

# Zur Innenraumbewertung von Pyrethroiden

## Teil 1: Wirkschwellen und Toleranzwerte

Tino Merz

Bereits 1995 wurde auf einem Kolloquium des BgVV von Pauluhn ein Toleranzwert für Pyrethroide von 5.000 ppm im Hausstaub präsentiert. In der erst 1998 erfolgten Veröffentlichung von Experiment und Daten werden dann Hausstaubwerte als wenig aussagekräftig dargestellt. Der Toleranzwert für Atemluft von  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  wird in Abwandlung des üblichen Verfahrens mit einer Sicherheit von nur einem Faktor 10 – statt 100 bis 1.000 – hergeleitet. Die Analyse der Daten in den Originalarbeiten (PAULUHN 1998, PAULUHN & MACHEMER 1998) ergibt außerdem, dass chronisch mit subakut ohne Begründung gleichgesetzt wurde und die Experimentauswertung einen inkorrekten Zahlenwert für den NOAEL ermittelt. Die daraus folgenden Korrekturen lassen eher einen Toleranzwert von  $0,1-1 \text{ ng}/\text{m}^3$  – also wenigstens einen Faktor 10.000 niedriger – als inhalationstoxikologisch plausibel erscheinen.

### Einleitung

Auf dem Pyrethroid-Kolloquium des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BGVV 1995) wurde von Dr. Jürgen Pauluhn, Leiter der Abteilung Inhalationstoxikologie der BAYER AG ein Toleranzwert für Pyrethroide (Typ II) von 5000 ppm im Hausstaub präsentiert. Tierexperimentelle Ergebnisse und Berechnung waren in einem unveröffentlichten Papier zusammengestellt. Gutachterlich fiel auf - das Papier wurde in Rechtsstreiten gelegentlich zu den Akten gegeben -, dass Text und Berechnungen in sich nicht konsistent waren, was im persönlichen Gespräch auch eingeräumt wurde (MERZ 1999). Die wissenschaftliche Veröffentlichung erfolgte erst Mitte 1998 (PAULUHN 1998, PAULUHN & MACHEMER 1998). Dort werden Hausstaubwerte für wenig aussagekräftig erklärt. Die Herleitung des Toleranzwertes für die Atemluft von  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  gibt erneut Anlass zur gutachterlichen Bewertung

### Analyse der Bewertung der Pyrethroide durch die BAYER-Toxikologie

#### Sicherheitsfaktoren

Nach Pauluhn folgt die Abschätzung den üblichen toxikologischen Gepflogenheiten (PAULUHN 1998): der tierexperimentell ermittelte NOAEL (No Adverse Effect Level) wird um je einen Faktor 10 vermindert, um zum einen die inter-species Unterschiede zwischen Tier und Mensch und zum anderen die intra-species, individuellen Unterschiede der Menschen zu berücksichtigen. Außerdem wird die amerikanische Umweltbehörde EPA zitiert, die einen weiteren Faktor 10 für besonders sensible Personen in Ansatz bringt. Er fährt fort: „Aus diesen Überlegungen wird ein Wert von  $10 \mu\text{g}$  Cyfluthrin/ $\text{m}^3$  als sicher erachtet“ (a.a.O., S. 476, Übers. durch Autor).

Diese Regel, die im übrigen international harmonisiert von allen so angewandt wird, wird von Pauluhn im Gegensatz zur obigen Formulierung mißachtet. Der Sicherheitsabstand wird ohne Begründung auf einen Faktor 10 reduziert: Aus einem NOAEL von  $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$  (=  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) wird ein „sicherer“ Atemluftwert von  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  berechnet. Die übliche Rechnung ergäbe einen Toleranzwert von  $0,1 - 1 \mu\text{g}$  Cy/ $\text{m}^3$  (Sicherheitsfaktor 100 - 1000).

#### Experimentauswertung

Die Betrachtung der Auswertung der Tierversuche erweckt darüber hinaus Zweifel, ob der Ausgangswert, der NOAEL, als sicher feststeht.

Methodisch stützt sich Pauluhn auf Alarie, dessen Methodik von der EG-Kommission zur Bewertung von neurotoxischen Wirkungen von Lösungsmitteln abgelehnt wird (EC 1997). Gemessen wurden Veränderungen von Lungenfunktionen als Folge der Reizung der Nervenenden im Atemtrakt.

Üblicherweise wird die Dosis schrittweise gesenkt, bis keine Reaktionen mehr nachgewiesen werden. Der NOAEL wird dann interpoliert. Die Experimente wurden aber vorher beendet und der NOAEL extrapoliert. Der NOAEL ist demnach experimentell nicht

#### Kontakt:

Dr. rer. nat. Tino Merz  
Frankenstr. 12  
97292 Wüstenzell  
Tel.: 09369/1559  
Fax: 09369/980798  
E-Mail:  
merz.sys\_oeko@t-online.de

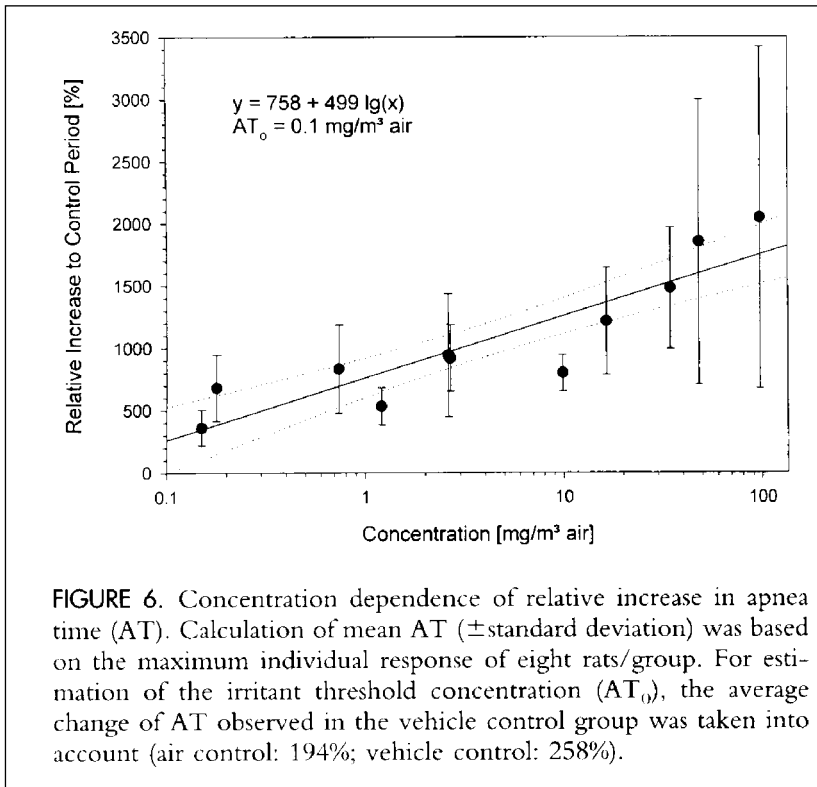


FIGURE 6. Concentration dependence of relative increase in apnea time (AT). Calculation of mean AT ( $\pm$ standard deviation) was based on the maximum individual response of eight rats/group. For estimation of the irritant threshold concentration ( $AT_0$ ), the average change of AT observed in the vehicle control group was taken into account (air control: 194%; vehicle control: 258%).

Abbildung 1: aus Pauluhn (1998)

nachgewiesen und durch das mathematisch wesentlich unsicherere Verfahren bestimmt worden. Extrapolation erfordert mehr Datensicherheit, d.h. mehr Daten als Interpolation. Die gemäß Diagramm (siehe Abb. 1) verwendete Datenmenge ist klein und erstreckt sich über mehrere Zehnerpotenzen. Das Ergebnis ist deshalb von vorn herein schlecht abgesichert. Im Text werden noch subakute Experimente - Exposition der Tiere einige Stunden, 5 Tage die Woche, 13 Wochen lang - erwähnt. Diese Daten gehen nicht oder nur geringfügig in die Berechnung der Nullstelle ein. Es scheint - genaue Auskunft wird nicht gegeben - als baue die Extrapolation der Nullstelle nur auf akut-toxikologischen Daten auf.

Es wird im folgenden unterstellt, dass die nichtveröffentlichten subakuten Daten nicht im Widerspruch zu den akuten Daten und dem Text stehen.

Als Extrapolationskurven werden die beiden logarithmischen Gleichungen  $y = 758 + 499 \lg(x)$ ,  $y = 29,2 + 12,3 \lg(x)$  angegeben. Deren Nullstellen liegen bei 0,03 und 0,004 mg Cy/m<sup>3</sup> (= 30 bzw. 4 µg Cy/m<sup>3</sup>). Für beide Größen werden dagegen gleiche No-Effect-Konzentrationen von 0,1 mg Cy/m<sup>3</sup> (= 100 µg Cy/m<sup>3</sup>) angegeben. Begründet wird die Abweichung mit Atemreaktionen der Kontrollgruppen.

Üblicherweise stellt man dadurch sicher, dass Effekte etwa des Lösungsmittels oder - wie in diesem Fall - des (unbelasteten) Staubes (Kaolin) von der Wirkung des zu testenden Wirkstoffes unterschieden und mathematisch getrennt werden: Die Effekte der Kon-

trolle werden von den Effekten des Tests abgezogen. Mathematisch bedeutet dies eine Verschiebung der Nulllinie nach oben (siehe Abb.1). Das muss eine Transformation der Gleichungen zur Folge haben, was unterblieben ist.

Dies ist deshalb unterblieben, weil die Messwerte im Diagramm bereits relative Größen sind. Sie sind relative Abweichungen zur 'Kontrolle' („period control“) zu den Atemdaten vor Einsatz des Wirkstoffes. Einflüsse wie Teststress sind also schon berücksichtigt.

Darüber hinaus gibt es zwei Kontrollgruppen für die Gesamtdauer des Tests: eine Gruppe mit Staubbelastung (Kaolin) und eine mit Luft. Beide zeigen gleich große Effekte. Daraus lässt sich schließen, dass die Staubbelastung wenig bewirkt. Um welche Effekte es sich bei 'Luft' handelt, wurde auch auf schriftliche Anfrage nicht mitgeteilt.

Demnach bedeutet die nachträgliche Korrektur der Nullstelle mathematisch ein System mit verschiedenen Nullstellen, also gar kein System.

Unterstellt, dies sei letztlich nur eine Nachlässigkeit der Darstellung, muss die Verschiebung der Nullstelle biologisch gerechtfertigt sein. Dies ist nur dann der Fall, wenn alle Effekte nachweislich additiv sind. Dies wurde auf Anfrage verneint. Somit ist das Vorgehen auch aus biologischen Gründen nicht gerechtfertigt. Der NOAEL liegt folglich ca. eine Zehnerpotenz tiefer als behauptet. Der Toleranzwert für die Atemluft müsste demnach eher 0,01 bis 0,1 µg/m<sup>3</sup> betragen.

*Statistik*

Der Toleranzwert von 10 µg/m<sup>3</sup> wurde als „sicher“ bezeichnet. Sicherheit gibt es mathematisch nur als statistische Aussagesicherheit bzw. reziproke Irrtumswahrscheinlichkeit.

Dazu genügt der Mittelwert (durchgezogene Linie im Diagramm) nicht. Sofern Gleichverteilung besteht, liegt er in der Nähe des Median. Dieser bedeutet statistisch, dass die Wahrscheinlichkeit, dass der Wert der Mittelwert ist, nur 50% beträgt. Also beträgt auch die Irrtumswahrscheinlichkeit 50%.

Der Konfidenzbereich (zwischen den gepunkteten Linien) besagt, dass der Mittelwert mit einer Aussagesicherheit von angenommen 90% (die Auswahl der Aussagesicherheit wird von Pauluhn nicht angegeben) in diesem Bereich zu finden ist.

Eine 90%ige Sicherheit für den NOAEL erhält man demnach mittels Extrapolation mit der oberen gepunkteten Linie. Dieser NOAEL fände sich eher zwei Zehnerpotenzen unter dem behaupteten NOAEL.

Der behauptete NOAEL fällt aber mehr oder weniger zufällig mit der unteren gepunkteten Linie zusammen, also mit einer Aussagesicherheit von 10%. Der behauptete NOAEL schützt demnach den Menschen vor möglichen schädlichen Auswirkungen mit 10% (Aussage)Sicherheit.

### Menschenversuche

Zum NOAEL werden auch Freiwilligenversuche präsentiert (PAULUHN & MACHEMER 1998).

Nur wenige Freiwillige haben eine Stunde lang eine Atmosphäre von 200 µg Cy/m<sup>3</sup> durchgestanden. Manche verließen den Raum, teilweise nach Minuten. Man wertete dies als „unerwartete Ängstlichkeit“ und hat die Probanden mit einem „Placebo-Spray“ (Spray ohne Wirkstoff) vor dem nächsten Test beruhigt, und sie dann mit 100 µg Cy/m<sup>3</sup> exponiert. Dabei setzte keine Massenflucht ein, die meisten berichteten aber, dass sie Chemikalienwirkungen verspürt hatten. Dieses Ergebnis empfindet Pauluhn als Bestätigung dafür, dass 100 µg Cy/m<sup>3</sup> die Reizschwelle (=NOAEL) darstellt.

## Diskussion

### NOAEL Definition inkorrekt

Der NOAEL ist nicht als Wirkschwelle einer akuten Belastung definiert, sondern als die chronische Wirkschwelle lebenslanger Belastung. Pauluhn setzt beide gleich. Er begründet dies damit, dass die Reaktionsstärke nur von der Konzentration des Stoffs in der Atemluft, nicht aber von der Dauer der Belastung abhängig sei. Der Dauertest fand aber nicht statt.

Selbst der Kurzzeittest stützt die Behauptung nicht: die Reaktion tritt rasch ein, steigt zunächst stark an, wird flacher, aber bis zum Abbruch des Diagramms ist eine stetige Steigerung festzustellen (Abb.2).

Zur Untermauerung der These werden im Text weitere Tierversuche erwähnt, bei denen die Tiere sechs Stunden täglich, fünf Tage in der Woche und das einmal 4 und einmal 13 Wochen lang belastet wurden. Eine solche Versuchsreihe würde den Autor berechtigen, von einer subakuten statt akuten Reizschwelle zu sprechen. Die Daten werden aber weder vollständig noch im einzelnen zuordnenbar präsentiert. Nur ein kleines Säulendiagramm am Rande zeigt einen kleinen Ausschnitt der Daten (Abb.3).

Auch diese Darstellung stützt die These nicht. Sie zeigt teilweise zeitabhängige Wirkungssteigerungen und gibt Anlass zur Erforschung längerer Zeiträume. Die 50-jährigen Erfahrungen mit Tausenden von Umweltpatienten lehren, dass bei chronischen Belastungen jahrelang keine Symptome auftreten. Erst wenn die körpereigene Abwehr - Entgiftungs- und Immunsystem - biochemisch erschöpft zusammenbricht, treten schwere mannigfaltige Symptommuster auf (RANDOLPH & MOSS 1980, REA 1992). Dieser Vorgang der 'Sensibilisierung' ist u.a. von Nicholas Ashford und Claudia Miller bestätigt worden (ASHFORD & MILLER 1998, S. 171 ff).

### Wirkschwelle und Toleranzabschätzung unbegründet und willkürlich

Die Experimente zeigen bei Mensch wie Tier, akut wie subakut, Effekte bei einer Luftbelastung von 100

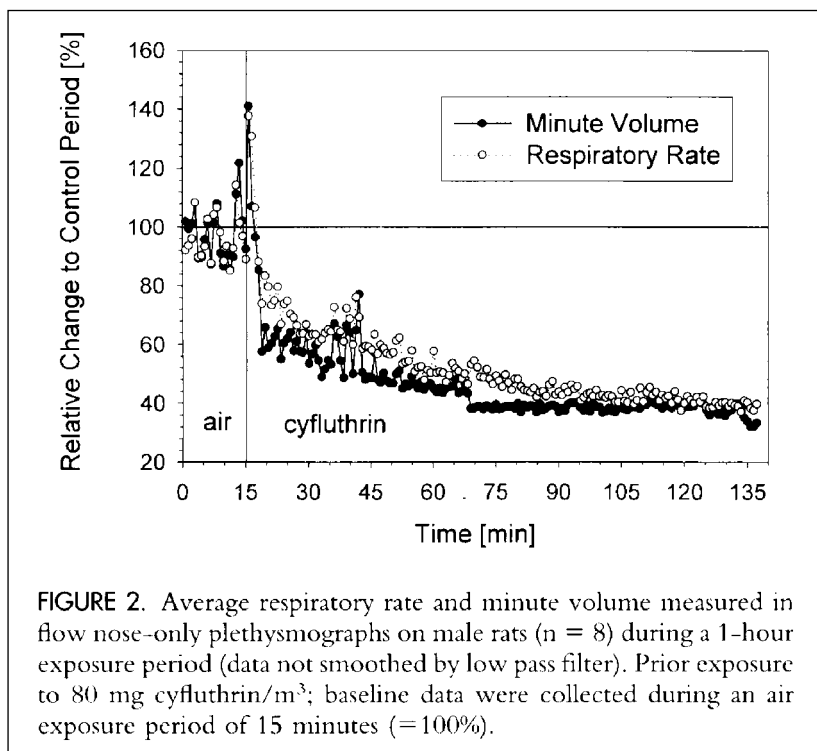


FIGURE 2. Average respiratory rate and minute volume measured in flow nose-only plethysmographs on male rats (n = 8) during a 1-hour exposure period (data not smoothed by low pass filter). Prior exposure to 80 mg cyfluthrin/m<sup>3</sup>; baseline data were collected during an air exposure period of 15 minutes (=100%).

Abbildung 2: aus Pauluhn (1998)

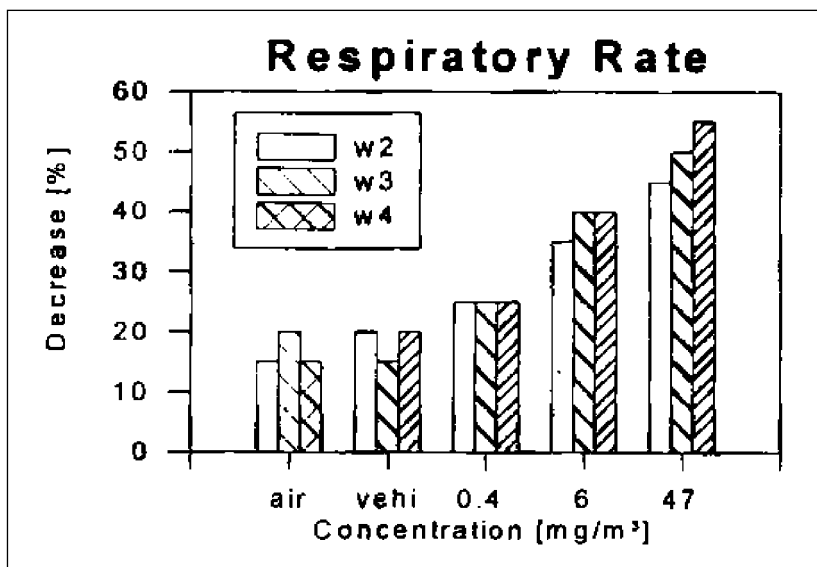


Abbildung 3: aus Pauluhn (1998)

µg Cy/m<sup>3</sup>. Die Festlegung dieses Wertes als NOAEL ist unbegründet. Darüber hinaus ist die Abschätzung der tolerablen Luftbelastung aus dem unbegründet festgelegten 'NOAEL' willkürlich.

### Bewertung der Regelverstöße

1. Die Werte begründen eine subakute Reizschwelle von höchstens 10 µg Cy/m<sup>3</sup>.
2. Mit den üblichen Sicherheitsfaktoren ergibt sich daraus ein Toleranzwert für ein subakutes Belastungsszenario von 0,01 - 0,1 µg Cy/m<sup>3</sup> (= 10 - 100 ng Cy/m<sup>3</sup>).

3. Man könnte diesen Wertebereich als quasi-MAK-Wert bezeichnen (MAK = maximale Arbeitskonzentration). Die Arbeitssituation ist gekennzeichnet durch eine Belastung von mehreren Stunden täglich und dies 5 Tage in der Woche, ähnlich dem unveröffentlichten - Tierversuch.

Es ist üblich - oft in Ermangelung besserer Daten - mit einem willkürlichen Faktor aus MAK-Werten sogenannte MIK-Werte (maximale Immissionskonzentrationen), d.h. Toleranzwerte für die Dauerbelastung zu berechnen. Manche Toxikologen - z.B. der Vorsitzende der MAK-Kommission, Prof. Helmut Greim oder die EU-Commission (EC 1997) - benutzen ein MAK/MIK-Verhältnis von 100.

**Damit ergäbe sich ein chronischer Toleranzwert von  $0,1 - 1 \text{ ng Cy/m}^3$  (=  $0,0001 - 0,001 \text{ } \mu\text{g Cy/m}^3$ ).**

Dieser Abschätzung wird entgegengehalten werden, dass zu viele Konservativitäten aufgehäuft wurden. Dies ist beim ersten (vgl. „Statistik“) und zweiten (vgl. „Sicherheitsfaktoren“) Schritt nicht der Fall. Für die Kombination aus Punkt 2 und 3 lässt sich dieser Einwand nur durch Hinzuziehung aller wissenschaftlich verfügbarer Daten überprüfen und ggf. quantitativ eingrenzen.

Ein solcher wissenschaftlicher Diskurs kommt in den gutachterlich überprüften Veröffentlichungen nicht vor. Selbst wenn das zahlenmäßige Ergebnis nicht durch stetiges Aufsatteln grober Regelverstöße Zehnerpotenz für Zehnerpotenz (insges. 4!) nach oben hin aufgebessert worden wäre, wäre es dennoch wissenschaftlich fragwürdig.

#### *Der wissenschaftliche Diskurs*

Zu jenem Diskurs gehörten Themen wie die Akkumulation von Pyrethroiden im Fettgewebe (derzeit (noch) nicht nachweisbar), die Frage nach irreversiblen Nervenschäden, wie etwa bei DDT, denen ähnliche Pathomechanismen zugrunde liegen, nämlich Schäden an den Ionenkanälen der Zellmembranen (MARQUARDT & SCHÄFER 1994). Die Schäden bleiben nach Ausscheiden der Wirkstoffe. Für letzteres gibt es Hinweise bei Pyrethroiden mit Nervenzellen (TIPPE 1993). Eine vertiefende Erörterung, wie stark solche Hinweise sind, nennt man wissenschaftliche Diskussion. Diese führt BAYER nicht. Für BAYER sind alle Wirkungen der Pyrethroide 100% reversibel.

In der Golfkriegsstudie wurde bei den 30.000 erkrankten Soldaten festgestellt, dass ihre Erkrankung auf Grund von Kombinationswirkungen normaler Haushaltschemikalien erfolgte. Darunter befand sich auch Permethrin, mit dem die Uniformen behandelt waren (HALEY et al. 1997ab). Das sei „längst widerlegt“, so Dr. Schüle, der safety product Manager aus Leverkusen. Wo? und Wie? - schriftlich angefragt, wurde nicht beantwortet.

#### **Nachweise**

- ASHFORD, N.A. & MILLER, C.S. (1998): Chemical Exposures: Low Levels and High Stakes, (Van Nostrand Reinhold) New York
- BGVV (1995): Fachöffentliche Anhörung „Pyrethroide“ am 29. März 1995 im Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Wortprotokoll, Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Thielallee 88-92, 14195 Berlin, 24. 10.1995
- EC-EUROPEAN COMMISSION (1997): Evaluation of VOC Emissions from Building Products, Solid Flooring Materials, Report No. 18, European Collaborative Action, Indoor Air Quality & Its Impact On Man, (ECA-IAQ) Joint Research Centre, EUR 17334 EN
- HALEY, R.W., KURT, T.L. & HOM, J. (1997a): Is There a Gulf War Syndrome? Searching for Syndromes by Factor Analysis of Symptoms, JAMA 277: 215 - 222
- HALEY, R.W., KURT, T.L. & HOM, J. (1997b): Self-reported exposure to neurotoxic chemical combinations in the gulf war, JAMA 277: 231 - 237
- MARQUARDT, H. & SCHÄFER, S. G. (1994): Lehrbuch der Toxikologie, (BI Wissenschaftsverlag) Mannheim
- MERZ, T.: (1999) Wortprotokoll des Gesprächs bei der BAYER AG, 14.4.1999
- PAULUHN, J. (1998): Hazard Identification and Risk Assessment of Pyrethroids in the Indoor Environment, Appl. Occup. Environ. Hyg 13(6) : 469-478
- PAULUHN, J. & MACHEMER, L.H. (1998): Assessment of pyrethroid-induced paraesthesias: comparison of animal model and human data, Toxicology Letters 96/97: 361-368
- RANDOLPH, TH. & MOSS, R. (1980): An Alternative Approach to Allergies, ISBN-0-690-01998-X, auf deutsch: Allergien, (C.F. Müller) Heidelberg 1995
- REA, W. J. (1992): Chemical Sensitivity, Volume 1, Boca Raton, Florida 33431, Lewis Publishers, ISBN 0-87371-541-1
- TIPPE, A. (1993): Sind Pyrethroide unbedenklich? Zur Bewertung experimenteller Befunde, Zbl. Hyg. 194: 342-359