden und Symptome

3.3.1.1 Akutsymptomatik bei Pyrethroidexposition

Eine symptomatische akute Pyrethroidexposition, bei der die ersten Symptome in direktem zeitlichen Zusammenhang innerhalb von 24 Stunden nach der Exposition, auftraten, bestand bei sechs Patienten (24%). Dabei handelte es sich in fünf Fällen um die charakteristischen Zeichen einer Pyrethroidexposition, wie Parästhesien im Gesicht und an unbedeckten Hautpartien, aber ohne systemische Symptome. Eine Patientin hatte nach einer professionellen Schädlingsbekämpfung in ihrer Wohnung über Übelkeit und Erbrechen, Heiserkeit, trockenen Husten und eine Schwäche der linken Hand geklagt, jedoch keine typischen Parästhesien geschildert. Zwei Patienten berichteten auch über Parästhesien bei Hautkontakt mit Gegenständen, z.B. Kleidung, aus der pyrethroidbelasteten Umgebung.

Das klinische Bild einer leichten akuten Pyrethroidintoxikation mit systemischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerz, wurde bei zwei Patienten festgestellt.

Fall	Akutsymptome	Parästhesien	Intoxikation	Schweregrad nach HE
8	Brennen und Kribbeln perioral, Wangen und unbedeckte Hautpartien	+	-	V
12	Augentränen, trockenes Gefühl im Rachen Flächige Kontaktdermatitis	-	-	V
17	Übelkeit und Erbrechen, Heiserkeit, trockenen Husten, Schwäche der linken Hand	-	-	V
13	Brennen und Kribbeln Gesicht und unbedeckte Hautpartien, auch bei Kontakt mit der Arbeitskleidung	+	-	V
20	Kribbeln Gesicht, Hände und Rumpfsseiten Kopfschmerz, Schwindel	+	+	1
22	Kribbeln im Gesicht, periorales Taubheitsgefühl Übelkeit und Erbrechen, Kopfschmerz, Fatigue	+	+	1

Tabelle 8: Akutsymptome bei sechs Patienten mit Pyrethroidintoxikation

Bei den übrigen 19 Probanden (76%) war keine charakteristische Akutsymptomatik nach Pyrethroidexposition oder –intoxikation festzustellen. Hier vergingen nach der Exposition Monate bis Jahre bis zum Auftreten der ersten Beschwerden.

Bei zwei Patienten (Fälle 4 und 10) stellte sich durch die eingehende Anamneseerhebung sogar heraus, dass die körperlichen Beschwerden bereits vor der Pyrethroidexposition begonnen hatten.

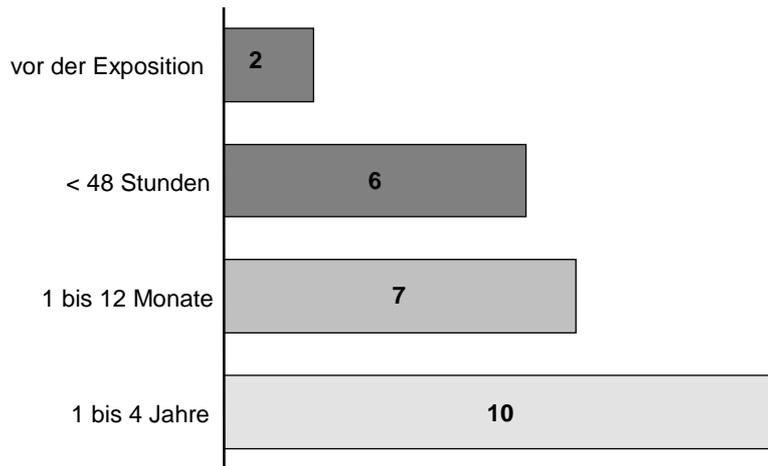


Abbildung 5: Zeitintervall zwischen ersten Beschwerden und Exposition

3.3.1.2 Anhaltende Beschwerden

Eine Probandin äußerte keinerlei anhaltende Beschwerden (Fall 12).

In zwei Fällen wurde nur eine einzelne, im Mittelpunkt stehende Störung beklagt. Hierbei handelte es sich um Muskelzuckungen (Faszikulationen, Fall 9) und eine Schwäche der linken Hand (Fall 4).

Die übrigen 22 Patienten (88%) gaben eine Vielzahl gleichzeitig bestehender körperlicher Beschwerden oder Befindlichkeitsstörungen an. Am häufigsten wurden Angst vor dem Betreten mutmaßlich kontaminierter Räume (48%), Kopfschmerz (40%), Konzentrations- und Gedächtnisstörungen (40%), Fatigue (32%), Kribbeln oder Brennen an Armen und Beinen (24%), Schwächegefühl oder Lähmungserscheinungen (24%), Zittern (24%), Überempfindlichkeit gegenüber Chemikalien (24%) sowie Taubheitsgefühle an Armen und Beinen (20%) genannt. Jeweils 16% der Probanden klagten über ein Leeregefühl im Kopf, Schlafstörungen, Kribbeln oder Brennen am Körper sowie Übelkeit. Sechs der Untersuchten (24%) beklagten eine allgemeine Überempfindlichkeit gegenüber

Chemikalien. Periorales Kribbeln wurde von zwei Probanden genannt.

Beschwerden	Häufigkeit
Angst vor dem Betreten mutmaßlich kontaminierter Räume	12
Kopfschmerz	10
Konzentrations- und Gedächtnisstörungen	10
Abgeschlagenheit/ Müdigkeit/ Fatigue	8
Kribbeln/ Brennen/Jucken Arme/ Beine	6
Schwächegefühl/ Lähmung	6
Zittern/ Tremor	6
Überempfindlichkeit gegenüber Chemikalien	6
Taubheitsgefühl Arme/ Beine	5
Leeregefühl im Kopf	4
Schlafstörungen	4
Kribbeln/ Brennen/Jucken am Körper	4
Übelkeit/ Erbrechen	4
Schwindel	3
Sehstörungen	3
Augenbrennen/ -jucken	3
Mundtrockenheit	3
Taubheitsgefühl Körper	3
Gelenkschmerzen	3
Koordinationsstörungen	2
innere Unruhe	2
Kribbeln/ Brennen/Jucken im Gesicht	2
Ungeschicklichkeit	2
Muskelschmerzen	2
Magen- Darm- Beschwerden	2
Herzrasen	2
Libidoverlust/ Erektionsstörung	2
Reizbarkeit	2
Geschmacksstörung	2
Nasenbluten	1
taube Zunge	1
Taubheitsgefühl im Gesicht	1
Muskelzucken/ Faszikulationen	1
Muskelkrämpfe	1
Bauchschmerz	1
Durchfall	1
Schleimhautreizung	1
vermehrtes Schwitzen	1
Nachtschweiß	1
hoher Blutdruck	1
Zahnfleischbluten	1
Hyperventilation	1
Geruchsstörung	1
Gewichtszunahme	1
Gewichtsverlust	1
Herzschmerzen	1
Rückenschmerzen	1
Tinnitus	1

Tabelle 9: Absolute Häufigkeit der genannten Beschwerden

Von den zehn Probanden mit geringer Pyrethroidexposition wurden als häufigste Beschwerden Konzentrations- und Gedächtnisstörungen (60%), Angst vor dem Betreten kontaminierter Räume (50%) und Kopfschmerz (50%) beklagt. Die fünfzehn Probanden mit hoher Exposition gegenüber Pyrethroiden nannten am häufigsten: Angst vor dem Betreten kontaminierter Räume (47%), Kopfschmerz (33%) und Fatigue (33,3%).

3.3.2 Neurologische und internistische Untersuchungsbefunde

Umschriebene neurologische Syndrome mit objektiven klinischen Zeichen wurden bei 9 Patienten (36%) festgestellt.

Fall Neurologisches Syndrom

- 4 Monoparese und Atrophie Handextensoren li. Arm
- 8 Latente Hemiparese links
- 9 Faszikulationen (keine Muskelatrophien, regelrechter Reflexstatus)
- 10 Schlanke Paraparese mit Analgesie und Anhidrosis der Beine
- 15 Kopfwackeltremor
- 17 Leichte sensomotorische Polyneuropathie, dissoziierter Nystagmus
- 19 Sensible Polyneuropathie
- 20 Leichte sensomotorische Polyneuropathie, Haltetremor
- 21 Schwere sensomotorische Polyneuropathie, Areflexie

Tabelle 10: Neurologische Syndrome in der klinischen Untersuchung

Bei den übrigen 16 Patienten (64%) war der neurologische Befund regelrecht und ohne Auffälligkeiten.

In der allgemeinen und internistischen Untersuchung fand sich in drei Fällen eine Adipositas, die übrigen Befunde waren regelrecht.

3.3.3 Neuropsychologische Untersuchungen

3.3.3.1 Neuropsychologische Tests

Die Auswertung der testpsychologischen Befunde (n=23) aus Hamburg- Wechsler Intelligenztest, Benton- Test und Diagnosticum für Cerebralschädigung hinsichtlich hirnorganischer Veränderungen ergab vier Kategorien:

- Unauffälliger neuropsychologischer Befund	13 Probanden	(57%)
- Leichte hirnorganische Veränderungen	6 Probanden	(25%)
- Deutliche hirnorganische Veränderungen	2 Probanden	(9%)
- Simulation	2 Probanden	(9%)

Deutliche hirnorganische Veränderungen fanden sich bei Fall 17 und bei Fall 26: Bei Fall 17 bestand seit mehr als zehn Jahren eine chronische Psychose, ferner lag ein jahrelanger Missbrauch von Barbituraten und Benzodiazepinen vor. Fall 26 hatte seit Jahren eine schizoaffektive Psychose mit manischen Phasen. Bei Fall 7 und Fall 11 ergaben sich im Benton- Test deutliche Anzeichen für Simulation.

In allen übrigen untersuchten Fällen lag klinisch und nach den neuropsychologischen Tests keine manifeste Encephalopathie vor.

Im Hamburg- Wechsler Intelligenztest für Erwachsene erreichten die 20 Untersuchten einen durchschnittlichen Intelligenzquotienten von 100 Punkten. Im Verbalteil wurden durchschnittlich 104 Punkte erreicht, im Handlungsteil 94,1 Punkte.

3.3.3.2 Psychologische Testverfahren

3.3.3.2.1 Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI- R)

Die im Freiburger Persönlichkeitsinventar für die jeweiligen Unterskalen ermittelten Werte wurden im standardisierten Auswertebogen so eingetragen, als handle es sich um eine Einzelperson. Es fanden sich keine auffälligen Werte außerhalb des schraffierten Normbereichs, entsprechend 54% der Bevölkerung. Ein Offenheitswert von drei oder weniger Punkten fand sich bei 9 von 21 Teilnehmern (43%). Es finden sich keine Auffälligkeiten hinsichtlich der Skalen 1 (Lebenszufriedenheit), 4 (Gehemmtheit), 5 (Erregbarkeit), 6 (Aggressivität) oder 7 (Beanspruchung), die Hinweise für vermehrte Depressivität oder Aggressivität und verminderte Leistungsfähigkeit geben könnten.

3.3.3.2.2 Becks Depressionsinventar (BDI)

Die Auswertung von Becks Depressionsinventar (n=19) ergab einen Durchschnittswert von 10,7 Punkten. Werte zwischen 11 und 17 Punkten als Hinweis auf milde depressive Symptome wurden bei drei Probanden erreicht (15%). Hin-

weise auf eine klinisch relevante Depression fanden sich bei vier Patienten (21%). Die übrigen 12 Probanden hatten Werte unter 11 Punkten (64%).

3.3.4 Laboruntersuchungen

Erhöhte Leukozyten fanden sich bei drei Probanden. Bei Fall 7 fanden sich 19,7 Leukozyten/nl, eine leichte Erhöhung der Muskelenzyme (CK 92 U/l, LDH 258 U/l) und der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (12/35 mm). Bei Fall 17 lagen eine Leukozytose von 17,1 /nl und eine Polyglobulie sowie eine Hypokaliämie (3,4 mg/dl) vor. Fall 11 hatte 11,3 Leukozyten/nl, gleichzeitig erheblich erhöhtes Prolactin (78,2 µg/l) und erniedrigtes Testosteron (2,4 µg/l).

Fall 28 hatte erniedrigte Leukozyten (3,9/nl) sowie ein erhöhtes Cholesterin (262 mg/dl).

Fall 2 nahm zur Substitution nach einer Schilddrüsenteilresektion 1984 L- Thyroxin, 150 µg/die, ein, das TSH war mit 0,08 mU/l erniedrigt, fT3 und fT4 normal.

Fall 15 nahm wegen einer nicht näher benannten Schilddrüsenerkrankung 100 µg L- Thyroxin/ die ein, das TSH betrug 0,1 mU/l, fT3 und fT4 normal.

Fall 22 hatte ein mit 4,45 mU/l leicht erhöhtes TSH bei normalem fT3 und fT4, Einnahme von L- Thyroxin, 150 µg/die bei Struma multinodosa.

Weitere auffällige Laborwerte fanden sich bei Fall 4 (Bilirubin 1,4 mg/dl), Fall 9 (Cholinesterase 3kU/l, Gesamtprotein 4,8 g/dl), Fall 10 (Harnsäure 8,6 mg/dl, BSG 20/50 mm), Fall 12 (ANA 1:160, Vitamin B₁ 19 µg/l) und Fall 19 (ANA 1:80, GOT 26 U/l).

3.3.5 Liquordiagnostik

In sieben Fällen wurde eine Lumbalpunktion durchgeführt. Eine Pleozytose lag in keinem Fall vor. Eine erhöhte Liquoreiweiß mit Schrankenfunktionsstörung fand sich in drei Fällen, bei Fall 21 handelte es sich dabei um die typische Befundkonstellation einer albumino- zytologischen Dissoziation mit einem Eiweißgehalt von 2434 mg/l bei einer Zellzahl von 2/µl.

3.3.6 EKG, Röntgen- Thorax, Spirometrie

Die EKG- Befunde waren in 23 Fällen normal, zweimal fanden sich verdächtige Anzeichen für das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit. Es lag in keinem Fall eine behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörung vor.

Die Röntgen- Thorax- Befunde ergaben in zwei Fällen Hinweise auf ein Lungenemphysem, bei den übrigen 21 Untersuchten fanden sich keine Auffälligkeiten. In der Lungenfunktionsdiagnostik fand sich eine obstruktive Ventilationsstörung, eine restriktive Ventilationsstörung sowie zweimal eine verminderte Vitalkapazität bei Adipositas.

3.3.7 Cerebrale bildgebende Diagnostik

3.3.7.1 Cerebrale Computertomographie

In der cerebralen Computertomographie fanden sich 9 Normalbefunde (36%).

In 15 Fällen (64%) fanden sich Zeichen einer Hirnatrophie. Fall 17 hatte eine deutliche frontale Hirnatrophie sowie als Nebenbefund Stammganglienverkalkungen (Fahr- Syndrom). In den übrigen 14 Fällen wurde eine leichte Hirnatrophie gefunden.

Fall 8 hatte Zeichen cerebralen Arteriosklerose mit verkalkter A. basilaris.

3.3.7.2 Cerebrale Kernspintomographie

In der cerebralen Kernspintomographie fand sich in fünf Fällen (20%) eine leichte Hirnatrophie.

Unspezifische, kleine Läsionen in der weißen Substanz lagen bei 9 Patienten (36%) vor.

Fall 15 hatte eine größere und multiple kleine subcorticale T2- Läsionen im Marklager, nicht periventrikulär und nicht im Balken, ohne Kontrastmittel- Enhancement.

Bei Fall 8 fanden sich rechtsseitig zwei kleine lakunäre Hirninfarkte.

Bei Fall 11 zeigte sich ein 6 x 8 mm großes Microadenom der Hypophyse.

In 11 Fällen (44 %) war die cerebrale Kernspintomographie ohne jegliche Auffälligkeiten.

3.3.7.3 SPECT

In der HMPAO- SPECT ergaben sich 23 unauffällige Befunde (n=24). Bei Fall 17 fand sich eine ungleichmäßige Nuklidbelegung, die hirnatrophischen Veränderungen zugeordnet wurden.

3.3.8 Muskelbiopsien und weitere Diagnostik

Eine Muskelbiopsie aus dem M. deltoideus links wurde bei Fall 4 und Fall 7 durchgeführt. Bei Fall 4 ergab sich eine gruppierte Atrophie, bei Fall 7 ein unauffälliger Befund.

Eine MRT des Beckens zeigte bei Fall 10 eine retroperitoneale Narbenplatte. Fall 7 hatte in der Kopf- MRT eine cervicale Lymphadenopathie.

3.3.9 Evozierte Potentiale

Die visuell evozierten Potentiale (VEP) waren bei allen 22 Untersuchten unauffällig.

Die akustisch evozierten Potentiale (AEP) waren bei 21 Patienten unauffällig, bei drei Patienten zeigte sich eine cochleäre Störung.

3.3.10 Elektroencephalographie

In 24 Fällen (96%) lag ein normales Alpha- EEG vor.

Bei Fall 12 fanden sich Zeichen einer gesteigerten cerebralen Erregbarkeit in Form suspekter sharp and slow waves in den temporalen Ableitungen.

3.3.11 Elektroneurographie und Elektromyographie

Die neurographische Befundkonstellation wurde in vier Kategorien eingeordnet:

- Normal: NLG, distal- motorische Latenzzeit (dmL) und Amplitude der motorischen Antwortpotentiale (MAP) unauffällig.
- Axonal: NLG und dmL normal, MAP erniedrigt.
- Demyelinisierend: NLG deutlich verlangsamt, dmL verlängert, MAP erniedrigt oder verbreitert.
- Neuropathisch (gemischt): NLG leicht verlangsamt, dmL normal oder leicht verlängert. MAP erniedrigt oder normal.

Neun von 24 Untersuchten (37%) hatten Auffälligkeiten in der Elektromyographie oder der Elektroneurographie. Vier Probanden hatten dabei elektrophysiologische Zeichen einer axonalen, sensomotorischen Polyneuropathie. Drei Untersuchte hatten eine neuropathische Befundkonstellation. Bei einem Probanden (Fall 19) fand sich die Konstellation einer rein sensiblen, axonalen Polyneuropathie. Bei einem Probanden (Fall 21) lag der Befund einer demyelinisierenden Polyneuropathie vor. Pathologische Spontanaktivität in Form von Fibrillationen und positiven scharfen Wellen war bei zwei Probanden, Fall 4 und Fall 10, in der Nadelmyographie zu finden. Bei Fall 4 bestanden auch Faszikulationen. Fall 9 hatte vereinzelte Faszikulationen, aber keine Fibrillationen oder positiven scharfen Wellen.

Fall	N.tibialis			N.suralis		Nadel- Elektromyographie	Fibr	Fasz	Befundmuster
	mNLG (m/s)	dmL (ms)	cMAP (mV)	sNLG (m/s)	sNAP (µV)				
1	42	4,8	7,3	46	7,5	Unauffällig			Unauffällig
2	44	4,4	2,0	44	2,8	Unauffällig			Unauffällig
4	38	4,0	0,1	50	8,0	akute und chronisch- neurogene Läsion	+	+	Neuropathisch
5	47	4,5	2,9	46	3,5	Unauffällig			Unauffällig
6	44	4,4	1,1	43	1,6	chronisch- neurogene Läsion			Axonal
7	39	4,9	0,8	43	3,6	chronisch- neurogene Läsion			Neuropathisch
8	43	3,9	1,0	49	4,2	chronisch- neurogene Läsion			Axonal
9	39	7,0	1,9	46	3,3	selten Faszikulationen, sonst unauffällig		+	Neuropathisch
10	0	0,0	0,0	0	0,0	akute und chronisch- neurogene Läsion	+		Axonal
11	49	3,4	3,0	57	7,5	Unauffällig			Unauffällig
12	46	5,2	2,1	52	10,0	Unauffällig			Unauffällig
13	42	4,7	1,2	41	1,6	geringe chronisch- neurogene Läsion			Axonal
15	42	3,4	3,6	49	3,2	Unauffällig			Unauffällig
17	50	3,8	8,0	59	1,8	Unauffällig			Unauffällig
18	49	5,5	2,7	40	3,9	Unauffällig			Unauffällig
19	50	4,6	0,8	0	0,0	Unauffällig			Axonal sensibel
20	48	5,5	5,0	40	3,5	Unauffällig			Unauffällig
21	30	9,0	0,5	0	0,0	Chronisch- neurogene Läsion			Demyelinisierend
22	49	5,3	1,2	59	9,8	Unauffällig			Unauffällig
23	43	3,8	0,8	55	7,5	Unauffällig			Unauffällig
24	55	5,5	8,8	58	17,3	Unauffällig			Unauffällig
25	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.			n.u.
26	46	5,3	0,0	52	3,8	Unauffällig			Unauffällig
27	43	4,3	8,0	n.u.	n.u.	Unauffällig			Unauffällig
28	53	6,1	5,0	n.u.	n.u.	Unauffällig			Unauffällig

Tabelle 11: Nervenleitgeschwindigkeiten und Elektromyographie

mNLG - motorische Nervenleitgeschwindigkeit; **cMAP** - Amplitude des motorischen Antwortpotentials; **dmL** - distal- motorische Latenzzeit; **sNLG** - sensible Nervenleitgeschwindigkeit; **sNAP** - Amplitude des sensiblen Nervenaktionspotentials; **Fibr** - Fibrillationen/ positive scharfe Wellen; **Fasz** - Faszikulationen; **n.u.** - nicht untersucht

3.3.11.1 Neurologisches Syndrom und neurophysiologische Befunde

Es wurde untersucht, ob die in der neurologischen Untersuchung festgestellten Syndromdiagnosen mit den Befunden der Elektroneurographie und Elektromyographie korrelieren.

Klinische Zeichen einer Neuropathie *mit neurophysiologischem Korrelat* fanden sich bei sechs Patienten (24%). Klinische Hinweise auf eine Polyneuropathie *ohne neurophysiologisches Korrelat* fanden sich bei zwei weiteren Patienten.

Elektrophysiologische Hinweise auf eine Polyneuropathie *ohne klinisches Korrelat* fanden sich bei drei Patienten (12%).

Fall	Klinisches Syndrom	EMG/NLG- Befund
4	Monoparese li. Arm	NLG: motorisch leicht verlangsamt, reduzierte cMAP, normale sNAP EMG: Pathologische Spontanaktivität und Faszikulationen, chronisch-neurogene Läsion
6	Sensible Polyneuropathie	NLG: Reduzierte Amplituden cMAP und sNAP EMG: chronisch- neurogene Läsion
7	-	NLG: Reduzierte Amplituden der cMAP, grenzwertige motorische NLG EMG: chronisch- neurogene Läsion
8	-	NLG: Reduzierte Amplituden der cMAP EMG: chronisch- neurogene Läsion
9	Faszikulationen	NLG: motorische NLG leicht verlangsamt EMG: Faszikulationen, keine pathologische Spontanaktivität
10	Schlaffe Paraparese	NLG: an den Beinen nicht messbar, an den Armen normal EMG: Pathologische Spontanaktivität, schwere neurogene Läsion
13	-	NLG: Reduzierte Amplituden cMAP und sNAP EMG: geringe chronisch- neurogene Läsion
17	Leichte Polyneuropathie	Unauffällig
19	Sensible Polyneuropathie	NLG: N. suralis nicht messbar, motorisch unauffällig EMG: unauffällig
20	Leichte Polyneuropathie Tremor	Unauffällig
21	Schwere Polyneuropathie	NLG: Demyelinisierende Neuropathie, verlängerte dmL, deutlich ver- langsamte mNLG, sNLG nicht messbar EMG: Chronisch- neurogene Läsion

Tabelle 12: Neurophysiologisches Korrelat klinischer Syndrome

3.3.12 Klinische Diagnosen und Kausalzusammenhang

Im Rahmen der Fallanalyse erfolgte die Benennung der klinischen Diagnose. Der Zusammenhang von Beschwerden und klinischen Befunden mit der Pyrethroidexposition wurde für jeden einzelnen Patienten untersucht.

Ein Kausalzusammenhang wurde in folgenden Fällen ausgeschlossen:

- geringe Pyrethroidexposition
- kein plausibler zeitlicher Zusammenhang der Befunde mit der Exposition
- konkurrierende andere Erkrankungen, die die klinischen Befunde erklären

Ein kausaler Zusammenhang mit der Pyrethroidexposition wurde in folgenden Fällen als möglich oder wahrscheinlich angesehen:

- hohe Pyrethroidexposition, Akutsymptome oder Intoxikation nach HE
- klinische Befunde nicht durch andere Erkrankungen erklärt

3.3.12.1 Kausalzusammenhang unwahrscheinlich

Fall	Diagnosen	Vor- und Begleiterkrankungen	Besonderheiten
1	MCS- Syndrom	Rezidiv. Pyelonephritiden	Anhaltend Beschwerden ein Jahr nach Auszug aus der Wohnung
2	MCS- Syndrom	Depression	Anhaltend Beschwerden ein Jahr nach Auszug aus der Wohnung
5	MCS- Syndrom		Beschwerden auch ohne gesicherte Pyrethroidexposition
9	Schwere Angstneurose benignes Faszikulieren	Tinnitus, Hörsturz V.a. tropische Fischvergiftung	Auftreten der Symptome in einer psychosomatischen Klinik
10	Radiogene Läsion des Plexus lumbosacralis	Analkarzinom und Colonkarzinom Radiatio und Polychemotherapie Abszesse im kleinen Becken	Beginn der Symptome vor der Pyrethroidexposition, 4 Wochen nach Radiatio
11	Hypophysentumor (Prolactinom)	Hyperprolaktinämie, Gynäkomastie, Mastektomie	Beginn der Beschwerden zwei Jahre nach vermuteter Exposition
25	MCS- Syndrom	Migraine	
26	Schizoaffective Psychose MCS- Syndrom		Stationäre Behandlungen bei bipolarer Psychose
27	Somatisierungsstörung MCS- Syndrom		Stationäre psychotherapeutische Behandlung
28	Psychose mit Vergiftungswahn MCS- Syndrom	Opiatabusus	Stationäre Entzugstherapie geplant

Tabelle 13: Patienten mit geringer Pyrethroidexposition

MCS: Multiple Chemical Sensitivity

Die Expositionsmenge war in diesen zehn Fällen (40%) nicht ausreichend, um einen möglichen Zusammenhang von Beschwerden und Befunden mit der Pyrethroidexposition zu begründen. In sieben weiteren Fällen bestand eine hohe Exposition gegenüber Pyrethroiden, ein Kausalzusammenhang war aber klinisch unwahrscheinlich.

Fall	Diagnosen	Vor- und Begleiterkrankungen	Besonderheiten
4	spinale Muskelatrophie	Gastritis	Beginn der Erkrankung vor der Pyrethroidexposition Krankheitsverlauf 13 Jahre
7	V.a. hämatologische Systemerkrankung Simulation	Migraine accompagnée HWS- Schleudertrauma 1985	Cervicale Lymphadenopathie, Leukozytose und BSG- Erhöhung vor der Exposition. Persistenz der Leukozytose ohne Exposition
15	Postencephalitische Fatigue Hyperthyreosis factitia	Tremor chronische Sinusitis rezidivierende apikale Parodontitis	Plötzlicher Beginn mit Verwirrheitszustand, kein zeitlicher Zusammenhang mit der Pyrethroidexposition
18	Angsterkrankung Anorexia nervosa MCS- Syndrom	Allergien gegenüber Nahrungsmitteln, Penicillin, Hausstaub, Pollen	stationäre Aufenthalte in psychiatrischen Kliniken. Persistenz der Beschwerden ohne Exposition
21	Guillain- Barré- Syndrom	Hypertonus	Plötzlicher Erkrankungsbeginn ohne zeitlichen Zusammenhang mit der Pyrethroidexposition
23	MCS- Syndrom		Beginn der Beschwerden ein Jahr nach Pyrethroidexposition
24	Gesichtsprellung nach Sturz	Autounfall mit SHT und offener Oberschenkelfraktur im 4. Lebensjahr	Taubheitsgefühl im Gesicht evtl. . traumatische Schädigung des N.maxillaris

Tabelle 14: Patienten mit hoher Pyrethroidexposition, aber unwahrscheinlichem Kausalzusammenhang

Insgesamt war bei 17 Untersuchten (68%) kein Kausalzusammenhang zur Pyrethroidexposition erkennbar. Oft wurden andere, teils schwerwiegende und aktuell behandlungsbedürftige organische, oder psychiatrische und psychosomatische Krankheitsbilder, bei deren Entstehung kein Zusammenhang mit der Pyrethroidexposition erkennbar war, diagnostiziert.

3.3.12.1.1 Konkurrierende organische Erkrankungen

Konkurrierende organische Erkrankungen, die keinen Kausalzusammenhang zur Pyrethroidexposition hatten, wurden bei 8 Patienten (32%) diagnostiziert.

- spinale Muskelatrophie
- Guillain- Barré- Syndrom
- radiogene Plexus lumbosacralis- Läsion
- benignes Faszikulieren
- Gesichtsprellung und V.a. traumatische Läsion des N. mandibularis
- Prolactinom
- postencephalitisches Fatigue- Syndrom und Hyperthyreosis factitia
- V.a. hämatologische Systemerkrankung

Tabelle 15: Konkurrierende organische Erkrankungen bei acht Patienten

Die folgenden Fallbeispiele sollen diese Gruppe näher beschreiben:

Fall 4: 52- jähriger Florist. Innerhalb von sieben Jahren, zuletzt vor fünf Jahren, zweimaliges Verstreichen von insgesamt 10 Liter eines Permethrin- haltigen Holzschutzmittels ohne Schutzmaßnahmen. Die Flüssigkeit sei ihm dabei über die Hände gelaufen. Bei der ersten Anwendung Schwindel und Übelkeit. In der klinischen Untersuchung Symptome und Zeichen einer motorischen Systemerkrankung mit asymmetrischem Befall der Handextensoren links. Keine Pyramidenbahnzeichen, keine Bulbärsymptomatik. Im EMG pathologische Spontanaktivität mit Faszikulationen, Fibrillationen und positiven scharfen Wellen. Vermehrt polyphasische Willkürpotentiale und Riesenpotentiale. In der Muskelbiopsie histologische Zeichen einer spinalen Muskelatrophie. Anamnese und Sichtung von Berichten aus vorherigen Klinikaufenthalten zeigen, dass die subjektiven und objektiven Zeichen der nur langsam fortschreitenden Erkrankung zwei Jahre vor der ersten Pyrethroidexposition begonnen hatten. **Diagnose:** spinale Muskelatrophie.

Fall 10: 52- jährige Frau. Teppichboden in der Wohnung, Permethrin 22,5 mg/kg Teppich. Keine Akutsymptome. Klinisch linksbetonte, schlaffe Paraparese mit

Plegie der Füße, Areflexie, Anhidrosis und distalen Sensibilitätsstörungen. Im EMG Zeichen einer akuten und chronisch- neurogenen Läsion, NLG nicht messbar. Im MRT des Beckens ausgedehnte retroperitoneale Narbenplatte. Vorgeschichte: Analkarzinom, Radiatio und Polychemotherapie, Narben- Colonkarzinom, multiple Abszesse im kleinen Becken. Beginn der der Erkrankung ein Jahr vor der Pyrethroidexposition, 4 Wochen nach der Radiatio. **Diagnose:** radiogene Läsion des Plexus lumbosacralis.

Fall 21: 62- jähriger Inhaber eines Textilgeschäfts. Über 10 Jahre ca. einmal im Monat Versprühen von ca. 500 ml eines Insektizids ohne Schutzmaßnahmen, Inhaltsstoffe Tetramethrin, Cyphenothrin und Pyrethrum. Keine Akutsymptome. Über wenige Tage rasch aufsteigende motorische Neuropathie, spontan wieder gebessert. Klinisch leichte, distal betonte Paresen der Extremitätenmuskulatur, generalisierte Areflexie. Strumpfförmige Sensibilitätsstörung. Liquorprotein 2434 mg/dl, albumino- zytologische Dissoziation. In der Neurographie demyelinisierende Polyneuropathie. **Diagnose:** Guillain- Barré- Syndrom.

3.3.12.1.2 Multiple Chemical Sensitivity- Syndrom (MCS)

Von vielen Untersuchten wurden Befindlichkeitsstörungen nach Pyrethroidexposition, eine Überempfindlichkeit gegenüber verschiedenen Chemikalien oder Angst, mutmaßlich mit Pyrethroiden oder anderen Industriechemikalien belastete Räume zu betreten, beklagt. Das Multiple Chemical Sensitivity- Syndrom nach CULLEN (117) wurde dann diagnostiziert, wenn sich ein Hinweis für eine expositionsassoziierte Symptomatik, eine Ausweitung der Symptome auf multiple Substanzen, Räume und Materialien sowie ein unauffälliger klinischer und neurologischer Untersuchungsbefund fand. Diese Konstellation lag bei neun Patienten (36%) vor. Folgende Fallbeispiele sollen diese Gruppe charakterisieren:

Fall 1: 61- jähriger Rentner. Teppichboden im Wohnbereich, Permethrin 30- 40 mg/kg Teppich, 2,2- 4,8 mg/kg Hausstaub. Keine Akutsymptome. Haut- und Schleimhautreizungen, Muskelzittern, Kribbeln an Händen und Füßen, ausschließlich in der Wohnung. Entfernung des Teppichs. Anschließend Ausweitung der Symptomatik auf Materialien aus der Wohnung wie Textilien und Kleidung, die nachweislich kein Permethrin enthielten. Schließlich konnte die Wohnung

nicht mehr betreten werden. Neurologischer Untersuchungsbefund sowie sämtliche Zusatzuntersuchungen unauffällig. **Diagnose:** MCS- Syndrom.

Fall 23: 32- jähriger Feuerwehrmann. Streichen von Holzplatten mit einer größeren Menge Permethrin- haltigen Holzschutzmittels in einem Dachraum. Keine Akutsymptome. Permethrin im Hausstaub: negativ. Ein Jahr später Kribbeln am ganzen Körper, Leere im Kopf, Angstgefühle und Klaustrophobie beim Betreten zunächst des Dachraumes, später der darunter liegenden Wohnung. In der Folge Ausweitung auf andere Materialien und Lebensbereiche außerhalb der Wohnung wie zum Beispiel Kaufhäuser, Möbelhäuser, Textilien in U-Bahnen, Lederkleidung, Holzbalken im Wartezimmer des Arztes, Feuerwehrschutzmaske. Längere Arbeitsunfähigkeit, Auszug aus der Wohnung. Klinisch- neurologischer Befund und Zusatzuntersuchungen unauffällig. **Diagnose:** MCS- Syndrom.

3.3.12.1.3 Psychosomatische und psychiatrische Störungen

Sechs Patienten (24%) hatten, teils überlappend bestehende, psychiatrische und psychosomatische Störungen. MCS- Symptome und gleichzeitiges Vorliegen psychischen Störungen bestand bei fünf Patienten.

- Angsterkrankung
- Somatisierungsstörung
- Schizoaffektive Psychose
- Psychose mit Vergiftungswahn
- Depression
- Anorexia nervosa
- Opiatabusus
- Benzodiazepinabusus

Tabelle 16: Psychiatrische und psychosomatische Störungen

Ein Fallbeispiel aus dieser Gruppe:

Fall 28: 32- jähriger Investment- Banker. Durch komplizierte Verhältnisse sei er, vermutlich seit 5 Jahren, in seinem Haus in Irland gegenüber Pestiziden expo-

niert worden. Auf einer USA- Reise habe er an Fieber, Durchfällen und Nausea gelitten, er sei in ein Krankenhaus gekommen. Nach der Rückkehr habe er festgestellt, dass an allen Kleidungsstücken und Betttüchern Permethrin und Malathion angebracht worden seien. Er habe herausgefunden, dass jemand nach seinem Haus und seinem Grundbesitz trachte und den Auftrag gegeben habe, die Pestizide in seinem Haus auszubringen. Er habe all diese Vorgänge erfragt und auf einem Videoband festgehalten, das Video befinde sich in einem Bank-Safe und werde die Grundlage für einen Schadensersatzprozess sein. In den USA und in Irland seien CT- Aufnahmen seines Kopfes gemacht worden, dabei sei festgestellt worden, dass sein Gehirn geschrumpft sei. Ihm sei schwindelig, er habe Ohrgeräusche und schwitze leicht, könne sich nicht konzentrieren und erschöpfe schnell. Er habe eine seltsame Hautpigmentation, die Augen würden brennen. Er leide unter schweren Kopfschmerzen, er nehme deshalb ein synthetisches Opiat (Tilidin). Er habe festgestellt, dass in Deutschland eine erhebliche Pestizid- Anwendung erfolge, überall spüre er die Beschwerden und müsse sich dann zurückziehen. Klinisch Hyperhidrosis, neurologischer und körperlicher Befund unauffällig, im cCT diskrete frontale Hirnatrophie, Labor und weitere Diagnostik unauffällig. Permethrin in einem mitgebrachten Holstück nicht nachweisbar. **Diagnosen:** Psychose mit Vergiftungswahn, MCS- Syndrom, Opiatabusus.

3.3.12.1.4 Simulation

Bei **Fall 7** lag Simulation vor. Er war auf dem Photo eines Zeitungsartikels und in einer Fernsehsendung mit einer schweren Gangstörung, die die Zuhilfenahme von zwei Gehhilfen erforderlich machte, abgebildet worden. In der neurologischen Untersuchung konnte von uns jedoch keine Gangstörung gefunden werden, der neurologische Befund war in allen Einzelheiten unauffällig, der Patient bewegte sich frei und ohne Hilfsmittel auf der Station umher. Auch in den psychologischen Testverfahren fanden sich Hinweise auf Simulation.

3.3.12.2 Kausalzusammenhang mit der Exposition möglich

Bei acht Patienten (32%) wurden auffällige klinische oder technische Befunde erhoben, die möglicherweise mit der Pyrethroidexposition zusammenhängen.

Fall	Diagnosen	Befunde	Substanzen	Metabolite (µg/l)
6	axonale Polyneuropathie Mischexposition <i>Pentachlorphenol im Serum: 35</i>	NLG: Reduzierte Amplituden, chronisch- neurogene Läsion Geschmacksstörung	Deltamethrin Pentachlorphenol	-
8	subklinische axonale Polyneuropathie Akutsymptomatik bei Pyrethroidexposition	NLG: Reduzierte Amplituden EMG: chronisch- neurogene Läsion	Deltamethrin	-
13	subklinische axonale Polyneuropathie Akutsymptomatik bei Pyrethroidexposition	NLG: Reduzierte Amplituden, geringe chronisch- neurogene Läsion	Deltamethrin	6,7
17	Klinische Hinweise auf Polyneuropathie Akutsymptomatik bei Mischexposition	chronische Psychose Benzodiazepinabusus NLG/ EMG unauffällig	Tetramethrin, Permethrin, Organophosphate, Lindan	3,4
19	sensible axonale Polyneuropathie	NLG: N. suralis nicht messbar, motorisch unauffällig. EMG unauffällig	Deltamethrin	1,1
12	Akutsymptomatik bei Mischexposition	EEG: V.a. Erregbarkeitssteigerung beschwerdefrei, klinisch unauffällig	Permethrin Organophosphate	-
20	Tremor Akutsymptomatik bei Pyrethroidexposition	NLG/ EMG unauffällig	Permethrin	-
22	Hypothyreose Akutsymptomatik bei Mischexposition	TSH 4,45 NLG/ EMG unauffällig	Permethrin Organophosphate	-

Tabelle 17: Fälle mit möglichem kausalen Zusammenhang

Viermal bestand bei diesen Untersuchten eine Exposition gegenüber Permethrin, viermal gegenüber Deltamethrin. Eine Mischexposition wiesen vier Patienten auf. Zweimal waren zusätzlich Organophosphate verwendet worden, einmal Organophosphate und Hexachlorcyclohexan (Lindan), einmal Deltamethrin und Pentachlorphenol.

In allen acht Fällen hatte eine fehlerhafte Anwendung in Innenräumen stattgefunden. Dabei handelte es sich durchweg um den Einsatz großer Mengen Pyrethroide als Flüssigkeit oder Spray ohne fachgerechte Dekontaminationsmaßnahmen. In dieser Gruppe befinden sich auch alle sechs Patienten akuten Symptomen bei Pyrethroidexposition.

3.3.12.2.1 Axonale Polyneuropathie

Hinweise auf eine leichte axonale Polyneuropathie fanden sich bei fünf Patienten. Bei Fall 6, 17 und 19 wurden auch in der neurologischen Untersuchung Hinweise auf eine Polyneuropathie gefunden. Die Fälle 8 und 13, ein Ehepaar, hatten keine wegweisenden klinischen Symptome, aber in der Neurographie reduzierte Amplituden bei normalen Nervenleitgeschwindigkeiten sowie in der Elektromyographie Hinweise auf eine chronisch- neurogene Läsion.

Bei Fall 6 wurden keine Pyrethroid- Metabolite im Urin, aber Pentachlorphenol im Serum nachgewiesen. Hier waren bei der Restauration eines Bauernhauses eigenhändig Holzschutzmittel mit Deltamethrin und Pentachlorphenol eingesetzt worden. Dieser Patient beklagte zusätzlich eine eigenartige, anhaltende Geschmacksstörung, „wie Mallebrin“, die sechs Wochen nach der Holzschutzmittelanwendung aufgetreten sei.

Bei allen dieser Untersuchten bestand eine Exposition gegenüber α - cyano- Pyrethroiden: viermal Deltamethrin, einmal Tetramethrin im Rahmen einer Mischexposition. Dreimal wurden in dieser Gruppe, trotz teils länger zurückliegender Exposition, Pyrethroid- Metabolite im Urin nachgewiesen, davon zweimal oberhalb des Referenzwerts. In keinem dieser Fälle waren schwere neuropathische Symptome oder wesentliche körperliche Einschränkungen, insbesondere Paresen oder muskuläre Atrophien, erkennbar. Zeichen einer Motoneuronenerkrankung fanden nicht.

3.3.12.2.2 cerebrale Erregbarkeitssteigerung

Bei **Fall 12** fanden sich in der Elektroencephalographie Hinweise auf eine cerebrale Erregbarkeitssteigerung in Form suspekter sharp and slow waves in den temporalen Ableitungen. Klinisch keinerlei Anfallsäquivalente. Ein Krampfanfall in der Vorgeschichte war, insbesondere in Zusammenhang mit der Exposition, nicht eruierbar. Die Patientin hatte ein halbes Jahr vor der Untersuchung ohne Schutzmaßnahmen Insektenspray (Permethrin und Organophosphate) in ihrer Wohnung versprüht und über typische Akutsymptome berichtet (vgl. Tabelle 8). Sie war aktuell völlig beschwerdefrei, klinische und technische Untersuchungen unauffällig, Pyrethroidmetabolite im Urin negativ.

3.3.12.2.3 Tremor

Bei **Fall 20** fiel in der neurologischen Untersuchung ein Tremor auf. Ein familiärer Tremor war nicht bekannt. Es handelte sich um eine 57-jährige Instrumentenbauerin, die über 20 Monate am Arbeitsplatz (Orgelrestauration) häufig ohne Schutzmaßnahmen Permethrin als Holzschutzmittel verstrichen hatte. Anwendung des Holzschutzmittels auch bei der Restauration von Instrumenten in der eigenen Wohnung. Mehrmals akute Symptome in Form von Kribbeln an Gesicht, Händen und Rumpfsseiten sowie Kopfschmerz und Schwindel. Leichte akute Pyrethroidintoxikation, Schweregrad 1 nach HE. Im Wohnraum waren 10 mg Permethrin/kg Hausstaub nachweisbar. Pyrethroidmetabolite im Urin negativ. Klinisch fanden sich ein leichter, feinschlägiger, generalisierter Tremor sowie Hinweise auf eine distal-symmetrische Polyneuropathie mit Kribbelparästhesien und Sensibilitätsstörungen, Hyporeflexie der unteren Extremitäten. Alle technischen Zusatzuntersuchungen waren unauffällig, auch die Elektromyographie und Elektroneurographie.

3.3.12.2.4 Hypothyreose

Bei **Fall 22**, einer 46-jährigen Bankkauffrau, war über 18 Monate wegen Befall der benachbarten Kantine mit Kakerlaken, etwa neunmal ein Insektizidgemisches aus Permethrin und Chlorpyrifos durch professionelle Schädlingsbekämpfer an ihrem Arbeitsplatz eingesetzt worden. Nach dem letzten Sprüheinsatz beim Betreten der Räume akute Symptome in Form von fazialen Sensationen, pelzigem Gefühl der Zunge, perioralen Taubheitsgefühlen, Kribbeln im Gesicht; später Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Müdigkeit. Leichte akute Pyrethroidintoxikation nach HE. Erkrankungen aller fünf Arbeitskollegen mit ähnlicher Symptomatik. Nachweis von 1590 mg Permethrin/kg Staub, anschließend professionelle Dekontamination der Büroräume. Anfangs Kribbelparästhesien beim Berühren von Gegenständen, die sich zuvor in den Räumen befunden hatten. Die Patientin erholte sich weitgehend, keine anhaltenden Symptome. Im Labor TSH 4,45 mU/l, Einnahme von 150 µg L-Thyroxin, Adipositas. In der Sonographie normal große Schilddrüse mit Hinweisen auf regressive Veränderungen. Schilddrüsen-Autoantikörper nicht untersucht. Pyrethroid-Metabolite negativ. Der neurologische Befund und die technischen Zusatzuntersuchungen, insbesondere EEG, Elektromyographie und Elektroneurographie, waren regelrecht.

4 Diskussion

Synthetische Pyrethroide sind auch beim Menschen wirksame und potentiell gefährliche Insektizide, die seit mehr als drei Jahrzehnten auch in Deutschland in großen Mengen verwendet werden. Die Wirkung der Pyrethroide beruht auf spezifischen neurotoxischen Mechanismen, die in den meisten Einzelheiten bekannt sind. Sie bewirken eine Verlängerung des physiologischen Natriumeinstroms an erregten Nervenmembranen, vorwiegend an sensiblen Rezeptororganen, aber auch an sensiblen und motorischen Nervenfasern sowie Skelettmuskelfasern. Die Pyrethroide wirken somit exzitatorisch (30). Entsprechend kommt es bei Exposition und Vergiftungen durch die Erregung freier sensibler Nervenenden zu charakteristischen klinischen Zeichen mit Kribbelparaesthesien unbedeckter Hautpartien, insbesondere im Gesicht. Bei Intoxikationen mit hohen Pyrethroiddosen können Muskelfazikulationen sowie cerebrale Erregbarkeitssteigerungen mit Koma und Konvulsionen, bis hin zu mehrtägigen Status epilepticus, hinzutreten. Das klinische Bild der akuten Pyrethroid- Intoxikation beim Menschen wurde von HE aus Untersuchungen mehrerer hundert Vergiftungsfälle genau beschrieben. Aus diesen umfangreichen Untersuchungen an chinesischen Arbeitern und Privatpersonen mit akuter, oft schwerer Pyrethroid- Intoxikation, sind keine irreversiblen oder progredienten Krankheitsbilder bekannt (90).

Die synthetischen Pyrethroide wurden ausführlich tierexperimentell untersucht. Bei Intoxikation mit hohen Dosen finden sich bei den betroffenen Tieren bestimmte klinische Zeichen: Die Typ 1- Pyrethroide, beispielsweise Permethrin, führen zu einem Tremor- Syndrom; die Typ 2- oder α - cyano- Pyrethroide wie Deltamehtrin, bewirken ein Choreoathetose- Salivations- Syndrom. In einer Fallserie schwerer Vergiftungen mit einer Mischung aus α - cyano- Pyrethroiden und Organophosphaten in Nepal wurde erstmals auch bei sechs Menschen eine choreoathetische Bewegungsstörung im Rahmen der Pyrethroidintoxikation beobachtet (93). Aus den tierexperimentellen Daten sind viele weitere Wirkungen der Pyrethroide an Rezeptoren des Nervensystems und der Muskulatur bekannt. Auch wurden bei Versuchstieren Hinweise auf eine Beeinflussung der Hirnreifung in der Pränatalperiode durch hohe Pyrethroiddosen gefunden (63). Es ist bisher aber nicht gelungen, im Tierexperiment eine neurodegenerative Erkrankung durch Pyrethroide hervorzurufen.

Wegen der sehr raschen Entgiftung und Ausscheidung der Pyrethroide beim Menschen gelten sie als wenig gefährlich. Diese Eigenschaften machen auch chronische neurotoxische Effekte durch Pyrethroide wenig wahrscheinlich. Aus einzelnen Fallberichten ergeben sich aber Anhaltspunkte, dass beim Menschen schwere, möglicherweise sogar irreversible neurologische Erkrankungen durch Pyrethroide verursacht werden könnten (6,101,103,104,105). Von einem Autor wurde ein schwerwiegendes, chronisches, neurologisches Krankheitsbild als Folge einer chronischen Intoxikation mit Pyrethroiden beschrieben (5). In den Medien wurde zeitweilig über Massenvergiftungen durch Pyrethroide in Deutschland berichtet (4).

In der vorliegenden Arbeit wurden fünfundzwanzig Personen untersucht, bei denen neurotoxische Erkrankungen durch Pyrethroide vermutet worden waren. Es sollte geklärt werden, welche akuten, chronischen oder progredienten neurotoxischen Erkrankungen oder Gesundheitsstörungen durch Pyrethroide hervorgerufen werden können. Hierzu wurden die Patienten einem ausführlichen Untersuchungsprogramm unterzogen. Dies beinhaltete eine genaue Einzelfallanalyse, mit Daten zur Exposition gegenüber Pyrethroiden und anderen Insektiziden, sorgfältiger klinisch- neurologischer Untersuchung, neuropsychologischer Testbatterie, umfangreichen Laboruntersuchungen mit Bestimmung von Pyrethroiden und ihrer Metabolite, cerebrale bildgebende Verfahren (Computertomographie, Kernspintomographie, SPECT) sowie neurophysiologische Untersuchungsmethoden (Elektroencephalographie, evozierte Potentiale, Nervenleitgeschwindigkeiten und Elektromyographie). Jeder einzelne Fall wurde klinisch eingeordnet, dabei erfolgte eine Diagnosestellung und Beurteilung des Kausalzusammenhangs zwischen klinischem Krankheitsbild, technischen Untersuchungsbefunden und Pyrethroidexposition.

Die Analyse der Expositionsdaten zeigte, dass 15 Personen ausschließlich gegenüber Typ 1- oder Typ 2- Pyrethroiden, am häufigsten Permethrin und Deltamethrin, exponiert waren. In den übrigen 10 Fällen bestand auch eine Exposition gegenüber anderen Insektiziden, überwiegend aus der Gruppe der Organophosphate. Die Exposition erfolgte überwiegend im privaten Bereich und in Innenräumen, eine echte Berufsexposition mit eigenhändiger Anwendung von Pyrethroiden bestand in einem Fall. Bei zehn Untersuchten (40%) stellte sich unter Berücksichtigung der eigenen Angaben und der Schadstoffanalytik heraus,

dass nur eine geringe Pyrethroidexposition in Form einer Innenraumbelastung, ohne Überschreitung von Referenz- oder Richtwerten und ohne eigenhändige Anwendung bestand. Diese reichte nicht aus, um einen Zusammenhang zu den aktuell beklagten Gesundheits- oder Befindlichkeitsstörungen herzustellen. Bei den übrigen fünfzehn Personen (60%) bestand eine hohe Exposition gegenüber Pyrethroiden, die durchweg mit einer fehlerhaften Anwendung, beispielsweise durch Überdosierung, unzureichende Dekontaminationsmaßnahmen, fehlende Schutzkleidung oder Verschütten von Insektiziden auf die Haut, verbunden war. Es wurden teils erhebliche Grenzwertüberschreitungen in Staubproben gefunden, in einem Fall um mehr als das 300-fache. In sechs Fällen (24%) ergab sich aufgrund charakteristischer Symptome der Verdacht auf eine stattgehabte Pyrethroidintoxikation, bei zwei dieser Patienten wurde eine leichte akute Pyrethroidintoxikation (Grad 1 nach HE) festgestellt. Bei 17 Patienten (68%) betrug das Zeitintervall zwischen Exposition und Initialsymptomatik mehrere Wochen bis Monate. In zwei Fällen traten die ersten Symptome vor der Exposition auf.

Bei 17 Patienten (68%) bestanden keine kausal und unmittelbar durch Pyrethroide hervorgerufenen Beschwerden oder Gesundheitsstörungen. Dabei fanden sich in acht Fällen (32%) teils dringend behandlungsbedürftige Erkrankungen ohne Zusammenhang mit einer Pyrethroidexposition: spinale Muskelatrophie, Guillain-Barré-Syndrom, radiogene Plexus lumbosacralis-Läsion, benigne Faszikulationen, Gesichtsprellung, Prolactinom, postencephalitisches Fatigue-Syndrom und iatrogene Hyperthyreose, v.a. hämatologische Systemerkrankung. Psychiatrische und psychosomatische Störungen lagen in sechs Fällen (24%) vor. In der neuropsychologischen Testbatterie zeigten sich bei sechs Personen (25%) Hinweise auf leichte hirnorganische Veränderungen sowie bei zwei Patienten deutliche hirnorganische Veränderungen, die auf zuvor bestehende Psychosen zu beziehen waren. Es war kein kausaler Zusammenhang von psychischen Störungen mit der Pyrethroidexposition erkennbar.

Von vielen Untersuchten wurden körperliche Beschwerden beklagt, deren kumulative Erfassung ohne zusätzliche klinische Untersuchungsbefunde zur Diagnosestellung aber nur wenig beitrug. Bemerkenswert war, dass mehr als die Hälfte der Untersuchten Angst vor dem Betreten mutmaßlich kontaminierter Räume oder eine allgemeine Überempfindlichkeit gegenüber Chemikalien beklagte. Ferner wurden häufig Kopfschmerz, Fatigue, Konzentrations- und Gedächtnisstö-

rungen beklagt. Neun Patienten (36%) hatten ein Multiple Chemical Sensitivity-Syndrom (MCS) nach den Kriterien von CULLEN (117). Dabei kommt es, nach einer Exposition gegenüber Chemikalien, einer Art chemischem Initialtrauma, zu multiplen Beschwerden und Befindlichkeitsstörungen bei Exposition gegenüber einer Vielzahl an Chemikalien in Dosen, die bei der Allgemeinbevölkerung keine Symptome hervorrufen. Objektive klinische Zeichen oder spezifische Labormarker existieren nicht, alle Organbefunde sind bei diesen Patienten normal. MCS-Fälle wurden vielfach in den Medien als typische Opfer neurotoxischer Chemikalien dargestellt, das MCS-Syndrom ist aber keine neurotoxische Erkrankung (118). Es gibt verschiedene Hypothesen zur Ätiologie des MCS-Syndroms: eine psychophysiologische Reaktion auf Umweltchemikalien; eine zugrunde liegende Überempfindlichkeit, die durch psychosozialen Stress hervorgerufen wird; Fehldiagnosen somatischer oder psychiatrischer Erkrankungen; ein Glaubenssystem, das von einigen Ärzten, bestimmten Medien oder anderen Institutionen in der Gesellschaft installiert wurde (119). Bei fünf unserer neun Fälle mit MCS-Syndrom wurden gleichzeitig psychiatrische oder psychosomatische Störungen festgestellt. Wenn ein chemisches Trauma den Auslöser für eine MCS-Problematik darstellt, wären hierfür Pyrethroide durch die spezifischen sensiblen Missempfindungen bei Akutexposition möglicherweise besonders prädestiniert. In einer aktuellen Untersuchung an 45 professionellen Schädlingsbekämpfern, von denen auch 38% psychiatrische Störungen hatten, konnten aber keine MCS-Symptome gefunden werden (120).

Von MÜLLER- MOHNSSEN wurde berichtet, infolge chronischer Pyrethroidvergiftungen komme es zu charakteristischen Symptomen, u.a. Kopfschmerzen, Anosmie, Gesichtsfeldausfälle, Sensibilitätsstörungen, Gedächtnisverfall, Magen- und Darmstörungen, Lähmungen, Koordinationsstörungen, „Parkinsonismus“ und Immundefekte. Alle genannten Störungen seien therapieresistent und führten zu Invalidität (5,97). Mit einer Methode zur Früherkennung neurotoxischer Erkrankungen sollte das Spektrum der Beschwerden mittels Selbstauskunftsbögen erfasst werden. Diese Beschwerdeprofile wurden dann in einer Computergrafik visuell dargestellt. Die Patienten wurden nicht klinisch untersucht, Angaben zur Exposition fehlen (98,99,100). Die beschriebene fortschreitende neurologische Erkrankung konnten wir anhand unserer klinischen Befunde betroffener Personen an keiner Stelle nachvollziehen. Unsere Untersu-

chung zeigt, dass bei sorgfältiger klinischer Untersuchung vermeintlich durch Pyrethroide hervorgerufene Krankheitsbilder anderen Ursachen zugeordnet werden konnten und oftmals keine ausreichende Exposition vorlag. Es bestätigt sich, dass die Klärung neurotoxischer Erkrankungen nicht durch Fragebögen, sondern allenfalls durch klinische Differentialdiagnostik möglich ist.

Bei acht Patienten (32%), hierunter waren alle sechs Fälle mit akuter Pyrethroid-Intoxikation, zeigten sich aber auffällige Befunde, die möglicherweise mit der Pyrethroidexposition zusammenhingen. Die Hälfte dieser Patienten hatte eine Mischexposition. Bei allen waren große Mengen Pyrethroide fehlerhaft eingesetzt worden. Im Einzelnen fanden sich bei fünf Patienten klinische oder neurophysiologische Hinweise auf eine leichte Polyneuropathie. Keiner dieser Patienten hatte jedoch klinisch oder im Alltag bedeutsame Funktionseinschränkungen oder Beschwerden. Eine Patientin mit einer Mischexposition gegenüber Permethrin und Organophosphaten hatte in der Elektroencephalographie Hinweise auf eine cerebrale Erregbarkeitssteigerung, ohne klinisches Korrelat und ohne Beschwerden. Bei einer Patientin mit erheblicher, mehrmonatiger beruflicher Permethrin-Exposition und leichter akuter Pyrethroid-Intoxikation nach HE, wurde ein feinschlägiger Tremor gefunden. Ein familiärer Tremor war hier nicht bekannt. Schließlich bestand bei einer Patientin mit hoher Exposition gegenüber Permethrin und Organophosphaten und leichter akuter Pyrethroid-Intoxikation eine medikamentös behandlungspflichtige Hypothyreose, die erstmals nach der Pyrethroidexposition diagnostiziert worden war.

Diese Ergebnisse geben Anlass, einzelne Aspekte genauer zu betrachten:

Pyrethroide und Hypothyreose:

Tierexperimentell können hohe Pyrethroiddosen bei Ratten eine Unterfunktion der Schilddrüse mit konsekutivem Anstieg des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) hervorrufen (56). Bei einer von uns untersuchten 46-jährigen Patientin fand sich eine Hypothyreose. Sie hatte eine leichte akute Pyrethroid-Intoxikation, am Arbeitsplatz in einer Bank war eine Staubkonzentration von 1560 mg Permethrin/kg nachgewiesen worden, die höchste nachgewiesene Pyrethroidbelastung aller Fälle. Aktuell aus wurde eine Hypothyreose bei einer 44-jährigen Japanerin beschrieben, die auf die Pyrethroidexposition zurückzuführen sei (6). Allerdings wurden weder von uns, noch von den Autoren dieser Kasuistik

die Schilddrüsen- Autoantikörper bestimmt. Im klinischen Alltag findet aber sich bei einer Frau in der fünften Lebensdekade als Ursache einer Hypothyreose oft eine Hashimoto- Thyreoditis. Das Auftreten von Schilddrüsenstörungen durch Pyrethroide sollte gezielt in kontrollierten Studien untersucht werden.

Pyrethroide und cerebrale Erregbarkeitssteigerung:

Das Auftreten von cerebralen Erregbarkeitssteigerungen im EEG und Krampfanfällen durch Pyrethroide ist aufgrund ihrer exzitatorischen neurotoxischen Eigenschaften gut erklärbar und auch von schweren Pyrethroid- Vergiftungen beim Menschen bekannt. In einem Fall unserer Untersuchung fanden sich im EEG ebenfalls Hinweise auf eine Erregbarkeitssteigerung. Bei der Patientin lag die Exposition schon mehrere Wochen zurück, die Pyrethroid- Metabolite waren negativ. Es lag eine Mischexposition gegenüber Pyrethroiden und Organophosphaten vor. Klinisch bestand zum Zeitpunkt der EEG- Ableitung keine Intoxikation, auch ergaben sich keine Hinweise für stattgehabte Anfälle oder ein vorher bestehendes Anfallsleiden. Im Alltag der Neurologie fallen vereinzelt solche EEG- Befunde, ohne klinisches Korrelat und ohne Krankheitswert auf. Über ein gehäuftes Auftreten von Krampfanfällen oder EEG- Auffälligkeiten durch Pyrethroidexposition ohne Intoxikation existieren bisher keine Mitteilungen.

Pyrethroide und Polyneuropathie:

Wir identifizierten fünf Fälle mit Hinweisen auf eine Polyneuropathie, bei denen ein Zusammenhang mit der Pyrethroidexposition nicht auszuschließen war. Bemerkenswert ist, dass in allen Fällen eine Exposition gegenüber Typ- 2- Pyrethroiden (Deltamethrin, Tetramethrin) bestand. Pyrethroid- Metabolite im Urin fanden sich bei drei dieser Fälle, obwohl die Exposition durchweg länger, bis zu 8 Jahre, zurücklag. Bei nur zwei weiteren von den übrigen 18 Untersuchten wurden, bei ansonsten unauffälligen technischen und klinischen Befunden, Pyrethroid- Metabolite nachgewiesen. Möglicherweise war für diesen Befund eine Aufnahme von Pyrethroiden über Rückstände an Nahrungsmitteln verantwortlich. Eine Verursachung von Polyneuropathien durch Pyrethroide ist nach den vorliegenden Untersuchungen aus dem industriellen Bereich und Tierversuchen fraglich, aber nicht ganz auszuschließen (37,106,107). Die typischen Parästhesien bei Polyneuropathien treten in genau umgekehrter Reihenfolge und in hand-

schuh- und sockenförmigem Verteilungsmuster, beginnend an den Zehen, auf. Für eine durch Pyrethroide verursachte schwerwiegende, behindernde Polyneuropathie, mit Paresen und muskulären Atrophien, besteht aber nach allen vorliegenden Daten und unserer Untersuchung kein Anhalt.

Pyrethroide und extrapyramidale Syndrome:

Es wird ein Zusammenhang zwischen Pyrethroidexposition und der Parkinsonerkrankung diskutiert, da Pyrethroide im Tierexperiment zu Veränderungen an dopaminergen Nervenzellen führen. Die zunächst als Designerdroge entwickelte, hochselektive neurotoxische Substanz 1-Methyl- 4- Phenyl- 1,2,3,6- Tetrahydropyridin (MPTP) ruft beim Menschen dosisabhängig das klinische Bild eines Morbus Parkinson hervor. Die Symptome bessern sich durch L- Dopa, ebenso wie beim nicht neurotoxisch verursachten, degenerativen Krankheitsbild. Die klinischen Symptome der Parkinsonkrankheit werden erst manifest, wenn die Zahl der pigmentierten Zellen in der Substantia nigra eine kritische Schwelle unterschreitet. Eine Schädigung dieser Zellen zu einem früheren Zeitpunkt im Leben könnte diesen Prozess beschleunigen und so viele Jahre später, ohne dass noch eine Exposition gegenüber einer neurotoxischen Substanz besteht, zu einer Parkinsonkrankheit führen (121,122). Menschen in ländlicher Umgebung mit stärkerer Insektizidbelastung erkranken statistisch häufiger und früher an Parkinsonsyndromen (95, 96). Die Beeinflussung des dopaminergen Systems bei Versuchstieren durch relativ niedrig dosierte Pyrethroide führt zu Überlegungen, ob aus einer Pyrethroidbelastung eine erhöhte Empfindlichkeit der Neurone auf andere neurotoxische Substanzen entstehen könnte (123). In den Versuchen kam es dabei, entgegen dem Entstehungsmechanismus der Parkinsonsyndrome, zu einer *erhöhten* Dopaminaufnahme striataler Nervenzellen (69).

Wir konnten in unserer Untersuchung keine sicheren Hinweise für anhaltende extrapyramidale Bewegungsstörungen durch Pyrethroide finden. Es fand sich aber ein Tremor bei einer Person mit längerfristiger, hoher Exposition und intermittierender akuter Pyrethroidintoxikation. Es war Permethrin verwendet worden, das auch im Tierversuch einen Tremor verursachen kann. Klinisch zeigte sich hier kein Ruhetremor wie bei Parkinsonsyndromen, sondern ein feiner Haltetremor, wie er beispielsweise bei der Hyperthyreose oder als Medikamentennebenwirkung auftreten kann. Die Verursachung eines Tremors beim Menschen

durch Typ 1- Pyrethroide ist bisher, insbesondere aus der Arbeitsmedizin, nicht bekannt. Ein leichter, nicht behindernder Tremor infolge längerfristiger Pyrethroidexposition könnte im Rahmen routinemäßiger arbeitsmedizinischer Untersuchungen aber übersehen worden sein. Zur Klärung könnten Langzeituntersuchungen bei beruflich Exponierten, beispielsweise mittels Tremoranalyse und Untersuchung der Pyrethroid- Metabolite, beitragen.

Pyrethroide und Motorneuron- Erkrankungen:

In Berichten von STEVENTON ET AL. über eine möglicherweise durch Pyrethroide verursachte irreversible Motorneuronenerkrankung bei einem Mann wurde vermutet, bei manchen Individuen könnte ein Defekt der Sulfatkonjugation vorliegen. Dadurch könnte die Elimination der Metabolite behindert worden sein, ein eigenständiger neurotoxischer Effekt durch die Metabolite hätte dann die Motorneuronenerkrankung verursacht (124,125,105). Es konnte auch eine Korrelation der Symptome bei Arbeitern mit langsamem Pyrethroid- Metabolismus gezeigt werden (126,127,128). Neunzehn Jahre später wurde ein weiterer Fall einer, diesmal aber reversiblen, Motorneuron- Erkrankung durch Pyrethroide in Japan publiziert. Auch hier wurde eine zugrunde liegende Störung der Pyrethroid- Metabolisierung angenommen (6). In unserer Untersuchung wurde zwar bei einem Patienten eine Motorneuronenerkrankung diagnostiziert. Diese schritt jedoch seit mehr als dreizehn Jahren langsam fort, ohne Pyramidenbahnzeichen oder Bulbärsymptomatik. Die Pyrethroidexposition lag lange zurück, die Zeichen der spinalen Muskelatrophie hatten bereits vor der Pyrethroidexposition begonnen und zu einer stationären neurologischen Abklärung geführt.

Angesichts der weitläufigen Anwendung von Pyrethroide im gewerblichen Bereich, ist es wenig wahrscheinlich, dass ein gehäuftes Auftreten von Motorneuron- Erkrankungen bei den exponierten Personen unbemerkt geblieben wäre. Bisher liegen auch keine Anhaltspunkte vor, dass tatsächlich Individuen existieren, die einen von der Allgemeinbevölkerung so stark abweichenden Pyrethroid- Metabolismus aufweisen, dass es hierdurch zu einer chronischen Pyrethroid- Intoxikation kommen könnte. Dies könnte beispielsweise durch genaue Untersuchungen zum individuellen Pyrethroid- Metabolismus bei Personen mit Pyrethroidexposition und Motorneuronenerkrankung gelingen. Dabei müssten, entsprechend der Hypothese von STEVENTON, vor der Ausscheidung, d.h. in Serum-

proben, erhöhte Konzentrationen nativer Pyrethroide und ihrer Metabolite gefunden werden. Insbesondere die durch eine defekte Sulfatkonjugation dann anfallende 3-Phenoxybenzoesäure (3-PBA) müsste bei diesen Personen über einen längeren Zeitraum und in erhöhter Konzentration im Serum sowie im Urin in geringerer Konzentration als bei Normalpersonen nachweisbar sein. Angesichts von weltweit nur zwei Fällen einer Motoneuronerkrankung nach Pyrethroidexposition in mehr als dreißig Jahren dürfte die Identifikation solcher Individuen schwierig sein. Es sollte aber bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose oder spinaler Muskelatrophie gezielt nach einer Exposition gegenüber Pyrethroiden gefahndet werden.

Pyrethroide in der Pränatalphase:

Bei der Bekämpfung der Malaria, die sich weiterhin weltweit ausbreitet, hat die Behandlung von Moskitonetzen und Textilien mit Pyrethroiden eine große Bedeutung. Moskitonetze, die mit Pyrethroiden getränkt wurden, sind zur Prophylaxe einer Malaria-Infektion bei Kindern wirksamer und effektiver als eine medikamentöse Prophylaxe (13,129). Hierzu werden in Endemiegebieten die Moskitonetze, meist eigenhändig von den Dorfbewohnern, in eine Permethrin-Lösung getaucht. Ferner werden in betroffenen Gebieten häufig die Häuser von Sprayer-Kolonnen mit Pyrethroiden ausgesprüht. Dabei kommt es zu einer signifikanten, teils chronischen Pyrethroidexposition. Ob bei den betroffenen Menschen neurotoxische Folgeerkrankungen, insbesondere Schäden während der pränatalen Entwicklung des Gehirns auftreten können, wie sie im Tierversuch gezeigt wurden (61,64,67), ist wenig untersucht. Die Mortalität älterer Kinder nach mehrjähriger Benutzung Pyrethroid-behandelter Moskitonetze ist nicht erhöht (130).

Über den Rückgriff auf das ebenfalls neurotoxische Insektizid DDT (Bis(4-chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethan) als Alternative zu Pyrethroiden sind heftige Kontroversen entbrannt (131,132,133,134,135).

Mischexposition gegenüber Pyrethroiden und anderen Insektiziden:

Die Hälfte unserer Fälle mit möglichem Kausalzusammenhang klinischer Befunde zur Pyrethroidexposition wies auch eine Exposition gegenüber weiteren, ebenfalls neurotoxischen Insektiziden auf. Möglicherweise lagen also den Auffälligkeiten additive Effekte zugrunde. Eine hochgradige Potenzierung neurotoxi-

scher Effekte durch die Kombination zweier Lösemittel besteht bei gleichzeitiger Exposition gegenüber n- Hexan und Methylethylketon (MEK). Der Effekt zeigte sich zunächst mit einem charakteristischen klinischen Syndrom bei Schnüfflern, konnte tierexperimentell nachvollzogen werden und zeigte typische histopathologische Befunde (136,137). Bei etwa 30000 Veteranen des Ersten Golfkriegs kam es zu multiplen Befindlichkeitsstörungen, die als „gulf war syndrome“ bezeichnet wurden. Von ABOU- DONIA ET AL wurden hierzu Versuche an Legehennen durchgeführt. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Pyrethroiden, Organophosphaten und Pyridostigmin, analog zu einer kombinierten Prophylaxe, wurden bei den Hühnern klinisch und histopathologisch Kombinationseffekte gezeigt (52). Eine erhöhte Suszeptibilität für Pyrethroide nach vorheriger DDT- Exposition ist bei Labortieren gezeigt worden (64). Auch bei den aktuellen schweren Intoxikationsfällen mit Choreoathetose lag eine Mischexposition gegenüber Pyrethroiden und Organophosphaten vor. Die neurotoxischen Effekte von Pyrethroiden, insbesondere in Kombination mit Organophosphaten und Pentachlorphenol, sollten weiter untersucht werden.

Chronische Pyrethroidintoxikation:

Ein klinisches Syndrom bei chronischer Pyrethroidintoxikation konnte von uns, weder durch die eigenen Untersuchungen noch nach den Literaturrecherchen, gefunden werden. Es fanden sich aber auch bei einzelnen von uns untersuchten Personen in Zusammenhang mit der Pyrethroidexposition leichte neurologische Auffälligkeiten. Ein irreversibles oder fortschreitendes, durch synthetische Pyrethroide verursachtes neurologisches Krankheitsbild lag bei keiner der 25 untersuchten Personen vor. Angesichts der raschen Metabolisierung und vollständigen Entgiftung, ohne relevante Speicherung aufgenommener Pyrethroide im Organismus, wäre eine verzögerte Entgiftung bei bestimmten Individuen zu fordern, um das Auftreten dauerhafter Erkrankungen nach Pyrethroidexposition zu erklären. Ein solcher Nachweis wurde bisher nicht erbracht. Angesichts der oft erheblichen Fehlanwendung von Insektiziden durch Privatpersonen, die bei in unserer Untersuchung deutlich wurde, sollten unsere Ergebnisse aber zum Anlass genommen werden, synthetische Pyrethroide durch Privatpersonen in Innenräumen nicht ohne Schutzmaßnahmen und angemessene Maßnahmen zur Dekontamination einzusetzen.

5 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Pyrethroide sind neurotoxische Insektizide, die auch beim Menschen Vergiftungen verursachen können. Die exzitatorische Wirkung der Pyrethroide beruht vorwiegend auf einer Verlängerung des Natriumeinstroms an erregten Nervenmembranen. Bei der akuten Pyrethroid- Intoxikation kommt es dosisabhängig als Folge der Übererregbarkeit zu sehr charakteristischen klinischen Symptomen am peripheren und zentralen Nervensystem. Da Pyrethroide vom menschlichen Organismus sehr rasch entgiftet werden und nicht im Körper kumulieren, sind irreversible Erkrankungen durch Pyrethroide beim Menschen nicht bekannt. Aus einzelnen Fallberichten ergeben sich aber Anhaltspunkte, dass schwere neurologische Erkrankungen durch Pyrethroide verursacht werden könnten (6,101,103,104,105).

In der vorliegenden Arbeit wurden 25 Personen untersucht, bei denen neurotoxische Erkrankungen durch Pyrethroide vermutet worden waren. Die Patienten wurden mittels Analyse der Expositionsdaten, klinisch- neurologischen und Laboruntersuchungen, neuropsychologischen Tests, bildgebenden Verfahren (CT, MRT, SPECT) und neurophysiologischen Methoden (EEG, EMG, NLG, EP) untersucht. Es erfolgte eine Diagnosestellung und Beurteilung des kausalen Zusammenhangs zur Pyrethroidexposition. Nur in sechs Fällen traten die ersten Symptome innerhalb von 24 Stunden nach der Pyrethroidexposition auf. Bei 17 Patienten betrug das Zeitintervall zwischen Exposition und Initialsymptomatik mehrere Wochen, teilweise sogar Monate. In zwei Fällen traten die ersten Symptome vor der Exposition auf. Bei 15 Untersuchten bestand eine hohe Exposition mit Fehlanwendung von Pyrethroiden, in sechs dieser Fälle wurde eine leichte Pyrethroidintoxikation festgestellt. 17 Patienten hatten keine durch Pyrethroide verursachten Gesundheitsstörungen. Dabei bestanden in acht Fällen teils dringend behandlungsbedürftige Erkrankungen. Bei neun Patienten fand sich ein Multiple Chemical Sensitivity- Syndrom mit unauffälligen klinischen Befunden.

Bei acht Patienten zeigten sich auffällige Befunde, die möglicherweise mit der Pyrethroidexposition zusammenhingen: Bei fünf Patienten fanden sich Hinweise auf eine leichte Polyneuropathie, eine Patientin hatte in der Elektroencephalographie Hinweise auf eine cerebrale Erregbarkeitssteigerung ohne klinisches Korrelat. Zwei Patienten hatten eine erhebliche Pyrethroid- Exposition und Zei-

chen einer leichten Intoxikation: eine Person mit mehrmonatiger beruflicher Exposition gegenüber Permethrin hatte einen leichten Tremor, bei der anderen Patientin bestand eine medikamentös behandelte Hypothyreose, die erstmals nach der Pyrethroidexposition diagnostiziert worden war.

Die aktuellen Publikationen zu Pyrethroiden wurden ausführlich gesichtet und im Kontext der eigenen klinischen Befunde diskutiert. Die charakteristischen Symptome und klinischen Zeichen der akuten Pyrethroidintoxikation sind gut untersucht und werden nach HE in vier Schweregrade eingeteilt. Auch schwerste Vergiftungen hinterließen, sofern sie überlebt wurden, bei den Betroffenen keine langfristigen Gesundheitsstörungen. Aus den vorliegenden Untersuchungsdaten ergeben sich ebenfalls keine Hinweise für schwere, klinisch relevante, irreversible Erkrankungen durch Pyrethroide. Es existiert nach allen relevanten Daten aus mehr als dreißig Jahren und auch nach unseren Untersuchungen kein klinisches Syndrom einer chronischen Pyrethroidintoxikation.

Es besteht aber weiterhin Forschungsbedarf hinsichtlich möglicher neurotoxischer Erkrankungen durch synthetische Pyrethroide beim Menschen. Der Schwerpunkt sollte dabei auf extrapyramidalen Erkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen, Motoneuronenerkrankungen, Polyneuropathien und cerebralen Erregbarkeitssteigerungen liegen. Ferner sollten Auswirkungen der Pyrethroide auf die fetale und kindliche Entwicklungsphase des Gehirns näher untersucht werden. Mögliche additive oder potenzierende Effekte bei gleichzeitiger Exposition gegenüber Pyrethroiden und anderen neurotoxischen Insektiziden sollten dabei besonders berücksichtigt werden.

6 Literatur

1. Safety of Pyrethroids for Public Health Use. WHO/ CDS/ WHOPES/ GCDPP/ 2005.10, WHO/ PCS/ RA 2005.1. Geneva: World Health Organisation, 2005
2. Gift im Sofa. DER SPIEGEL 25/1994:193
3. Frankfurter Allgemeine Zeitung 1994;135:12
4. Neuer Gift- Skandal. Bild am Sonntag, 12.6.94 und 19.6.94
5. Müller- Mohnssen H. Chronic sequelae and irreversible injuries following acute pyrethroid intoxication. Toxicol Lett 1999;107:161-76
6. Doi H, Kikuchi H, Murai H, et al. Motor neuron disorder simulating ALS induced by chronic inhalation of pyrethroid insecticides. Neurology 2006;67:1894-5
7. Elliott M, Farnham AW, Janes NF, Needham PH, Pulman DA. Potent pyrethroid insecticides from modified cyclopropane acids. Nature 1973;244:456-7
8. Elliott M, Farnham AW, Janes NF, Needham PH, Pulman DA, Stevenson JH. A photostable pyrethroid. Nature 1973;246:169-70
9. Schulz J, Schmoldt A, Schulz M. Pyrethroide: Chemie und Toxikologie einer Insektizidgruppe. PZ 1993;15:9-24
10. Liebisch A, Deppe M, Dyck A. Einsatz von Schädlingsbekämpfungsmitteln im nicht- agrarischen Bereich: Dokumentation und Expositionsanalyse. Umweltbundesamt Berlin 1992, Texte 44/92
11. Food and Agriculture Organization of the United Nations. FAOSTAT. Pesticides Consumption. (Zugriff am 03.01.2007 unter <http://faostat.fao.org/>)
12. The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification. WHO/PCS/90.1. Geneva: World Health Organisation, International Programme on Chemical Safety, 1990/91
13. Alonso PL, Lindsay SW, Armstrong JR, et al. The effect of insecticide- treated bed nets on mortality of gambian children. Lancet 1991;337:1499-1502
14. Taplin D, Meinking TL. Pyrethrins and pyrethroids in dermatology. Arch Dermatol 1990;126:213-21
15. Hamm H, Beiteke U, Hoger PH, Seitz CS, Thaci D, Sunderkotter C. Treatment of scabies with 5% permethrin cream: results of a German multicenter study. J Dtsch Dermatol Ges 2006;4:407-13
16. Elliott M. The relationship between the structure and the activity of pyrethroids. Bull World Health Organ 1981;44:315-24
17. Vijverberg HP. Pyrethroid insecticides. In: Vinken PJ, Bruyn GW, de Wolff FA, eds. Handbook of clinical neurology. Intoxications of the Nervous system Part I. EI-

-
- sevier Health Sciences, Amsterdam, 1994;20:211-22
18. Demoute JP. A Brief Review of the Environmental Fate and Metabolism of Pyrethroids. *Pestic Sci* 1989;27:375-85
 19. World Health Organization. Permethrin. Environmental Health Criteria 94. International Programme on Chemical Safety, Genf, 1990
 20. Becker K, Kaus S, Seifert M, et al. Umwelt- Survey 1998. Band V: Hausstaub. Stoffgehalte im Hausstaub aus Haushalten der Bevölkerung in Deutschland. Umweltbundesamt 2004. WaBoLu- Hefte 5/04
 21. Eadsforth CV, Bragt PC, van Sittert NJ. Human dose-excretion studies with pyrethroid insecticides cypermethrin and alpha- cypermethrin: relevance for biological monitoring. *Xenobiotica* 1988;18:603-14
 22. Leng G, Kühn KH, Idel H. Biological monitoring of pyrethroid metabolites in urine of pest control operators. *Toxicol Lett* 1996; 88:215-20
 23. Leng G, Kühn KH, Idel H. Biological monitoring of pyrethroids in blood and pyrethroid metabolites in urine: applications and limitations. *Sci Total Environm* 1997;199:173-81
 24. Woollen BH, Marsh JR, Laird WJ, Lesser JE. The metabolism of cypermethrin in man: differences in urinary metabolite profiles following oral and dermal administration. *Xenobiotica* 1992;22:983-91
 25. Innere Belastung der Allgemeinbevölkerung in Deutschland mit Pyrethroiden und Referenzwerte für Pyrethroid- Metabolite im Urin. Stellungnahme der Kommission Human- Biomonitoring des Umweltbundesamtes. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2005;48:1187-93
 26. Heudorf U, Butte W, Schulz C, Angerer J. Reference values for metabolites of pyrethroid and organophosphorous insecticides in urine for human biomonitoring in environmental medicine. *Int J Hyg Health* 2006;209:293-9
 27. Heudorf U, Angerer J, Drexler H. Current internal exposure to pesticides in children and adolescents in Germany: urinary levels of metabolites of pyrethroid and organophosphorus insecticides. *Int Arch Occup Environ Health* 2004;77:67-72
 28. Pyrethroidexposition in Innenräumen. Studienergebnisse zum Bio-, Effekt- und Innenraummonitoring von Pyrethroiden. Bundesministerium für Bildung und Forschung, Industrieverband Agrar. Essen 2001
 29. Umweltbundesamt. Umweltdaten Deutschland Online. Zugriff am 12.10.2008 unter <http://www.env-it.de/umweltdaten/public/document/downloadImage.do?ident=7833>
 30. Vijverberg HP, van der Zalm JM, van der Bercken J. Similar mode of action of pyrethroids and DDT on sodium channel gating in myelinated nerves. *Nature*

-
- 1982;295:601-3
31. Narahashi T. Mode of action of pyrethroids. *Bull World Health Organ* 1971;44:337-45
 32. Yamamoto D, Quandt FN, Narahashi T. Modification of single sodium channels by the insecticide tetramethrin. *Brain Res* 1983;274:344-9
 33. Narahashi T. Nerve membrane ionic channels as the primary target of pyrethroids. *Neurotoxicology* 1985;6:3-22
 34. Soderlund DM. Pyrethroid- receptor interactions: stereospecific binding and effects on sodium channels in mouse brain preparations. *Neurotoxicology* 1985;6:35-46
 35. Vijverberg HP, de Weille JR. The interaction of pyrethroids with voltage- dependent Na channels. *Neurotoxicology* 1985;6:23-34
 36. Narahashi T. Nerve membrane Na⁺ channels as targets of insecticides. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:236-41
 37. Vijverberg HP, van den Bercken J. Neurotoxicological effects and the mode of action of pyrethroid insecticides. *CRC Crit Rev Toxicol* 1990;21:105-26
 38. Lee AG, East JM. Interactions of insecticides with biological membranes. *Pestic Sci* 1991;32:317-27
 39. Devaud LL, Murray TF. Involvement of peripheral- type benzodiazepine receptors in the proconvulsant actions of pyrethroid insecticides. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;247:14-22
 40. Joy RM, Lister T, Ray DE, Seville MP. Characteristics of the prolonged inhibition produced by a range of pyrethroids in the rat hippocampus. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990;103:528-38
 41. Joy RM, Albertson TE. Interactions of GABAA antagonists with deltamethrin, diazepam, pentobarbital, and SKF100330A in the rat dentate gyrus. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991;109:251-62
 42. Forshaw PJ, Lister T, Ray DE. Inhibition of a neuronal voltage- dependent chloride channel by the type II pyrethroid, deltamethrin. *Neuropharmacology* 1993;32:105-11
 43. Forshaw PJ, Lister DE, Ray DE. The effects of two types of pyrethroid on rat skeletal muscle. *Eur J Pharmacol*. 1987;134:89-96
 44. Forshaw PJ, Ray DE. A novel action of deltamethrin on membrane resistance in mammalian skeletal muscle and non- myelinated nerve fibres. *Neuropharmacology* 1990;29:75-81
 45. Elliott M. Synthetic pyrethroids. ACS Symp. Series No.42. Washington, American Chemical Society, 1977:1-28

-
46. Anadon A, Martinez Larranaga MR, Diaz MJ, Bringas P. Toxicokinetics of permethrin in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991;110:1-8
 47. Appel KE, Gericke S. Zur Neurotoxizität und Toxikokinetik von Pyrethroiden. *Bundesgesundheitsblatt* 1993;6:219-28
 48. Zhang Z, Sun J, Chen S, Wu Y, He F. Levels of Exposure and biological monitoring of pyrethroids in spraymen. *Br J of Industr Med* 1991;48:82-6
 49. Saleh M, Ibrahim NA, Soliman NZ, el Sheimy MK. Persistence and distribution of cypermethrin, deltamethrin, and fenvalerate in laying chickens. *J Agric Food Chem* 1986;34:895-8
 50. van Dijk A, Leist KH. Distribution and Excretion of Pyrethroids. Vortrag am 21.3.1995, The Toxicology Forum, Oxford
 51. Marei AE, Ruzo LO, Casida JE. Analysis and persistence of permethrin, cypermethrin, deltamethrin, and fenvalerate in the fat and brain of treated rats. *J Agric Food Chem* 1982;30:558-62
 52. Abou-Donia MB, Wilmarth KR, Jensen KF, Oehme FW, Kurt TL. Neurotoxicity resulting from coexposure to pyridostigmine bromide, DEET, and permethrin: implications of Gulf War chemical exposures. *J Toxicol Environ Health* 1996;48:35-56
 53. Litchfield MH. Toxicity to mammals. In: *The Pyrethroid Insecticides*. JP Leahey, ed. Taylor & Francis, London and Philadelphia 1985:90-150
 54. Aldridge WN. An assessment of the toxicological properties of pyrethroids and their neurotoxicity. *CRC Crit Rev Toxicol* 1990;21:89-104
 55. Perger G, Szadkowski D. Wirkungsweise und Toxikologie von Pyrethroiden mit besonderer Berücksichtigung des berufsbedingten Expositionsrisikos. *Deutsches Ärzteblatt* 1994;91:803-6
 56. Akhtar N, Kayani SA, Ahmad MM, Shahab M. Insecticide-induced changes in secretory activity of the thyroid gland in rats. *J Appl Toxicol* 1996;16:397-400
 57. Parkin PJ, Le Quesne PM. Effect of a synthetic pyrethroid deltamethrin on excitability changes following a nerve impulse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:337-42
 58. Allen SL, Sheldon R. Investigations into the neurotoxicity of 2,5-Hexanedione and tefluthrin (a synthetic pyrethroid). Proc. of the 1st Meeting of the INA, Lunteren, The Netherlands, 1987;172, Abstract 6.2
 59. Parker CM, Albert JR, van Gelder GA, Patterson DR, Taylor JL. Neuropharmacologic and neuropathologic effect of fenvalerate in mice and rats. *Fundam Appl Toxicol* 1985;5:278-86

-
60. Rose GP, Dewar AJ: Intoxication with four synthetic pyrethroids fails to show any correlation between neuromuscular dysfunction and neurobiochemical abnormalities in rats. *Arch Toxicol* 1983;53:297-316
 61. Eriksson P, Nordberg A, Effects of two pyrethroids, bioallethrin and deltamethrin, on subpopulations of muscarinic and nicotinic receptors in the neonatal mouse brain. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990;102:456-63
 62. Eriksson P, Fredriksson A. Neurotoxic effects of two different pyrethroids, bioallethrin and deltamethrin, on immature and adult mice: changes in behavioral and muscarinic receptor variables. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991;108:78-85
 63. Fredriksson A, Fredriksson M, Eriksson P. Neonatal exposure to paraquat or MPTP induces permanent changes in striatum dopamine and behavior in adult mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993;122:258-64
 64. Eriksson P, Johansson U, Ahlbom J, Fredriksson A. Neonatal exposure to DDT induces increased susceptibility to pyrethroid (bioallethrin) exposure at adult age - changes in cholinergic muscarinic receptor and behavioural variables. *Toxicology* 1993;77:21-30
 65. Sheets LP, Doherty JD, Law MW, Reiter LW, Crofton KM. Age- dependent differences in the susceptibility of rats to deltamethrin. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994;126:186-90
 66. Ahlbom J, Fredriksson A, Eriksson P. Neonatal exposure to a type- I pyrethroid (bioallethrin) induces dose- response changes in brain muscarinic receptors and behaviour in neonatal and adult mice. *Brain Res* 1994;645:318-24
 67. Nasuti C, Gabbianelli R, Falcioni ML, Di Stefano A, Sozio P, Cantalamessa F. Dopaminergic system modulation, behavioral changes, and oxidative stress after neonatal administration of pyrethroids. *Toxicology* 2007;229:194-205
 68. Karen DJ, Li W, Harp PR, Gillette JS, Bloomquist JR. Striatal dopaminergic pathways as a target for the insecticides permethrin and Chlorpyrifos. *Neurotoxicology* 2001;22:811-7
 69. Gillette JS, Bloomquist JR. Differential up- regulation of striatal dopamine transporter and alpha- synuclein by the pyrethroid insecticide Permethrin. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003;192:287-93
 70. World Health Organisation. Pesticide Residues in Food. FAO Plant Production and Protection paper 86/2. Geneva 1987
 71. World Health Organization. Deltamethrin. Environmental Health Criteria 97. International Programme on Chemical Safety, Geneva, 1990
 72. EXTOXNET- Extension Toxicology Network. Pesticide Information Profiles. Zugriff

-
- am 12.10.2008 unter: <http://ace.ace.orst.edu/info/extoxnet/pips/ghindex.html>
73. Lu FC. A review of the acceptable daily intakes of pesticides assessed by the World Health Organization. *Regul Toxicol Pharmacol* 1995;21:351-64
 74. Kolmodin- Hedman B, Swensson A, Akerblom M. Occupational exposure to some synthetic Pyrethroids (Permethrin and fenvalerate). *Arch Toxicol* 1982;50:27-33
 75. Edling C, Kolmodin- Hedman B, Akerblom M, Rand G, Fischer T. New methods for applying synthetic pyrethroids when planting conifer seedlings: symptoms and exposure relationships. *Ann Occup Hyg* 1985;29:421-7
 76. He F, Sun J, Han K, et al. Effects of pyrethroid insecticides on subjects engaged in packaging pyrethroids. *Br J Industr Med* 1988;45:548-51
 77. Tucker SB, Flannigan SA. Variation of cutaneous sensation between synthetic pyrethroid insecticides. *Br J Ind Med* 1985;42:773-6
 78. Wilks MF. Pyrethroid- induced paresthesia - a central or local toxic effect? *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000;38:103-5
 79. He F. Synthetic pyrethroids. *Toxicology* 1994;91:43-9
 80. Lessenger JE. Five office workers inadvertently exposed to cypermethrin. *J Toxicol Environ Health* 1992;35:261-7
 81. Fromme H. Anwendung von Pestiziden in Innenräumen unter besonderer Berücksichtigung der Pyrethroide. *Toxikologische Aspekte und Darstellung der Anwendungsproblematik, Teil 2. Gesundheitswes* 1991;53:662-7
 82. Moretto A. Indoor spraying with the pyrethroid insecticide lambda-cyhalothrin: effects on spraymen and inhabitants of sprayed houses. *Bull WHO* 1991;69:591-4
 83. Tucker SB, Flannigan SA. Cutaneous effects from occupational exposure to fenvalerate. *Arch Toxicol* 1983;54:195-202
 84. Flannigan SA, Tucker SB. Variation in cutaneous perfusion due to synthetic pyrethroid exposure. *Br J Ind Med* 1984;42:773-6
 85. Flannigan SA, Tucker SB. Variation in cutaneous sensation between synthetic pyrethroid insecticides. *Contact Dermatitis* 1985;13:40
 86. Flannigan SA, Tucker SB, Key MM, et al. Primary irritant contact dermatitis from synthetic pyrethroid insecticide exposure. *Arch Toxicol* 1985;56:288-94
 87. Knox JM, Tucker SB, Flannigan SA. Paresthesia from cutaneous exposure to a synthetic pyrethroid insecticide. *Arch Dermatol* 1984;120:744-6
 88. Mitchell JC et al. Allergic contact dermatitis from *Pyrethrum* (*Chrysanthemum* spp.). The roles of pyrethrosin, a sesquiterpenelactone, and of pyrethrin II. *Br J Dermatol* 1972;86:568-73
 89. Lisi P. Sensitization risk of pyrethroid insecticides. *Contact Dermatitis*

-
- 1992;26:349-50
90. He F, Wang S, Liu L, Chen S, Zhang Z, Sun J. Clinical manifestations of acute pyrethroid poisoning. *Arch Toxicol* 1989;63:54-8
 91. Chen S, Zhang Z, He F, et al. An epidemiological study on occupational acute pyrethroid poisoning in cotton farmers. *Br J of Ind Med* 1991;48:77-81
 92. He F. Persönliche Kommunikation, mit Ludolph AC. Charité Berlin 1995
 93. Tripathi M, Pandey R, Ambesh SP, Pandey M. A mixture of organophosphate and pyrethroid intoxication requiring intensive care unit admission: a diagnostic dilemma and therapeutic approach. *Anesth Analg* 2006;103:410-2
 94. Bradberry SM, Cage SA, Proudfoot AT, Vale JA. Poisoning due to pyrethroids. *Toxicol Rev* 2005;24:93-106
 95. Schapira AH. Etiology of Parkinson's disease. *Neurology* 2006;66:10-23.
 96. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology* 2000;21:435-40
 97. Müller-Mohnssen H. Insektizide: Wissenschaft ist als Frühwarnsystem ausgeschaltet. *Deutsches Ärzteblatt* 1991;88:2328-33
 98. Müller-Mohnssen H, Hahn K. Über eine Methode zur Früherkennung neurotoxischer Erkrankungen (am Beispiel der Pyrethroidintoxikation). *Gesundheitswesen* 1995;57:214-22
 99. Lohmann K, Schwarz E, Wöhrmann W, et al. *Umweltfibel*. NAV- Virchow- Bund, Plön 1991
 100. Scherb H, Weigelt E. Statistische Deskription von Gesundheitsbeschwerden nach Pyrethroidexposition. *Gesundheitswesen* 1994;56:622-8
 101. Schulze M, Helber B, Hardt J, Ehret W. Pyrethroidbelastung durch Parasitenprophylaxe beim Hund. *Dtsch med Wochenschr* 2002;127:616-8
 102. Umwelt-Survey 1998. Biozide und andere Schadstoffe im Hausstaub (Zugriff am 12.10.2008 unter <http://www.umweltbundesamt.de/survey/us98/biozide.htm>)
 103. Koelfen W, Schultze C, Wöhrle J. Chronische Polyneuropathie bei Kindern durch Insektizide. *Sozialpäd u. KiPra* 1996;12:691-3
 104. Coleman CI, Gillespie EL, White CM. Probable topical permethrin- induced neck dystonia. *Pharmacotherapy* 2005;25:448-50
 105. Pall HS, Williams AC, Waring R, Elias E. Motorneurone disease as manifestation of pesticide toxicity. *Lancet* 1987;2:685
 106. Le Quesne PM, Maxwell IC, Butterworth STG. Transient facial sensory symptoms following exposure to synthetic pyrethroids: a clinical and electrophysiological assessment. *Neurotoxicology* 1980;2:1-11

-
107. He F, Deng H, Zhang Z, Sun J, Yao P. Changes of nerve excitability and urinary deltamethrin in sprayers. *Int Arch Occup Environ Health* 1991;62:587-90
 108. Altenkirch H. Neurologische Diagnostik. In: Wichmann, HE, Schlipkötter H, Fülgraff G. *Handbuch der Umweltmedizin III-2.2.4.* ecomed, Landsberg/ Lech 1992:1-7
 109. Tewes U. HAWIE-R: Hamburg- Wechsler- Intelligenztest für Erwachsene, Handbuch und Testanweisung, 1. Aufl. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber 1991
 110. Benton AL. *The Revised Visual Retention Test* <dt.>, 6. Aufl. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber 1990
 111. Weidlich S. DCS, Diagnosticum für Cerebralschädigung, Handbuch, 3. Aufl. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber 1993
 112. Fahrenberg J, Hampel R, Selg H. *Das Freiburger Persönlichkeitsinventar FPI, Handanweisung*, 5. Aufl. Göttingen: Hogrefe 1989
 113. Ludin HP. *Praktische Elektromyographie*. 3. Aufl. Stuttgart: Enke 1988
 114. Stöhr M, Dichgans J, Büttner UW. *Evozierte Potentiale. SEP - VEP - AEP - EKP – MEP*. 3. Aufl. Berlin: Springer 2001
 115. Altenkirch H. Umweltbedingte Krankheiten. In: Kunze K. *Lehrbuch der Neurologie*. Stuttgart: Thieme 1992:696-719
 116. Altenkirch H. Die Rolle neurologischer Diagnostik in der Erfassung neurotoxischer Krankheitsbilder. In: *SPECT und Neurotoxikologie, Protokoll zum Expertengespräch am 18.2.1994 in der Landesunfallkasse Hamburg*. UK und BGW, eds. Hamburg 1994
 117. Cullen MR. *The Worker with Multiple Chemical Sensitivities: An Overview*. In: *Occupational Medicine: State of the Art Reviews*; Cullen MR. ed., Philadelphia, Hanley and Belfus Inc 1987;2:655-61
 118. Altenkirch H. Multiple chemical sensitivity (MCS) - differential diagnosis in clinical neurotoxicology: a German perspective. *Neurotoxicology* 2000;21:589-97
 119. Sparks PJ, Daniell W, Black DW, Kipen HM, Altman LC, Simon GE, Terr AI. Multiple Chemical Sensitivity: A Clinical Perspective (Part 1). *J Occup Med* 1994; 36:718-730
 120. Bornschein S, Hausteiner C, Pohl C et al. Pest controllers: a high-risk group for Multiple Chemical Sensitivity (MCS)? *Clin Toxicol* 2008 Mar;46:193-200
 121. Mitchell JD. Clinical neurotoxicology: an introduction. In: Vinken PJ, Bruyn GW, de Wolff FA, eds. *Handbook of clinical neurology. Intoxications of the Nervous system Part I*. Elsevier Health Sciences, Amsterdam, 1994;20:1-22
 122. Altenkirch H. Neurotoxikologie – eine Übersicht über klinische und experimentelle Ansätze. *Nervenheilkunde* 1989;8:60-66

-
123. Elwan MA, Richardson JR, Guillot TS, Caudle WM, Miller GW. Pyrethroid pesticide-induced alterations in dopamine transporter function. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006 Mar 15;211(3):188-97.
 124. Steventon GB, Waring RH, Williams AC, Pall HS. Xenobiotic metabolism in motor neuron disease. *Lancet* 1988;2:644-47
 125. Steventon GB, Waring RH, Williams AC. Pesticide toxicity and motor neuron disease letter. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:621-22
 126. Leng G, Lewalter J, Rohrig B, Idel H. The influence of individual susceptibility in pyrethroid exposure. *Toxicol Lett* 1999;107:123-30.
 127. Leng G, Lewalter J. Role of individual susceptibility in risk assessment of pesticides. *Occup Environ Med.* 1999;56:449-53
 128. Lewalter J, Leng G. Consideration of individual susceptibility in adverse pesticide effects. *Toxicol Lett* 1999;107:131-44
 129. Malaria Vector Control and Personal Protection. Report of a WHO study group. WHO technical report series No.936. Geneva 2006
 130. Lindblade KA, Eisele TP, Gimnig JE et al. Sustainability of reductions in malaria transmission and infant mortality in western Kenya with use of insecticide-treated bednets: 4 to 6 years of follow-up. *JAMA* 2004;291:2571-80.
 131. Roberts D, Manguin S, Mouchet J. DDT house spraying and re-emerging malaria. *Lancet* 2000;356:330-2
 132. Smith A. How toxic is DDT? *Lancet* 2000;356:267-8
 133. van Wendel de Joode B, Wesseling C, Kromhout H, Monge P, Garcia M, Mergler D. Chronic nervous-system effects of long-term occupational exposure to DDT. *Lancet* 2001; 357:1014-6
 134. Rogan WA, Chen A. Health risks and benefits of bis(4-chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane (DDT). *Lancet* 2005;366:763-73
 135. Schapira A. DDT: a polluted debate in malaria control. *Lancet* 2006;368:2111-3
 136. Altenkirch H, Wagner HM, Stoltenburg G, Steppat R. Potentiation of Hexacarbon-Neurotoxicity by Methyl-ethyl-ketone (MEK) and other substances: clinical and experimental aspects. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1982;4:623-7
 137. Altenkirch H, Wagner HM, Stoltenburg G, Spencer PS. Nervous system responses of rats to subchronic inhalation of n-hexane and n-hexane plus methyl-ethyl-ketone mixtures. *J Neurol Sci* 1982;57:209-19

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt:

Meinem Lehrer, Herrn Prof. Dr. med. Holger Altenkirch, für die Überlassung des Themas und seine freundliche und ausdauernde Betreuung und Beratung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Meinen Kollegen Georg Walter, Dr. Bernd Brockmeier und Silke Ratto für ihre Mithilfe bei der Durchführung der klinischen und neurophysiologischen Untersuchungen.

Frau Dipl. psych. Cordula Johannis und Herrn Dipl. psych. Dr. M. Schneider für die Mithilfe bei den neuropsychologischen Untersuchungen.

Herrn Dr. W. Eckrich, UHST Neustadt, für die Durchführung der Laboruntersuchungen auf Pyrethroide und Pyrethroidmetabolite.

Den Krankenschwestern und –pflegern der Klinik für Neurologie für die einfühlsame und geduldige Mitbetreuung der Patienten, den untersuchten Patienten, die diese Arbeit erst möglich machten, und allen anderen, die zu ihrem Gelingen beigetragen haben.

Meiner Familie.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Erklärung

Ich, Dominik Hopmann, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Klinisch- neurologische Untersuchung neurotoxischer Erkrankungen durch Pyrethroide, selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und, auch in Teilen, keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den 9.11.2008