

Aus der Neurologischen Klinik des Vivantes Klinikum Spandau

Dissertation

**Klinisch- neurologische und neurophysiologische Untersuchungen an professionellen Schädlingsbekämpfern mit beruflicher Exposition gegenüber Pyrethroiden und anderen Pestiziden.
Eine kontrollierte Studie.**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Christoph Schellschmidt
aus Recklinghausen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. H. Altenkirch
2. Prof. Dr. med. B. Rehberg-Klug
3. Priv. -Doz... Dr. med. A. Hartmann

Datum der Promotion: 27.03.2009

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Holger Altenkirch für die großzügige Überlassung des Themas, für die jederzeit empathische und engagierte Unterstützung und stets wertvolle, Erkenntnis bringende inhaltliche Diskussionen, insbesondere in der kritischen Würdigung der Ergebnisse.

Dank schulde ich auch Frau Prof. Dr. H. Idel und Frau Prof. Dr. G. Leng, Institut für Hygiene der Heinrich- Heine Universität, Düsseldorf, für die Bestimmung der Pyrethroidmetaboliten.

Inhaltsverzeichnis

<u>Danksagung</u>	3
<u>INHALTSVERZEICHNIS</u>	4
<u>EINLEITUNG</u>	7
<u>GEGENWÄRTIGER ERKENNTNISSTAND DER LITERATUR</u>	8
<u>Pyrethroide</u>	8
<u>Eigenschaften</u>	9
<u>Tierexperimentelle Befunde</u>	10
<u>Befunde beim Menschen</u>	11
<u>Organophosphate und Carbamate</u>	17
<u>Eigenschaften</u>	17
<u>Befunde bei Mensch und Tier</u>	18
<u>Pestizide in der öffentlichen Diskussion</u>	22
<u>FRAGESTELLUNG UND METHODIK</u>	24
<u>Einschlusskriterien:</u>	24
<u>Ausschlusskriterien:</u>	25
<u>Rekrutierung:</u>	25
<u>Schädlingsbekämpfer</u>	25
<u>Kontrollgruppe</u>	26
<u>Durchführung und Untersuchungsprogramm</u>	26
<u>Untersuchungsprogramm:</u>	27
<u>ERGEBNISSE</u>	33
<u>Altersverteilung:</u>	33

<u>Allgemeine Anamnese:</u>	34
<u>Medikamentenanamnese:</u>	34
<u>Schädlingsbekämpfer:</u>	34
<u>Kontrollgruppe:</u>	35
<u>Alkoholkonsum:</u>	35
<u>Schädlingsbekämpfer:</u>	36
<u>Kontrollgruppe:</u>	36
<u>Expositionsdaten der Schädlingsbekämpfer</u>	37
<u>Akutsymptome nach Exposition:</u>	40
<u>Pyrethroide:</u>	40
<u>Organophosphate:</u>	41
<u>Carbamate:</u>	42
<u>Organochloride:</u>	42
<u>Expositionsdaten der Kontrollgruppe:</u>	43
<u>Befindlichkeitsstörungen</u>	44
<u>Körperliche allgemeine und neurologische Untersuchung</u>	46
<u>Schädlingsbekämpfer:</u>	46
<u>Kontrollgruppe:</u>	46
<u>Labordaten:</u>	47
<u>Schädlingsbekämpfer:</u>	47
<u>Kontrollgruppe:</u>	48
<u>Pyrethroidmetabolite im Urin:</u>	49
<u>Elektrokardiografie</u>	50
<u>Schädlingsbekämpfer:</u>	50
<u>Kontrollgruppe:</u>	51
<u>Schellongtest:</u>	51
<u>Elektroencephalographie:</u>	52
<u>Schädlingsbekämpfer:</u>	52

<u>Kontrollgruppe:</u>	52
<u>Elektroneurographie:</u>	52
<u>Schädlingsbekämpfer:</u>	52
<u>Kontrollgruppe:</u>	53
<u>Mini Mental Status nach Folstein:</u>	56
<u>Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI- R):</u>	56
<u>DISKUSSION:</u>	57
<u>Ausblick</u>	64
<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	66
<u>LITERATUR</u>	68

Einleitung

Die hier vorgelegte Studie untersucht eine Gruppe von Schädlingsbekämpfern, die regelmäßig gegenüber verschiedenen Pestiziden exponiert sind. Als Vergleichsgruppe wurde eine Personengruppe rekrutiert, deren Exposition gegenüber Pestiziden der normalen Hintergrundbelastung entsprach. Ziel der Studie ist, mögliche pestizidbedingte neurotoxische Schädigungen durch Langzeitexposition nachzuweisen oder auszuschließen.

Die Erscheinungsbilder akuter Intoxikationen mit Pyrethroiden, Organophosphaten und Carbamaten sind gut bekannt und mehrfach in der internationalen Literatur in Einzelfallberichten, kontrollierten Studien und z. B. bei akzidentiellen Vergiftungen oder Fehlanwendungen beschrieben (1, 2, 3, 4, 5). Auch potenzielle chronisch neurotoxische Erkrankungen nach schweren Akutintoxikationen sind z. T. untersucht (3, 5, 6, 7, 8). Die pathophysiologischen Mechanismen dieser Intoxikationen sind zu einem großen Teil gut bekannt.

Weniger untersucht sind potenziell chronisch toxische Wirkungen der verschiedenen Pestizidgruppen bei langfristigen Niedrigexpositionen. Neben allgemeinen Gesundheitsstörungen sind derzeit mögliche Schädigungen des zentralen oder des peripheren Nervensystems von besonderem Interesse.

Die wenigen kontrollierten Studien, die bisher Auswirkungen von chronischen „low-level“ Expositionen untersuchten, konnten keine klinisch fassbaren Neuropathien nachweisen (9). Die klinische Bedeutung auffälliger technischer Untersuchungen, z.B. leicht verzögerte Nervenleitgeschwindigkeiten bei Blumenzwiebelzüchtern, die chronisch Carbamaten ausgesetzt waren (10), ist nicht bekannt.

Neben kontrollierten Studien kommt es aber immer wieder zu Einzelfallbeschreibungen von Neuropathien, die durch Pestizidanwendungen verursacht sein sollen (11, 12).

Um mögliche Folgen beim Menschen durch relativ geringe, wiederholte und/ oder dauerhafte Pestizidexposition genauer einordnen zu können ist weiterer Forschungsbedarf vorhanden, auch weil eine Vielzahl von Strafgerichtsverfahren, Berufskrankheitenverfahren, Invaliditäts- und Pensionsansprüchen sowie Schadenersatzprozesse nach Produkthaftung in Bezug auf Pestizide in Gang gekommen sind.

Dies betrifft unter anderem die Durchführung von kontrollierten klinischen Studien an Personen, die in ihrer beruflichen Tätigkeit regelmäßig Pestiziden ausgesetzt sind, wie z. B. Arbeiter aus der Pestizidindustrie, Treibhausarbeiter oder professionelle Schädlingsbekämpfer. In diesen Berufsgruppen sind immer wiederkehrende Niedrigexpositionen kaum vermeidbar. Für Beschäftigte diese Berufsgruppen liegen die täglichen Expositionen höher als durch die normale Hintergrundbelastung. Mögliche gesundheitliche Störungen wären in diesen Gruppen am ehesten festzustellen.

Anhand dieser Überlegungen wurden in der hier vorgelegten Studie klinisch- neurologische und neurophysiologische Untersuchungen an professionellen Schädlingsbekämpfern mit regelmäßiger beruflicher Exposition gegenüber Pyrethroiden und anderen Pestiziden im Vergleich zu einer nichtexponierten Kontrollgruppe durchgeführt. Zweck der Studie war die gründliche klinische und neurophysiologische Aufarbeitung der Probanden beider Untersuchungsgruppen in Bezug auf das Auftreten von peripheren Nervenschädigungen und einer erhöhten cerebralen Erregbarkeit.

Gegenwärtiger Erkenntnisstand der Literatur

Pyrethroide

Die insektizide Wirksamkeit des Pyrethrums aus den Blüten der Chrysanthemen wurde schon vor Beginn des 18. Jahrhunderts in Asien entdeckt. Pyrethrum zerfällt unter Lichteinwirkung innerhalb von 24 Stunden. Seit den vierziger Jahren wurde versucht, synthetische Pyrethrumderivate mit höherer Stabilität und Langzeitwirkung zu entwickeln. Dies gelang erstmals zu Beginn der Siebziger Jahre (13, 14, 15). Die photostabilen Pyrethroide haben seit dieser Zeit einen geschätzten Weltmarktanteil der Insektizide von mehr als 30% erreicht (16). Das Spektrum der Anwendung reicht vom Versprühen und Vernebeln im Rahmen der professionellen Schädlingsbekämpfung bis zur Verwendung in medizinischen Shampoos zur Vernichtung von Kopfläusen (17). Es konnte gezeigt werden, dass die Vorbehandlung von Moskitonetzen mit Pyrethroiden einen größeren Effekt auf die Prävention der Kindersterblichkeit durch Malaria hatte als eine prophylaktische Medikamenteneinnahme (18) bzw. als die Malariaprävention mit unbehandelten Moskitonetzen (19, 20).

Eigenschaften

Die Pyrethroide besitzen eine hohe insektizide Wirksamkeit gegenüber einem breiten Schädlingsspektrum. Die Toxizität im Hinblick auf den Säugerorganismus ist im Verhältnis gering. So liegt die Letaldosis der Pyrethroide in Bezug auf Insekten im Vergleich zum Säuger nach Elliot bei etwa bei 1: 80 – 1: 250 (21). Nach Leng liegt die LD₅₀ (die Dosis, bei der 50% einer Gruppe von Versuchstieren, die mit Pyrethroiden intoxikiert wurden, versterben) der Ratte im Vergleich zum Insekt bei ca. 4400:1(22)

Pyrethroide sind aufgrund ihrer chemisch- physikalischen Eigenschaften auf unbelebten Medien, insbesondere an Staub gebunden, relativ persistent. Die Eliminationshalbwertszeiten im Staub betragen ca. 2 Monate (23). Ohne sachgerechte Dekontamination können aber auch noch Monate bis Jahre nach der Ausbringung im Wohnbereich Pyrethroide im Hausstaub nachweisbar sein.

Eine Bioakkumulation ist aufgrund des rapiden Zerfalls und der schnellen Metabolisierung im Säugerorganismus nicht zu befürchten. Die orale, dermale und inhalative Absorption und Exposition im Arbeitsprozeß oder auch in Haushalten nach Schädlingsbekämpfungsmaßnahmen ist gering (24, 25).

Pyrethroide werden im Säugerorganismus durch Esterhydrolyse so rasch in nicht neuroaktive Substrate aufgespalten, hydroxyliert und an Konjugate gebunden eliminiert, dass der größte Teil einer Einzeldosis bereits nach 24 Stunden wieder ausgeschieden ist. Dies gilt auch für den Menschen (24, 26, 27).

Pyrethroide werden zu cis-3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäure (cis- DCCA), trans-3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäure (trans- DCCA), (2,2-Dibromvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäure (cis- DBCA), 3-Phenoxybenzoesäure (3-PBA) und Fluorphenoxybenzoesäure (FPBA) metabolisiert, die über den Urin ausgeschieden werden und je nach Metabolit bis zu 3,5 Tage nachweisbar sind (24, 25). Der Nachweis von Pyrethroidmetaboliten im Urin ist deutlich sensitiver als der Nachweis von Pyrethroiden im Serum. Interessanterweise konnte in mehreren Untersuchungen keine Korrelation zwischen dem Ausmaß der

Pyrethroidexposition und dem Nachweis der Pyrethroidmetaboliten im Urin gefunden werden. Vermutlich stammen die nachweisbaren Pyrethroidmetaboliten im Urin in diesen Fällen aus pyrethroidbehandelten Nahrungsmitteln wie z.B. Weintrauben, verschiedenen Salatsorten oder Obstsaften (28).

Die im Wohnbereich eingesetzten Substanzen werden in der WHO- Klassifizierung der Pestizide nach Gefährlichkeit (29) zum größten Teil in die Stufe II („moderately hazardous“) beziehungsweise u.h. („unlikely to present acute hazard“) eingeordnet. Aufgrund dieser Eigenschaften hatten die Pyrethroide in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen.

Alle Pyrethrine und Pyrethroide haben denselben Wirkungsmechanismus: Sie bewirken eine Verlängerung des physiologischen Na^{++} - Einstroms durch Offenhalten der spannungsabhängigen („schnellen“) Natriumkanäle an erregten Nervenmembranen. Sie entfalten somit zunächst eine excitatorische Wirkung (30, 31, 32, 33, 34, 35, 36). Neben dieser Haupteigenschaft sind verschiedene Wirkungen auf Rezeptor- und Transmittersysteme, vor allem am ZNS, beschrieben worden. Hierzu zählen die erhöhte Freisetzung von Katecholaminen, die Wirkung auf spannungsabhängige Ca^{++} - Kanäle und Interaktionen mit GABAergen Rezeptorkomplexen. Typ I- und Typ II- Pyrethroide unterscheiden sich untereinander in ihrer spezifischen Wirkung auf die Na^{++} - Kanäle wie auch in der Fähigkeit, andere Transmittersysteme zu beeinflussen (37, 38, 39, 40, 41).

Tierexperimentelle Befunde

Nach tierexperimentellen Daten können die Pyrethroid- Intoxikationen in zwei Syndrome eingeteilt werden Das **T-** (Tremor) **Syndrom** und das **CS-** (Choreoathetose-Salivations) **Syndrom**. Das T- Syndrom wird durch Ester ohne α - cyano- Substitution (Typ I- Pyrethroide), das CS- Syndrom durch Ester mit α - cyano- Substitution (Typ II- Pyrethroide) hervorgerufen. Diese Syndrome aus der tierexperimentellen Forschung sind bei intraperitonealer Injektion oder Verfütterung großer Pyrethroidmengen beschrieben worden. Beim Menschen ist in Intoxikationsfällen eine vergleichbare klini-

sche Symptomatologie nicht bekannt.

Übersichten über in vitro und in vivo- Befunde zur Toxikologie der Pyrethroide finden sich u.a. bei Litchfield, Vijverberg und van den Bercken, Aldridge, Perger und Szadkowski, Appel und Gericke, (42, 43, 1, 44, 45).

Die Frage ob Pyrethroide im Tierexperiment bei chronischer Exposition zu peripher-neurogenen Störungen bzw. zu axonalen Läsionen führen können, ist nicht abschließend geklärt.

Ein Anstieg lysozymaler Enzyme (β -Glucuronidase und β -Galactosidase) in den distalen Abschnitten des Nervus ischiadicus und Nervus tibialis der Ratte im Langzeitversuch wird im Rahmen von Reparationsmechanismen verstanden und ist ein indirekter Hinweis für peripher neurogene Veränderungen (46). Bei Ratten wurden nach Langzeitexposition gegenüber subletalen Dosen histopathologisch axonale Degenerationen von Ischiadicus- und Tibialisfasern gesehen. Diese waren nicht konstant und nicht in stereotyper Weise reproduzierbar. Sie traten bei Exposition gegenüber verschiedenen Pyrethroiden auf. Diese Veränderungen wurden, ebenso wie die erwähnten Enzymanstiege, lediglich im Zusammenhag mit der Applikation von subletalen Dosen gesehen. Wurde bei überlebenden Tieren eine Applikationspause eingelegt waren keine Nervenschädigungen und auch keine Enzymanstiege nachweisbar. Als Erklärungshypothese für die gefundenen distalen Nervenschäden werden die Erschöpfung der Energieversorgung der terminalen Nervenendigungen postuliert, die im Zusammenhang mit der extremen Excitation in der akuten Intoxikation anzunehmen ist (1). Ratten zeigen andererseits auch Zeichen axonaler Degeneration mit zunehmendem Lebensalter oder auch als Folge von mechanischen Kompressionschäden bei der Verwendung von „wire meshes“ in Inhalationskäfigen, jedoch in der Regel nicht als Folge subletaler Toxindosierung.

Befunde beim Menschen

Erfahrungen beim Menschen wurden bisher hauptsächlich bei beruflicher Exposition gegenüber Pyrethroiden gesammelt. Die Beschwerde- bzw Intoxikationssymptomatik

nach Exposition gegenüber Pyrethroiden ist recht gleichförmig.

Bei Ausbringung pyrethroidhaltiger Mittel ohne Schutzmaßnahmen kommt es nach einer kurzen Latenzzeit (30 min bis 8 h) zu fazialen Missempfindungen an Stirn, Augenregion, Wangen, perioral und Zunge sowie zu Irritationen im Hals- Nasen- Ohren-Bereich in Form von Husten, Niesen, Kribbeln und Bindehautreizungen. Diese Symptome sind noch keine Intoxikations- sondern Expositionszeichen, die nahezu alle Beteiligten bekommen, wenn Pyrethroide, zumeist solche mit α - cyano- Gruppe, akut ausgebracht und keine Schutzmaßnahmen ergriffen werden. Die Symptome sind innerhalb von Stunden bis einigen Tagen selbst limitierend (3, 42, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54).

Exemplarisch ist dies einem WHO- Bericht von Moretto über Spray- Aktionen in einem Dorf in Tansania zu entnehmen (55). Es wurden zwölf Sprayer über sechs Tage bei einer Spray- Aktion untersucht. 56 Häuser für 370 Einwohner wurden mit dem Pyrethroid λ -Cyhalothrin ausgesprüht. Elf von zwölf Sprayern entwickelten dabei Missempfindungen an unbedeckten Hautpartien, die anderthalb bis vier Stunden andauerten. Dreizehn Bewohner klagten nach dem Wiederbetreten ihrer Häuser über Niesen und Husten. Eine Frau, die dreißig Minuten nach der Spray- Aktion das Haus betrat, verspürte ebenfalls ein periorbikuläres Kribbeln für einige Minuten.

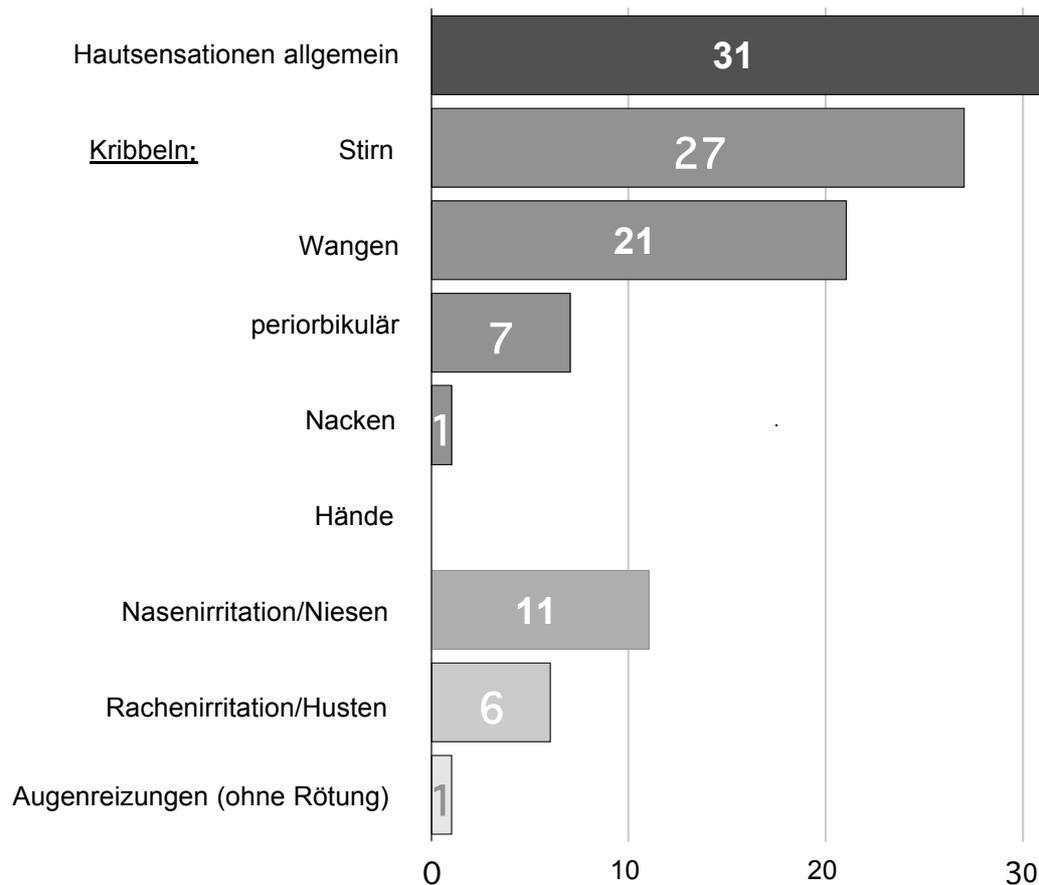


Abb. 1: Symptome bei 12 Sprayern in den ersten 5 Tagen des Sprüheinsatzes, zusammengestellt aus der Arbeit von A. Moretto (55)

Sprayer mit Symptomen	verwendete Menge lambda- cyhalothrin (g)	Dauer der Symptome (h)		
		Mittelwert	(+/-) SD	Median
2 (17%)	13- 25	0	0	0
6 (38%)	26- 38	2,3	1,8	1,5
10 (63%)	39- 51	3,2	0,9	3
9 (64%)	52- 62	3,8	1,3	4

Abb. 2: Inzidenz und Dauer von Hautsensationen, aus A. Moretto (55)

Die beschriebenen Missempfindungen zeigen eine klare Prädilektion der Lokalisation im Bereich des Gesichts. Die Hände sind wesentlich geringer, die Füße gar nicht betroffen. Die betroffenen Körperpartien entsprechen den direkt exponierten Hautarealen. Dies erscheint insofern wichtig, als die typischen Kribbelparästhesien bei sensiblen Polyneuropathien in genau umgekehrter Reihenfolge auftreten, nämlich meist beginnend mit distalen Kribbelparästhesien an den Zehen, später an den Fingerspitzen. Die Dauer der Missempfindungen ist für die einzelnen Substanzen gut untersucht und liegt zwischen dreißig Minuten und zweiunddreißig Stunden (1).

Die verschiedenen Pyrethroide besitzen eine unterschiedliche Potenz zur Auslösung von Parästhesien (54), irritative Hauterscheinungen treten eher selten auf.

Nach akzidentellen Vergiftungen, auch in suizidaler Absicht und nach Fehlanwendungen im arbeitsmedizinischen Bereich, ist umfangreiches Material über die akute Toxizität vor allem von He und ihren Mitarbeitern zusammengestellt worden (4, 56). Danach kommt es zunächst zu den beschriebenen fazialen Missempfindungen als Expositions- bzw. Frühzeichen. Bei leichten Intoxikationen stellen sich zusätzlich systemische Effekte wie Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerz, Anorexie, Erschöpfung, Unruhe, Erbrechen und gastrointestinale Symptome ein. Bei mittelschweren Intoxikationen kommen dann leichte Bewußtseinsstörungen und Muskelfaszikulationen hinzu. Bei schweren Intoxikationen treten schließlich cerebrale Krampfanfälle, Lungenödem und Koma auf. Insgesamt traten bei den 573 berichteten Akutintoxikationen sieben Todesfälle auf: vier Patienten kamen im Status epilepticus, einer im Lungenödem und zwei durch Atropinüberdosierung unter der Fehlannahme einer Organophosphatintoxikation ad exitum.

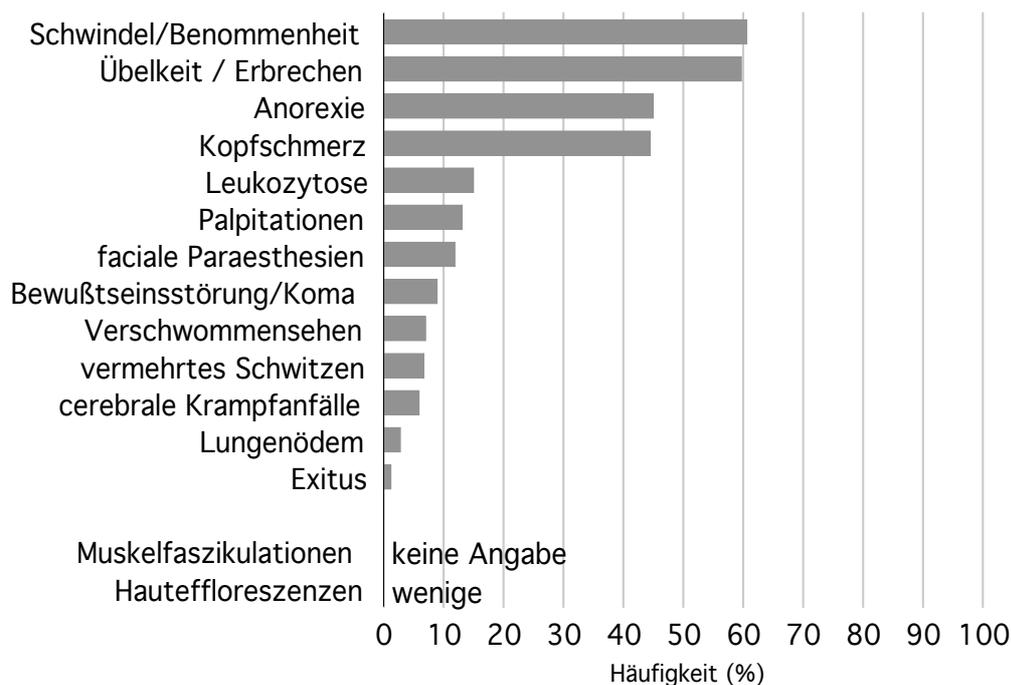


Abb. 3: Symptome bei 573 Akutintoxikationen

nach He(4)

Eine Nachuntersuchung von 15 der schweren Fälle zeigte keine Residuen nach einem Jahr. Der Autorin sind, auch auf gezieltes Befragen, bis heute keine Langzeitschäden bei den Untersuchten bekanntgeworden. Es wurde jedoch nur eine relativ kleine Zahl der Patienten klinisch nachuntersucht, und die Nachuntersuchungen bezogen neurophysiologische Untersuchungen am peripheren Nervensystem oder Zentralnervensystem nicht mit ein (57).

Eine Untersuchung von Le Quesne et al (52) an 23 exponierten Arbeitern, die über faciale Parästhesien berichtet hatten, ergab weder klinisch- neurologisch noch elektrophysiologisch (motorische und sensible Nervenleitgeschwindigkeit) Hinweise für eine periphere Neuropathie. Auch andere Arbeiten konnten keine Polyneuropathien oder neurophysiologischen Auffälligkeiten nach Pyrethroidexpositionen und -intoxikationen dokumentieren. Persistierende Epilepsien traten nicht auf (4, 58, 59).

Neben den gesicherten Erkenntnissen aus der internationalen Literatur gibt es einige Kasuistiken über Neuropathien durch Pyrethroide. Allen Fallberichten gemeinsam ist die nur unvollständige Datenlage und/oder die falsche Interpretation der Kasuistiken.

So ist in einer Arbeit von Koelfen et al. (60) die Kasuistik eines vierjährigen Jungens vorgestellt. Hier kam es nach zwei unspezifischen hochfieberhaften Infekten über Wochen zu einer schweren, rein motorischen, atrophisierenden Neuropathie mit vorwie-

gendem Befall der Peroneusmuskulatur sowie Einschränkung der Finger- und Handmotorik. Die ausgeprägten Atrophien sind in der Arbeit abgebildet.

Letztendlich wurde für dieses neurologische Krankheitsbild schwerer, atrophisierender Paresen bei einem vierjährigen Jungen und seiner dreijährigen Schwester eine Pyrethroidvergiftung nach Pestizidanwendung in der Wohnung der Betroffenen verantwortlich gemacht. Die Kausalität wurde über einen Pyrethroidnachweis von 2 mg/kg Hausstaub begründet, was der bekannten Hintergrundsbelastung in der BRD entspricht (61, 62). Diese Arbeit konnte öffentlich oder vor einem wissenschaftlichen Forum nicht diskutiert werden, da ein Leserbrief in der Zeitschrift nicht angenommen wurde. Aus der Korrespondenz und Diskussion mit den Autoren ergab sich, dass der internationale Erkenntnisstand zur Pyrethroidtoxizität nicht Grundlage der Arbeit war. Die Familie der pakistanischen Kinder ließ eine klinische Nachuntersuchung des Jungen oder anderer Familienmitglieder nicht zu. In Synopsis der zur Verfügung stehenden Daten handelt es sich jedoch am wahrscheinlichsten um eine hereditäre Polyneuropathie im Kindesalter.

Eine weitere Mitteilung über Polyneuropathien durch Pyrethroide stammt von dem Schweizer Internisten Wolfram Bensch im Ökologischen Ärzteblatt 23/96: „Polyneuropathien und Pyrethroide. Gibt es einen Zusammenhang?“. Wie die persönliche Diskussion ergab, handelt es sich dabei um seine eigene Fallgeschichte mit einer einmaligen Exposition während eines Griechenlandurlaubes durch Elektroverdampfer 3,5 Jahre vor der Publikation. Im persönlichen Gespräch wurden Einzelheiten seines Falles erörtert. Neurophysiologische Untersuchungen, die bis dahin noch nicht durchgeführt waren, wurden empfohlen. Die neurophysiologischen Resultate legten die Annahme einer Polyneuropathie nicht nahe. Die Publikation kommt zu einem anderen Schluss, die neurophysiologischen Daten wurden nicht publiziert.

Buchter berichtet in einer Arbeitsmedizinischen Übersichtsarbeit in Form einer kurzen Anmerkung über 2 Fälle von Neuropathien durch Pyrethroide (63). Einzelheiten zu den Kasuistiken wurden nicht benannt. Trotz schriftlicher Anfrage waren keine weiteren Daten zu diesen Fallberichten erhältlich. In einer Kasuistik wird über das Auftreten einer rasch progressiven motorischen Systemerkrankung nach einmaliger Exposition gegenüber Permethrin, Chlordane und Freon berichtet, die nach achtmonatigem

Verlauf tödlich endete. Details über die Histopathologie sind in diesem Fall nicht genannt (64, 65, 66).

Zusammenfassend sind irreversible ZNS- oder PNS- Störungen durch kurzfristige oder chronische Exposition gegenüber Pyrethroiden in der arbeitsmedizinischen und toxikologischen Literatur, die nahezu drei Jahrzehnte umfasst, bisher nicht belegt.

Organophosphate und Carbamate

Auch Organophosphate (OP) und Carbamate (CA) werden weltweit in großem Umfang als Pestizide eingesetzt. Weiterhin werden Organophosphate auch als Additive für Erdölprodukte und als Weichmacher für Plastik eingesetzt. Zudem sind OP potenzielle chemische Waffen (6). Nach den Pyrethroiden haben die Organophosphate den größten Marktanteil an den Pestiziden weltweit. Organophosphate sollten DDT und ähnliche Verbindungen als Insektizide ersetzen, da ihre Persistenz im Boden und im Organismus deutlich geringer ist (67).

Viele Vergiftungsfälle, oft in suizidaler Absicht, accidenziell oder auch am Arbeitsplatz, sind beschrieben worden.

Eigenschaften

Primärer Angriffspunkt bei akuten Intoxikationen mit OP und CA ist die Acetylcholinesterase (AChE). Durch ihre Hemmung kommt es zu einer Überschwemmung des Körpers mit dem körpereigenen Neurotransmitter Acetylcholin (ACh). Das Überangebot an ACh führt wiederum zu einer übermäßigen Stimulaton von nicotinergen und muscarinergen Rezeptoren (6, 68, 69).

Die meisten OP sind stark lipophil. Die Aufnahme erfolgt rasch und zu hohen Anteilen über den Gastrointestinaltrakt, die Schleimhäute, über die Lunge nach Inhalation als auch über die Haut. Die meisten OP werden durch verschiedene Plasma- und Gewebeersterasen hydrolysiert und nahezu vollständig als korrespondierende Säuren über den Harn ausgeschieden (70).

Befunde bei Mensch und Tier

Typische klinische Symptome dieser zentral- und peripherenervösen Überstimulation sind Miosis, Hyperhidrosis, Hyperlakrimation, Hypersalivation, Hypotonie, Koliken, Vomitus, Diarrhoen, Lungenödem (muscarinerg) sowie Faszikulationen, Myoklonien, zerebrale Anfälle, Dysarthrien, Konfusion, Vigilanzstörungen, Atemlähmung (nicotinerg) (6, 8, 71). Vermutlich treten diese Intoxikationserscheinungen erst ab einer Hemmung der AChE von über 50% auf. Bei Hemmung der AChE von mehr als 90% kommt es ohne adäquate Behandlung zum Tod (72). Die Rückbildung der klinischen Symptomatik ist neben pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Aspekten von der Reaktivierung der Cholinesterase abhängig. Zu einer Reaktivierung kommt es hauptsächlich bei den Carbamaten. Die katalytische Aktivität von carbamylierter AChE wird mit einer Halbwertszeit von Minuten reaktiviert (73). Bei den Organophosphaten wird die AChE in Abhängigkeit von der chemischen Struktur des jeweiligen OPs zum größten Teil irreversibel gehemmt. Hier ist die klinische Rückbildung des akuten Vergiftungsbildes von der Neusynthese der AChE abhängig (8).

Einige Tage (1-4 im Mittel) nach einer akuten, meist schweren OP-Intoxikation entwickelt sich bei einigen Patienten das sogenannte Intermediäre Syndrom (IMS) mit einer Prävalenz von ca 8-9% (74). Hierbei kommt es bei fast allen betroffenen Pat. zu Muskelschwächen der Nackenflexoren und der proximalen Extremitätenmuskulatur, bei ca. 80% zu Paresen der motorischen Hirnnerven und in zwei Drittel der Fälle zu Paresen der Atemmuskulatur. He (75) berichtete über myasthenietypische elektoneurografische Befunde mit einem Dekrement der Muskelantwortpotenziale bei repetitiver Reizung bei 20 Hz und 30 Hz bei 5 von 7 untersuchten Patienten. Mehr als zwei Drittel der Patienten mit Intermediärem Syndrom müssen wegen Lähmungen der Atemmuskulatur oder wegen Beteiligung der Hirnnerven IX und X beatmet werden. Die Rückbildung der Atemlähmung und der Paresen der proximalen Extremitätenmuskulatur erfolgt langsamer als die Lähmungen der motorischen Hirnnerven. Das myasthenieartige Erkrankungsbild läßt ursächlich an eine postsynaptische neu-

romuskuläre Erregungshemmung denken. Andere Autoren vermuten aber auch prä-synaptische Veränderungen oder myopathische Veränderungen (74).

10 bis 20 Tage nach Beginn der akuten Vergiftungssymptomatik durch OP entwickelt sich bei einigen intoxikierten Patienten eine Polyneuropathie, in der wissenschaftlichen Literatur als Organophosphate Induced Delayed Polyneuropathy (OPIDP) bezeichnet (76, 77). Die klinische Symptomatik ist durch schwere distal-symmetrische, schlaffe Paresen der Beine, in schweren Fällen auch der Arme, gekennzeichnet. Die Rückbildungstendenz nach Wegfall der Noxe ist nur langsam und gering. Als Zeichen einer Beteiligung des Rückenmarks mündet das Krankheitsbild meist in eine spastische Para- bzw. Tetraparese (78). Histopathologisch zeigt sich das Bild einer axonalen Degeneration in den distalen Anteilen der peripheren Nerven. Es kommt zur Wallerschen Degeneration. In schweren Fällen ist das Rückenmark mitbetroffen, was das Auftreten von spastischen Paresen in der Rückbildungsphase erklärt.

Der molekulare Entstehungsmechanismus der OPIDP ist noch nicht in allen Einzelheiten geklärt. Einer der molekularen Angriffsorte bei der OPIDP ist die von der AChE zu unterscheidende Neuropathic Target Esterase (NTE). Im Tierexperiment (Henne) wird eine OPIDP ab einer ca. 75 prozentigen Hemmung der NTE vorhersagbar (78). Das Potenzial eine solche OPIDP auszulösen ist für verschiedene OP unterschiedlich ausgeprägt und nicht alle OP lösen eine OPIDP aus. Voraussetzung hierfür ist zunächst eine Phosphorylierung der NTE und in einem zweiten Schritt ein sogenanntes „aging“. Hierunter wird die Abspaltung einer Alkylgruppe von der Phosphorgruppe verstanden, was zu einer negativ geladenen und mit der NTE verbundenen Phosphorgruppe führt. Diese „aging“ eines Organophosphates ist nach Lotti Grundvoraussetzung für die Fähigkeit eine Polyneuropathie zu induzieren (79).

Im Tierversuch wurde ein weiteres Phänomen, genannt Promotion, beobachtet. Hier kam es durch Gabe verschiedener OP oder CA, die primär nicht in der Lage sind Neuropathien zu verursachen (zum Beispiel Phenylmethansulfonyl o. Phenylmethansulfonylfluorid), zu Exazerbationen vorbestehender traumatischer oder chemischer Nervenschäden kommen. Ebenso können diese Substanzen, im Anschluss an die Exposition gegenüber neuropathieinduzierenden OP verabreicht, bei Hühnern eine Verschlimmerung der zu erwartenden OPIDP bewirken. Auf der anderen Seite können

die genannten Agenzien, wenn sie vor dem neuropathieinduzierenden OP verabreicht werden, eine OPIDP verhindern oder mildern im Sinne einer Protektion (80, 81, 82).

Promotion erklärt sich vermutlich durch Beeinflussung von Reparationsmechanismen am peripheren Nerv. Lotti argumentierte, dass Promotion und Protektion möglicherweise durch einen partiellen Agonismus zum NTE-Komplex bedingt seien (77). Ein weiteres Enzym, genannt M200, scheint eine Rolle bei der Promotion zu spielen. Ab einer Hemmung von 50% dieses Enzyms kommt es zu einer Promotion von OPIDP (83). Strukturelle und biochemische Analysen zur Definition dieses Enzyms stehen aus. Ein Protein mit einem Molekulargewicht von 60 kDa konnte identifiziert werden (84,85). Auch beim Menschen könnten Promotionsmechanismen von Relevanz sein.

In einem weiteren Versuch wurde untersucht, ob Promoter (hier KBR-2822), obschon sie die NTE kaum hemmen und bei einmaliger Exposition keine Neuropathien induzieren, bei Langzeitexpositionen von Hennen (0,2 u. 0,4 mg/kg/Tag über 90 Tage) selbst Neuropathien auslösen können. Es wurden keine klinischen oder histopathologischen Neuropathiezeichen gefunden (86). Lotti merkte an, dass möglicherweise die Behandlung zu kurz oder die Dosis zu niedrig war, um doch eventuell eine Neuropathie zu induzieren (85).

Neben dieser letztgenannten Arbeit sind keine Tierversuche zu „low-level“ Langzeitexpositionen verfügbar.

Verschiedene OP besitzen ein unterschiedliches neuropathisches Potenzial. Bei gewerblich genutzten oder käuflichen Organophosphatprodukten (z. B. Chlorpyrifos, Dichlorvos) ist eine OPIDP lediglich bei Patienten beschrieben, die zuvor eine schwere cholinerge Symptomatik hatten, meist sogar beatmet werden mussten (73, 82). Ausnahmen bilden die in der Untersuchung von Kaplan et al. (87) beschriebenen Kasus, wobei von acht Fällen mit ausschließlich sensibler Neuropathie berichtet wird, die nach wiederholten low-level Expositionen mit Chlorpyrifos aufgetreten seien. Diese Ergebnisse konnten von Moretto und Lotti (73) nicht bestätigt werden. Die Autoren untersuchten eine Gruppe von 11 Patienten mit zum Teil schwerer cholinergischer Symptomatik nach Ingestion von OP. Bei den klinisch und neurophysiologisch gründlich untersuchten Patienten fanden sich lediglich leichte Sensibilitätsstörungen bei Patienten mit ausgeprägter motorischer Neuropathie und kein einziger Fall mit einer rein sensiblen Symptomatik.

In einer weiteren kontrollierten Studie (88) wurden Arbeiter untersucht, die chronisch Chlorpyrifos in der Produktion ausgesetzt waren. Sowohl die Gesamtmorbidität als auch das Auftreten von Neuropathien war vergleichbar mit der Kontrollgruppe.

Misra et al. (89) untersuchten eine Gruppe mit 24 indischen Arbeitern, die eine regelmäßige Exposition gegenüber Fenthion mit einer mittleren Expositionszeit von 8,5 Jahren hatten. Klinisch waren keine Neuropathiezeichen gefunden worden. Neurografisch wurden die distal motorische Latenzen des Nervus peroneus und Nervus medianus sowie die dazugehörigen motorischen Nervenleitgeschwindigkeiten, als auch die sensiblen Nervenleitgeschwindigkeiten des Nervus medianus und Nervus suralis und auch die F-Wellenlatenz bei Reizung des Nervus medianus und H-Reflexlatenz bei Reizung des Nervus tibialis gemessen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe lagen keine Unterschiede bezüglich der neurophysiologischen Daten vor, die in beiden Gruppen normgerecht waren. Andererseits lagen in der Organophosphatgruppe signifikante Verzögerungen bei den motorischen Nervenleitgeschwindigkeiten des Nervus peroneus, der distal motorischen Latenz des Nervus peroneus und des Nervus medianus, als auch verlängerte F-Wellenlatenzen und H-Reflexlatenzen im Vergleich zu Kontrollmessungen der exponierten Arbeiter nach einer dreiwöchigen Expositionsphase vor. Die Verzögerung der Nervenleitgeschwindigkeiten war mit niedrigeren AChE-Werten direkt nach Exposition korreliert, die nach der Expositionsphase wieder anstiegen. Die Bedeutung dieser Unterschiede bei insgesamt normgerechten Werten und fehlendem Unterschied zur Kontrollgruppe bleibt offen. Allenfalls ist ein reversibler Effekt im Rahmen der akuten Exposition anzunehmen und kein chronischer Effekt nach Langzeitexposition.

Eine weitere Studie untersuchte 89 Schädlingsbekämpfer, die Organophosphate in Sprüheinsätzen ausbrachten (u.a. Chlorpyrifos, Parathion und Monocrotophos), zu Beginn der Sprühsaison, am Ende und während der nächsten Sprühsaison. Expositionsdaten wurden nicht aufgeführt. Neurografische Untersuchungen erfolgten an der dominanten Seite der Probanden am Nervus medianus und Nervus ulnaris sowie am Nervus peroneus. Cholinerge Symptome, die in einem Fragebogen evaluiert wurden, korrelierten negativ mit der Nervenleitgeschwindigkeit aber positiv mit den distal motorischen Latenzen des Nervus medianus und ulnaris sowie mit der distal sensiblen Latenz des Nervus ulnaris. Insgesamt waren die neurophysiologischen Daten jedoch

bei allen Probanden normgerecht. Die klinische Relevanz dieser widersprüchlichen Befunde blieb offen (90).

Bei Carbamaten ist beim Menschen erst ein Fall einer manifesten sensomotorischen Neuropathie bekannt geworden, die nach dem Überleben einer beatmungspflichtigen, schweren cholinergen Intoxikation mit Carbaryl aufgetreten war (91). Neben einer schweren sensomotorischen Polyneuropathie lagen EEG-Veränderungen im Sinne einer Allgemeinveränderung vor, die intermittierend noch nach 5 Wochen nachweisbar war, in einer Kontrolle nach neun Monaten aber nicht mehr nachweisbar war. Die Polyneuropathie hatte sich bis dahin nur inkomplett zurückgebildet. Die EEG-Veränderungen können durchaus auch einer hypoxischen Encephalopathie geschuldet gewesen sein.

Eine andere Studie untersuchte Blumenzwiebelzüchter in Holland. Die Probanden waren hauptsächlich Carbamaten ausgesetzt (Maneb, Zineb). Bei den Exponierten wurden leichte, signifikante Verzögerungen von sensiblen und motorischen Nervenleitgeschwindigkeiten (0,9 m/s bis 1,4 m/s) im Vergleich zu Kontrollpersonen gefunden (10). Laboruntersuchungen zur Differentialdiagnostik der Neuropathien waren nicht aufgeführt.

In einzelnen Studien kommen die Autoren zu dem Schluss, dass es nach akuten OP-Vergiftungen zu diskreten neuropsychologischen Veränderungen kommt (92, 93, 94). Diese Arbeiten sind kritisiert worden wegen nicht klar definierter Auswahl der untersuchten Probanden, ungünstigen Kontrollgruppen und fraglicher Aussagekraft der durchgeführten neuropsychologischen Tests. In Tierversuchen entstand der Eindruck, dass Verhaltensauffälligkeiten als Folge von vorhergehenden epileptischen Anfällen oder hypoxischen bzw. anoxischen Perioden auftraten (95).

Pestizide in der öffentlichen Diskussion

Neben den Diskussionen in der wissenschaftlichen und medizinischen Fachwelt ist es in den letzten Jahren zu einer deutlichen Sensibilisierung in Bezug auf die möglichen oder vermuteten chronischen Wirkungen von verschiedenen Pestiziden in der Öffentlichkeit und den Medien gekommen. So wurden in Deutschland bis Ende 1993

in der Dokumentationsstelle des BgVV 64 Meldungen nach §16e des Chemikaliengesetzes über akute und/oder chronische Pyrethroidvergiftungen registriert. 1993-1995 führten Altenkirch et. al. deshalb eine klinische Nachuntersuchung an 23 Personen aus diesen 64 Vergiftungsmeldungen durch (58). Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass bei 9 Patienten eine klinisch gesicherte, völlig andersartige Diagnose vorlag, die keinen Zusammenhang mit der Pyrethroidexposition aufwies. Die Diagnosen lauteten z.B. Hypophysentumor (Prolaktinom), Polyradikulitis Guillain-Barré, schwerer unbehandelter Diabetes mellitus mit diabetischer Polyneuropathie usw. In den meisten dieser Fälle bestand eine akute Behandlungsbedürftigkeit der Erkrankungen. In 8 Fällen wurde ein typisches Beschwerdebild im Sinne eines Multiple Chemical Sensitivity Syndroms (MCS) nach den Kriterien von Cullen (96) gesehen. In diesen Fällen waren der klinisch-neurologische Befund und die technischen Zusatzuntersuchungen unauffällig. Nach den heutigen Erkenntnissen ist MCS vermutlich kein eigenständiges Erkrankungsbild, sondern Korrelat einer psychosomatischen Erkrankung. In 6 Fällen war eine Assoziation zwischen den akut aufgetretenen Beschwerden und einer Pyrethroidexposition nicht auszuschließen. Hinweise für irreversible Schäden des peripheren und/ oder zentralen Nervensystems bei den gemeldeten Fällen von Pyrethroidintoxikationen ergaben sich jedoch in keinem Fall (58). Parallel zu der Studie waren nach Angaben des BgVV bis 1995 106 Fälle gemeldet (BgVV 1995). In den Medien wurde 1993 statt der 64 Fälle über 460 Fälle (97, 98) anschließend über Tausende und schließlich über Zehntausende von chronischen Pyrethroidintoxikationen in Deutschland berichtet (99, 100, 101). Der Dokumentationsstelle des BgVV sind bis 1997 inzwischen 310 Fälle von vermuteten Pyrethroidvergiftungen gemeldet worden.

Pyrethroide, Organophosphate und Carbamate werden in der ganzen Welt in umfangreichen Maße als Pestizide eingesetzt. Die öffentliche Debatte über eventuelle Dauerschäden durch Pyrethroide in Deutschland wird mit einer ungewöhnlich ausgeprägten Emotionalität und Irrationalität geführt, so dass eine nüchterne und rationale Diskussionsführung sehr schwierig erscheint.

Fragestellung und Methodik

Aus den Erkenntnissen der vorhandenen Literatur ergeben sich Fragestellungen insbesondere bezüglich der Wirkung von Pestiziden auf das Nervensystem des Menschen durch wiederholte Expositionen über lange Zeiträume.

Grundlage für die klinisch- neurologischen und neurophysiologischen Untersuchungen an professionellen Schädlingsbekämpfern im Vergleich zu einer nichtexponierten Kontrollgruppe war folgende Fragestellung:

Liegen Zeichen oder Symptome einer Erkrankung des peripheren Nervensystems vor, z. B. einer Polyneuropathie? Lassen sich neurophysiologische Veränderungen nachweisen?

Finden sich Zeichen oder Symptome einer Erkrankung des zentralen Nervensystems, z. B. einer cerebralen Anfallsbereitschaft?

Gibt es Hinweise für allgemeine Gesundheits- oder Befindlichkeitsstörungen?

Einschlusskriterien:

der Schädlingsbekämpfergruppe:

- Alter: 18- 65 Jahre
- vollberufliche Mindestdauer der Schädlingsbekämpfertätigkeit > 2 Jahre
- regelmäßiger beruflicher Umgang mit Pyrethroiden mit einer Mindestexpositionszeit gegenüber Pyrethroiden von 2 Jahren

der Vergleichsgruppe:

- Alter: 18- 65 Jahre
- in Bezug auf Alter und Geschlecht mit der Schädlingsbekämpfergruppe vergleichbar
- keine regelmäßige oder berufliche Anwendung von Pyrethroiden und anderen Pestiziden

Ausschlusskriterien:

- manifeste Polyneuropathie (PNP) anderer Ätiologie
- Vorerkrankungen die eine Prädisposition zum Auftreten einer PNP darstellen (z. B.: Diabetes mellitus, Hypothyreose, Alkoholismus)
- andere neurologische Erkrankungen in der Anamnese

Die Teilnahme an der Studie war freiwillig. Nach einer ausführlichen Aufklärung über das Studienprotokoll erfolgte eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme am Untersuchungsprogramm. Die Probanden stimmten einer Verwendung der Daten in anonymisierter Form für wissenschaftliche Veröffentlichungen schriftlich zu. Das Studienprotokoll wurde im üblichen Verfahren der Ethikkommission der Ärztekammer Berlin vorgelegt und gebilligt.

Nach der Zustimmung der Ethikkommission der Berliner Ärztekammer vom 03.07.1997 konnte mit der Rekrutierung der Probanden begonnen werden.

Rekrutierung:

Vorgesehen war sowohl in der Gruppe der Schädlingsbekämpfer als auch in der Kontrollgruppe jeweils 15 bis 20 Probanden zu untersuchen, welche in Bezug auf Geschlecht und Alter miteinander vergleichbar sein sollten.

Schädlingsbekämpfer

In Zusammenarbeit mit dem Deutschen Schädlingsbekämpferverband, Landesverband Berlin wurden Schädlingsbekämpferbetriebe über die geplante Studie informiert. Die einzelnen Betriebe wurden gebeten, Mitarbeiter ihrer Betriebe zur Teilnahme an der Studie freizustellen. So konnten zunächst 9 Schädlingsbekämpfer in die Studie eingeschlossen werden. Alle weiteren Probanden aus der Schädlingsbekämpfergruppe wurden rekrutiert, indem telefonischer Kontakt mit einzelnen Schädlingsbekämpfungsbetrieben, vornehmlich in der Region Berlin/Brandenburg, aufgenommen wurde.

Letztendlich konnten 22 Probanden gewonnen werden, von denen ein Proband wegen eines Diabetes mellitus ausgeschlossen werden musste.

Kontrollgruppe

Parallel zur Rekrutierung der exponierten Probanden wurde die Kontrollgruppe rekrutiert. Die Mitarbeiter des Krankenhauses Spandau waren in einem Anschreiben zu einer gesundheitlichen Vorsorgeuntersuchung eingeladen worden, in dem gleichzeitig über Inhalt und Ziele der Studie informiert wurde. Die eingeschlossenen Probanden waren Mitarbeiter des Servicepersonals, des Pflegepersonals, des medizinisch-technischen Personals und des ärztlichen Personals. Hinzu kamen Probanden aus dem Umfeld der Mitarbeiter des Krankenhauses.

In der Kontrollgruppe wurden 22 Probanden rekrutiert, die zur Gruppe der Schädlingsbekämpfer in Bezug auf Alter und Geschlecht abgestimmt waren. 20 Probanden konnten schließlich untersucht werden.

Durchführung und Untersuchungsprogramm

Die Probanden wurden zu einem ambulanten Untersuchungstermin einbestellt. Personen aus der Liste der Schädlingsbekämpfer und aus dem Probandenkreis der Kontrollgruppe erhielten ein Anschreiben mit einer Einladung zur ambulanten Befragung und Untersuchung.

Dem Anschreiben wurde ein Aufklärungsbogen über die Ziele der Studie sowie den Umfang der Untersuchungen in leicht verständlicher Form und Sprache beigelegt. Belastungen und Risiken sowie Zeitaufwand der Untersuchungsmethoden wurden in diesem Schreiben erläutert. Eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie sowie zur Verwendung der ermittelten Daten für Veröffentlichungen in anonymisierter Form wurde ebenfalls beigelegt.

Das Unterschreiben der schriftlichen Aufklärung und der Einverständniserklärung erfolgte am Tage der ambulanten Untersuchung nach persönlicher Aufklärung und Klärung eventuell noch offener Fragen.

Untersuchungsprogramm:

1. Fragebogen zur Erfassung anamnestischer Daten mit einem speziellen Fragebogen zur Erfassung von Art und Umfang einer möglichen Schadstoffexposition und zugehörigen subjektiven Beschwerden, einer ausführlichen Alkohol- und Medikamentenanamnese sowie einem Fragebogen zu Befindlichkeitsstörungen in der Woche vor dem Untersuchungstermin.

2. Allgemeine und neurologische Anamnese
 - spezielle Exploration zu Art und Umfang der möglichen Schadstoffexposition
 - spezielle Alkoholanamnese
 - Erfassung von Hinweisen für das Vorliegen einer Neuropathie wie z. B. Wadenkrämpfe, Mißempfindungen und Gefühlsstörungen in Armen und Beinen, unbemerkten Verletzungen, trophischen Störungen etc.

3. Allgemeine körperliche Untersuchung mit Untersuchung von Herz, Lunge, Abdomen, Gefäßen, Lymphknoten, Schilddrüse, Haut- und Skelettsystem.

4. Die ausführliche neurologische Untersuchung folgte der in der klinischen Neurologie üblichen Routine: neuropsychologischer Status, Untersuchung von Kopf und Hirnnerven, Motorik, Reflexen, Sensibilität und Koordination. Darüber hinaus wurde besonders auf klinische Zeichen einer Polyneuropathie, wie distal-symmetrische Sensibilitätsstörungen in strumpf- bzw. handschuhförmiger Anordnung (Oberflächen- und Tiefensensibilität, Schmerz- und Berührungsempfinden, Temperaturempfinden, Lage- und Vibrationsempfinden, Zweipunktdiskrimination, Zahlenschrifterkennen), Muskelparesen und -atrophien, Störungen des Reflexstatus (Hypo- bzw. Areflexie), trophische und neurovegetative Störungen geachtet. Die Untersuchung erfolgte jeweils nacheinander durch zwei geblindete Ärzte, das heißt, beide untersuchenden Ärzte hatten keine Kenntnis von den

Untersuchungsergebnissen der körperlichen Untersuchung des anderen Kollegen.

5. Routine- Laboruntersuchungen mit Bestimmung von Glucose, HbA1c, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Kalium, Natrium, Chlorid, Calcium, Magnesium, Phosphor, BSG, CRP, CK, LDH, GOT, GPT, Gamma- GT, AP, Cholinesterase, Bilirubin ges., Amylase, Lipase, Protein gesamt, Albumin, Serum- Elektrophorese, Immunfixationselektrophorese, Differential- Blutbild, Quick, PTT, TSH, Vit B12, Folsäure, CDT (Carbohydrate deficient transferrin), Urinstatus, Rheumafaktor, ANA (Antinukleäre Antikörper)-Titer und ASL (Antistreptolysin)-Titer.

6. Pyrethroidmetaboliten im Urin

Die Morgenurine aller Probanden wurden zunächst tiefgefroren. Die Urinproben wurden im Institut für Hygiene der Heinrich- Heine Universität Düsseldorf, Direktorin Frau Prof. Dr. med. H. Idel, von Frau Dr. Leng analysiert. Mittels Gaschromatographie/ Massenspektroskopie wurden folgende Pyrethroidmetabolite bestimmt:

- cis-3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäure (cis- DCCA)
- trans-3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäure (trans- DCCA)
- (2,2-Dibromvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäure (cis- DBCA)
- 3-Phenoxybenzoesäure (3-PBA)
- Fluorphenoxybenzoesäure (FPBA)

7. Elektroencephalographie

Das EEG wurde mit einem digitalen EEG- Gerät ED 14 der Firma Schwarzer durchgeführt. Ableitung und Auswertung erfolgte nach den Richtlinien der Deutschen Neurophysiologischen Gesellschaft. Abgeleitet wurde über 21 Kanäle, die Elektroden wurden nach dem international gebräuchlichen ten- twenty- System platziert. Die Ableitung erfolgte über ca. 25 min, einschließlich Photostimulation und Hyperventilation. Die untere Grenzfrequenz der EEG- Kanäle wurde bei 0,53 Hz, die obere Grenzfrequenz bei 70 Hz festgelegt.

8. Elektroneurographie

Alle Untersuchungen erfolgten mit einem Nicolet Viking IV Electrodiagnostic System. Die Eingangsimpedanz des Verstärkers ist größer als 1000 M Ω . Die Hochpaßfilter (untere Grenzfrequenz) sind wählbar von 0,2 Hz bis 5 kHz, die Tiefpaßfilter (obere Grenzfrequenz) von 30 Hz bis 20 kHz. Der Stimulus war jeweils ein Rechteckimpuls von 0,1 ms Dauer, die Reizstärke war maximal 50 mA. Die Raumtemperatur wurde bei 25° C gehalten. Die Erdungselektrode wurde in allen Fällen zwischen Reiz- und Ableitort angebracht.

Die Distanzen zwischen Reizelektrode und Ableitelektrode bzw. zwischen zwei Reizorten, als Grundlage zur Berechnung der Nervenleitgeschwindigkeiten (NLG), wurden jeweils unter Verwendung eines Maßbandes ermittelt. Die Bestimmung der Latenzzeiten erfolgte am Maximum der initialen positiven Auslenkung des Antwortpotenzials, falls nicht vorhanden zu Beginn der negativen Auslenkung. Die Bestimmung der Amplituden erfolgte peak- to- peak.

Die Durchführung und Analyse der Neurographie orientierte sich nach denen bei Ludin (102) bzw. Oh (103) zusammengestellten Techniken.

Motorische Elektroneurographie (Hochpassfilter 20 Hz, Tiefpassfilter 10 kHz):

Durch mehrmaliges Reizen und Verschieben der Ableitelektrode über dem Muskelbauch wurde jeweils der Ableitepunkt bestimmt, an dem das maximale Muskelantwortpotenzial evozierbar war.

N. medianus rechts:

Die maximale Nervenleitgeschwindigkeit am Unterarm sowie die distal motorische Latenz und die maximale Amplitude des evozierten Muskelantwortpotentials (MAP) wurden ermittelt. Hierzu wurde die Ableitelektrode über dem Muskelbauch des Musculus abductor pollicis brevis fixiert. Gereizt wurde in 6 cm Entfernung am Handgelenk sowie in der Ellenbeuge mit dem Nicolet Handgerät S403 mit supramaximaler Reizstärke. Die Probanden wurden in entspannter, sitzender Position untersucht.

N. peroneus rechts:

Die maximale Nervenleitgeschwindigkeit am Unterschenkel, die distal motorische Latenz sowie die maximale Amplitude des evozierten MAP wurden bestimmt. Hierzu wurde die Ableitelektrode über dem Musculus extensor digitorum brevis so plziert, dass die Kathode über dem Muskelbauch am Fußrücken fixiert wurde. Der distale Reizort war am distalen Unterschenkel lateral der Tibiakante etwas proximal des Malleolus lateralis. Der proximale Reizort lag etwas unterhalb des Fibulakopfes. Untersucht wurde in Rückenlage.

Sensible Elektroneurographie:

Es wurden jeweils 20 aufeinanderfolgende Reize bei einer Reizfrequenz von 1 Hz gemittelt.

Nervus medianus rechts:

Ableitung in orthodromer Technik. Das Hochpassfilter wurde bei 20 Hz festgelegt, das Tiefpassfilter bei 10 kHz. Gereizt wurde mittels Ringelektroden am Zeigefinger. Abgeleitet wurde über dem Nervus medianus mit fixierten Elektroden am Handgelenk. Der optimale Ableiteort wurde durch mehrfache Reizung und Verschieben der Ableitelektroden gefunden. Die Probanden wurden in entspannter, sitzender Position untersucht.

Nervus suralis rechts:

Ableitung in antidromer Technik. Hochpassfilter bei 20 Hz, Tiefpassfilter bei 2 kHz. Gereizt wurde mit dem Nicolet Handgerät S403 am Unterschenkel über dem Nerv mit einer Distanz zwischen 13,5 cm und 18,5 cm zur proximalen Ableitelektrode. Durch mehrfaches Reizen an verschiedenen Orten wurde der Reizort bestimmt, an dem die maximale Reizantwort ableitbar war. Als Ableitelektroden wurden Nicolet Klebeelektroden verwendet. Die Ableitelektroden wurden im Bereich der lateralen Ferse, 3 cm voneinander entfernt, so plziert, dass die proximale Elektrode hinter dem Malleolus lateralis klebte. Untersucht wurde in Linksseitenlage, die Beine im Knie- und Fußgelenk leicht gebeugt.

9. Mini- Mental- Status nach Folstein zur orientierenden Einschätzung einer potenziellen demenziellen Entwicklung (104)

10. Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI- R)
Das FPI- R ist ein klinisch etabliertes, mehrdimensionales Persönlichkeitsinventar mit 137 Items. Es erlaubt eine vergleichende Beschreibung von Individuen bezüglich der Ausprägung wichtiger Persönlichkeitsmerkmale. Das FPI- R ist ein standardisierter und an großen Normstichproben validierter Fragebogen (105).

Statistische Methoden:

Die neurophysiologischen Daten wurden mit Hilfe des Mann-Whitney U-Testes für unabhängige Gruppen analysiert. Für alle weiteren statistischen Analysen wurden Vierfeldertafeln benutzt und der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Alle statistischen Analysen wurden mit Hilfe des SPSS-Programms berechnet.

Ergebnisse

Altersverteilung:

In der Gruppe der Schädlingsbekämpfer wurden 22 Probanden rekrutiert. Ein Studienteilnehmer musste wegen eines seit 25 Jahren behandelten Diabetes mellitus Typ I ausgeschlossen werden. Ein weiterer Proband lehnte die neurographischen Messungen ab und wurde deshalb auch in der Altersverteilungsdarstellung nicht berücksichtigt, da die Altersverteilung insbesondere für die Bewertung der neurographischen Ergebnisse von Relevanz ist. Alle anderen Daten wurden bei diesem Probanden wie geplant erhoben. Die verbliebenen 20 Probanden waren zwischen 28 und 50 Jahren alt. Das mittlere Lebensalter war 37,5 Jahre (\pm 6,30 Jahre), der Median lag bei 38 Jahren. 19 Probanden waren männlich, eine weiblich.

In der Kontrollgruppe wurden 20 Probanden untersucht. Das mittlere Lebensalter war 37,1 Jahre (\pm 6,38 Jahre), der Median lag bei 35,5 Jahren. Die Geschlechterverteilung entsprach der Schädlingsbekämpfergruppe, also 19 Männer und eine Frau. Beide weiblichen Probanden waren in der Altersgruppe von 34- 39 Jahren und gleich alt.

Signifikante Altersunterschiede zwischen beiden Kollektiven ergaben sich nicht. Auch unter Einbeziehung des Probanden, der die neurographischen Messungen ablehnte, fanden sich keine Altersunterschiede im Gruppenvergleich (Abb.1).

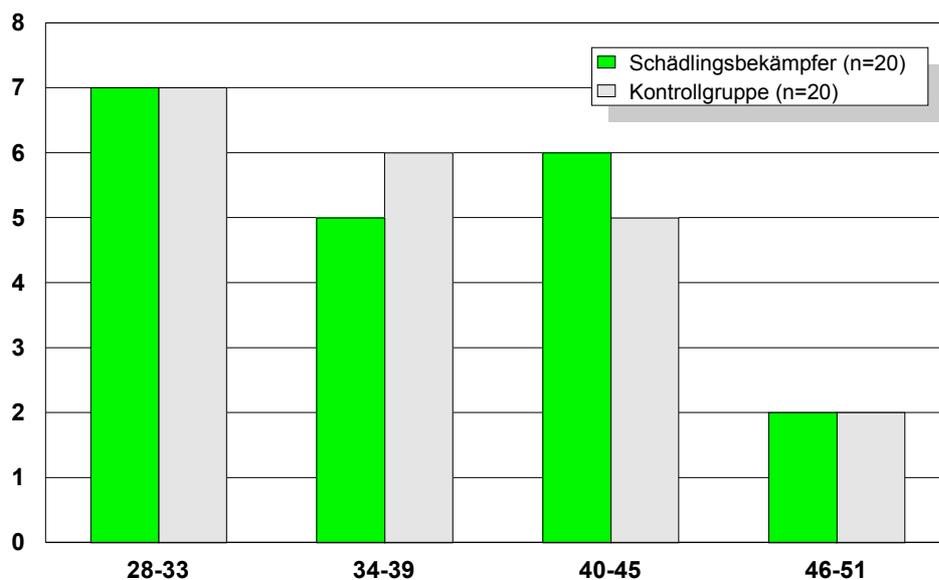


Abb. 1: Altersverteilung der Teilnehmer

mittleres Alter der Schädlingbekämpfer: 37,5 +/- 6,3 Jahre;

mittleres Alter der Kontrollgruppe: 37,1 +/- 6,4 Jahre.

In bezug auf Gewicht und Körpergröße lagen keine Gruppenunterschiede vor.

Allgemeine Anamnese:

In beiden Gruppen fanden sich anamnestisch keine Hinweise für chronische oder akute Vorerkrankungen, welche eine Neuropathie oder eine erhöhte cerebrale Erregbarkeit begünstigen. Anamnestisch ergaben sich auch bei dezidiertem Befragung keine Hinweise für fokale oder generalisierte epileptische Anfälle. Potenzielle Symptome einer Neuropathie, wie Wadenkrämpfe, unbemerkte Verletzungen, Taubheitsgefühle der Füße, brennende Fußsohlen, trophische und andere vegetative Störungen etc. wurden von keinem der Studienteilnehmer angegeben.

Medikamentenanamnese:

Keiner der Schädlingbekämpfer und keiner der Probanden der Kontrollgruppe stand unter einer Akut- oder Dauermedikation, welche eine Polyneuropathie auslöst oder begünstigt.

Schädlingbekämpfer:

Ein Proband nahm wegen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung eine Dauermedikation mit einem Theophyllinpräparat und einem Betamimetikum ein. Zusätz-

lich nahm dieser Proband L- Thyroxin und Jodid zur Strumaprophylaxe bei euthyreoter Stoffwechsellage.

Ein Schädlingsbekämpfer nahm jeweils im Frühjahr ein Chromoglycinsäurepräparat und gelegentlich ein Antihistaminikum bei allergischem Heuschnupfen.

9 Schädlingsbekämpfer nahmen vornehmlich bei Kopf- und Zahnschmerzen oder grippalen Infekten Acetylsalicylsäure zwischen 2 Tabletten/Jahr und 2- 3 Tabletten/Monat.

2 Schädlingsbekämpfer behandelten Kopfschmerzen mit maximal 5- 10 Tabletten Paracetamol im Jahr.

Ein Schädlingsbekämpfer nahm bei Oberschenkelschmerzen nach einer Fraktur des Oberschenkels 1 Tablette Ibuprofen 400 mg/Woche.

Ein weiterer Proband nahm ca. einmal pro Halbjahr ein Mischpräparat aus Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein.

Kontrollgruppe:

Ein Proband nahm Prednisolon 2 mg/Tag bei Lungensarkoidose und 100 mg Allopurinol wegen eines erhöhten Harnsäurespiegel (unter Therapie normal).

Ein Studienteilnehmer nahm einen ACE- Rezeptorantagonisten wegen eines arteriellen Hypertonus.

Ein Proband nahm im Frühjahr bei Heuschnupfen zweimal pro Woche ein Antihistaminikum.

Ein Proband nahm täglich 75 µg L- Thyroxin zur Strumaprophylaxe bei euthyreoter Stoffwechsellage.

18 Probanden nahmen bei Kopf- und Zahnschmerzen oder grippalen Infekten Acetylsalicylsäure (14 Probanden), Paracetamol (5 Probanden) oder Ibuprofen (2 Probanden) zwischen 5- 10 Tabletten/Monat und 2- 6/Tabletten pro Jahr.

Drei Probanden nahmen bei Bedarf (max. 2x/Monat) ein Antazidum oder einen H₂-Blocker.

Alkoholkonsum:

Da toxische und toxisch- malnutritive Neuropathien durch erhöhten Alkoholkonsum bedingt sein können, wurde besonderer Wert auf eine möglichst exakte Alkoholanamnese gelegt (Abb.2).

Schädlingsbekämpfer:

15 Probanden tranken nach anamnestischen Angaben (Fragebogen und Exploration im Anamnesegespräch) durchschnittlich weniger als 20 g reinen Alkohol pro Tag. Von den verbliebenen 6 Probanden, die mehr als 20 g Alkohol pro Tag konsumierten, tranken zwei Teilnehmer knapp 40 g/d, einer ca. 45 g/d, einer 55 g/d, einer 65 g/d und einer etwa 120 g/d.

Bei vier der sechs Probanden mit Alkoholkonsum von mehr als 40 g/d zeigten sich zusätzlich Laborwerte, die wahrscheinlich durch den Alkoholkonsum bedingt waren (siehe Abschnitt Labordaten). Der Proband, welcher die Neurographie ablehnte, war unter den sechs Probanden mit einer täglichen Alkoholeinfuhr von mehr als 40 g.

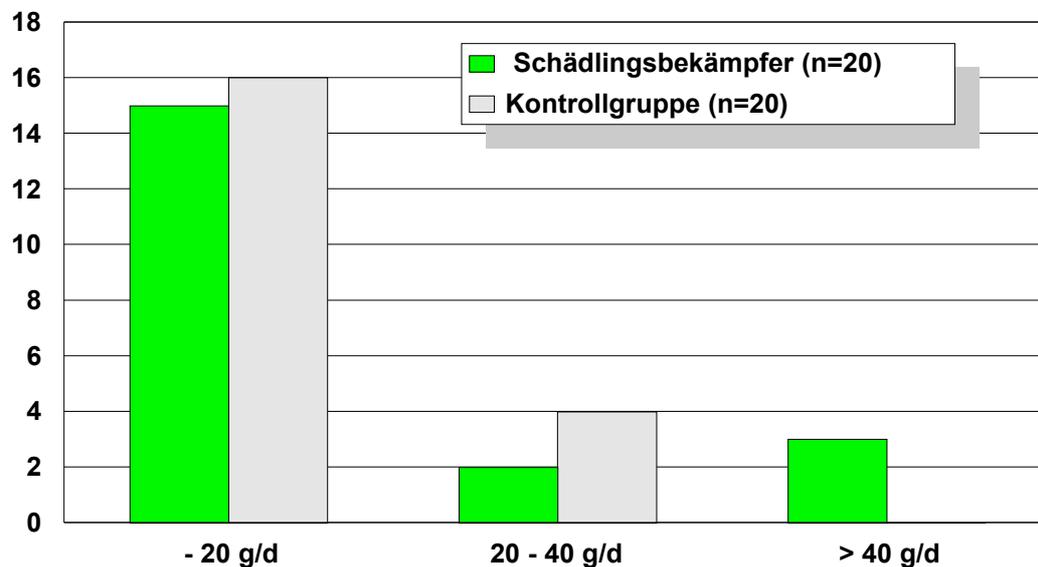


Abb. 2: Täglicher Alkoholkonsum der Teilnehmer in g reinen Alkohols

Alle Schädlingsbekämpfer mit einem Alkoholkonsum von mehr als 40 g/d hatten ein pathologisch erhöhtes Carbohydrate deficient transferrin (CDT). Ein Proband der Kontrollgruppe hatte einen Alkoholkonsum von 20-30 g/d und ein pathologisches CDT.

Kontrollgruppe:

16 Probanden tranken weniger als 20 g Alkohol pro Tag, zwei Probanden etwa 25 g/d und zwei ca. 30 g/d Alkohol.

Einer der Probanden mit einem täglichen Alkoholkonsum von ca. 30 g hatte Laborauffälligkeiten, die wahrscheinlich alkoholbedingt waren (siehe Abschnitt Labordaten).

Expositionsdaten der Schädlingsbekämpfer

Eine genaue Darstellung der jeweilig verwendeten Pestizide in Bezug auf die Gesamttätigkeitszeit als Schädlingsbekämpfer als auch in Bezug auf die zuletzt ausgebrachten Pestizide ist kaum sinnvoll möglich. So wurden die verwendeten Pestizide in den letzten Jahren häufig, zum Teil bei gleichbleibendem Produktnamen, in ihrer Zusammensetzung verändert, was sowohl die verwendeten Pestizide, als auch die Beimischungen von Synergisten (z. B. Piperonylbutoxid) und Lösemitteln (z. B. Propanol, Butanol, Mineralöl oder Wasser) betrifft. Die von den Schädlingsbekämpfern selbst angemischten Präparate hatten sehr unterschiedliche Pestizidkonzentrationen. Die tatsächlich verwendeten Mengen einzelner Pestizide schwankten im Laufe des Jahres außerdem stark in Abhängigkeit von saisonalen Gegebenheiten (wie z. B. das sporadische Auftreten von Wespenplagen im Sommer).

Die Produktangaben konnten vielfach nur schlecht präzisiert werden. Die von den einzelnen Betrieben verwendete Produktpalette wurde häufig gewechselt.

Es wechselten sowohl die von der Industrie angebotene Produktpalette in Bezug auf ihre Inhaltsstoffe (Pestizid, Synergisten und Lösemittel/Trägerstoffe) als auch die jeweils verwendete Technik, wie z. B. Konzentrate zum Spritzen und Vernebeln, mikroverkapselte Präparate, Spraydosen und Fraßköder. Auch die Resistenzentwicklungen der zu bekämpfenden Spezies führte zu Präparatewechseln.

Nichtzuletzt hat aber auch die ausgiebig geführte Diskussion in Bezug auf die gesundheitliche Bedenklichkeit einzelner Pestizide zu großer Unsicherheit bei Schädlingsbekämpferbetrieben und vor allem ihrer Kundschaft geführt. Insbesondere die Pyrethroide sind in der Bundesrepublik Deutschland Gegenstand der kritischen Diskussion. Die Folge waren Wechsel der verwendeten Pestizidproduktpaletten und auch der angewandten Techniken. Einige Betriebe verzichteten wegen zahlreicher Kundenbeschwerden oder drohender und anhängiger juristischer Verfahren deshalb z. T. schon seit einigen Jahren fast vollständig auf den Einsatz synthetischer Pyrethroide und setzen vermehrt Organophosphate ein, um weiteren juristischen Klagen und Beschwerden zuvorzukommen. Zusätzlich ist derzeit eine Reduzierung von

Vernebelungs- und Spritztechniken zu verzeichnen, zunehmend kommen auch Gelköderverfahren zur Anwendung.

19 Schädlingbekämpfer waren vollbeschäftigt, zwei waren Halbzeitbeschäftigte. Die Schädlingbekämpfer waren zwischen 3 und 26 Jahren in der Schädlingbekämpfung tätig, mit einer durchschnittlichen Expositionszeit von ca. 12,5 +/- 5,4 Jahren. Der Median lag bei 12 Jahren (Abb.3).

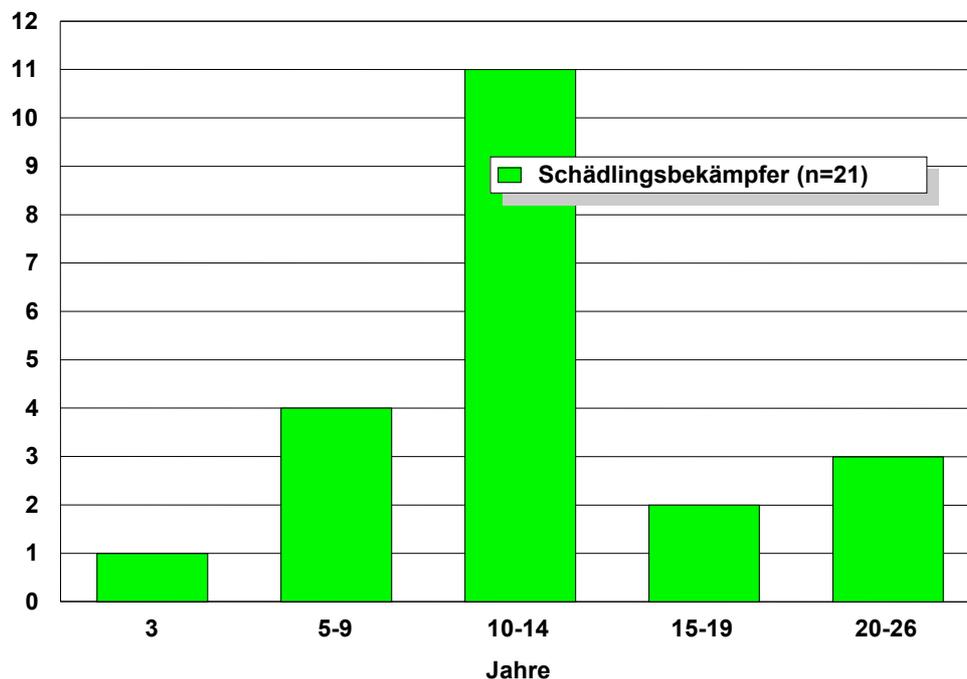


Abb. 3: Berufsjahre der Schädlingbekämpfer
Mittelwert: 12,5 +/- 5,4 Jahre

Von den 21 Schädlingbekämpfern wurden insgesamt 46 verschiedene Pestizide genannt, von denen 42 aktuell verwendet wurden. Hierunter fanden sich 9 Naturpyrethrumpräparate, 13 Präparate mit ein oder zwei synthetischen Pyrethroiden (Cyfluthrin, Cypermethrin, Cyhalothrin, Deltamethrin, Permethrin, Pyrethrin, Resmethrin, Thekamethrin) als wirksame Bestandteile, 15 reine Organophosphatpräparate mit ein oder zwei Organophosphatkomponenten (Chlorpyrifos, Dichlorvos, Diazinon, Phoxim), 3 Produkte die Gemische aus Naturpyrethrum und einem

Organophosphat (Diazinon oder Chlorpyrifos) waren sowie zwei Carbamate (Bendiocarb und Propoxur).

Fünf Probanden hatten bis 1989 mit Lindan gearbeitet. Fünf Probanden hatten auch DDT z. T. in großen Mengen ausgebracht. Ein Westberliner Schädlingsbekämpfer hatte von 1971- 74 mit DDT gearbeitet, während die vier anderen Probanden, welche DDT verwendet hatten, Schädlingsbekämpfer in der ehemaligen DDR waren und bis 1989 DDT eingesetzt hatten.

Alle Probanden hatten regelmäßigen Kontakt mit Pyrethroiden, einer arbeitete ausschließlich mit Pyrethroiden. 20 Schädlingsbekämpfer waren auch Organophosphaten ausgesetzt. 13 Probanden setzten auch Carbamate (13 Probanden Propoxur, ein Proband zusätzlich Bendiocarb) ein (Abb. 4).

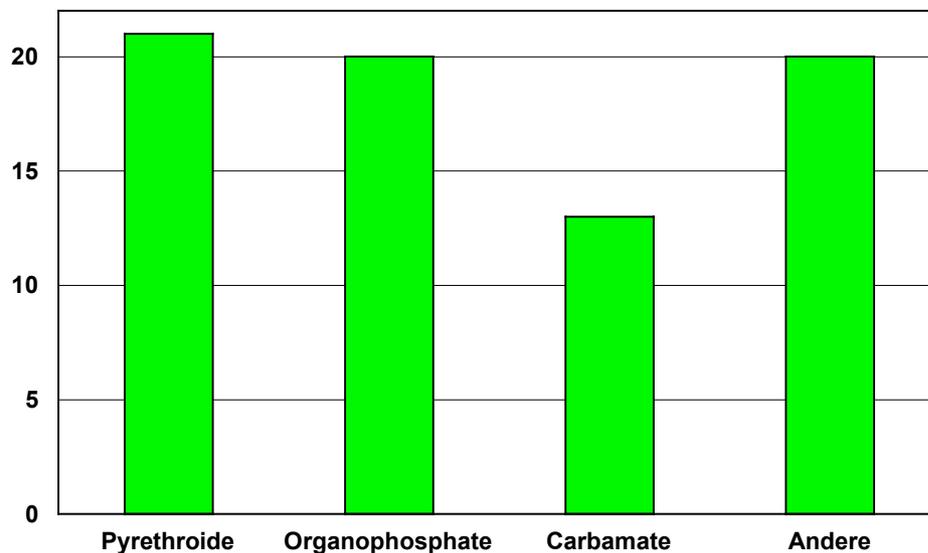


Abb. 4: Pestizide in regelmäßigem Gebrauch
 Mehrfachnennungen möglich
 y-Achse: Anzahl der Schädlingsbekämpfer

Neben den Pestiziden setzten alle Schädlingsbekämpfer bis auf einen auch Rodentizide in Form von gerinnungshemmenden Fraßködern ein (Andere in Abb. 4).

Das Tragen eines Arbeitsschutzes richtet sich generell nach Art der Anwendung, weniger nach der Klasse des ausgebrachten Pestizids. Die Techniken im einzelnen sind Vernebelungen und Spritzverfahren, die großflächig oder als sogenannte Spotanwendungen durchgeführt werden.

Vernebelungsarbeiten wurden von 20 der 21 Schädlingsbekämpfer durchgeführt. 18 der Probanden trugen dabei meist eine Vollmaske, einen Schutzanzug und Handschuhe.

Bei Sprüh- und Spritzarbeiten, welche von allen Studienteilnehmern aus der Gruppe der Exponierten durchgeführt wurden, nutzten 3 Schädlingsbekämpfer immer eine Vollmaske, 5 eine Halbmaske. 8 Probanden nutzten bei Spritzverfahren (meist Spotanwendungen) keine Maske, die restlichen 5 Probanden entschieden sich nach Bedarf für oder gegen das Tragen einer Schutzmaske. Einige Schädlingsbekämpfer gaben an, in Wohnungen häufig keine Maske zu tragen, um die Bewohner in Bezug auf die Giftigkeit der Pestizide nicht zu verängstigen. Ansonsten war das Verwenden einer Maske beim Spritzen vom Umfang der Anwendung abhängig.

Ein einfacher Schutzanzug wurde von allen Schädlingsbekämpfern meist in Form von Baumwolloveralls bei allen Anwendungen getragen. Meist wurde die Arbeitskleidung ein bis zweimal pro Woche gewechselt. Einmalschutzanzüge wurden kaum verwendet, wenn ja bei Vernebelungen oder größeren Entwesungsarbeiten.

Vier Probanden trugen immer Handschuhe, ein Proband fast nie. Die übrigen Schädlingsbekämpfer benutzten Handschuhe nur bei Vernebelungs- und Spritzarbeiten.

Möglichkeiten der Pestizidexposition bestehen bei der Anwendung hauptsächlich über Inhalation und direkte dermale Exposition an ungeschützter Haut (z. B. Gesicht und Hände) sowie indirekter dermaler Exposition durch die Kleidung. Weitere Expositionsmöglichkeiten entstehen durch den Transport von Schädlingsbekämpfungsmitteln im Auto ohne dichtabschließende Trennwand zum Gepäckraum.

Akutsymptome nach Exposition:

15 der 21 Probanden konnten über Akutsymptome während oder kurz nach der Ausbringung von Pestiziden berichten:

Pyrethroide:

Ein Proband hatte zu Beginn der 80er Jahre nach Pyrethroidanwendung für etwa eine halbe Stunde ein periorales Taubheitsgefühl.

Bei einem Probanden war es während seiner Tätigkeit als Schädlingsbekämpfer ca. fünfmal zu Kribbelgefühlen im Bereich beider Wangen gekommen, welche jeweils

nach einer Arbeitszeit von 1- 2 Stunden auftraten und für etwa eine halbe Stunde anhielten. Es war jeweils Cypermethrin vernebelt oder versprüht worden und mit Halbmaske gearbeitet worden.

Bei einem weiteren Probanden traten bisher ca 10- 15 mal Taubheitsgefühle im Bereich der Zunge und perioral auf, welche etwa eine Stunde angehalten hätten. Die Beschwerden traten mit ca. 15 min Latenz auf. Verwendet wurde jeweils Naturpyrethrum/Permethrin in Spritz- oder Vernebelungstechnik. Meistenteils sei eine Vollmaske und ein Arbeitsschutzanzug getragen worden. Beim gleichen Probanden trat auch häufiger nach Spritzen oder Vernebeln von unterschiedlichen Pyrethroiden direkt nach dem Maskeabsetzen für jeweils 5- 10 Minuten Reizhusten auf.

Reizhusten und Mundtrockenheit sowie ein bitterer Geschmack gelegentlich nach Exposition gegenüber Pyrtox Profi (Pyrethrum, Pyrethrine, Diazinon) wurde von einem weiteren Probanden genannt.

Nach Naturpyrethrumvernebelung hatte ein Schädlingsbekämpfer 3- 4 mal für einige Minuten ein Kratzen im Hals.

Ein Proband hatte meistens nach Pyrethrumvernebelungen eine trockene, juckende Nase für ein bis zwei Stunden. Anschließend habe er abends Konzentrationsstörungen, sei aggressiver und „hibbeliger“. Häufiger sei es nach größeren Anwendungen von Detmol mic (Fenithrothion) zu einer pelzigen, dicken Zunge gekommen, was jeweils für ca. eine halbe Stunde angehalten habe.

Bei einem weiteren Probanden komme es 4- 5 mal pro Jahr zu Nasekribbeln und Niesen (einige Male) nach Sprühen von Logospray (Pyrethrum).

Ein Proband hatte nach einer großen Pyrethrumvernebelung für zwei Stunden Kopfschmerzen.

Organophosphate:

Mundtrockenheit nach Diazinonanwendung für etwa zwei Stunden wurde von einem Probanden angegeben.

Zwei Schädlingbekämpfer berichteten über regelmäßige Alkoholintoleranz nach Dichlorvosanwendungen, welche noch zu DDR- Zeiten durchgeführt worden waren. Einer der beiden berichtete zusätzlich über gelegentliches Händekribbeln und Atembeschwerden nach Dichlorvosexpositionen am Ende der Arbeitswoche (den ganzen Abend anhaltend).

Einmal kam es nach Trichlorfonausbringung zu Atembeschwerden von einer halben Stunde.

Carbamate:

Fünf Probanden beobachteten gelegentliches Lidzucken, drei Schädlingsbekämpfer innerhalb von Stunden nach Propoxuranwendung. Zwei Probanden konnten keinen direkten Zusammenhang zwischen Lidzuckungen und einem auslösenden Agens herstellen.

Ein Proband hatte nach einer umfangreichen Propoxuranwendung auf einem Dachboden für 24 Stunden starke Kopfschmerzen, die schon während der Arbeit begonnen hatten.

Ein weiterer Proband hatte zweimal nach Propoxuranwendung Reizhusten für jeweils eine halbe Stunde.

Organochloride:

Ein Proband hatte schon während der Ausbringung von Lindan in den 70er Jahren für etwa eine halbe Stunde eine taube Zunge.

Die aufgeführten Beschwerden in Zusammenhang mit Pestizidexpositionen konnten bei den meisten Probanden erst durch individuelle Befragung herausgearbeitet werden und waren nur selten spontan im standardisierten Fragebogen aufgeführt worden. Die Häufigkeit des Auftretens einer Akutsymptomatik ist vermutlich insgesamt höher einzuschätzen. Weiter zurückliegende Beschwerdebilder, die unter Pestizidexposition aufgetreten waren, waren möglicherweise nicht mehr erinnerlich.

Andererseits muß betont werden, dass die genannten Beschwerden bei keinem der Schädlingsbekämpfer regulär auftraten, sondern in aller Regel nur gelegentlich zu verzeichnen waren.

Zusammenfassend konnten bei 15 von 21 Schädlingsbekämpfern Beschwerdebilder eruiert werden, die vermutlich im direkten Bezug zu einer Pestizidanwendung auftraten.

8 Probanden gaben Beschwerden im Zusammenhang mit einer Pyrethroidanwendung an, wobei dreimal pyrethroidtypische Taubheits- und Kribbelgefühle im Bereich der Wangen, perioral und der Zunge angegeben wurden (die ersten drei beschriebenen Probanden mit Akutsymptomen nach Pyrethroidexposition). In den fünf weiteren Fällen mit Beschwerden nach Pyrethroidanwendung handelte es sich um unspezifische Symptome, wie sie jedoch häufig nach Pyrethroidexposition genannt werden (3, 47).

4 Probanden gaben Störungen nach Organophosphatanwendungen an. Die genannten Symptome entsprachen in keinem Fall denen einer typischen Intoxikation im Sinne eines cholinergen Syndroms (z. B. Miosis, Hypersalivation, Diarrhoe, Bradycardie etc.). Ob die Beschwerden den Organophosphaten selbst zuzuordnen waren oder den verwendeten Lösemitteln und Hilfsstoffen konnte nicht geklärt werden.

Keiner der Schädlingsbekämpfer musste jemals im Zusammenhang mit einer Pestizidexposition ärztlich behandelt werden, alle genannten Beschwerden bildeten sich spontan zurück.

Keiner der Schädlingsbekämpfer hatte neben den beruflich angewandten Pestiziden andere regelmäßige Schadstoffexpositionen.

Expositionsdaten der Kontrollgruppe:

Keiner der Probanden war regelmäßig Pestiziden ausgesetzt.

Drei Probanden besitzen ein mit Holzschutzmitteln behandeltes Gartenhaus, welches in einem Fall ein Jahr und in zwei Fällen zwei Jahre vor der Untersuchung von den Probanden selbst gestrichen wurde.

Zwei Probanden hatten bereits Pyrethrum über Elektroverdampfer gegen Mücken verwendet. In einem Fall war der Verdampfer 2 Jahre vor der Untersuchung gelegentlich im Garten benutzt worden, im zweiten Fall wurde in insgesamt etwa 30 Nächten innerhalb der letzten drei Sommer der Verdampfer im Schlafzimmer bei weit geöffnetem Fenster genutzt. Ein Proband verbrauchte im Sommer vor der Untersuchung eigenhändig zwei Dosen „Paral“ (Pyrethrum) gegen Mücken. Drei Probanden konnten sich erinnern vor 10- 15 Jahren gelegentlich Paral gegen Mücken benutzt zu haben. Ein Proband war vor 7 Jahren bei einer Pestizidanwendung im Flugzeug anwesend gewesen.

Abgesehen von den Pestizidexpositionen waren 16 der Probanden durch ihre Arbeit im Krankenhausbereich regelmäßig gegenüber alkoholischen Handdesinfektionsmitteln exponiert.

Ein Proband war seit 25 Jahren neben seiner Beschäftigung als Krankenpfleger bei der Freiwilligen Feuerwehr. Bei dieser Tätigkeit sei es gelegentlich zu geringen Rauchgasbelastungen gekommen. Etwa 5- 6 mal in diesen 25 Jahren sei es durch Rauchexposition zu etwa 20 min anhaltendem Reizhusten gekommen. Eine ärztliche Behandlung war nie notwendig geworden.

Keiner der weiteren Probanden hatte eine berufliche Tätigkeit oder ein Hobby, bei denen regelmäßig Pestizide oder andere Schadstoffe benutzt wurden.

Keiner der Probanden hatte jemals körperliche Beschwerden oder Symptome auf Grund einer Schadstoffbelastung jedwelcher Art gehabt (abgesehen vom Reizhusten des Feuerwehrmannes nach Rauchexposition) oder war wegen einer Schadstoffbelastung in ärztlicher Behandlung gewesen.

Zusammenfassend war bei keinem Teilnehmer der Kontrollgruppe eine Exposition mit Schadstoffen eruierbar, die bekannter Maßen eine zentrale oder periphere Nervenschädigung hervorrufen kann.

Befindlichkeitsstörungen

Die Befindlichkeitsstörungen, die in der Woche vor der Studienteilnahme auftraten, wurden über einen Fragebogen erfasst und anschließend im Gespräch nochmals einzeln erläutert. Gefragt wurde nach dem Auftreten von 39 verschiedenen Symptomen, die für die Auswertung in 18 Symptomkomplexen zusammengefasst wurden.

Zwischen beiden Kollektiven fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Anzahl der Nennungen in den einzelnen Symptomkategorien. Die meisten Befindlichkeitsstörungen waren im direkten Zusammenhang mit akuten oder chronischen Erkrankungen oder bei Nikotinabusus erklärbar. So traten Augen- und Hautbeschwerden meist bei Pollenallergikern, Beschwerden im Nasenbereich und Atemsymptome entweder im Zusammenhang mit Erkältungskrankheiten oder bei Rauchern, Gefühlsstörungen im Narbenbereich nach Operationen oder in einem Fall bei radikulären Beschwerden, Schmerzen in einem Arm oder Bein nach Frakturen oder bei radikulären Beschwerden und Ohrsymptome wie Tinnitus bei häufigen Besuchen von Konzerten auf.

In der folgenden Abb. 5 sind die einzelnen Symptomkategorien beider Gruppen nebeneinander dargestellt.

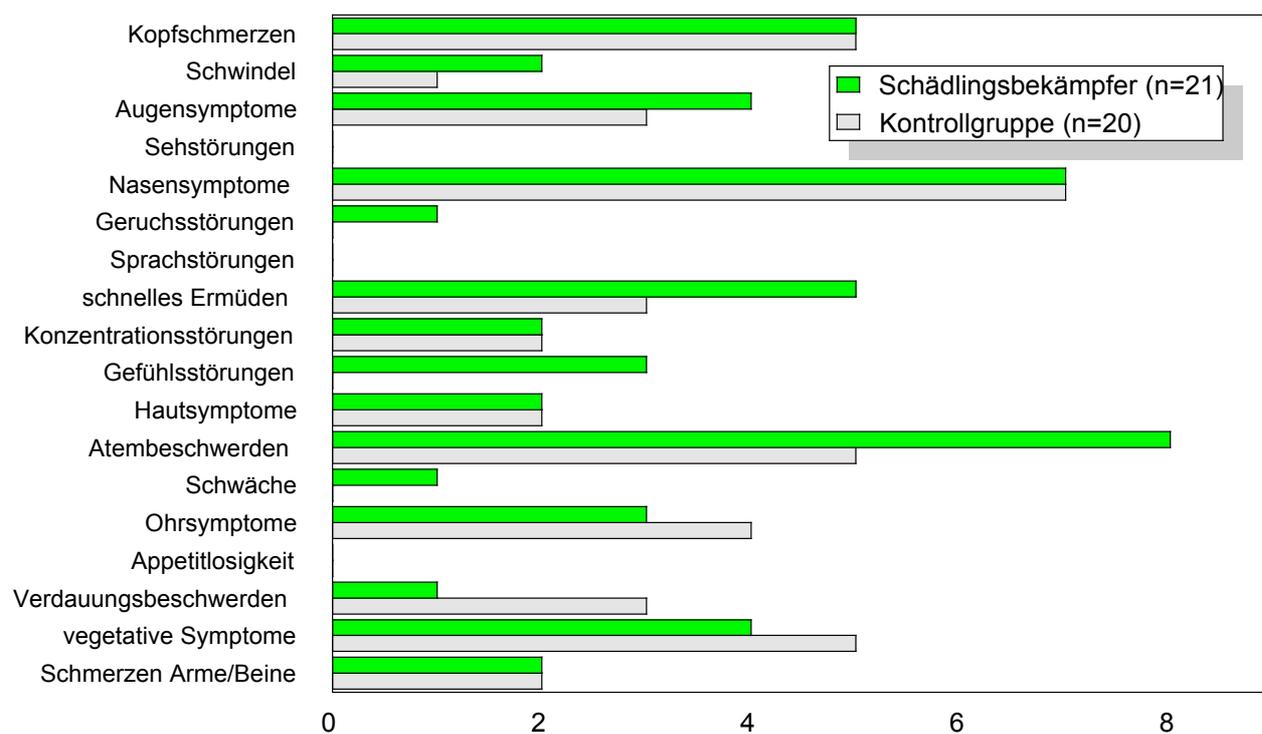


Abb. 5: Befindlichkeitsstörungen

x-Achse: Häufigkeit der Symptome

Körperliche allgemeine und neurologische Untersuchung

Schädlingsbekämpfer:

Bei einem Schädlingsbekämpfer bestanden Doppelbilder, die seit einer Orbitafraktur bekannt sind.

Bei einem weiteren Schädlingsbekämpfer wurde der Hörtest nach Weber nach rechts lateralisiert wahrgenommen. Zudem zeigte sich eine Hypästhesie/-algesie entsprechend dem Dermatome L5/S1 rechts, entsprechend war der Achillessehnenreflex rechts abgeschwächt. In der Vorgeschichte dieses Probanden klagte er über rezidivierende Schulter-/Nackenbeschwerden und Lumboischialgien rechts.

Ein Schädlingsbekämpfer hatte in der neurologischen Untersuchung eine Hypästhesie und Hyperpathie im Bereich der rechten Fußaußenkante nach Sprunggelenkoperation bei Außenbandruptur.

Ein Proband hatte im Bereich der Finger IV und V rechts ausgeprägte Narben nach einer Schnittverletzung bis in Knochentiefe vor Jahren. Zudem hatte dieser Teilnehmer vor Jahren eine schwere Sehnenscheidenentzündung im Bereich des rechten Handgelenkes gehabt.

Bei zwei weiteren Probanden fanden sich Verspannungen der Schulter/ Nackenmuskulatur und der paravertebralen Muskulatur.

Ein Proband hatte eine Fußnagelmykose an der Großzehe links ohne weitere Hinweise für trophische oder vegetative Störungen.

In der internistischen Untersuchung fand sich bei zwei Schädlingsbekämpfern über der Lunge ein hypersonorer Klopfeschall, tiefe Lungengrenzen sowie expiratorisches Giemen. Beide Probanden waren starke Raucher, einer wurde wegen einer COLD medikamentös behandelt (siehe Medikamentenanamnese).

Kontrollgruppe:

Bei einem Probanden war der Bizepssehnenreflex rechts nach HWS-Trauma leicht abgeschwächt. Zusätzlich fand einer der beiden Untersucher eine diskrete Pallhypästhesie der Füße, bei normalen Muskeleigenreflexen der Beine.

In einem Fall war nach Operation einer Tibiakopffraktur links ein Schaden des Nervus peroneus links mit Großzehenheberschwäche links und Hypästhesie / -algesie im Bereich des vorderen Schienensbeins links nachweisbar.

Bei drei Probanden fanden sich skoliotische Fehlstellungen der Wirbelsäule, ein Proband hatte zusätzlich einen Druckschmerz über dem Ileosakralgelenk links.

Die internistische Untersuchung zeigte bei einem Teilnehmer einen hypersonoren Klopfeschall und ein leises Atemgeräusch über der Lunge, was durch einen langjährigen Nikotinabusus hinreichend erklärt ist. Ein Proband hatte multiple kleine Lipome an Bauch, Rücken und linkem Oberschenkel.

Lediglich bei einem Probanden aus der Kontrollgruppe fand einer der Untersucher eine diskrete Pallhypästhesie der Füße als mögliches Zeichen einer Polyneuropathie. Weitere Hinweise (sowohl anamnestisch als auch klinisch) für das Vorliegen einer Neuropathie konnten nicht gefunden werden. So fanden sich keine weiteren Auffälligkeiten in der Prüfung der Oberflächen- und Tiefensensibilität, der Dermolexie oder des Lagesinns. Die Muskeleigenreflexe waren seitengleich lebhaft, Paresen oder Koordinationsstörungen lagen nicht vor. Somit besteht bei diesem Probanden in Synopsis der Untersuchungsbefunde keine Polyneuropathie.

Zusammenfassend zeigte sich in beiden Gruppen kein Fall mit Zeichen einer Polyneuropathie. Klinische Zeichen einer Störung des zentralen Nervensystems konnten ebenfalls bei keinem der Probanden gefunden werden. Alle weiteren klinischen Auffälligkeiten waren auf Vorerkrankungen zurückzuführen, die nicht im Zusammenhang mit dem potenziellen Auftreten von Polyneuropathien oder Epilepsien stehen.

Labordaten:

Schädlingsbekämpfer:

Bei vier Probanden weisen die Laborparameter in Verbindung mit den anamnestischen Angaben auf einen Zusammenhang zwischen außerhalb des Normbereiches liegenden Laborwerten und Alkoholkonsum hin:

Ein Proband hatte eine GPT von 26 (normal bis 23 U/l), eine Gamma- GT von 49 (normal bis 28 U/l) und einen durchschnittlichen Alkoholkonsum von 60- 70g reinen Alkohols.

Ein Proband hatte eine GOT von 28 (normal bis 19 U/L), eine GPT von 62 U/l, eine Gamma- GT von 64 U/l, ein MCV von 102 (normal 80- 95 fl), ein CDT von 26,8 U/l (normal < 20 U/l) und einen Alkoholkonsum von ca. 120 g/Tag.

Ein Proband hatte ein CDT von 24,3 U/l bei sonst normalen Laborparametern und einem Alkoholkonsum von etwa 45g/Tag und ein Proband hatte ein CDT von 86,6 U/l, ein MCV von 99 fl bei täglich ca. 55 g Alkohol.

Weitere pathologische Laborparameter fanden sich bei diesen Probanden nicht.

In einem Fall fand sich ein grenzwertiger ANA- Titer von 1:160 (normal < 1:80), in einem Fall ein Antistreptolysintiter von 1:300 (normal < 1:40), bei einem Probanden eine BSG von 47/85 mm nach 1 bzw. 2 Stunden (normal < 10/20 nach 1h/2h). Gründe für diese auffälligen Laborwerte konnten bei den klinisch gesunden Probanden nicht gefunden werden.

Ein Proband hatte in der Eiweißelektrophorese eine leicht erhöhte Albuminfraktion von 71,2 % (normal 59- 70,6 %), eine leicht erniedrigte Gammaglobulinfraktion von 10,6 % (normal 11,2- 19,9 %) und ein leicht erniedrigtes IgM von 43 mg/dl (normal 50- 370mg/dl) in der Immunfixationselektrophorese bei sonst durchgehend normalen Laborwerten. Eine erhöhte Infektanfälligkeit oder andere Erkrankungen lagen nicht vor.

Ein Schädlingsbekämpfer hatte als einzigen pathologischen Laborparameter eine deutlich erhöhte CK von 491 U/l ohne relative Erhöhung der CK- MB. Bei Nachbefragung stellte sich heraus, dass der Proband täglich größere Mengen Kreatin zur Unterstützung seines Bodybuildingprogrammes einnahm. Derartige CK- Anstiege bei Kreatineinnahme sind bekannt und wurden auch im eigenen Patientengut in gleicher Größenordnung gefunden.

Kontrollgruppe:

Ein Proband hatte eine leicht erhöhte GPT von 27 U/l und eine Gamma- GT von 35 U/l, ein Proband eine GPT von 26 U/l und ein diskret erhöhtes CDT von 21,5 U/l, eine Probandin eine Gamma- GT von 23 U/l (normal < 18U/l) und ein CDT von 27,9 U/l (nor-

mal <26 U/l). Bei allen drei Probanden fand sich kein anamnestischer Hinweis auf erhöhten Alkoholkonsum oder andere Erkrankungen.

Ein Studienteilnehmer hatte ein CDT von 36,6 und eine leicht erhöhte Lipase von 72 U/l (normal 7- 60 U/l). Der Proband gab einen Alkoholkonsum von durchschnittlich 30 g/d an. Die Laborveränderungen sind wahrscheinlich auf den Alkoholkonsum zurückzuführen, die tägliche konsumierte Alkoholmenge war möglicherweise zu gering angegeben.

Ein Proband hatte eine isoliert erhöhte CK von 156 U/l, deren Ursache nicht geklärt werden konnte.

Ein Studienteilnehmer hatte eine BSG von 24/50 mm nach einer bzw. zwei Stunden. In den Tagen vor dem Untersuchungstermin hatte dieser Proband eine Erkältung gehabt.

Ein Proband hatte ein leicht erniedrigtes Vit. B₁₂ von 164 pg/l (normal 200- 1000 pg/l) bei sonst normalen Laborwerten. In einer Laborkontrolle zwei Wochen später war der Vit. B₁₂-Spiegel ohne Substitution wieder im normalen Bereich.

Ein weiterer Teilnehmer hatte in der Eiweißelektrophorese eine erhöhte Albuminfraktion von 71,9 % (normal 59- 70,6 %), eine erniedrigte α_2 -Fraktion von 5 % (normal 5,2- 9,7 %), eine γ -Fraktion von 10 % (normal 11,2- 19,95) und ein leicht erniedrigtes IgA von 89 mg/dl (normal 95- 450 mg/dl). Die Ursache der veränderten Laborparameter konnte auch in diesem Fall nicht geklärt werden. Eine erhöhte Infektanfälligkeit lag nicht vor.

Pyrethroidmetabolite im Urin:

Abgesehen von jeweils einem Probanden aus der Schädlingsbekämpfergruppe und der Kontrollgruppe konnte von allen Probanden eine ausreichende Menge Urin asserviert werden.

In der Woche vor Asservierung des Spontanurins hatten 14 der Schädlingsbekämpfer Pyrethroide ausgebracht. 6 Schädlingsbekämpfer hatten keine Pyrethroide in der Woche vor der Urinabgabe angewendet.

Von den 9 Schädlingsbekämpfern mit positiven Pyrethroidmetaboliten im Urin hatten 7 Probanden Pyrethrum, ein Proband zusätzlich Permethrin, zwei Probanden Pyrethri-

ne und ein Proband Bioresmethrin verwendet. Zwei der Schädlingsbekämpfer mit positiven Urinmetaboliten hatten keine Pyrethroidexposition in der letzten Woche vor der Urinanalytik angegeben (Tab.1).

In der Kontrollgruppe hatte kein Proband eine wissentliche Pyrethroidexposition in der Vorwoche gehabt.

Metabolit	Schädlingsbekämpfer (n=20)		Kontrolle (n=19)	
	< NWG	positiv (Bereich in µg/l)	< NWG	positiv (Bereich in µg/l)
cis- DCCA ¹	18	2 (1.0- 1.7)	18	1 (2.1)
trans- DCCA ¹	18	2 (1.4- 2.9)	18	1 (4.7)
cis- DBCA ²	20	0	19	0
FPBA ³	20	0	19	0
PBA ⁴	11	9 (0.7- 2.8)	17	2 (1.3- 4.1)

Tabelle 1: Konzentrationen der Pyrethroidmetaboliten im Urin

1: 3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäure, **2:** 3-(2,2-Dibromovinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäure, **3:** 4-Fluoro-3- phenoxybenzoesäure, **4:** 3-Phenoxybenzoesäure
Untere Nachweisgrenzen (NWG) für cis- and trans- DCCA and cis- DBCA waren 1.0 µg/l und 0.5 µg/l für FPBA und PBA.

Elektrokardiografie

Schädlingsbekämpfer:

Alle EKG zeigten einen Sinsusrhythmus. Herzrhythmusstörungen lagen nicht vor. Zeichen einer autonomen cardialen Neuropathie fanden sich nicht.

Kontrollgruppe:

In allen EKG-Ableitungen fand sich ein Sinusrhythmus. Herzrhythmusstörungen zeigten sich nicht. Ein Proband hatte eine leichte Sinustachycardie mit Herzfrequenzen von 100/min. Bei sechs Probanden zeigten sich Zeichen einer vagotonen Stimulation mit Bradycardie. Ein EKG zeigte einen inkompletten Rechtsschenkelblock, der durch einen Vorhofseptumdefekt, der in der Kindheit operativ gedeckt worden war, erklärt war. In einem anderen Fall lag ein inkompletter Rechtsschenkelblock ohne bekannte Ursache vor.

Schellongtest:

Alle Schellongtests wurden nach einer Ruhephase von 30 min nach der EEG-Ableitung durchgeführt.

Kein Proband hatte im Liegen hypertone oder hypotone Blutdruckwerte. Die Herzfrequenzen waren in Ruhe normfrequent. In der zehnmütigen Stehphase kam es bei keinem der Probanden zu einer hypotonen Kreislaufdysregulation. Kein Proband klagte über typische klinische Zeichen einer Kreislaufregulationsstörung wie z. B. Schwindel oder Kollapsneigung. Bei fast allen Probanden zeigte sich eine adäquate Reaktion von Blutdruck und Puls in der Stehphase.

Lediglich ein Proband der Kontrollgruppe hatte direkt nach dem aufstehen einen systolischen Blutdruckabfall von 110 mm/Hg auf 90 mm/Hg. Der diastolische Blutdruck blieb stabil. Gleichzeitig kam es zu einem Pulsanstieg von 69/min auf 100/min. Am Ende der zehnmütigen Stehphase war der Blutdruck wieder auf die Ausgangswerte zurückgekehrt, die Herzfrequenz verblieb bei 100/min.

Ein weiterer Proband der Kontrollgruppe hatte nach dem Aufstehen zunächst hypertone Blutdruckwerte bis max. 160/90 mmHg und einen Puls von 64/min (Ruhewert 125/90 mmHg, Puls 56/min). Nach 5 Minuten waren die Werte wieder stabil normoton (135/90 mmHg, Puls 68/min) Dieser Proband wurde bereits mit einem ACE-Hemmer antihypertensiv therapiert.

Zusammenfassend lag bei keinem der Teilnehmer eine orthostatische Regulationsstörung vor. Der Blutdruckabfall im Sthen mit gleichzeitigem Pulsanstieg entspricht einer sympathikotonen Reaktion.

Elektroencephalographie:

Alle EEG- Ableitungen wurden zur Mittagszeit zwischen 11.⁰⁰ Uhr und 12.³⁰ Uhr durchgeführt.

Schädlingsbekämpfer:

Kein Proband hatte Zeichen einer erhöhten cerebralen Erregbarkeit. Herdbefunde fanden sich nicht. In fünf Fällen zeigten sich intermittierende regionale Funktionsstörungen. In zehn EEG- Ableitungen fand sich ein photic- driving in der Photostimulation. In neun Fällen zeigten sich leichte bis deutliche Zeichen der Müdigkeit.

Kontrollgruppe:

Auch in der Kontrollgruppe fanden sich in keinem Fall Zeichen der erhöhten cerebralen Erregbarkeit. In keinem Fall fand sich eine Funktionsstörung. Ein photic- driving fand sich in sieben Ableitungen. Acht Probanden hatten Zeichen einer leichten bis deutlichen Müdigkeit.

Zusammenfassend fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den EEG- Ableitungen bezüglich erhöhter cerebraler Erregbarkeit, Herdbefunden, Funktionsstörungen oder Müdigkeit.

Elektroneurographie:Schädlingsbekämpfer:

Einer der 21 Probanden verweigerte nach der ersten Messung die weitere Durchführung der Neurographie. In einem Fall wurde wegen der Anamnese einer schweren Sehnenscheidenentzündung im Bereich des rechten Handgelenks die Messung des Nervus medianus am linken Arm vorgenommen. Tatsächlich hatte der Proband bei der Kontrolle des N. medianus rechts nach neurographischen Kriterien ein Karpaltunnelsyndrom rechts. Links lagen die erhobenen Werte im Normbereich. Bei dem Probanden mit Sensibilitätsstörungen am rechten Sprunggelenk, welche nach einer Sprunggelenksoperation verblieben waren, wurden die Messungen des Nervus suralis am linken Bein durchgeführt.

Kontrollgruppe:

Alle neurophysiologischen Messungen der Teilnehmer der Kontrollgruppe konnten wie vorgesehen durchgeführt werden.

Sowohl in der Schädlingsbekämpfergruppe als auch in der Kontrollgruppe konnten alle neurophysiologischen Messungen bei 20 Probanden durchgeführt werden.

Die Ergebnisse der distal motorischen Latenzen des Nervus medianus sowie der evozierten Muskelantwortpotentiale, die motorischen Nervenleitgeschwindigkeiten des N. medianus, die evozierten Muskelantwortpotentiale des Nervus peroneus bei distaler Reizung sowie die Nervenleitgeschwindigkeiten des Nervus peroneus am Unterschenkel und die sensiblen Nervenleitgeschwindigkeiten des Nervus medianus und des Nervus suralis einschließlich der Amplituden der evozierten Potentiale sind in den Tabellen 2 bis 5 dargestellt.

Für die motorischen Nervenleitgeschwindigkeiten des Nervus medianus und Nervus peroneus, einschließlich der zugehörigen Amplituden der Muskelantwortpotentiale, ergaben sich ebenso wie für die distal motorische Latenz des Nervus medianus keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die sensiblen Nervenleitgeschwindigkeiten des Nervus suralis der Schädlingsbekämpfer waren signifikant langsamer als die der Kontrollgruppe ($p < 0,05$), ohne dass sich Unterschiede bezüglich der Amplitude der evozierten Potentiale ergaben (Abb.8).

Die Amplituden der evozierten sensiblen Potentiale des Nervus medianus waren bei den Schädlingsbekämpfern im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedriger ($p < 0,05$). Die sensiblen Nervenleitgeschwindigkeiten des Nervus medianus der Schädlingsbekämpfer waren ebenfalls tendenziell langsamer, ohne dass die Differenz der Gruppen statistisch signifikant war (Abb.6 und 7).

N. med. mot.	NLG (m/s)		Amp. (mV)	
	SBK	Kontrolle	SBK	Kontrolle
Mittelwert +/- SD	53,3 +/- 3,6	53,5 +/- 3,2	1,2 +/- 0,5	1,4 +/- 0,7
Median	53	54	1,0	1,14
Minimum	48	47	0,6	0,55
Maximum	59	59	2,51	3,42
25. Perzentile	50	51	0,8	0,86
75. Perzentile	56	56	1,45	1,68
p	n.s.		n.s.	

N. med. sens	NLG (m/s)		Amp. (μ V)	
	SBK	Kontrolle	SBK	Kontrolle
Mittelwert	48,4 +/- 5,5	51,2 +/- 5,2	3,2 +/- 3,1	4,4 +/- 2,6
Median	48	52	2,38	3,59
Minimum	40	40	0,77	1,2
Maximum	59	60	13,6	11,56
25. Perzentile	44	47	1,13	2,61
75. Perzentile	52	54	3,67	5,73
p	0,1		< 0,05*	

N. per. mot.	NLG (m/s)		Amp. (mV)	
	SBK	Kontrolle	SBK	Kontrolle
Mittelwert	46,9 +/- 2,9	47,4 +/- 3,1	0,7 +/- 0,8	0,6 +/- 0,5
Median	47	47	0,48	0,52
Minimum	41	42	0,1	0,14
Maximum	52	56	3,45	2,5
25. Perzentile	45	45	0,22	0,37
75. Perzentile	49	49	0,87	0,77
p	n.s.		n.s.	

N. suralis. sens.	NLG (m/s)		Amp. (μ V)	
	SBK	Kontrolle	SBK	Kontrolle
Mittelwert	46,6 +/- 3,8	49,9 +/- 3,3	4,9 +/- 4,0	4,0 +/- 2,4
Median	47	50	3,48	3,24
Minimum	40	45	1,1	1,68
Maximum	52	55	19,62	12,16
25. Perzentile	43	47	2,8	2,49
75. Perzentile	50	53	6,24	4,9
p	< 0,05 *		n. s.	

Tab.2- 5: Nervenleitgeschwindigkeiten und evozierte Muskelantwortpotentiale (motorische Nerven) bzw. evozierte Nervenantwortpotentiale (sensible Nerven).

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Mann-Whitney U-Testes für unabhängige Gruppen. SBK = Schädlingsbekämpfer. * heißt signifikante Gruppendifferenz mit $p < 0,05$. n. s. = nicht signifikant

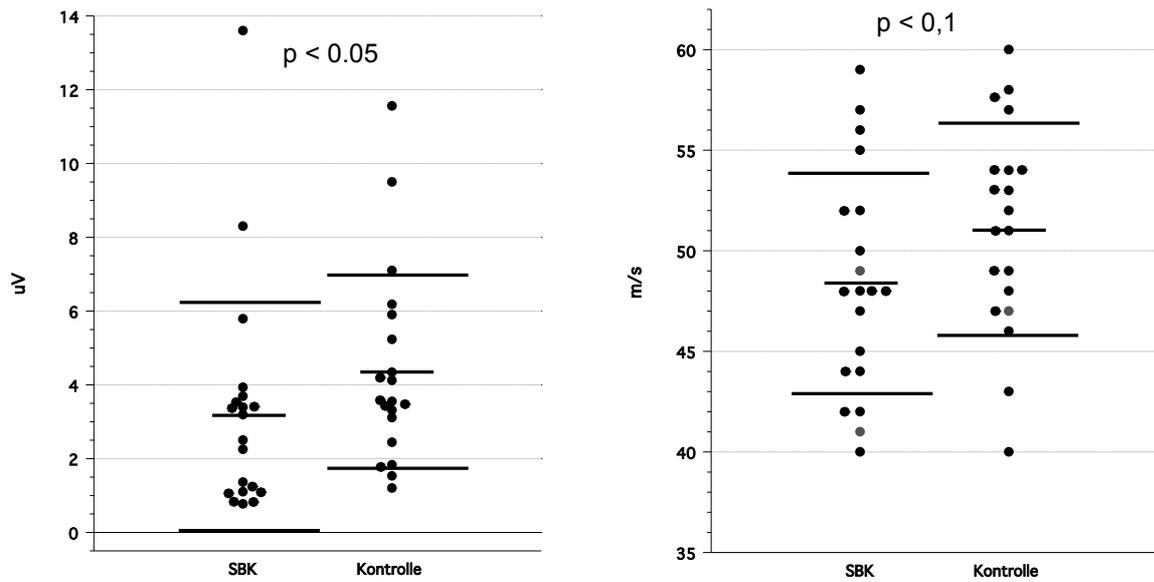


Abb.6 und 7: Amplituden (μV) und Nervenleitgeschwindigkeiten (m/s) des sensiblen Nervenantwortpotentials des Nervus medianus
Schädlingsbekämpfer (SBK; n=20), Kontrollgruppe (n=20)

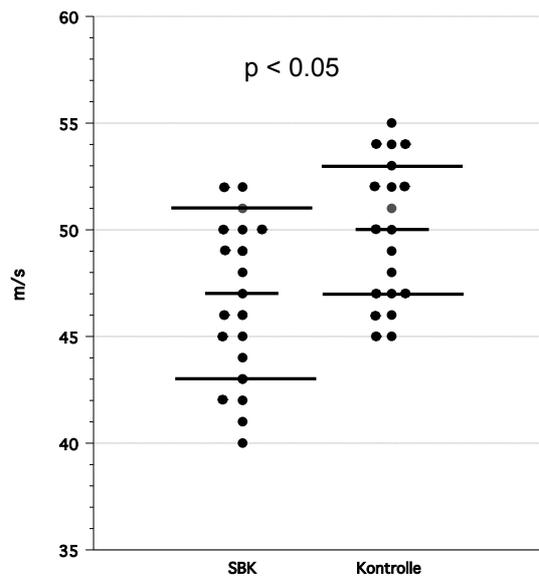


Abb.8: Sensible Nervenleitgeschwindigkeiten des Nervus suralis
Schädlingsbekämpfer (SBK; n=20)
Kontrollgruppe (n=20)

Mini Mental Status nach Folstein:

Alle Probanden beider Untersuchungsgruppen erreichten normale Punktwerte. Die Ergebnisse lagen zwischen 27 und 30 von maximal 30 erreichbaren Punkten. In keinem Fall lag ein Hinweis für eine Hirnleistungsstörung vor.

Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI- R):

Der Persönlichkeitsfragebogen wurde von allen Studienteilnehmern vollständig bearbeitet. Die für die jeweiligen Unterskalen des Inventars ermittelten individuellen Werte der auswertbaren Befunde wurden für beide Gruppen gemittelt und im standardisierten Auswertbogen so eingetragen, als handele es sich um Einzelpersonen.

Die in der Diagnosekategorie „Offenheit“ ermittelten Stanine lagen in der Schädlingsbekämpfergruppe bei vier Personen und in der Kontrollgruppe bei zwei Personen unter einem Wert von drei. Dieser geringe „Offenheitswert“ kann sowohl auf eine Tendenz zur positiven Selbstdarstellung als auch auf eine Verfälschungstendenz hinweisen. Die Autoren empfehlen deshalb bei einem „Offenheitswert“ kleiner als drei, die Aussagen des Tests vorsichtig zu interpretieren oder auf eine Auswertung zu verzichten. Wir entschlossen uns, die betroffenen Tests aus der Kollektivauswertung herauszunehmen, wenngleich, abgesehen vom „Offenheitswert“, auch bei Auswertung der Gesamtgruppen keine abweichenden Ergebnisse zustande kamen.

Es wurden also 17 Fragebögen der Schädlingsbekämpfer und 19 Fragebögen der Kontrollgruppe zur Gesamtauswertung herangezogen.

In beiden Kollektiven fanden sich in den einzelnen Kategorien keine Werte außerhalb des Normbereichs in dem 54 % der Bevölkerung liegen.

Diskussion:

Die vorliegende Studie untersuchte eine Gruppe von Schädlingsbekämpfern, die regelmäßig gegenüber verschiedenen Pestiziden exponiert waren, im Vergleich zu einer nicht exponierten Kontrollgruppe.

Die Studie beinhaltete sowohl eine klinisch- neurologische Untersuchung, neurophysiologische Diagnostik (EEG, sensible und motorische Neurographie) als auch eine umfassende Labordifferentialdiagnostik der Neuropathien.

Die bereits dargestellte Fragestellung lautete:

Liegen Zeichen oder Symptome einer Erkrankung des peripheren Nervensystems vor, z. B. einer Polyneuropathie? Lassen sich neurophysiologische Veränderungen nachweisen?

Finden sich Zeichen oder Symptome einer Erkrankung des zentralen Nervensystems, z. B. einer cerebralen Anfallsbereitschaft?

Gibt es Hinweise für allgemeine Gesundheits- oder Befindlichkeitsstörungen?

Hinsichtlich Alter, Körpergewicht und Körpergröße bestand zwischen den beiden Kollektiven kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Geschlechterverteilung war gleich.

Die Anamnese bezüglich Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme sowie anderer Schadstoffexpositionen zeigte keine Gruppenunterschiede und ergab bei keinem der Probanden Hinweise auf eine Prädisposition für eine Erkrankung des peripheren oder zentralen Nervensystems oder für eine manifeste Erkrankung des Nervensystems.

Alle Schädlingsbekämpfer arbeiteten regelmäßig mit Pyrethroiden. Ein Schädlingsbekämpfer wendete ausschließlich Pyrethroide an. Alle weiteren exponierten Probanden waren mischexponiert, das heißt, neben den Pyrethroiden wurden von 20 der Schädlingsbekämpfer auch regulär Organophosphate und Carbamate eingesetzt.

Die Zuordnung von beschriebenen Gruppenunterschieden zu einer der genannten Pestizidgruppen ist also von vornherein nicht möglich.

Die Berufszeiten als Schädlingsbekämpfer waren im Mittel mit 12,5 Jahren so lang, dass potenziell chronische Gesundheitseffekte durch Pestizidgebrauch nach einer solchen Zeitspanne vermutlich bereits zum Tragen kommen würden. Die dokumentierten Untersuchungsergebnisse beziehen sich neben chronischen Effekten aber auch auf akute und subakute Pestizidwirkungen, da sich die Schädlingsbekämpfer zum Untersuchungstermin im aktuellen Arbeitsprozess befanden. Die gefundenen Gruppendifferenzen stehen also möglicherweise im Zusammenhang mit einer chronischen und/oder einer akuten Exposition.

Die Schadstoffexposition in der Kontrollgruppe entsprach nach den anamnestischen Daten vermutlich der normalen Hintergrundbelastung der allgemeinen Bevölkerung. Diese Annahme konnte in Bezug auf die Pyrethroide durch die Untersuchung der Metaboliten im Urin untermauert werden, wie es von der Arbeitsgruppe Leng vorgeschlagen wurde (24). In Abhängigkeit vom jeweiligen Pyrethroid sind Metaboliten bis zu ca. 3,5 Tagen im Urin nachweisbar (24, 25).

In unserem Studienkollektiv fanden sich immerhin bei 9 Schädlingsbekämpfern sowie lediglich bei 2 Probanden der Kontrollgruppe positive Pyrethroidmetaboliten im Urin. Dies ist ein Hinweis auf die berufliche Exposition der Schädlingsbekämpfer gegenüber Pyrethroiden.

Die Konzentrationsbereiche der Probanden mit nachgewiesenen Pyrethroidmetaboliten im Urin waren jedoch bei Exponierten sowie der Kontrollgruppe gleich hoch und lagen in einem Konzentrationsbereich, der auch in einer Normalbevölkerung nachweisbar war (9, 61). Auch in einer Arbeit von Butte et. al., die exemplarisch näher dargestellt werden soll, lagen die Pyrethroidmetaboliten in gleichen Konzentrationsbereichen, wie sie bei unseren Probanden nachweisbar waren. Es war eine Population von 254 Personen in Schleswig-Holstein untersucht worden, bei denen vorherige Schädlingsbekämpfungsmaßnahmen oder die Verwendung von Permethrinhaltigen Holzschutzmitteln ausgeschlossen werden konnte. Die Konzentrationsbereiche lagen für cis- und trans - DCCA zwischen $<0,2 \text{ } \mu\text{g/l}$ und $11,6 \text{ } \mu\text{g/l}$ (Median $< 0,2 \text{ } \mu\text{g/l}$) sowie für 3 PBA zwischen $< 0,2 \text{ } \mu\text{g/l}$ und $15,6 \text{ } \mu\text{g/l}$ (Median $<0,2 \text{ } \mu\text{g/l}$) (106).

Neben den zwei nicht bewusst gegenüber Pyrethroiden exponierten Kontrollpersonen, hatten auch zwei der Schädlingsbekämpfer mit positiven Urinmetaboliten in der Woche vor der Urinprobenabgabe nicht mit Pyrethroiden gearbeitet. Die positiven Urinmetaboliten bei den nichtexponierten Teilnehmern der Kontroll- und der Schädlingsbekämpfergruppe sind am ehesten durch Nahrungsaufnahme zustande gekommen, wie bereits von Appel beschrieben (28).

Die urintoxikologischen Ergebnisse weisen in Synopsis daraufhin, dass ein Pyrethroidmetaboliten-Monitoring im Urin zum Nachweis von beruflichen oder anderweitigen „low-level“ Expositionen in der Routine nur von geringem Nutzen ist, da die Herkunft der potenziell nachgewiesenen Urinmetaboliten nicht belegbar ist und zudem die Konzentration der Metaboliten bei kurzer Halbwertszeit der Pyrethroide in aller Regel der einer normalen Hintergrundbelastung entspricht. Bei akuten Intoxikationen mit pyrethroidtypischer Symptomatik als auch im Kontext wissenschaftlicher Studien kann die Bestimmung der Metaboliten jedoch sinnvoll sein.

Bezüglich der Organophosphatbelastung wurden keine toxikologischen Untersuchungen im Urin oder Serum vorgenommen. Da keine akuten Intoxikationsbilder vorlagen, wären auch keine aussagekräftigen Hemmungen der NTE oder AChE zu erwarten gewesen. Die Messung der Cholinesterase erwies sich in einer Studie mit Arbeitern der Pestizidproduktion als nicht sensitiv genug zur Beurteilung der OP-Exposition bei Probanden die elektrophysiologische Veränderungen zeigten, die neurophysiologisch ein intermediäres, myasthenieartiges Syndrom nahe legten (107).

Im Zusammenhang mit der Anamneseerhebung konnten immerhin bei 15 von 21 Schädlingsbekämpfern Beschwerdebilder eruiert werden, die im direkten Zusammenhang mit einer Pestizidexposition auftraten. 3 Probanden schilderten pyrethroidtypische Expositionszeichen, der Rest der Probanden zeigte eher unspezifische Beschwerden nach Pyrethroiden oder Organophosphaten. Da diese Beschwerdebilder meist erst nach persönlicher Befragung geschildert wurden und nicht bereits im Fragebogen, ist anzunehmen, dass die Inzidenz von akuten Beschwerden und klinischen Expositionszeichen deutlich höher liegt als in der Studie erfasst.

4 Probanden gaben Störungen nach Organophosphatanwendungen an. Die genannten Symptome entsprachen in keinem Fall denen einer typischen Intoxikation im

Sinne eines cholinergen Syndroms (z. B. Miosis, Hypersalivation, Diarrhoe, Bradycardie etc.). Ob die Beschwerden den Organophosphaten selbst zuzuordnen waren oder den verwendeten Lösemitteln und Hilfsstoffen konnte nicht geklärt werden.

Sowohl die pyrethroidtypischen als auch die unspezifischen Beschwerden waren innerhalb von Minuten bis Stunden selbstlimitiert. Bei keinem der Probanden kam es regelmäßig expositionsabhängig zu Beschwerden. Ärztliche Behandlungen waren bei keinem der Schädlingsbekämpfer notwendig geworden oder in Anspruch genommen worden.

Zusammenfassend lag bei allen untersuchten Schädlingsbekämpfern vermutlich eine chronische „low-level- Exposition“ vor, wobei exakte quantitative Aussagen zur Exposition auf Grund der mannigfaltigen unterschiedlichen Pestizidanwendungen sowohl intra- als auch interindividuell nicht möglich sind. Dies betraf sowohl die Art der Inhaltsstoffe (Pyrethroid, Carbamat, Organophosphat oder Mischpräparat), die Anwendungstechnik (Sprüh- und Spritztechniken, Gelköderverfahren) als auch den Umfang des Arbeitsschutzes (mit oder ohne Atemschutzmaske bzw. Schutzanzug). Gleichzeitig kam es bei keinem der Probanden jemals zu einer ärztlich dokumentierten akuten Intoxikation mit Erkrankungsbildern, wie sie für Pyrethroide, Organophosphate und Carbamate vielfach vorbeschrieben sind und oben ausführlich dargestellt wurde. Bei der Diskussion der gefundenen Gruppendifferenzen wären also eher chronische Effekte anzunehmen und Langzeiteffekte nach Akutintoxikationen weniger wahrscheinlich.

Die Anzahl der genannten Befindlichkeitsstörungen unterschied sich nicht zwischen den untersuchten Gruppen. Zudem konnten die genannten Symptome meist konkreten Erkrankungen oder einem Nikotinabusus zugeordnet werden.

In der körperlichen Untersuchung konnte durch zwei voneinander unabhängige Untersucher in keinem Fall Zeichen einer manifesten oder incipienten Polyneuropathie gefunden werden. Auch Burns und Misra fanden bei chronischer Organophosphatexposition keine klinischen Zeichen einer Polyneuropathie (88, 89). Ebenso gibt es keine wissenschaftlichen Arbeiten die klinisch manifeste Neuropathien bei chronischer Pyrethroidexposition nachweisen. Selbst nach schweren Pyrethroidintoxikationen

konnte He im Langzeitverlauf keine Polyneuropathien nachweisen. Bezüglich der Organophosphate konnten klinisch fassbare Neuropathien nur im Anschluss an akute Intoxikationen belegt werden und haben grundsätzlich einen motorischen Schwerpunkt (79). Die Fallbeschreibungen von sensiblen Polyneuropathien nach wiederholten Niedrigexpositionen gegenüber Chlorpyrifos bei Kaplan et. al. (87) erscheinen nicht plausibel, da Chlorpyrifos, wie alle kommerziell verfügbaren Organophosphate nur eine geringe Hemmung der NTE im Vergleich zur AChE- Hemmung aufweist. Folglich könnten Neuropathien nur auftreten, wenn es zuvor zu einem akuten cholinergen Intoxikationsbild gekommen wäre. Auch Moretto und Lotti konnten in einer kleinen Serie von 11 Patienten, die eine akute Organophosphat-Intoxikation hatten, keine Fälle mit rein sensibler Neuropathie finden (73). Alle Patienten hatten akute cholinerge Intoxikationszeichen und lediglich 3 der 11 Patienten entwickelten eine OPIDP, von denen wiederum zwei eine ausgeprägte motorische Neuropathie mit milder sensibler Komponente und ein Proband eine rein motorische Neuropathie ohne sensible Zeichen hatte.

Qualitative Zeichen einer autonomen Neuropathie lagen bei den untersuchten Schädlingsbekämpfern ebenso nicht vor (EKG und Schellong- Test). Für eine quantitative Auswertung des EKG mit tiefer In- und Expiration zur Beurteilung der Sinusarrhythmie als auch des Schellongtestes waren die Untersuchungen allerdings nicht standardisiert genug durchgeführt worden. In einer Untersuchung an langzeitexponierten Blumenzwiebelzüchtern fanden Ruijten et. al. eine geringere Ruhearrhythmie im EKG auf niedrigem Signifikanzniveau in der exponierten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (10). Die ebenso ermittelte Sinusarrhythmie bei forcierter Respiration zeigte jedoch keine Gruppenunterschiede. Diese Inkonsistenz der Daten spricht gegen eine tatsächliche Relevanz der Gruppendifferenzen bezüglich der Ruhearrhythmie spricht.

In den EEG- Ableitungen fand sich in beiden Gruppen kein Fall mit erhöhter cerebraler Erregbarkeit oder einem Herdbefund. Auch bezüglich der Parameter einer intermittierenden Funktionsstörung oder Zeichen der Müdigkeit fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Leichte intermittierende Funktionsstörungen traten zwar in fünf EEG-Ableitungen der exponierten Gruppe und in keinem Fall der nichtexponierten Gruppe auf, eine statistische Signifikanz ergab sich jedoch nicht. Ebenso konnten keine epileptischen Anfälle oder Epilepsien in der Anamnese eruiert werden.

Auch in einer anderen Arbeit aus unserer Arbeitsgruppe konnten bei Pyrethroidexponierten keine EEG-Auffälligkeiten im Zusammenhang mit der Exposition gefunden werden (58). Es konnte in einer Studie nach zum Teil schweren Pyrethroidintoxikationen keine persistierenden Epilepsien verzeichnen, obschon es bei einigen Intoxikationsfällen bei schweren Intoxikationen zu epileptischen Anfällen bis hin zum Anfallsstatus gekommen war (4). EEG-Untersuchungen nach Langzeitexposition gegenüber Pestiziden liegen nicht vor.

Auch bezüglich des Mini Mental Status und des Freiburger Persönlichkeitsinventars ergaben sich in beiden Gruppen Normalbefunde und keine Gruppendifferenzen. Bezüglich verschiedener neuropsychologischer Testverfahren, angewendet nach akuter oder chronischer Pestizidexposition finden sich in der Literatur inkonsistente Ergebnisse. In einer umfangreichen Zusammenstellung in Form einer Reviewarbeit bewertete Lottti die Erkenntnisse bezüglich neuropsychologischer Veränderungen nach chronischer low-level-Exposition gegenüber Organophosphaten als widersprüchlich und letztlich nicht gesichert. So fanden sich in einzelnen Studien Auffälligkeiten in neuropsychologischen Testverfahren in anderen Arbeiten konnten keine neuropsychologischen Auffälligkeiten gefunden werden. Problematisch war in den meisten der wenigen Arbeiten die unsichere Datenlage bezüglich der Exposition und häufig eine mangelnde Korrelation der neuropsychologischen Auffälligkeiten mit dem gleichzeitigen Auftreten von Störungen im peripheren Nervensystem. Zudem wurden verschiedenste Testverfahren angewandt, deren klinische Relevanz offen ist (108). Letztlich ist auch die Einordnung der Ergebnisse aus dem Mini Mental Status und dem Freiburger Persönlichkeitsinventar in unserer Arbeit offen. In der eingangs formulierten Fragestellung war die Bewertung neuropsychologischer Testverfahren bei Pestizidexposition auch nicht Gegenstand des Studieninteresses, sondern wurde lediglich zum Ausschluss grober Auffälligkeiten eingesetzt. Die Messinstrumente sind sicherlich zu grob um potenzielle, geringe Gruppendifferenzen aufzudecken. Grobe neuropsychologische Störungen konnten jedoch ausgeschlossen werden.

Alle neurophysiologischen Messungen beider Gruppen lagen im Normbereich. Dennoch fanden sich Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die neurographischen Messungen. Diese Unterschiede auf niedrigem Signifikanzniveau zeigten sich nur in der Neurographie sensibler Nerven, während die Messungen motorischer Ner-

ven in beiden Gruppen gleiche Ergebnisse zeigten. Zudem betrafen die gefundenen Gruppenunterschiede an zwei unterschiedlichen Nerven jeweils einen anderen Parameter, namentlich die Amplituden des sensiblen Anteils des Nervus medianus und die Nervenleitgeschwindigkeiten des Nervus suralis. Die Reduktion der Amplituden spräche für eine axonale Schädigung, die verzögerte Nervenleitgeschwindigkeit für eine demyelinisierende Schädigung. Folglich hätten zwei verschiedene Schädigungsmechanismen an den einzelnen peripheren Nerven greifen müssen. Dies ist unwahrscheinlich, da Neuropathien generell in Abhängigkeit von Erkrankung oder Noxe einem festgelegten pathophysiologischen Schädigungsprinzip folgen und demnach an Arm- und Beinnerven entweder zu einem axonalen, einem demyelinisierenden oder gemischt demyelinisierend- axonalen Schaden führen, aber in aller Regel nicht an verschiedenen Nerven zu unterschiedlichen Schädigungsmustern (102, 103). Zudem sind gerade die neurographischen Messungen sensibler Nerven anfällig für methodisch-technische Probleme. So spielen im Vergleich zur motorischen Neurografie die Hautwiderstände eine große Rolle. Diesbezüglich lagen bei den zugrundeliegenden Messungen dieser Arbeit allerdings gleichmäßige Bedingungen vor, da die Hautwiderstände bei allen Probanden unter 2 k_Ω gebracht werden konnten. Auch die objektive Amplitudenbestimmung der sensiblen Nervenantwortpotenziale ist schwierig.

Echte, also nicht technisch- methodisch bedingte, Gruppenunterschiede sind dennoch nicht gänzlich auszuschließen. Auch hierfür könnte es verschiedene Erklärungen geben. So könnten sich bei den Schädlingsbekämpfern eher die möglicherweise „Kranken, Besorgten“ oder aber die „Gesunden, die nichts zu befürchten haben“ für die Studie zur Verfügung gestellt haben. Eine ähnliche positive oder negative Auswahl erscheint bei freiwilliger Teilnahme auch für die Kontrollgruppe möglich.

Abgesehen von den genannten Bedenken könnten die gefundenen Gruppendifferenzen in der Neurographie aber auch durch die Expositionen der Schädlingsbekämpfer gegenüber den Pestiziden begründet sein. Nicht geklärt wäre diesbezüglich allerdings der verantwortliche Pathomechanismus. Ob solch ein Effekt durch Mischexpositionen erklärbar wäre ist offen. Schlussendlich ist die Relevanz neurographischer Auffälligkeiten ohne die gleichzeitige Präsenz klinischer Zeichen einer Neuropathie als Prädiktor einer späteren Neuropathie umstritten (Dyck, 1993).

Ausblick

Die vorliegende Studie hat keine klinisch relevanten Veränderungen im peripheren und zentralen Nervensystem der pestizidbelasteten Untersuchungsgruppe finden können. Gleichwohl wurden die oben angeführten diskreten neurophysiologischen Veränderungen dokumentiert, deren Relevanz bezüglich der Gesundheitsvorsorge offen bleibt.

Die Tatsache, dass eine Berufsgruppe, die regelmäßig mit potenziell neurotoxischen Substanzen arbeitet, keine reguläre neurologische arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchung erfährt, sollte zu Denken geben. Dies betrifft mehrere Aspekte.

Zum einen wurde in dieser Untersuchung deutlich, dass Schädlingsbekämpfer eine Berufsgruppe darstellen, die mit verschiedenen Substanzgruppen, unter Einsatz verschiedener Arbeitstechniken, mit häufig wechselnden Stoffgemischen und Substanzen arbeiten und damit auch wechselnde individuelle Expositionen haben. In diesem Zusammenhang erscheint bemerkenswert, dass die öffentlich emotional geführte Pyrethroiddebatte offensichtlich dazu geführt hat, dass in der Schädlingsbekämpfung im Haushalt derzeit weniger Pyrethroide und wieder vermehrt Organophosphate und Carbamate eingesetzt werden. Die Neurotoxizität dieser Stoffgruppen ist, wie oben detailliert dargestellt, für die einzelnen Substanzgruppen und selbst für einzelne Substanzen sehr unterschiedlich. Konkret ist die mögliche Neurotoxizität für einige Organophosphate belegt, während allgemein anerkannte dauerhafte neurotoxische Schäden sowohl nach Akutintoxikationen durch Pyrethroide als auch nach regelmäßiger „low-level“-Pyrethroidanwendung nicht belegt sind.

Ein weiterer wichtiger Aspekt besteht darin, dass diskret ausgeprägte neurotoxische Wirkungen bzw. subklinische Zeichen und Untersuchungsparameter nur dann erfasst werden könnten, wenn regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen aller Schädlingsbekämpfer erfolgen würden. Insbesondere ergäbe sich damit die Möglichkeit zu klären, ob diskrete neurophysiologische Veränderungen zu einem späteren Zeitpunkt in klinisch relevante Symptome und Untersuchungszeichen einmünden würden.

Um konsistentere Daten über eventuelle diskrete neurotoxische Wirkungen von Pestiziden auf den menschlichen Organismus, insbesondere bei gutachterlichen arbeitsmedizinischen Fragestellungen, zu erhalten, ist die Eingliederung einer regelmäßigen klinisch- neurologischen und neurophysiologischen Untersuchung in die arbeitsmedizinischen Routineuntersuchungen empfehlenswert. Die Untersuchungen

größerer, nicht positiv oder negativ ausgewählter Gruppen wäre sicher notwendig, um in prospektiven, kontrollierten Studien auch geringe neurotoxische Effekte aufzudecken. Arbeitskräfte mit Vorerkrankungen, welche potenziell das Nervensystem schädigen, wie z. B. der Volkskrankheit Diabetes mellitus, könnten besser medizinisch beraten werden.

Zusammenfassung

Klinisch-neurologische und neurophysiologische Untersuchungen an professionellen Schädlingsbekämpfern mit beruflicher Exposition gegenüber Pyrethroiden und anderen Pestiziden. Eine kontrollierte Studie.

Akute Intoxikationen durch Pyrethroide, Organophosphate und Carbamate sind gut definierte Krankheitsbilder. Weniger Daten liegen bezüglich möglicher chronisch neurotoxischer Effekte durch Pestizide bei langfristiger Niedrigexposition vor.

In der vorliegenden kontrollierten Studie wurden 21 Schädlingsbekämpfer mit regelmäßiger beruflicher Exposition gegenüber Pyrethroiden und anderen Pestiziden im Vergleich zu einer in Bezug auf Alter und Geschlecht vergleichbaren, aber nicht exponierten Kontrollgruppe untersucht.

Das Studienprogramm bestand aus einer detaillierten neurologischen und medizinischen Anamnese sowie der Arbeitsanamnese. Des Weiteren erfolgte eine allgemeine und neurologische klinisch-körperliche Untersuchung, die motorische Neurografie des Nervus medianus und Nervus peroneus, die sensible Neurografie des Nervus medianus und des Nervus suralis, eine Elektroenzephalografie (EEG), eine Elektrokardiografie (EKG), Mini Mental Status (MMS) und Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI) sowie Laboruntersuchungen zur Differenzialdiagnostik eventuell konkurrierender Erkrankungen. In Urinuntersuchungen wurden Pyrethroidmetaboliten analysiert. In beiden Gruppen fand sich kein Proband mit einer peripheren Neuropathie. Keine Unterschiede konnten bezüglich EEG, EKG, MMS, FPI sowie die Untersuchung der Pyrethroid-metaboliten im Urin gezeigt werden. Die motorische Neurografie zeigte keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Das sensible Nervenaktionspotenzial des Nervus medianus zeigte eine signifikante Amplitudenreduktion in der Schädlingsbekämpfergruppe ($3.17 \pm 3.11 \mu\text{V}$ versus $4.37 \pm 2.64 \mu\text{V}$, $p < 0,05$). Die korrespondierende mittlere sensible Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus medianus erreichte keine statistische Relevanz. Ein signifikanter Gruppenunterschied konnte auch bezüglich der sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus suralis demonstriert werden, mit $47 \pm 4 \text{ m/s}$ im Mittel in der Gruppe der Schädlingsbekämpfer im Vergleich zu $50 \pm 3 \text{ m/s}$ in der Kontrollgruppe ($p < 0.05$).

Zusammenfassend konnten einzig bezüglich der sensiblen Neurografien statistisch signifikante Gruppenunterschiede festgestellt werden. Diese betrafen die Amplitude des sensiblen Antwortpotenzials des Nervus medianus und die Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus suralis. Die Wertigkeit dieser Gruppenunterschiede ist offen, insbesondere weil die neurogra-fischen Messungen insgesamt sämtlich im Normbereich lagen.

Weitere prospektiv angelegte Studien wären notwendig, um potenziell auch arbeitsmedizinisch relevante Langzeiteffekte einordnen zu können. Diese Studien müssten groß genug angelegt sein, um mögliche, aber vermutlich geringe neurotoxische Effekte bei chronischer Niedrigexposition gegenüber Pestiziden nachweisen zu können. Dies könnte durch die Ein-führung von neurologischer Diagnostik im Rahmen der arbeitsmedizinischen Versorgung von Schädlingsbekämpfern erreicht werden.

Christoph Schellschmidt

Literatur

- (1) Aldridge WN. An assessment of the toxicological properties of pyrethroids and their neurotoxicity. *CRC Crit Rev Toxicol* 1990;21(2): 89-104
- (2) Desi I., Palotas M., Vetro G. et al: Biological monitoring and health surveillance of a group of greenhouse pesticide sprayers. *Toxicology Letters* 1986; 33: 91-105
- (3) He F., Sun J., Han K., Wu Y., Yao P., Wang S., Liu L.: Effects of pyrethroid insecticides on subjects engaged in packaging pyrethroids. *Br. J. Industr. Med.* 1988;45:548-551
- (4) He F, Wang S, Liu L, Chen S, Zhang Z, Sun J. Clinical manifestations of acute pyrethroid poisoning. *Arch Toxicol* 1989;63:54-58
- (5) He F. Synthetic pyrethroids. *Toxicology* 1994;91:43-49
- (6) Davis C.S. and Rudy J.Richardson: Organophosphorus Compounds In: Experimental and Clinical Neurotoxicology, edited by Peter S. Spencer and Herbert H. Schaumburg. The Williams & Wilkins Company; London/Baltimore; 1980
- (7) Lotti M.: Biological monitoring for organophosphate- induced delayed polyneuropathy. *Toxicology Letters* 1986; 33:167-172
- (8) Moretto A.: Experimental and clinical toxicology of anticholinesterase agents. *Toxicology Letters* 1998b; 102-103:509-513
- (9) Heinzow B.: Abschlussbericht der Umwelttoxikologischen Studie im Kreis Pinneberg 1995/96. Landesamt für Natur und Umwelt des Landes Schleswig Holstein 1997
- (10) Ruijten Marc W.M., Sallé H.J.A., Verberk M.M., Smink M.: Effect on chronic mixed pesticide exposure on peripheral and autonomic nerve function. *Arch. Environ. Health* 1994;49(3):188-195
- (11) Buchter A.: Lösungsmittel und Pestizide aus Sicht der Arbeitsmedizin. *Nervenheilkunde* 1998;17:11-15

-
- (12) Koelfen W, Schultze C, Wöhrle J: Chronische Polyneuropathie bei Kindern durch Insektizide. *Sozialpäd.u. KiPra*1996; 18(12): 691-693
 - (13) Elliott M.: The relationship between the structure and the activity of pyrethroids. *Bull World Health Organ* 1971;44(1):315-24
 - (14) Elliott M, Farnham AW, Janes NF, Needham PH, Pulman DA, Stevenson JH.: A photostable pyrethroid. *Nature* 1973;246(5429):169-170
 - (15) Elliott M, Farnham AW, Janes NF, Needham PH, Pulman DA.: Potent pyrethroid Insecticides from modified cyclopropane acids. *Nature* 1973;244(5416): 456-457
 - (16) Schulz J, Schmoldt A, Schulz M. Pyrethroide: Chemie und Toxikologie einer Insektizidgruppe. *PZ* 1993;15(138): 9-24
 - (17) Chosidow O, Chastang C, Brue C, Bouvet E, Izri M, Monteny N, Bastuji Garin S, Rousset JJ, Revuz J.: Controlled study of malathion and d-phenothrin lotions for *Pediculus humanus var capitis*- infested schoolchildren. *Lancet* 1994;344(8939-8940):1724-1727
 - (18) Alonso PL, Lindsay SW, Armstrong JR, Conteh M, Hill AG, David PH, Fegan G, de Francisco A, Hall AJ, Shenton FC et al.: The effect of insecticide- treated bed nets on mortality of gambian children. *Lancet* 1991;337(8756):1499-1502
 - (19) Binka F.N., Kubaje A., Adjuik M., Williams L.A., Lengeler C., Maude G.H., Armah G.E., Kajihara B., Adiamah J.H., Smith P.G.: Impact of permethrin impregnated bednets on child mortality in Kassena-Nankana district, Ghana: a randomized controlled trial. *Tropical Medicine and International Health* 1996;1(2): 147-154
 - (20) Nevill C.G., Some E.S., Mung´ala V.O., Mutemi W., New L., Marsh K., Lengeler C., Snow R.W.: Insecticide treated bednets reduce mortality and severe morbidity from malaria among children on the Kenyan coast. *Tropical Medicine and International Health* 1996;1(2): 139-146
 - (21) Elliott M, Farnham AW, Janes NF, Needham PH, Pulman DA, Stevenson JH.: A photostable pyrethroid. *Nature* 1973;246(5429):169-170
 - (22) Leng G.: Neue Erkenntnisse über Toxikologie und Metabolismus von Pflanzen-

-
- schutz- und Schädlingsbekämpfungsmitteln. Arbeitsmedizin Sozialmedizin Umweltmedizin 1998; 33:212-218
- (23) World Health Organization. Environmental Health Criteria No. 82 (Cypermethrin,1989), No.87 (Allethrins,1989), No. 94 (Permethrin, 1990), No.95 (Fenvalerate,1990), No. 97 (Deltamethrin 1990), No.98 (Tetramethrin 1990). International Programme on Chemical Safety, Geneva
- (24) Leng G., Kühn K.-H., Idel H.: Biological monitoring of pyrethroid metabolites in urine of pest control operators. Toxicology Letters 1996;88:215-220
- (25) Leng G., Kühn K.-H., Idel H.: Biological monitoring of pyrethroids in blood and pyrethroid metabolites in urine: applications and limitations. The Science of the Total Environment 1997;199:173-181
- (26) Eadsforth CV, Bragt PC, van Sittert NJ. Human dose-excretion studies with pyrethroid insecticides cypermethrin and alphacypermethrin: relevance for biological monitoring. Xenobiotica 1988;18(5):603-614
- (27) 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;48:82-86
- (28) Appel K.E.: Oral presentation at a meeting of the study committee (Projektbegleitender Ausschuss, Pyrethroide in Innenräumen). Düsseldorf, 1999
- (29) World Health Organization (1990-91): The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification. WHO/PCS/90.1 International Programme on Chemical Safety, Geneva
- (30) Narahashi T.: Mode of action of pyrethroids. Bull World Health Organ 1971;44(1):337-345
- (31) 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(5850):601-603
- (32) Yamamoto D, Quandt FN, Narahashi T.: Modification of single sodium channels by the insecticide tetramethrin. Brain Res 1983;274(2):344-349
- (33) Narahashi T.: Nerve membrane ionic channels as the primary target of pyre-

-
- thyroids. *Neurotoxicology* 1985;6(2):3-22
- (34) Soderlund DM.: Pyrethroid- receptor interactions: stereospecific binding and effects on sodium channels in mouse brain preparations. *Neurotoxicology* 1985;6(2): 35-46
- (35) Vijverberg HP, de Weille JR.: The interaction of pyrethroids with voltage- dependent Na channels. *Neurotoxicology* 1985;6(2): 23-34
- (36) Narahashi T: Nerve membrane Na⁺ channels as targets of insecticides. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13(6):236-241
- (37) Lee AG, East JM.: Interactions of insecticides with biological membranes. *Pestic Sci* 1991;32:317-327
- (38) Devaud LL, Murray TF.: Involvement of peripheral- type benzodiazepine receptors in the proconvulsant actions of pyrethroid insecticides. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;247(1): 14-22
- (39) 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(3): 528-538
- (40) Joy RM, Albertson TE.: Interactions of GABAA antagonists with deltamethrin, diazepam, pentobarbital, and SKF100330A in the rat dentate gyrus. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991;109(2): 251-262
- (41) Forshaw PJ, Lister T, Ray DE. Inhibition of a neuronal voltage-dependent chloride channel by the type II pyrethroid, deltamethrin. *Neuropharmacology* 1993;32(2):105-111
- (42) Litchfield MH. Toxicity to mammals. In: *The Pyrethroid Insecticides*. JP Leahey, ed. Taylor & Francis, London and Philadelphia 1985, S.90-150
- (43) Vijverberg HP, van den Bercken J. Neurotoxicological effects and the mode of action of pyrethroid insecticides. *CRC Crit Rev Toxicol* 1990;21(2):105-126
- (44) Perger G, Szadkowski D. Wirkungsweise und Toxikologie von Pyrethroiden mit besonderer Berücksichtigung des berufsbedingten Expositionsrisikos. *Deutsches Ärzteblatt* 1994;91(15):803-806

-
- (45) Appel K.E., Gericke S.: Zur Neurotoxizität und Toxikokinetik von Pyrethroiden. Bundesgesundheitsblatt 1993;6:219-228
- (46) 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(4): 297-316
- (47) Kolmodin-Hedman B, Swensson A, Akerblom M (1982) Occupational exposure to some synthetic Pyrethroids (Permethrin and fenvalerate) Arch Toxicol 1982;50:27-33
- (48) 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(3):421-427
- (49) 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;62:587-590
- (50) Flannigan S.A., Tucker S.B., Key M.M., Ross C.E., Fairchild E.J., Grimes B.A., Harrist R.B.: Primary irritant contact dermatitis from synthetic pyrethroid insecticide exposure. Arch. Toxicol. 1985;56(4):288-294
- (51) Flannigan S.A., Tucker S.B.: Variation in cutaneous sensation between synthetic pyrethroid insecticides. Contact Dermatitis 1985;13:140-147
- (52) 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):1-11
- (53) Tucker S.B., Flannigan S.A.: Cutaneous effects from occupational exposure to fenvalerate. Arch. Toxicol. 1983;54(3):195-202
- (54) Tucker SB, Flannigan SA. Variation of cutaneous sensation between synthetic pyrethroid insecticides. Br J Industr Med 1985;42:773-776
- (55) Moretto A. Indoor spraying with the pyrethroid insecticide lambda-cyhalothrin: effects on spraymen and inhabitants of sprayed houses. Bull WHO 1991;69(5):591-594
- (56) Chen S, Zhang Z, He F, Yao P, Wu Y, Sun J, Liu L. An epidemiological study on

-
- occupational acute pyrethroid poisoning in cotton farmers. *Br J of Industr Med* 1991;48:77-81
- (57) He F. persönliche Mitteilung 1994
- (58) Altenkirch H., Hopmann D., Brockmeier B., Walter G.: Neurological investigations in 23 cases of pyrethroidintoxication reported to the german federal health office. *Neurotoxicology* 1996;17(3-4):645-652
- (59) Wieseler B., Kühn K.-H., Leng G., Idel H.: Effects of pyrethroid insecticides on pest control operators. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 1998; 60:837-844
- (60) Koelfen W, Schultze C, Wöhrle J: Chronische Polyneuropathie bei Kindern durch Insektizide. *Sozialpäd.u. KiPra*1996; 18(12): 691-693
- (61) Idel H., Leng G.: Pyrethroidexposition in Innenräumen: Bio-, Effekt- und Innenraum- Monitoring. Abschlussbericht, Düsseldorf 1999
- (62) Vieregge P., Klein C., Heinzow B.: Neurologisch – neuropsychologische Gesundheitsstörungen unter chronischer Niedrigdosis- Exposition mit volatilen Pestiziden – Eine Bevölkerungsbezogene umwelttoxikologische Studie. 1996
- (63) Buchter A.: Lösungsmittel und Pestizide aus Sicht der Arbeitsmedizin. *Nervenheilkunde* 1998;17:11-15
- (64) Pall HS, Williams AC, Waring R, Elias E. Motorneurone disease as manifestation of pesticide toxicity (letter). *Lancet* 1987;2(8560):685
- (65) Steventon GB, Waring RH, Williams AC, Pall HS. Xenobiotic metabolism in motorneuron disease. *Lancet* 1988;644-647
- (66) Steventon GB, Waring RH, Williams AC. Pesticide toxicity and motor neuron disease letter. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53(7):621-622
- (67) Kearney P.C., Nash R.G., Isensee A.R.: Persistence of pesticide residues in soils. In: *Chemical Fallout*, edited by M.W. Miller and G.G. Berg. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1969
- (68) Lotti M.: Treatment of acute organophosphate poisoning. *Med. J. Aust.* 1991b; 154, 51-55
- (69) O'Malley M.: Clinical evaluation of pesticide exposure and poisonings. *Lancet*

-
- 1997; 349: 1161-1166
- (70) Eto M.: Organophosphorus pesticides: Organic and biological chemistry, Chemical Rubber Company Press, Cleveland 1974
- (71) Taylor P.: Anticholinesterase agents. In: Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics, edited by J.G. Handman and L.E. Limbird, 9th edition. Mc Graw Hill New York 1996
- (72) Lotti M.: Treatment of acute organophosphate poisoning. Med. J. Aust. 1991b; 154, 51-55
- (73) Moretto A., Lotti M.: Poisoning by organophosphorus insecticides and sensory neuropathy. J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1998a; 64:463-468
- (74) Senanayake N. and Karaliedde M.B.B.S.: Neurotoxic effects of organophosphorus Insecticides. An intermediate syndrome. N. Engl. J. Med. 1987; 316:761-763
- (75) He F., Qin F., Yang D., Xu H., Huang J.: Intermediate myasthenia syndrome following acute organophosphate poisoning. Neurotoxicology 2000; 21(4): 623
- (76) Johnson M.K.:The delayed neuropathy caused by some organophosphorus esters: mechanism and challenge. CRC Critical Reviews in toxicology 1975;3:289
- (77) Lotti M., Moretto A., Capodicasa E., Bertolazzi M., Peraica M., Scapellato M.L.: Contemporary issues in toxicology: Interactions between neuropathy target esterase and its inhibitors and the development of polyneuropathy. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1993; 122:165-171
- (78) Lotti M.: Central neurotoxicity and behavioural effects of anticholinesterases. In: Ballantyne B.,Marrs T.C. (Eds.), Clinical and experimental toxicology of organophosphates and carbamates. Butterworth- Heinemann, Oxford, pp. 75-83, 1992
- (79) Lotti M., Becker C.E., Aminoff M.J.: Organophosphate polyneuropathy: pathogenesis and prevention. Neurology 1984;34: 658-662
- (80) Pope C.N., Tanaka D.J., Padilla S:The role of neurotoxic esterase in the prevention and potentiation of organophosphate-induced neurotoxicity. Chem. Biol. Interact.1993; 87:395-406

-
- (81) Lotti M., Caroldi S., Capodicasa E., Moretto A.: Promotion of organophosphate-induced delayed polyneuropathy by phenylmethanesulfonyl fluoride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1991a; 108:234-241
- (82) Moretto A., Lotti M.: Promotion of peripheral axonopathies by certain esterase inhibitors. *Toxicol. Ind. Health* 1993; 9(6):1037-1046
- (83) Lotti M., Moretto A.: Promotion of organophosphate induced polyneuropathy by certain esterase inhibitors. *Chem. Biol. Interact.* 1999;119-120:519-524
- (84) Moretto A.: Promoters and promotion of axonopathies. *Toxicology Letters* 2000;112-113:17-21
- (85) Lotti M.: Promotion of organophosphate induced delayed polyneuropathy by certain esterase inhibitors. *Toxicology* 2002; 181-182:245-248
- (86) Jokanovic M., Moretto A., Lotti M.: Repeated low doses of O-(2-chloro-2,3,3-trifluorocyclobutyl)O-ethyl S-propyl phosphorothioate (KBR-2822) do not cause neuropathy in hens. *Arch. Toxikol* 1998;72:93-96
- (87) Kaplan J.G., Kessler J. Rosenberg N., et al. :Sensory neuropathy associated with Dursban (chlorpyrifos) exposure. *Neurology* 1993;43:2193-2196
- (88) Burns C.J., Cartmill J.B., Powers B.S., Lee M.K.: Update of the morbidity experience of employees potentially exposed to chlorpyrifos. *Occup. Environ. Med.* 1998(55):65-70
- (89) Misra U.K., Nag D., Khan W.A. and Ray P.K.: A study of nerve conduction velocity, late responses and neuromuscular synapse functions in organophosphate workers in India. *Arch. Toxicol.* 1988;61:496-500
- (90) Ring H., Melamed S., Heller L., Solzi P.: Evaluation of EMG examination as an indicator of worker susceptibility to organophosphates exposure. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1985; 25:35-44
- (91) Dickoff D.J., Gerber O., Turovsky Z.: Delayed neurotoxicity after ingestion of carbamate pesticide. *Neurology* 1987;37:1229-1231
- (92) Savage E.P., Keefe T.J., Mounce L.M. et al.: Chronic neurological sequelae of acute organophosphate pesticide poisoning. *Arch. Environ. Health* 1988;

43(1):38-45

- (93) Rosenstock L., Keifer M., Daniell W., et al.: Chronic central nervous system effects of acute organophosphate pesticide intoxication. *Lancet* 1991; 338: 223-227
- (94) Steenland K, Jenkins B, Ames R.G., O'Malley M., et al.: Chronic neurological sequelae to acute organophosphate pesticide poisoning. *Am J Public Health* 1994; 84(5):731-736
- (95) Lotti M.: Central neurotoxicity and behavioural effects of anticholinesterases. In: Ballantyne B.,Marrs T.C. (Eds.), *Clinical and experimental toxicology of organophosphates and carbamates*. Butterworth- Heinemann, Oxford, pp. 75-83, 1992
- (96) Cullen M.R.: *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; 2:655-661
- (97) Anonymus. *Ärztezeitung* 20.10.1994, Nr. 188
- (98) Müller- Mohnssen H. *Umwelt & Gesundheit* 1/1994, S.6 f., Dohmen A. ebd.
- (99) Anonymus. Gift im Sofa. *Der Spiegel* 25/1994, S. 193
- (100) *Bild am Sonntag*, 12.06.1994 und 19.06.1994
- (101) *Tagesspiegel/AP/dpa*, 13.06.1994
- (102) Ludin H.P.: *Praktische Elektromyographie*. 3. Aufl. Stuttgart: Enke 1988
- (103) Oh S. : *Clinical Electromyography, Nerve Conduction Studies*. Baltimore: University Park Press, 1984
- (104) Tombaugh T.N., Mc Inyre N.J.: The mini.mental state examination: A comprehensive review. *JAGS* 1992; 40:922-935
- (105) Fahrenberg J., Hampel R., Selg H.: *Das Freiburger Persönlichkeitsinventar FPI, Handanweisung*, 5. auflage Göttingen: Hogrefe 1989
- (106) Butte W., Walker G., Heinzow B.: Referenzwerte der Konzentration von Permethrin- Metaboliten Cl2CA (3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-carbonsäure) und 3-PBA (3-Phenoxybenzoesäure) im Urin. *Umweltmed Forsch Prax* 1998;3(1):21-26

- (107) Jager K.W., Roberts D.V., Wilson A.: Neuromuscular function in pesticide workers. *Br J Industr Med* 1970;27:273-278
- (108) Lotti M: Low-level exposures to organophosphorus esters and peripheral nerve function. *Muscle Nerve* 2002;25:492-504

Erklärung

„Ich, Christoph Schellschmidt, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Klinisch-neurologische und neurophysiologische Untersuchungen an professionellen Schädlingsbekämpfern mit beruflicher Exposition gegenüber Pyrethroiden und anderen Pestiziden.“, 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.“

Christoph Schellschmidt