

Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben

“Biomonitoring und Beurteilung möglicher Gefährdungen von Beschäftigten in der Forstwirtschaft durch permethrinimprägnierte Schutzbekleidung“

Dr. rer. nat. Bernd Roßbach

Dr. med. Peter Kegel

Dr. rer. nat. Adrian Niemietz

Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. S. Letzel

Inhalt

Inhalt 2	
Abkürzungsverzeichnis und Begriffserklärungen	3
1 Titel und Laufzeit des Forschungsvorhabens	4
2 Problemstellung	5
3 Forschungszweck-/ziel	7
4 Methodik.....	8
4.1 Methodik Feldstudie (Modul I).....	8
4.1.1 Studienbekleidung Modul I.....	10
4.1.2 Prüfung des Studiendesigns durch eine Ethikkommission	11
4.1.3 Einzelheiten zur Akquise der Probanden	12
4.1.4 Datenerhebungsinstrumente.....	13
4.1.5 Kollektivbeschreibung Modul I	17
4.1.6 Statistik.....	19
4.2 Methodik experimentelle Studie (Modul II)	21
4.2.1 Datenerhebungsinstrumente Modul II	23
5 Ergebnisse des Forschungsvorhabens	28
5.1 Ergebnisse der Feldstudie (Modul I)	28
5.1.1 Wirksamkeit permethrinimprägnierter Bekleidung gegenüber Zeckenbefall	28
5.1.2 Beanspruchungsreaktionen	41
5.1.3 Innere Belastung und Aufnahme von Permethrin.....	45
5.2 Ergebnisse der experimentellen Studie (Modul II).....	55
5.2.1 Beanspruchungsreaktionen	55
5.2.2 Innere Belastung mit Permethrin.....	56
5.2.3 Untersuchungen zur äußeren Belastung.....	62
5.2.4 Gravimetrische Schweißmengenbestimmung.....	67
6 Auflistung der für das Vorhaben relevanten Ergebnisse, Veröffentlichungen, Schutzrechtsanmeldungen und erteilten Schutzrechte von nicht am Vorhaben beteiligten Forschungsstellen	68
7 Bewertung der Ergebnisse hinsichtlich des Forschungszwecks/-ziels	69
7.1 Kollektivzusammensetzung Feldstudie (Modul I)	69
7.2 Wirksamkeit der permethrinimprägnierten Bekleidung gegenüber Zeckenbefall	70
7.2.1 Verteilung der Zecken nach Körperregion.....	70
7.2.2 Unterschiede im Zeckenbefall zwischen Kontroll- und Testgruppe	71
7.2.3 Einfluss der Permethrin-Konzentration der Hosen auf die Zeckenhäufigkeit	74
7.3 Bewertung der Ergebnisse zu den Beanspruchungsreaktionen	76
7.4 Bewertung der Ergebnisse zur äußeren Permethrin-Belastung (Modul II).....	78
7.5 Bewertung der Ergebnisse zur inneren Belastung	81
7.6 Zusammenfassende Beurteilung der permethrinimprägnierten Bekleidung unter präventiven und gesundheitlichen Gesichtspunkten	92
8 Aktueller Umsetzungs- und Verwertungsplan	96
9 Kurzfassung (deutsch).....	97
10 Kurzfassung (englisch).....	99
11 Literatur.....	101

Abkürzungsverzeichnis und Begriffserklärungen

ADI:	Acceptable Daily Intake
AGS:	Ausschuss für Gefahrstoffe am Bundesministerium für Arbeit und Soziales
Bifenthrin:	2-Methyl-3-phenylphenyl)methyl (1S,3S)-3-[(Z)-2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-enyl]-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylate
DCCA:	cis-/trans -3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethyl cyclopropane carboxylic acid
F-PBA:	4-fluoro-3-phenoxybenzoic acid
GC:	Gaschromatographie
GC/MS:	Gaschromatographie/Massenspektrometrie
HPLC:	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
KG:	Körpergewicht
Modul I:	Feldstudie: Untersuchung der Testbekleidung unter realen Einsatzbedingungen an Beschäftigten der Forstwirtschaft
Modul II:	Experimentelle Studie: Untersuchung der Testbekleidung an freiwilligen Probanden unter kontrollierten Bedingungen
MW:	Mittelwert
n.s.:	nicht signifikant
ODH:	Outdoorhose(n)
3-PBA:	3-phenoxy benzoic acid
P50:	Median
P95:	95. Perzentil
SSH:	Schnittschutzhose(n)

1 Titel und Laufzeit des Forschungsvorhabens

Titel des Forschungsvorhabens

Biomonitoring und Beurteilung möglicher Gefährdungen von Beschäftigten in der Forstwirtschaft durch permethrinimprägnierte Schutzbekleidung.

Laufzeit des Forschungsvorhabens

Beginn des Forschungsvorhabens war der 01.01.2010. Das im Rahmen des Erstantrags geplante Ende des Forschungsvorhabens war der 30.06.2011. Mit dem Ergänzungsantrag vom 14.01.2011 wurde das Projekt in Abstimmung mit dem Begleitkreis des Forschungsvorhabens kostenneutral bis zum 31.12.2011 verlängert. Grund für die Verlängerung waren Schwierigkeiten bei der Gewinnung von Probanden für die durchgeführte Feldstudie. Entgegen den ursprünglichen Planungen konnte die angestrebte Probandenzahl nicht innerhalb der Zeckensaison 2010 erreicht werden, so dass im Jahr 2011 eine erneute Probandenrekrutierung erfolgte.

2 Problemstellung

Die Arbeit von Forstwirten ist durch ein vielschichtiges Belastungsprofil gekennzeichnet. Neben klimatischen Belastungen (Hitze, Kälte, Nässe), hohen Anforderungen an den Stütz- und Bewegungsapparat oder Expositionen gegenüber Lärm, Vibrationen und Gefahrstoffen bei der Handhabung von Maschinen besteht für Erwerbstätige in der Forstwirtschaft ein deutlich erhöhtes Risiko an Infektionen zu erkranken, die durch Zecken übertragen werden.

Zu den am häufigsten durch Zecken übertragenen Infektionskrankheiten zählen hierbei die Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) sowie die Lyme-Borreliose. Im Gegensatz zur viral übertragenen FSME steht für die durch Bakterien hervorgerufene Borreliose derzeit keine für Europa geeignete Impfung oder Chemoprophylaxe zur Verfügung. Bei entsprechenden Untersuchungen in Baden-Württemberg und Brandenburg fanden sich für Forstarbeiter etwa 2- bis 3-fach höhere Prävalenzraten als in der Allgemeinbevölkerung (Rath et al. 1996; Oehme et al. 2002). Einen ähnlichen Befund liefert auch ein Vergleich von Forstbediensteten aus Nordhessen mit der Allgemeinbevölkerung aus der Region Südniedersachsen/Nordhessen. Danach finden sich borrelienspezifische IgG-Antikörper bei 7.6% der Getesteten aus der Normalbevölkerung (n=750) und bei 21,1% der untersuchten Forstarbeiter (n=255) (Kübler 2009). Dass für Forstbedienstete anhand von Seroprävalenzraten ein erhöhtes Infektionsrisiko abgeleitet werden kann, zeigen auch zahlreiche Studien, die im Ausland durchgeführt wurden (Rojko et al. 2005; Kuiper et al. 1993; Tomao et al. 2005).

Aus arbeitsmedizinischer Sicht kommt daher der Expositionsprophylaxe und damit der Vermeidung einer Übertragung des Erregers eine entscheidende Bedeutung zu. Neben der Verwendung von Insektenrepellents und dem Absuchen des Körpers nach Zecken im Anschluss an die Arbeit im Wald wird eine erhebliche Schutzwirkung auch durch das Tragen geeigneter Bekleidung erreicht. In der forstlichen Praxis stößt jedoch die Verwendung von Insektenrepellents aufgrund der täglich mehrfachen Anwendung und anderer organisatorischer Probleme auf mangelnde Akzeptanz.

Erfahrungen aus dem militärischen Bereich zeigen, dass die Schutzwirkung von Bekleidung gegen vektorassoziierte Infektionen wie z.B. Malaria durch die Imprägnierung der Textilien mit dem insektiziden Wirkstoff Permethrin deutlich erhöht werden kann (Breedon et al. 1982; World Health Organisation (WHO) 2001a, 2001b). Da für den Wirkstoff neben repellierenden und insektiziden Eigenschaften auch eine akarizide Wirkung nachgewiesen wurde, ist ein entsprechender Schutzeffekt von imprägnierter Bekleidung auch bei Kontakt mit Zecken zu erwarten (Faulde and Mross 2008; Faulde et al. 2003; Insect Services 2008). Speziell für Forstarbeiter wird daher

seit geraumer Zeit Arbeitsschutzbekleidung im Handel angeboten, die mit einer Permethrinimprägnierung versehen ist. Ihre Verwendung könnte grundsätzlich dazu beitragen, die Expositionsprophylaxe bei Forstbediensteten, ggf. aber auch bei Beschäftigten in den Bereichen Straßenbetriebsdienst, Vermessungswesen, Gartenbau oder in der Landwirtschaft zu verbessern.

Wie Untersuchungen mit Trägern entsprechend behandelter Militäruniformen zeigten, muss jedoch bei der Verwendung von imprägnierter Bekleidung mit einer Aufnahme von Permethrin durch den Träger gerechnet werden. Obgleich Permethrin über eine eher geringe Humantoxizität verfügt, können auch durch den Wirkstoff ausgelöste lokale oder systemische Beanspruchungsreaktionen nicht vollständig ausgeschlossen werden. Wie im Folgenden dargestellt, wird eine Übertragung der bisher ausschließlich im militärischen Bereich gewonnenen Erkenntnisse z.B. durch eine unterschiedliche Beschaffenheit der Bekleidung oder durch unterschiedliche Tragebedingungen erschwert. Auch unter Berücksichtigung eines bisher noch ausstehenden, wissenschaftlich belastbaren Wirksamkeitsnachweises für die für Forstarbeiten angebotene Bekleidung, erscheint es vor der Abgabe von allgemeinen Empfehlungen zur Verwendung durch die Unfallversicherungsträger erforderlich, die bestehende Datenbasis zu verbreitern. Entsprechende Untersuchungen sollten einerseits die speziell bei der Zielgruppe Forstbedienstete auftretenden Randbedingungen adäquat berücksichtigen, andererseits aber auch die Klärung einiger noch offener grundsätzlicher Fragen in Bezug auf die vorgesehene Imprägnierung ermöglichen.

3 Forschungszweck-/ziel

Ziel der Untersuchungen ist es, mit Hilfe der gewonnenen Daten mögliche Risiken, die sich aus dem Gebrauch der Bekleidung ergeben könnten zu identifizieren und zu bewerten. Gleichzeitig dient die Studie dazu, die protektive Wirkung der im Handel angebotenen Bekleidung gegen Zeckenbefall unter Praxisbedingungen zu untersuchen. Die Ergebnisse sollen somit eine Nutzen-/Risikoanalyse ermöglichen. Basierend auf diesen Erkenntnissen sollen Empfehlungen für die sichere Nutzung der Bekleidung als personenbezogene Schutzmaßnahme im Rahmen der Primärprävention gegenüber Zeckenbefall gegeben werden.

Von den gewonnen Erkenntnissen könnten neben Forstbediensteten ggf. auch Beschäftigte in den Bereichen Landwirtschaft, Straßenbetriebsdienst, Vermessungswesen oder Gartenbau profitieren, da auch in diesen Tätigkeitsfeldern ein erhöhtes Expositionsrisiko gegenüber Zecken besteht.

Wesentliche, zu beantwortende Fragestellungen der Studie sind:

- Wie ist die Schutzwirkung von permethrinimprägnierter Bekleidung gegen Zecken unter realen Verwendungsbedingungen in der Forstwirtschaft?
- In welchem Umfang kommt es bei Nutzung permethrinimprägnierter Bekleidung zu einer Aufnahme von Permethrin durch den Träger?
- Welche wesentlichen Aspekte betreffend die Aufnahme (Aufnahmewege, Einflussgrößen auf die Aufnahme) und Elimination (Ausscheidungskinetik) sind hierbei zu berücksichtigen?
- Kann es durch die Verwendung von imprägnierter Bekleidung zum Auftreten von gesundheitlichen Reaktionen kommen, die durch Permethrin hervorgerufen werden?
- Sind bei der Verwendung permethrinimprägnierter Bekleidung besondere Präventionsmaßnahmen erforderlich? Wenn ja, welche Empfehlungen der Primär- und Sekundärprävention lassen sich ableiten?

4 Methodik

Im Rahmen dieses Forschungsvorhabens wurden Wirksamkeit und mögliche Risiken permethrinimprägnierter Forstschutzbekleidung untersucht. Die Studie beinhaltete zwei Module (Modul I: Feldstudie; Modul II: experimentelle Studie), die im Folgenden erläutert werden sollen:

4.1 Methodik Feldstudie (Modul I)

Zur Beantwortung der Fragen nach Wirksamkeit und Verträglichkeit der permethrinimprägnierten Bekleidung unter realen Arbeitsbedingungen in der Forstwirtschaft wurde eine Feldstudie durchgeführt. In einem Paralleldesign wurden 171 männliche Beschäftigte aus dem Bereich der deutschen Forstwirtschaft im Verlauf von zwei Zeckensaisons (ca. Mai bis September der Jahre 2010 und 2011) mehrfach untersucht. Aufgrund organisatorischer und zum Teil persönlicher Gründe (einzelne Probanden betreffend) fanden in Einzelfällen auch Datenerhebungen außerhalb dieses Zeitraumes statt.

Die Untersuchung der Wirksamkeit der Bekleidung gegenüber Zeckenbefall erfolgte anhand von Fragebögen zu Anzahl und Lokalisation von Zecken, die von den Teilnehmern zu bestimmten Untersuchungszeitpunkten ausgefüllt werden mussten. Die Teilnehmer wurden instruiert, am Abend nach der Arbeit auf der Haut befindliche Zecken, Nymphen und Larven (krabbelnd oder festgesaugt) in die Zählung aufzunehmen.

Die Quantifizierung der inneren Belastung mit Permethrin erfolgte durch die Bestimmung der Permethrin-Metabolite 3-PBA, cis-DCCA und trans-DCCA in Morgenurinproben, die zu definierten Zeitpunkten von den Studienteilnehmern abgegeben wurden (siehe Abbildung 1). Ergänzend zu den in Abbildung 1 dargestellten Probenahmen 0 – IV wurden bei ausgewählten Beschäftigten der Testgruppe ca. drei Monate nach Beendigung der Nutzung der permethrinbehandelten Bekleidung nochmals Urinproben gewonnen (Zeitpunkt V).

Eine Erhebung möglicher **Beanspruchungsreaktionen**, die mit dem Tragen der imprägnierten Bekleidung in Zusammenhang stehen können, erfolgte durch das Abfragen körperlicher Beschwerden anhand eines Fragebogens, der mehrfach im Verlauf des Untersuchungszeitraumes von den Teilnehmern auszufüllen war.

Zu dem untersuchten Personenkreis gehören einerseits Forstwirte, die größtenteils mit Schnittschutzhosen ausgestattet wurden, andererseits Revierleiter, die größtenteils mit Hosen ohne Schnittschutz (sog. „Outdoorhosen“) ausgestattet wurden. Zum

Zeitpunkt der Projektplanung war permethrinimprägnierte Forstbekleidung von zwei am deutschen Markt vertretenen Herstellern erhältlich.

Im Vorfeld der Studie wurden Anmeldeformulare im Kreise der an einer Projektteilnahme interessierten Landesforstbetriebe sowie an Betriebe des Bundesforst verteilt. Anhand der Angaben im Anmeldeformular über die jeweilige überwiegend verrichtete Tätigkeit (Arbeiten mit oder ohne Schnittschutz-Bedarf) erfolgte eine Zuordnung der Probanden zu der Gruppe der Schnittschutzhosen-Träger bzw. der Träger von Outdoorhosen.

Die Zuordnung zu Test- oder Kontrollgruppe erfolgte anhand eines Losverfahrens.

Personen, die bereits vor der Teilnahme an der Studie permethrinimprägnierte Bekleidung getragen hatten, wurden in der Testgruppe zugeordnet. Einen Überblick über das Design der Feldstudie gibt Abbildung 1.

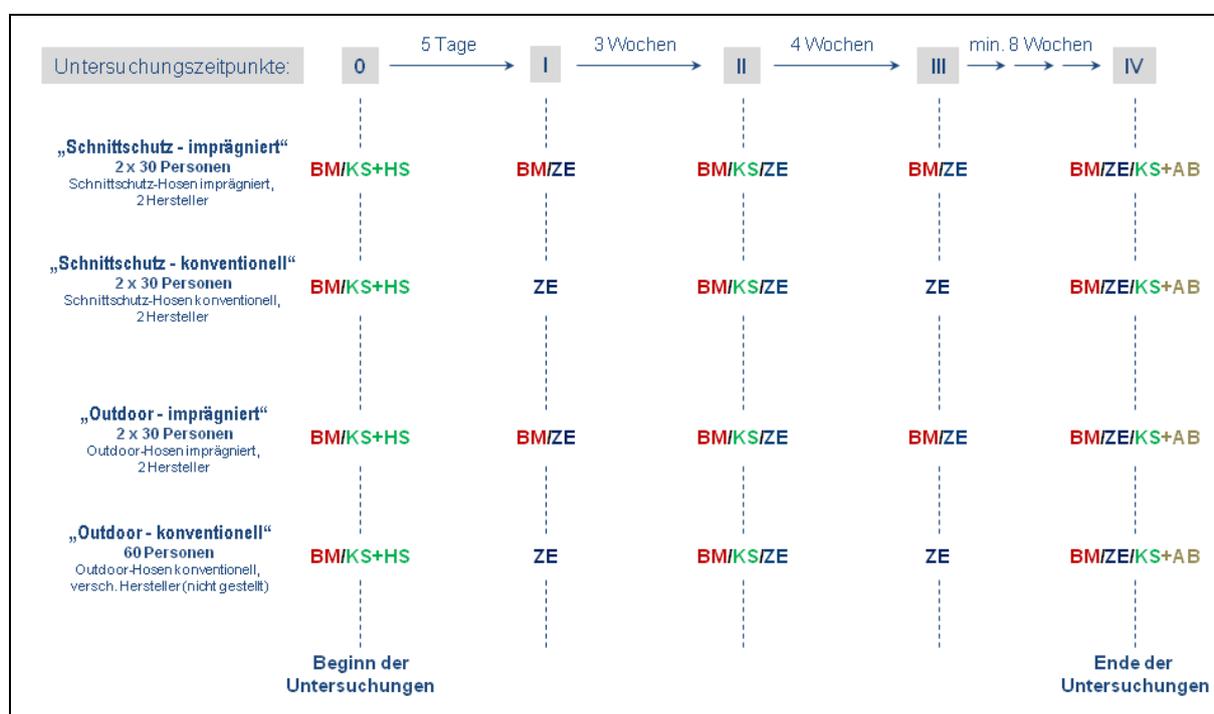


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Ablaufs der Untersuchungen sowie der beteiligten Teilkollektive (BM: Biomonitoringuntersuchung, KS: Erhebung klinischer Symptome, HS: Erhebung Hautstatus, ZE: Erhebung zum Auftreten von Zecken, AB: Abschlussfragebogen).

4.1.1 Studienbekleidung Modul I

Testgruppe

Die Personen der Testgruppe erhielten je nach den individuellen beruflichen Erfordernissen permethrinimprägnierte Schnittschutzhosen oder Outdoorhosen einer der beiden Hersteller. Es wurden jeweils zwei identische Hosen an die Teilnehmer ausgegeben. Nach Angaben der beiden Hersteller betrug die Konzentration an Permethrin in fabrikneuer Bekleidung mindestens 1250 mg/m². Im Fall von Hersteller A sind keine weiteren Einzelheiten über die Art der Permethrinimprägnierung bekannt. Bei Bekleidung des Herstellers B wird der Wirkstoff zusammen mit einer Polymermatrix, die eine Erhöhung der Waschbeständigkeit bewirken soll, vor der Konfektionierung der Bekleidung in den Stoff eingebracht.

Schnittschutzhosen:

Hersteller A: Bundhose, orange

Hersteller B: Latzhose, grün

Outdoorhosen:

Hersteller A: wildlederartiger Oberstoff, dunkelgrün

Hersteller B: glatter Oberstoff, grün

Kontrollgruppe

Schnittschutzhosen:

Hersteller A: Bundhose, orange, baugleich mit permethrinimprägnierter Hose

Hersteller B: Latzhose, grün, baugleich mit permethrinimprägnierter Hose

Outdoorhosen: Da keine baumustergleichen, nicht-permethrinimprägnierten Outdoorhosen erhältlich waren, wurde beschlossen, dass die Personen dieses Teilkollektivs ihre reguläre, bisher verwendete Bekleidung (nicht imprägniert) weitertragen sollen (im Folgenden als „eigene Bekleidung“ gekennzeichnet). Abbildung 2 zeigt beispielhaft die verwendeten Hosentypen.

	<p>Schnittschutzhose Hersteller A</p> <p>Bundhose</p> <p>Hersteller: HF Sicherheitskleidung Produktions- und Vertriebsgesellschaft m. b. H., 85088 Vohburg</p>
	<p>Outdoorhose Hersteller A</p> <p>Bundhose</p> <p>Hersteller: HF Sicherheitskleidung Produktions- und Vertriebsgesellschaft m. b. H., 85088 Vohburg</p>
	<p>Schnittschutzhose Hersteller B</p> <p>Latzhose</p> <p>Hersteller: NOVOTEX-ISOMAT Schutzbekleidung GmbH, 34431 Marsberg</p>
	<p>Outdoorhose Hersteller B</p> <p>Bundhose</p> <p>Hersteller: NOVOTEX-ISOMAT Schutzbekleidung GmbH, 34431 Marsberg</p>

Abbildung 2: Übersicht über die in der Studie verwendeten Hosentypen.

4.1.2 Prüfung des Studiendesigns durch eine Ethikkommission

Das skizzierte Vorgehen wurde durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz geprüft. Ein positives Votum für das geplante Studiendesign wurde durch die Kommission mit einem Schreiben vom 08.04.2010 (Vorgangsnummer: 837.497.09 (7003)) erteilt.

4.1.3 Einzelheiten zur Akquise der Probanden

Nach der Ausarbeitung des Studiendesigns wurden Maßnahmen zur Akquise von Teilnehmern für die Untersuchungen eingeleitet. Um die Studie unter den Beschäftigten der Forstwirtschaft bekannt zu machen, wurde zunächst ein Flyer entworfen, der auf der Homepage des Kuratorium für Waldarbeit und Forsttechnik e.V. (KWF) online einzusehen war. Auf einer Fachtagung der Unfallkasse NRW (Thema: „Borreliose/FSME–Prävention, Rehabilitation, Entschädigung“) konnte die Studie am 16.03.2010 vorgestellt und für eine Teilnahme geworben werden. Auf einer weiteren Informationsveranstaltung in Königsbronn (Baden-Württemberg) konnten sich interessierte Beschäftigte über Ziele und Ablauf der Studie informieren. Des Weiteren wurde das Projekt im Juli 2010 auf der Messe „Interforst“ vorgestellt. Ein Artikel zu Hintergrund, Zielen und Ablauf der Studie ist zwischenzeitlich in der Zeitschrift „Forsttechnische Information (FTI)“ des KWF erschienen und es wurde somit nochmals bundesweit für eine Teilnahme geworben.

Zusätzlich waren Informationen zur Studie auf der Homepage des Instituts für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin Mainz verfügbar. Da im ersten Studienjahr 2010 lediglich ca. 90 Probanden an der Studie teilnahmen, wurde nach Absprache mit dem Zuwendungsgeber und dem wissenschaftlichen Begleitkreis beschlossen, die Studie nach einer erneuten Akquise von Probanden im Jahr 2011 fortzuführen.

Interessierte Beschäftigte wurden gebeten, sich mit Hilfe eines Kontaktformulars an das Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin zu wenden. Hierbei erfolgte eine erste Erfassung von Daten, die im Hinblick auf eine Studienteilnahme relevant erschienen (z.B. Adressdaten, Arbeitgeber, Tätigkeit, Konfektionsgröße und Hosentyp, Anfälligkeit gegenüber Zecken nach Selbsteinschätzung).

Für das Projekt in Frage kommenden Personen wurden daraufhin ausführliche Informationen zu Inhalten und Ablauf der Studie, eine Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme sowie ein Gesundheitsfragebogen zugesandt. Bei entsprechendem Interesse und keinen anhand des Fragebogens feststellbaren medizinischen Kontraindikationen erfolgte eine Einladung der Interessenten zu einer Informationsveranstaltung. Im Verlauf dieser, möglichst in Arbeitsplatznähe durchgeführten Veranstaltungen, wurden die Interessenten nochmals eingehend über die Studie informiert und medizinisch untersucht. Nach Vorliegen der Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme erfolgte schließlich die Ausgabe der Bekleidung sowie der weiteren Studienmaterialien an die Probanden.

4.1.4 Datenerhebungsinstrumente

Anmelde-/Kontaktformular

Im Vorfeld der Studie wurden Anmeldeformulare im Kreise der an einer Projektteilnahme interessierten Landesforstbetriebe sowie dem Bundesforst verteilt. Anhand der Angaben im Anmeldeformular über die jeweilige überwiegend verrichtete Tätigkeit (Arbeiten mit oder ohne Schnittschutz-Bedarf) erfolgte eine Zuordnung der Probanden zu der Gruppe der Schnittschutzhosen-Träger bzw. der Träger von Outdoorhosen. Ebenso wurden anhand des Kontaktformulars weitere Merkmale wie Personen-bezogene Daten sowie eine Selbsteinschätzung über die individuelle persönliche Zeckengefährdung („Zeckensuszeptibilität“) erhoben. Hierbei wurde erfragt, ob die individuelle Anfälligkeit gegenüber Zecken als „eher gering“ oder „eher hoch“ eingeschätzt wird.

Gesundheitsfragebogen

Anhand eines Gesundheitsfragebogens wurde im Vorfeld der Studie überprüft, ob bei den einzelnen Probanden möglicherweise gesundheitliche Gründe gegen eine Teilnahme an der Studie sprachen.

Fragebogen zu Anzahl und Lokalisation von Zecken

Zur Erfassung von Anzahl und Lokalisation von Zecken wurde der betreffende Fragebogen von den Teilnehmern in den Untersuchungswochen an je 4 aufeinander folgenden Tagen (z.B. Montag bis Donnerstag) jeweils am Abend nach der Arbeit ausgefüllt. Anzahl und Lokalisation der Zecken wurden in ein Körperschema eingetragen. Es wurde vereinbart, sowohl Zecken in die Zählung aufzunehmen, die zum Zeitpunkt der Zählung auf der Haut liefen als auch stechende Zecken. Nicht in die Zählung integriert werden sollten Zecken, die sich im Laufe der Arbeitsschicht auf der Bekleidung ansammelten. Hiermit sollte ein Einfluss schlecht kontrollierbarer und starken Schwankungen unterworfenen Faktoren im Verlauf einer Arbeitsschicht minimiert werden.

Bei der Erfassung von Anzahl und Lokalisation der Zecken wurden folgende Körperregionen unterschieden:

1. Kopf-Hals
2. beide Arme und Hände

3. Brust/Bauch/Rücken
4. Oberschenkel/Gesäß/Leiste
5. Knie/Unterschenkel/Füße

Über die Erfassung des Zeckenbefalls hinaus enthält der Bogen Fragen zur Schwere der körperlichen Arbeit und der (damit verbundenen) Stärke des Schwitzens, Fragen zur Tragedauer der Testbekleidung (Angabe in Stunden), zur Art der verwendeten Unterbekleidung, zur Oberbekleidung (Tragedauer von Langarm-Oberbekleidung in Stunden) sowie eine Einschätzung der Gefährdung durch Zecken am jeweiligen Arbeitstag (Selbsteinschätzung aufgrund der Tätigkeit und Umgebung in „gering“, „mittel“ und „hoch“).

Fragebogen zu körperlichen Beschwerden

Diese Fragebögen wurden von den Teilnehmern in den Untersuchungswochen jeweils an einem Donnerstag nach der Arbeit ausgefüllt mit der Bitte, das körperliche Befinden der letzten 4 Arbeitstage vor dem Ausfüllen des Fragebogens zu berücksichtigen. Er enthält 19 Fragen zu körperlichen Beschwerden wie beispielsweise Gefühlsstörungen der Haut (Jucken, Taubheitsgefühl, Brennen etc.), sowie Hautreizungen in verschiedenen Körperregionen, die mit einer Exposition gegenüber Permethrin in Zusammenhang stehen könnten. Die Stärke der jeweiligen Symptomatik kann auf einer 6-teiligen Ordinalskala von „gar nicht“ bis „sehr stark“ angekreuzt werden.

Fragebogen zum Biomonitoring

Diese Fragebögen wurden von den Teilnehmern in den Untersuchungswochen jeweils freitagmorgens, ergänzend zur Abgabe einer Morgenurinprobe, ausgefüllt. Er enthält Fragen zur anderweitigen Verwendung von Permethrin bzw. Pyrethroiden (im Tierschutz, Pflanzenschutz, Holschutz etc.), zur Häufigkeit der Ganzkörperwäsche in der vorangegangenen Woche sowie zur Anzahl an Tagen, an denen die Testbekleidung in den vergangenen 2 Wochen nicht getragen wurde.

Wesentliche weitere Angaben sind Datum und Uhrzeit der Probenabgabe, Datum und Uhrzeit des letzten Wasserlassens vor der Probenabgabe sowie das Volumen der abgegebenen Urinprobe. Diese Angaben ermöglichen zusammen mit den im Bi-

omonitoring ermittelten Permethrinmetabolitenkonzentrationen eine Berechnung der täglichen Aufnahme an Permethrin.

Bestimmung der inneren Belastung mit Permethrin mittels Biomonitoring von Pyrethroidmetaboliten im Urin

Die analytische Bestimmung der u.a. von Permethrin gebildeten Pyrethroidmetabolite cis- bzw. trans-3-(2,2-Dichlor-vinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1-carbonsäure (cis- bzw. trans-DCCA) und 3-Phenoxy-benzoesäure (3-PBA) erfolgte in Anlehnung an eine Methode von Schettgen et al. (Schettgen et al. 2002). Nach Zusatz isotonenmarkierter interner Standards (trans-DCCA-D6, 3-PBA-13C6) und werden 9,5 ml Urin für eine Stunde mit Salzsäure bei 90°C hydrolysiert. Nach dem Abkühlen werden die Hydrolysate zunächst mit n-Hexan extrahiert, aus der abgetrennten organischen Phase werden die Analyten anschließend mit Natronlauge ausgeschüttelt. Die erhaltene wässrige Phase wird mit Salzsäure angesäuert und erneut mit n-Hexan extrahiert. Nach dem Abtrennen der wässrigen Phase wird die organische Phase mit Hilfe einer Vakuumzentrifuge zur Trockene eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird in Toluol aufgenommen, die Probe zur Derivatisierung der Analyte mit N-tert-Butyldimethylsilyl-N-Methyltrifluoracetamid (MTBSTFA) versetzt und 45 min bei 70°C inkubiert. Im Anschluss an die Probenaufbereitung erfolgt eine instrumentell-analytische Bestimmung des Metabolitengehaltes mittels Gaschromatographie-Tandemmassenspektrometrie.

Bei den durchgeführten Analysen fanden die Vorgaben zur statistischen Qualitätssicherung Berücksichtigung. Die Nachweisgrenze des Verfahrens lag bei 0,03 µg/l für alle drei Analyten. Für die Methode wurden bei einer Konzentration von 0,4 µg/l je nach Metabolit Präzisionen von Tag zu Tag (inter-assay-Präzision) zwischen 11,9 und 12,8% ermittelt (n=12). Die Überprüfung der Richtigkeit des Verfahrens erfolgte durch Analyse von kommerziell erhältlichem Kontrollmaterial sowie durch regelmäßige Teilnahme an den Ringversuchen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM). Entsprechende Zertifikate über eine erfolgreiche Teilnahme an den Ringversuchen liegen vor.

Bestimmung von Kreatinin im Urin

Zur Einschätzung des Hydratationszustandes der Probanden erfolgte in allen eingehenden Urinproben eine Bestimmung des Kreatiningehaltes. Dafür wurde aus den

Urinproben, vor dem analytischen Ansatz der Pyrethroidmetabolite, 250 µl Urin entnommen und in ein Kunststoffröhrchen aliquotiert. Bei dem genutzten kinetischen Verfahren reagiert das Kreatin der Probe mit alkalischem Pikrat unter Bildung eines Kreatinin-Pikrat-Komplexes (Jaffé-Reaktion), welcher bei 500 nm eine messbare Extinktionszunahme aufweist. Diese ist direkt proportional zur Kreatinin-Konzentration der Probe. Diese Analysen wurden im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (Zentrallabor) der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt.

Abschlussfragebogen

Am Ende der Studie wurden Fragebögen mit allgemeinen Fragen zur Evaluation des Studiendesigns und der verwendeten Testbekleidung verschickt und von einem Teil der Probanden ausgefüllt.

Bestimmung des Permethringehalts in ausgewählten Studienhosen

Zur Bestimmung des Permethringehalts von in der Studie verwendeten Hosen wurden bei vier neuen, unbenutzten sowie bei 26 über den Studienzeitraum (ca. 4 Monate) getragenen Hosen an definierten Stellen Proben des Oberstoffes genommen und analysiert. Hiermit sollten einerseits der Ausgangsgehalt an Permethrin überprüft sowie mögliche durch die Nutzung und das Waschen entstandene Permethrinverluste quantifiziert werden.

Zur Bestimmung des extrahierbaren Permethringehalts in Outdoor- und Schnittschutzhosen beider Hersteller wurden zwei Bereiche der Hosen untersucht. Zum einen der Stoff des vorderen Oberschenkels, welcher bei gebrauchten Hosen zumeist deutliche Gebrauchs- und Verschmutzungsspuren aufwies, zum anderen der in der Regel saubere und unbeschädigte Stoff des hinteren Unterschenkels. In beiden Fällen wurden jeweils zwei Mal 4 cm² an Stoffmaterial gewonnen.

Der Extraktionsprozess erfolgte leicht modifiziert nach FAULDE (Faulde and Uedelhoven 2006). Die vier gewonnen Proben jeder Hose wurden in jeweils 10 ml Toluol (HPLC Grade, Merck, Deutschland) gegeben und mit 50 µl eines Acetonitril gelösten internen Standards (Bifenthrin, Sigma-Aldrich, Deutschland) versetzt. Die Extraktion der Proben erfolgte mittels eines 20 minütigen Ultraschallbads und darauf folgenden 20 minütigen Schüttelprozesses (300/min). Anschließend wurde 1 ml des Extrakts in

ein geeignetes Samplervial überführt und mittels Gaschromatographie/Massenspektrometrie (GC/MS) auf seinen Permethringehalt untersucht.

4.1.5 Kollektivbeschreibung Modul I

Die Gesamtzahl der Anmeldungen für eine Teilnahme an der Studie betrug 248. Die verantwortlichen Gremien und Behörden der Bundesländer Bayern, Hessen, Rheinland-Pfalz, Saarland und Thüringen sprachen sich nach entsprechender Prüfung gegen eine Unterstützung der Studie aus. Eine Unterstützung der Studie signalisierten die Landesforstbetriebe in Baden-Württemberg, Brandenburg, Nordrhein-Westfalen, Sachsen, Niedersachsen, Berlin, Mecklenburg-Vorpommern und Schleswig-Holstein, wobei eine Aufnahme der Interessenten aus Schleswig-Holstein aufgrund organisatorischer und logistischer Gründe nicht mehr möglich war.

Des Weiteren entschieden sich einige Teilnehmer im Verlauf aus persönlichen Gründen gegen eine Teilnahme an der Studie, so dass eine Gesamtfallzahl von N=171 erreicht wurde (Tabelle 1 bis Tabelle 5).

Tabelle 1: Anzahl der Teilnehmer nach Bundesländern

Bundesland	Anzahl
Brandenburg	34
Berlin	6
Baden-Württemberg	56
Hessen	1
Mecklenburg-Vorpommern	16
Nordrhein-Westfalen	20
Sachsen	32
Niedersachsen	6
Gesamtfallzahl	171

Tabelle 2: Anteil der Berufsgruppen am Gesamtkollektiv

Berufsgruppe	Anteil (%)
Revierleiter	18,7
Forstwirte	66,7
sonstige (freiberuflich tätig etc.)	14,6

Tabelle 3: Anteil der von den Teilnehmern benötigten Hosentypen (Schnittschutzhosen oder Outdoorhosen) in den einzelnen Berufsgruppen

	Forstwirt	Revierleiter	andere Angaben
Schnittschutzhosen	75	3	17
Outdoorhosen	25	97	83

Tabelle 4: Selbsteinschätzung der Anfälligkeit gegenüber Zecken („Zeckens susceptibilität“)

Selbsteinschätzung der Zeckenanfälligkeit	Anteil (%)
eher gering	36
eher hoch	63
andere Angaben	1

Tabelle 5: Altersverteilung in Kontroll- und Testgruppe

	Kontrollgruppe	Testgruppe
Altersspanne (Jahre)	18-59	19-61
Altersmedian (Jahre)	44	45

Aufgrund des Studiendesigns erfolgte eine Aufteilung der Teilnehmer in Test- und Kontrollgruppe, in ein Teilkollektiv von Schnittschutzhosen-Trägern sowie ein Teilkollektiv von Outdoorhosen-Trägern. Innerhalb dieser Teilkollektive erfolgte nochmals eine Aufteilung nach Ausstattung mit Hosen des Herstellers A bzw. B. Eine Übersicht gibt das folgende Schema:

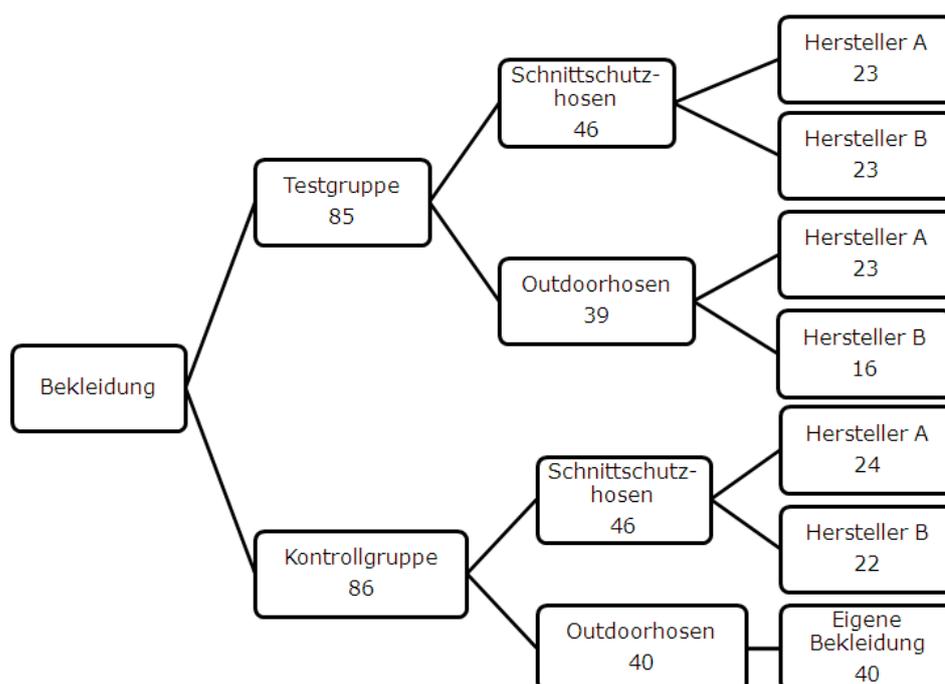


Abbildung 3: Fallzahlen in den einzelnen Teilkollektiven des Studienmoduls I

4.1.5.1 Rückläuferquoten

Die Rückläuferquoten berechnen sich aus den zu den jeweiligen Studienzeitpunkten maximal erwarteten Fragebögen bzw. Urinproben und den erhaltenen. Die Rückläuferquoten betragen 83-99%. Eine Übersicht gibt Tabelle 6.

Tabelle 6: Rückläuferquoten (Angaben in Prozent) zu den einzelnen Studienzeitpunkten. (An den mit „-“ bezeichneten Feldern fand keine Datenerhebung mit dem jeweiligen Instrument statt)

	Studienzeitpunkt				
	0	I	II	III	IV
Zeckenfragebögen	-	83	90	86	90
Fragebogen zu körperlichen Beschwerden	98	-	91	-	89
Urinproben Testgruppe	99	99	94	98	91
Urinproben Kontrollgruppe	99	-	94	-	91

4.1.6 Statistik

Die Daten wurden mit Hilfe der Statistik-Software SPSS 17, 18 und 19 (IBM Deutschland GmbH, München) statistisch ausgewertet. Über die Berechnung von Lagemaßen zur Charakterisierung von Variablen in den betrachteten (Teil-)kollektiven hinaus, erfolgten nicht-parametrische Testungen mittels Wilcoxon-Test (verbundene Stichproben), Mann-Whitney-U-Test (unverbundene Stichproben) und Chi-Quadrat-Tests (Test für nominal-skalierte Variablen). Korrelationsanalysen erfolgten ebenfalls nicht-parametrisch nach Spearman. In einer multivariaten linearen Regression (Methode: Einschluss) wurde zudem die Einflüsse einiger Variablen auf die Zielvariable relative Zeckenhäufigkeit pro Arbeitstag untersucht. Falls nicht anders angegeben, wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ gewählt, um statistische Signifikanz anzuzeigen.

Für die graphische Darstellung der (häufig nicht normalverteilten) Daten wurden an vielen Stellen sogenannte Boxplots verwendet. Dabei stellen die horizontalen Linien der Boxen die Verteilung der Messwerte dar (25. Perzentil, Median und 75. Perzentil), die Kreise außerhalb der Boxen „Ausreißer“ und die Sternchen „Extremwerte“. Die Abbildungen von relativen Summenhäufigkeiten sowie die Darstellungen zum Verlauf von Permethrinaufnahme und Ausscheidung in der experimentellen Studie wurden, einschließlich der linearen Kurvenanpassung, mit Hilfe der Software Origin 7G (Origin LabCorporation, Northampton, MA, USA) erstellt.

Zur Angabe der Zeckenhäufigkeiten wird im Folgenden der Begriff Zeckenhäufigkeit pro Arbeitstag verwendet. Es handelt sich hierbei um die mittlere pro Person und Arbeitstag gefundene Zeckenhäufigkeit. Da zur Auswertung eine unterschiedliche Anzahl Fragebögen aus Kontroll- und Testgruppe vorlag, mussten die gefundenen Zeckenzahlen in beiden Gruppen in Relation zur Anzahl der jeweils gültigen Angaben gesetzt werden (ein Fragebogen zum Zeckenkontakt enthält insgesamt 5 Angabefelder zu Anzahl und Lokalisation der Zecken).

Tabelle 7: Darstellung der Berechnung der relativen Zeckenhäufigkeit.

Woche	Woche I				Woche II				Woche III				Woche IV				Anzahl Angaben	Anzahl Zecken	Relative Zeckenhäufigkeit
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4			
Proband 1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	16	4	0,2500
Proband 2		0	0		0	0	0		0		0	0	0	0	0	0	12	0	0,0000
Proband 3	1	0	0	0			2	0	0	0	0	0					10	3	0,3000
...																
Proband n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	16	1	0,0625

Zur Charakterisierung der inneren Belastung anhand der im Urin bestimmten Permethrinmetabolite cis-DCCA, trans-DCCA und 3-PBA wurde probenbezogen die Summe der drei Metabolite berechnet. Für die Berechnung der täglichen Aufnahme an Permethrin sowie für die Betrachtung der Eliminationskinetik des Permethrin wurde die Summe der Metabolite cis-DCCA, trans-DCCA ermittelt. Bei allen Berechnungen wurden Metabolitenkonzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze von 0,03 µg/l mit einem Wert in Höhe der Hälfte der Nachweisgrenze (0,015 µg/l) berücksichtigt.

Zur Minimierung diuresebedingter Verfälschungen der Ergebnisse wurden einer Empfehlung der WHO folgend in die statistischen Auswertungen nur Ergebnisse von Urinproben einbezogen, deren Kreatiningehalt zwischen 0,3 und 3,0 g/l lag (WHO 1996). Da u.a. die Referenzwerte des Umweltbundesamtes für die deutsche Allgemeinbevölkerung im Literbezug angegeben werden (Umweltbundesamt 2005), erfolgte kein zusätzlicher Bezug der ermittelten Metabolitenkonzentration auf Kreatinin.

4.2 Methodik experimentelle Studie (Modul II)

Ergänzend zu den Untersuchungen in der Feldstudie wurde eine experimentelle Studie durchgeführt. Ziel dieser Untersuchungen war es, mögliche Einflussgrößen auf die Permethrinaufnahme aus dem Bekleidungsstoff, mögliche Inkorporationswege des Permethrins sowie Beanspruchungsreaktionen unter kontrollierten und definierten Expositionsbedingungen zu untersuchen.

Hierzu wurden 28 gesunde männliche Probanden im Alter von 20-34 Jahren mit permethrinimprägnierten Schnittschutz- oder Outdoorhosen je einer der beiden Hersteller sowie zusätzlich einer permethrinimprägnierten Jacke des entsprechend gleichen Herstellers ausgestattet (Abbildung 4). Die Untersuchung beinhaltete das 8-stündige Tragen der Bekleidung an drei verschiedenen Tagen (im Abstand von mindestens 14 Tagen) unter drei verschiedenen Tragebedingungen (siehe Tabelle 8). Während des Versuchstages sowie über einen definierten Zeitraum danach wurden Urinproben gewonnen, personenbezogene Luftmessungen durchgeführt sowie Wischproben an permethrinexponierten Hautstellen genommen. Zusätzlich erfolgte eine Untersuchung der unter der Bekleidung getragenen T-Shirts sowie einer unter der Bekleidung getragenen Oberschenkelbandage auf Permethrinkontaminationen.

Die definierten Versuchsbedingungen mussten über wenigstens 50% der Tragezeit (dementsprechend wenigstens 4 Stunden) eingehalten werden. Hierzu mussten sich die Teilnehmer über wenigstens 4 Stunden pro Versuchstag (Versuchsbedingung 2 und 3) in einer klimatisierbaren Kammer des Instituts für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin aufhalten. Lufttemperatur und Luftfeuchtigkeit wurden während dieser Zeit kontinuierlich überwacht und durften die vorgegebenen Mindestgrenzen nicht unterschreiten. Zur Realisierung der Versuchsbedingung 1 (Behaglichkeitsbedingungen) konnten die Probanden ihren Aufenthaltsort während des 8-stündigen Tragens frei wählen.

Die definierte körperliche Belastung zur Simulation körperlicher Arbeit (Versuchsbedingung 3) erfolgte auf einem Fahrrad-Ergometer. Die Probanden mussten hierfür 6-mal während der Versuchszeit für jeweils 10 Minuten auf dem Fahrrad-Ergometer treten und hierbei eine Ziel-Herzfrequenz von 140-150 Schlägen pro Minute anstreben.

Im Vorfeld der Studie wurde ein ausführliches Anamnesegespräch mit allen Probanden durchgeführt, um mögliche Vorerkrankungen und Kontraindikationen für eine Teilnahme an der Studie zu erfassen. Es erfolgte des Weiteren eine körperliche Untersuchung, welche u.a. eine Lungenfunktionsdiagnostik und ein Belastungs-EKG umfasste.

Die Reihenfolge der Versuchsbedingungen für die einzelnen Probanden erfolgte randomisiert. Es wurde darauf geachtet, dass jeder Proband nach Möglichkeit ca. 3 Wochen Mindestabstand bis zum nächsten Versuchstag einhalten konnte. Dieser konnte jedoch in Einzelfällen wegen persönlicher Gründe nicht immer eingehalten werden.

Die Kleidung wurde vor der Nutzung sowie nach Versuchsbedingung 2 und 3 gewaschen. Dies erfolgte im Wesentlichen aus hygienischen Gründen, da die Kleidung nach Versuchsbedingung 2 und 3 einen höheren Grad an Verschmutzung durch z.B. den Körperschweiß aufwies.

Das skizzierte Vorgehen wurde durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz geprüft. Ein positives Votum für das geplante Studiendesign wurde durch die Kommission mit einem Schreiben vom 08.04.2010 erteilt.

Tabelle 8: Versuchsbedingungen für das Tragen der permethrinimprägnierten Bekleidung im Modul II. Die vorgegebenen Bedingungen für Temperatur und Luftfeuchtigkeit mussten über wenigstens 50% der Tragezeit (also über mind. 4 Stunden eingehalten werden).

Bedingung	Temperatur	rel. Luftfeuchtigkeit	Körperliche Arbeit
1	ca. 20°C	ca. 50%	Nein (Ruhe)
2	min. 25°C	min. 65%	Nein (Ruhe)
3	min. 25°C	min. 65%	Ja (definierte Belastung auf Fahrrad-Ergometer)

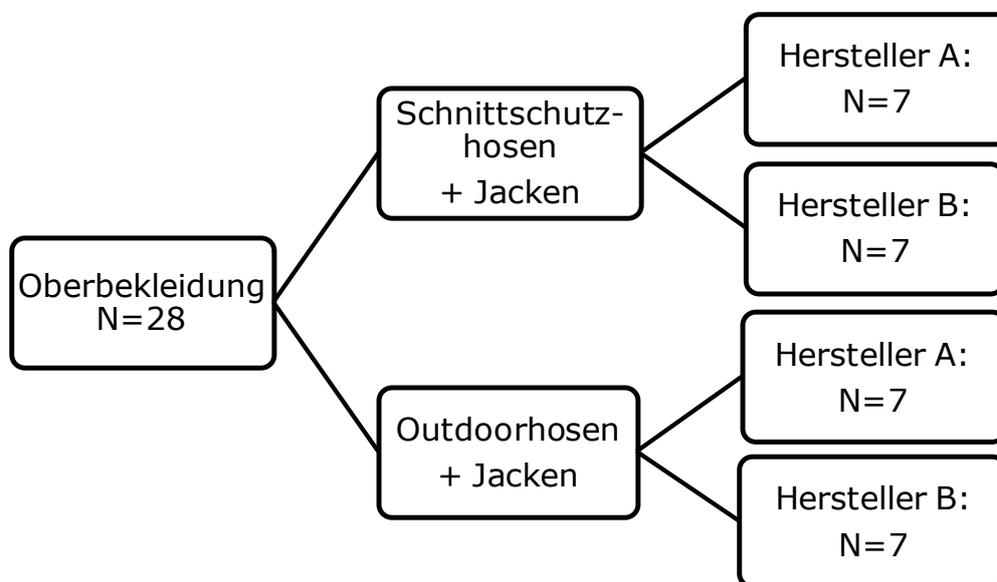


Abbildung 4: Kollektivzusammensetzung der experimentellen Studie (Modul II)

4.2.1 Datenerhebungsinstrumente Modul II

Im Rahmen der experimentellen Studie wurden im Einzelnen folgende Instrument zur Gewinnung von Daten genutzt:

1. Urinproben zur Bestimmung der inneren Belastung mit Permethrin
2. Wischproben der Hände und des Nackens zu definierten Zeiten
3. Bestimmung des Permethringehalts aus Baumwoll-Stoffbandagen (Trageort: Oberschenkel) sowie einem T-Shirt
4. Personenbezogene Luftmessungen bei ausgewählten Probanden
5. Fragebögen zu körperlichen Beschwerden vor und nach dem Tragen
6. Gravimetrische Bestimmung der über die Tragezeit abgegebenen Schweißmenge

Urinproben

Um die innere Belastung mit Permethrin zu erfassen, wurden von den Probanden an den Versuchstagen sowie über einen definierten Zeitraum danach Spontan- und Sammelurinproben gewonnen und auf Permethrinmetabolite cis-DCCA, trans-DCCA und 3-PBA analysiert. Die hierfür gewählten Probenahmezeitpunkte sind in Tabelle 9 zusammen gefasst

Tabelle 9: Probenahmezeitpunkte für das Biomonitoring vor und nach dem Tragen permethrinbehandelter Bekleidung im Rahmen der experimentellen Studie

Bezeichnung Probenahme	Urinart	Zeitpunkt Probenahme [h ab Tragebeginn]	Tag
1_1 (vor Tragebeginn)	Spontanurin	0	1
1_2	8h-Sammelurin	0-8 (Expositionszeitraum)	1
1_3	8h-Sammelurin	8-16	1
2_1	8h-Sammelurin	16-24	2
2_2	8h-Sammelurin	24-32	2
2_3	8h-Sammelurin	32-40	2
3_1	8h-Sammelurin	40-48	3
4_1	Spontanurin (morgens)	72	4
5_1	Spontanurin (morgens)	96	5
6_1	Spontanurin (morgens)	120	6
7_1	Spontanurin (morgens)	144	7
8_1	Spontanurin (morgens)	504	22

Die Bestimmung der genannten Metabolite in den erhaltenen Urinproben erfolgte nach Eingang aller Proben eines Probanden mit Hilfe des unter Datenerhebungsinstrumente, Bestimmung der inneren Belastung mit Permethrin mittels Biomonitoring

von Pyrethroidmetaboliten im Urin beschriebenen Verfahrens. Darüber hinaus wurde in allen Proben wie unter Datenerhebungsinstrumente, Bestimmung von Kreatinin im Urin) erläutert eine Bestimmung des Kreatiningehaltes vorgenommen.

Bestimmung von cis- und trans-Permethrin

Die analytische Bestimmung des Gehaltes an cis- und trans-Permethrin in verschiedenen Matrices (Wischproben, Proben T-Shirts, Oberschenkelbandage, Luftfilter) wurde mittels Gaschromatographie/Massenspektrometrie im sog. SIM-Modus (single ion monitoring) durchgeführt. Zur Minimierung möglicher aufbereitungsbedingter Schwankungen der Ergebnisse erfolgte die Kalibrierung des Verfahrens unter Bezug auf einen internen Standard (Bifenthrin, Sigma-Aldrich, Deutschland). Die methodische Aufarbeitung der jeweiligen Proben ist in den folgenden Unterkapiteln näher beschrieben.

Probenaufbereitung Wischproben

Zur Bestimmung der Kontamination der Hände und des Nackens mit Permethrin, wurden zu definierten Zeitpunkten Wischproben mit Hilfe Isopropanol-getränkter Kompressen (Fläche 10x10cm) von den Probanden genommen. Von jedem Teilnehmer der Kammerstudie wurden paarweise insgesamt acht Wischproben genommen. Die ersten Probennahmen mittels der mit 10 ml Isopropanol getränkten Kompressen erfolgten morgens vor dem Kontakt mit der Kleidung und umfassten eine Beprobung beider Hände (Innen- und Außenflächen entsprechen einer Fläche von 1070 cm²; U.S. Environmental Protection Agency 2011) sowie eine Probe der Finger und erneut der Handinnenflächen. Die Wischproben 3 und 4 sowie 5 und 6 erfolgten im selben Muster nach vier, bzw. acht Stunden der Studie. Neben den Händen wurde ebenfalls der Nacken, der im Kontakt mit dem Kragen der Jacke stand, nach acht Stunden zweimal abgewischt (Wischfläche = 250 cm²). Die Proben wurden in entsprechenden gasdichten Gläschen bis zu ihrer Analyse im Kühlschrank bei -20 °C gelagert.

Die Extraktion des Permethrins erfolgte durch die Zugabe von 17,5 ml Ethylacetates-ters (Rotisolv, $\geq 99,9\%$, Carl Roth GmbH, Karlsruhe) und des genannten internen Standards (IS). Dieser sollte u.a. Schwankungen innerhalb der Probe durch unterschiedliche Verluste an Isopropanol beim Abwischen der Hände ausgleichen. Nach

einer 20 minütigen Behandlung im Ultraschallbad und eines 20 minütigen Schüttelprozesses wurden ca. 1 ml des Extraktes in für die GC geeignete Gläschen überführt und mittels GC/MS analysiert.

Permethrinbestimmungen in Baumwoll-Stoffbandagen und T-Shirts

Zur Beurteilung, ob und in welcher Größenordnung Permethrin vom Stoff der Bekleidung auf den Stoff der Unterbekleidung bzw. potentiell auf die Haut gelangen kann, wurden definierte Stoffstücke aus den zur Verfügung gestellten Langarm-Baumwoll-Shirts der Probanden sowie aus einer am rechten Oberschenkel angebrachten Baumwoll-Bandage auf ihren Permethringehalt analysiert.

Probenaufbereitung Stoffbandage Oberschenkel

Von den am Oberschenkel über acht Stunden bei allen drei Bedingungen getragenen Bandagen wurden jeweils 300 cm² (10 cm x 30 cm) aus dem am vorderen Oberschenkel liegenden Bereich herausgeschnitten. Diese Stoffstücke, welche im trockenen Zustand bis zur Analyse bei Raumtemperatur lagerten, wurden mit 12,5 ml Ethylacetatester und dem internen Standard Bifenthrin versetzt. Die weitere Extraktion, Überführung in geeignete Gläschen und die Analyse selbst erfolgten entsprechend der Beschreibung der Probenaufbereitung der Wischproben.

Probenaufbereitung T-Shirts

Zur Untersuchung der Permethrinbelastung der Unterbekleidung wurden Langarm-baumwollshirts verwendet. Ein möglicher Übergang von Permethrin aus den behandelten Jacken auf die T-Shirts wurde an drei Stellen ermittelt, zum einen im oberen Brust- und im unteren Rückenbereich (Entspricht den Positionen der angebrachten Schweißpads), zum anderen am Ärmel auf Höhe der Armbeuge. Auch hier wurde das Experiment bei allen drei Expositionsbedingungen durchgeführt, was zu einer Gesamtzahl von n=270 Proben führte. Aus den T-Shirts wurden an den beschriebenen Stellen Stoffstücke mit einer Fläche von 150 cm² ausgeschnitten und auf ihren Permethringehalt untersucht. Die weitere Aufbereitung der Proben erfolgte analog der Probenaufbereitung der am Oberschenkel getragenen Stoffbandagen.

Personenbezogene Luftmessungen bei ausgewählten Probanden

Um zu prüfen, ob das Einatmen permethrinhaltiger Partikel einen relevanten Inkorporationsweg darstellt, wurden bei n=19 ausgewählten Probanden bei Expositionsbedingung 2 oder 3 orientierende personenbezogene Luftmessungen durchgeführt. Zur Probenahme wurde ein Probenahmekopf für einatembare Stäube (Typ GSP) eingesetzt, der mit einem Glasfaserfilter (85/90 BF, Machery-Nagel GmbH, Düren) in einer Trägerkassette versehen war. Zur Probensammlung wurde mittels einer batteriebetriebenen Pumpe (Gil-Air5, Sensidyne LP, Clearwater, FL, USA) über einen Zeitraum von vier Stunden Luft mit einem Volumenfluss von 3,5 l/min durch den in Atemhöhe des Probanden angebrachten Probenahmekopf gesaugt.

Nach Entnahme der Filter aus der Filterkassette und Zerkleinerung mit Hilfe einer Schere, erfolgte die Extraktion von Permethrin nach der Zugabe von 5 ml Ethylacetat-ester und Bifenthrin als internen Standard mittels einer 30 minütigen Behandlung im Ultraschallbad. 1,6 ml des erhaltenen Extraktes wurden zentrifugiert um die schwebenden Bestandteile des Filters abzutrennen. Anschließend wurden 1,4 ml des Überstandes entnommen und in einer Vakuumzentrifuge bis zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wurde anschließend mit 40 µl Ethylacetat-ester aufgenommen und mittels GC/MS untersucht.

Gravimetrische Bestimmung der über die Tragezeit abgegebenen Schweißmenge

Um den möglichen Einfluss des Schwitzens auf die Permethrinaufnahme in den Körper zu untersuchen wurde versucht, die über den Versuchstag individuell abgegebene Schweißmenge zu quantifizieren. Hierzu wurden an definierten Körperstellen (siehe Abbildung 5) hygroskopische Absorber-Pads (Einmal-Stilleinlagen) in das unter der permethrinbehandelten Jacke, unmittelbar auf der Haut getragene T-Shirt eingenäht. Durch Gewichtsmessung der Pads zu Beginn und am Ende des Tragezeitraumes konnte auf die abgegebene Schweißmenge geschlossen werden. Als Größe für den Vergleich der drei Expositionsbedingungen wurde die mittlere relative Gewichtszunahme [%] der Pads im Verlauf der Exposition berechnet. Für jedes der beiden Pads wurde dabei zunächst die absolute Gewichtszunahme (Differenz zwischen dem Gewicht nach bzw. vor der Exposition) ermittelt und diese dann auf das Ausgangsgewicht des jeweiligen Pads vor der Exposition bezogen. Die so erhaltenen relativen Gewichtszunahmen für die beiden untersuchten Körperpartien (Brust bzw. unterer Rücken) wurden anschließend gemittelt.

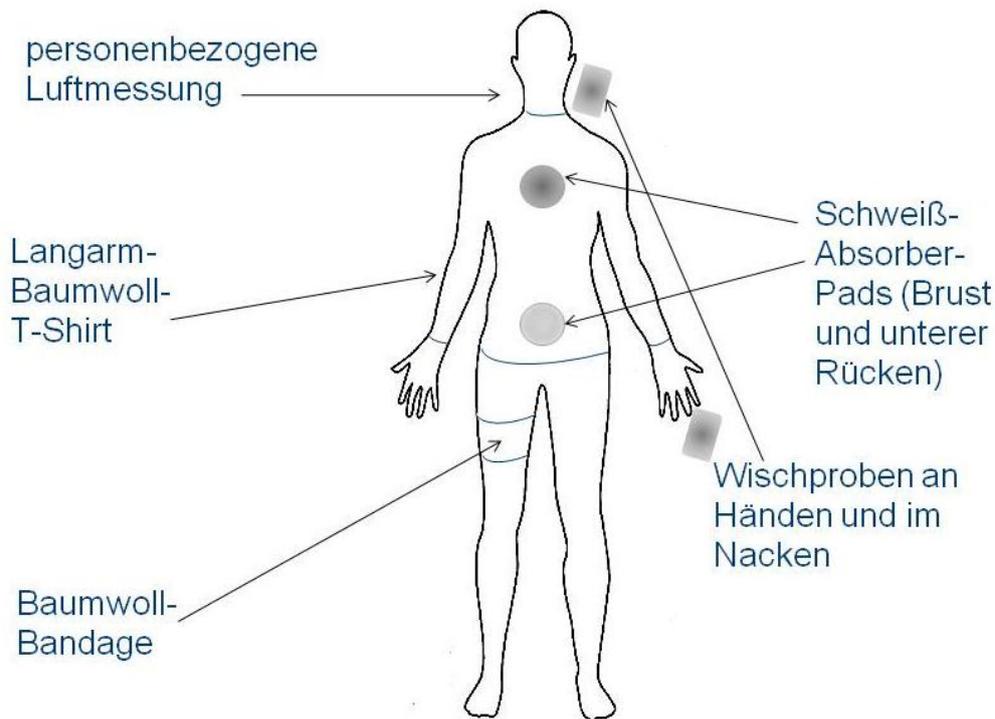


Abbildung 5: Schematische Darstellung der verwendeten Methoden zur Bestimmung der äußeren Permethrin-Belastung (Baumwoll-Bandage, T-Shirt, Wischproben, personenbezogene Luftmessung) bzw. der abgegebenen Schweißmengen (Absorber-Pads).

Fragebögen zu körperlichen Beschwerden

Die im experimentellen Teil der Studie verwendeten Fragebögen zu den körperlichen Beschwerden sind identisch mit den in der Feldstudie verwendeten Fragebögen zu körperlichen Beschwerden. Im Modul II wurden diese von den Probanden jeweils vor und nach dem 8-stündigen Tragen der Bekleidung ausgefüllt.

5 Ergebnisse des Forschungsvorhabens

5.1 Ergebnisse der Feldstudie (Modul I)

5.1.1 Wirksamkeit permethrinimprägnierter Bekleidung gegenüber Zeckenbefall

Ein wesentlicher Aspekt des vorliegenden Forschungsprojekts war die Untersuchung der Wirksamkeit permethrinimprägnierter Forstschutzbekleidung unter realen Arbeitsbedingungen. Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurde eine Feldstudie an 171 männlichen Beschäftigten der deutschen Forstwirtschaft durchgeführt. 85 Teilnehmer trugen über einen Zeitraum von 4 Monaten während ihrer Arbeit permethrinimprägnierte Hosen mit bzw. ohne Schnittschutz (Testgruppe) während 86 Teilnehmer konventionelle, nicht imprägnierte Hosen trugen (Kontrollgruppe).

Wie im Kapitel „Material und Methoden“ beschrieben, wurden über einen Zeitraum von 4 Monaten pro Proband insgesamt maximal 16 Fragebögen zu Anzahl und Lokalisation von Zecken auf dem Körper ausgefüllt sowie weitere mögliche Einflussvariablen erfragt. Im Folgenden werden die Ergebnisse präsentiert.

Bei 1024 (Kontrollgruppe) bzw. 1126 (Testgruppe) betrachteten Arbeitstagen, dokumentierten die Probanden insgesamt eine Zahl von 647 Zecken (520 Zecken in der Kontrollgruppe, 127 Zecken in der Testgruppe). Tabelle 10 zeigt eine Übersicht über die in den einzelnen Teilkollektiven gefundenen Zeckenzahlen (siehe auch Abbildung 6).

Tabelle 10: Übersicht über die in den einzelnen Teilkollektiven gefundenen Zeckenzahlen pro Arbeitstag (ganzer Körper). Aufgelistet die Anzahl Zecken (Z), die Anzahl Arbeitstage (AT) sowie die daraus resultierenden Mittelwerte (MW) und Mediane (P50) der Zeckenhäufigkeiten pro Arbeitstag.

Testgruppe N=82 Z: 127 / AT:1126 MW: 0,126 P50: 0,000				Kontrollgruppe N=82 Z: 520 / AT: 1024 MW: 0,440 P50: 0,129		
Schnittschutzhosen Z: 45 / AT: 593 MW: 0,099 P50: 0,000		Outdoorhosen Z: 82 / AT: 533 MW: 0,157 P50: 0,000		Schnittschutzhosen Z: 112 / AT: 464 MW: 0,221 P50: 0,000		Outdoorhosen Z:408 / AT: 560 MW: 0,670 P50: 0,313
Hersteller A Z: 31 / AT: 239 MW: 0,142 P50: 0,000	Hersteller B Z: 14 / AT: 304 MW: 0,056 P50: 0,000	Hersteller A Z: 54 / AT: 301 MW: 0,170 P50: 0,000	Hersteller B Z: 28 / AT: 232 MW: 0,140 P50: 0,000	Hersteller A Z: 59 / AT: 268 MW: 0,205 P50: 0,125	Hersteller B Z: 53 / AT: 196 MW:0,240 P50: 0,000	Eigene Bekleidung

Demnach kommt es in der Kontrollgruppe durchschnittlich alle 2,3 Tage dazu, dass im Anschluss an die Arbeitsschicht Zecken auf der Haut gefunden wurden und/oder Zecken gestochen haben. In der Testgruppe findet dieses Ereignis hingegen rechnerisch nur etwa alle 8 Tage statt (siehe auch Tabelle 11).

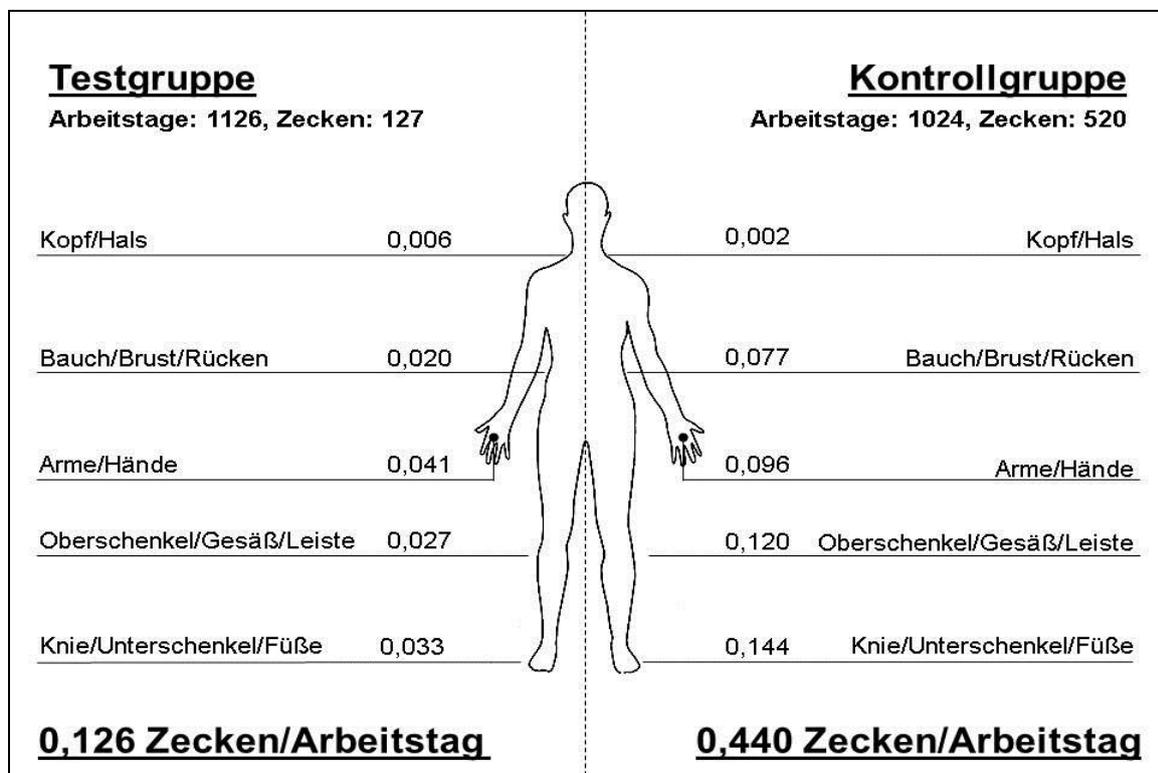


Abbildung 6: Anzahl Zecken pro Arbeitstag und Person in Kontroll- und Testgruppe nach Körperregionen.

Tabelle 11: Mittlere Eintrittshäufigkeit für das Vorhandensein von Zecken im Anschluss an die Arbeitsschicht in Kontroll- und Testgruppe sowie auf Ebene der Hosen-Typen.

Testgruppe Alle 8 Tage		Kontrollgruppe Alle 2,3 Tage	
Schnittschutzhosen Alle 10 Tage	Outdoorhosen Alle 6,4 Tage	Schnittschutzhosen Alle 4,5 Tage	Outdoorhosen Alle 1,5 Tage

Verteilung der Zecken nach Körperregionen

Die Fragebögen zum Zeckenbefall ermöglichten eine Auswertung des Zeckenbefalls nach Körperregion. In Abbildung 7 ist die Verteilung der Zecken nach Körperregionen in Kontroll- und Testgruppe dargestellt. Die Mehrzahl der Zecken fand sich demnach im Bereich der Arme/Hände gefolgt von Knien/Unterschenkel/Füßen und Oberschenkel/Gesäß/Leiste bei der Kontrollgruppe bzw. im Bereich der Arme/Hände gefolgt von Oberschenkel/Gesäß/Leiste und Knien/Unterschenkel/Füßen bei der Test-

gruppe. In der Kontrollgruppe fanden sich somit 60% der Zecken im Beinbereich, in der Testgruppe hingegen nur 46%.

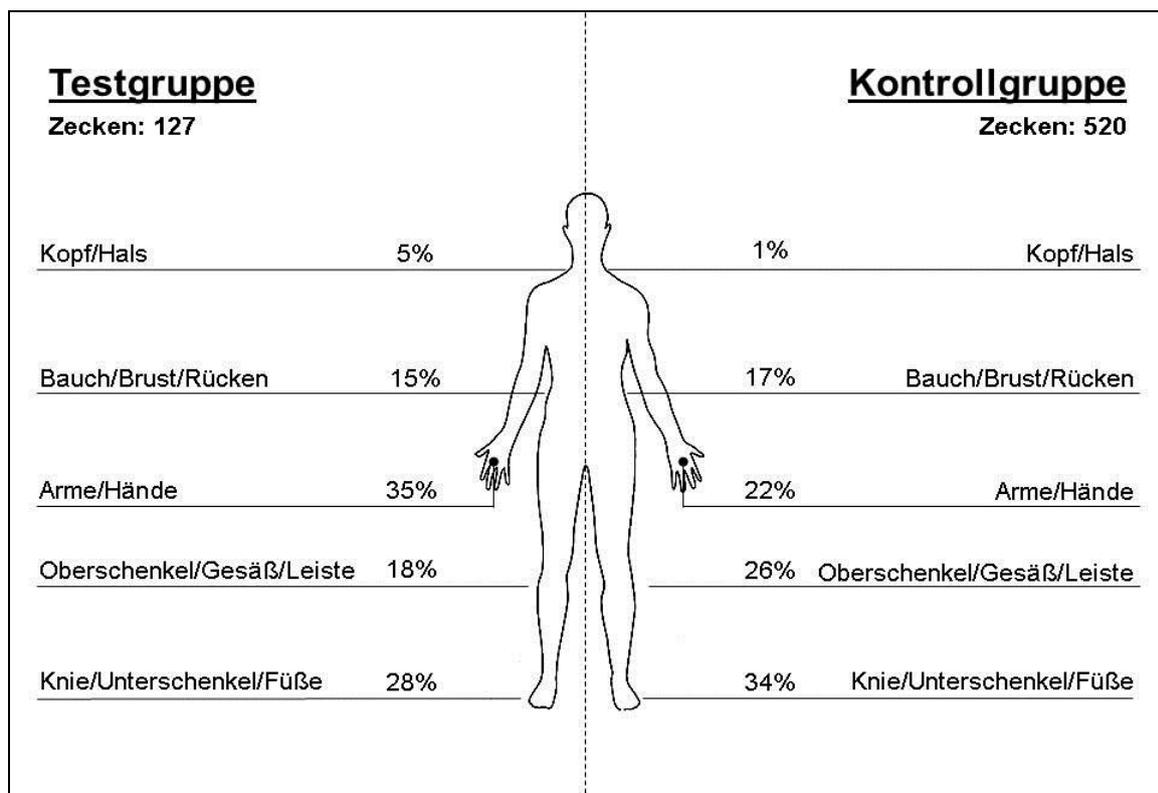


Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der Zecken nach Körperregionen in Kontroll- und Testgruppe.

Verteilung der Zecken nach Bundesländern

Eine Auswertung der Zeckenhäufigkeit pro Arbeitstag nach Bundesländern ergibt folgendes Bild: bei Betrachtung des Gesamtkollektivs (Kontroll- und Testgruppe) sowie in der Kontrollgruppe finden sich die höchsten Werte in Mecklenburg-Vorpommern gefolgt von Niedersachsen und Berlin, während bei Betrachtung lediglich der Testgruppe Baden-Württemberg, Berlin und Nordrhein-Westfalen ähnlich hohe mediane Zeckenhäufigkeiten aufweisen (siehe Abbildung 8 bis Abbildung 10). Zu beachten ist, dass das Kollektiv in Niedersachsen aus Studien-organisatorischen Gründen lediglich aus Personen der Kontrollgruppe bestand und der einzige Teilnehmer aus Hessen der Testgruppe angehörte.

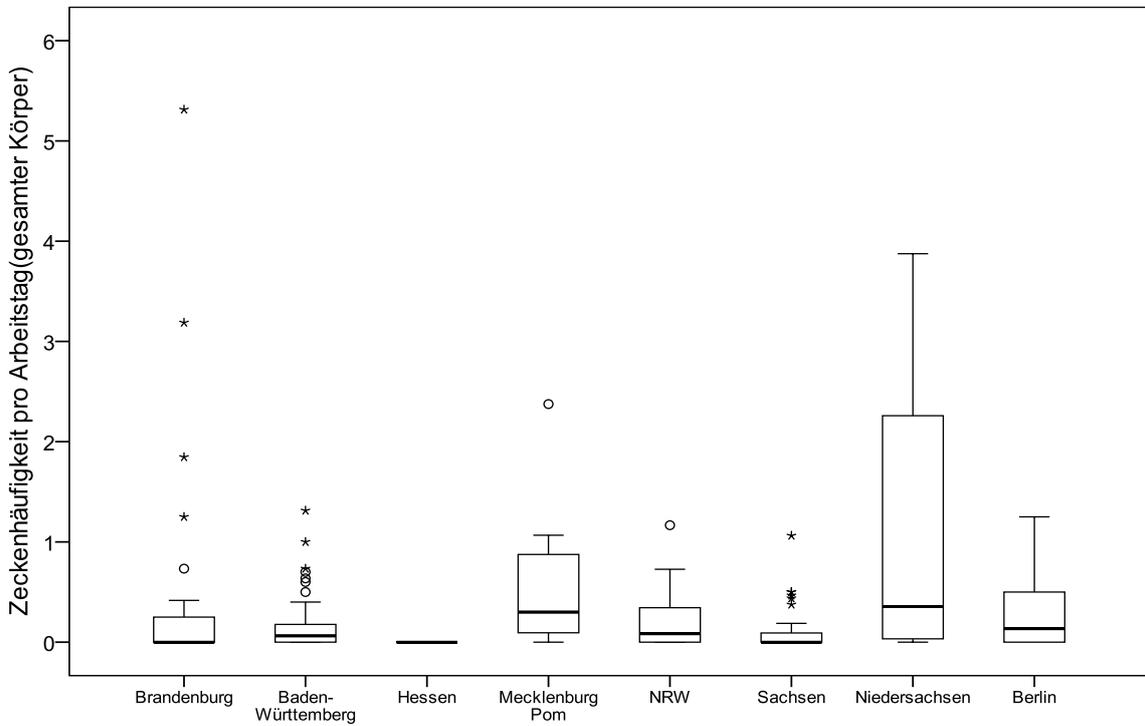


Abbildung 8: Verteilung der Zeckenhäufigkeiten pro Arbeitstag nach Bundesländern (**Gesamtkollektiv**; zu beachten Teilnehmer aus Hessen der Testgruppe zugehörig; alle Teilnehmer aus Niedersachsen lediglich der Kontrollgruppe zugehörig).

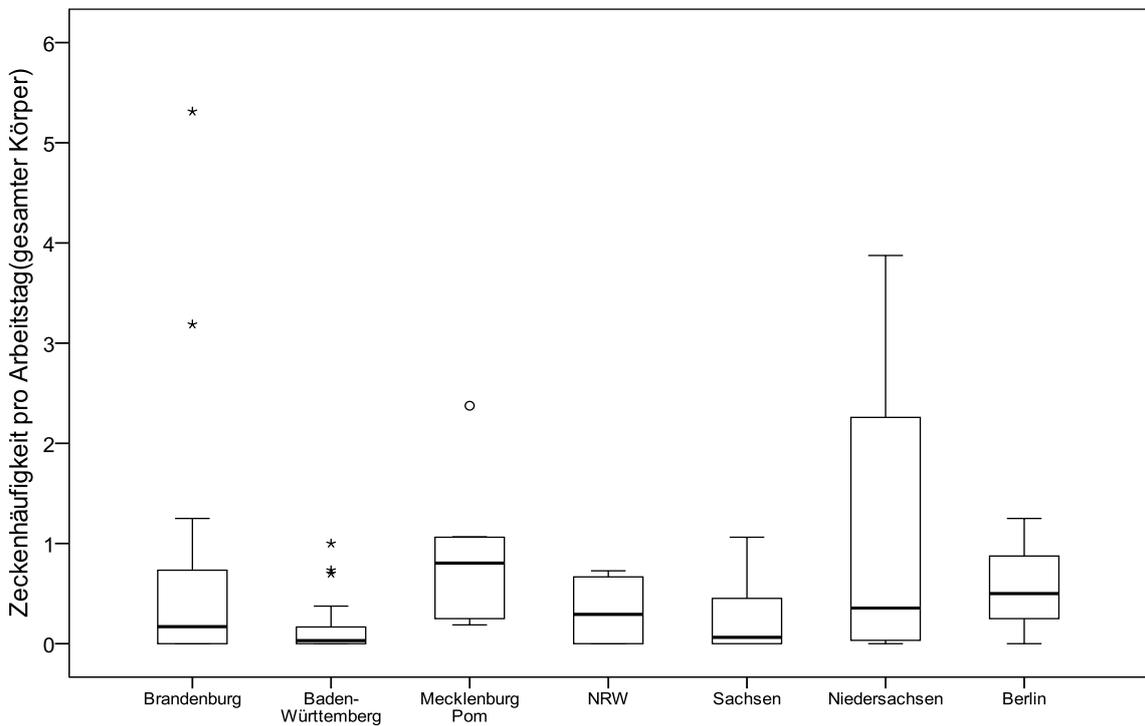


Abbildung 9: Verteilung der Zeckenhäufigkeiten pro Arbeitstag nach Bundesländern (**Kontrollgruppe**, n=0 für Hessen).

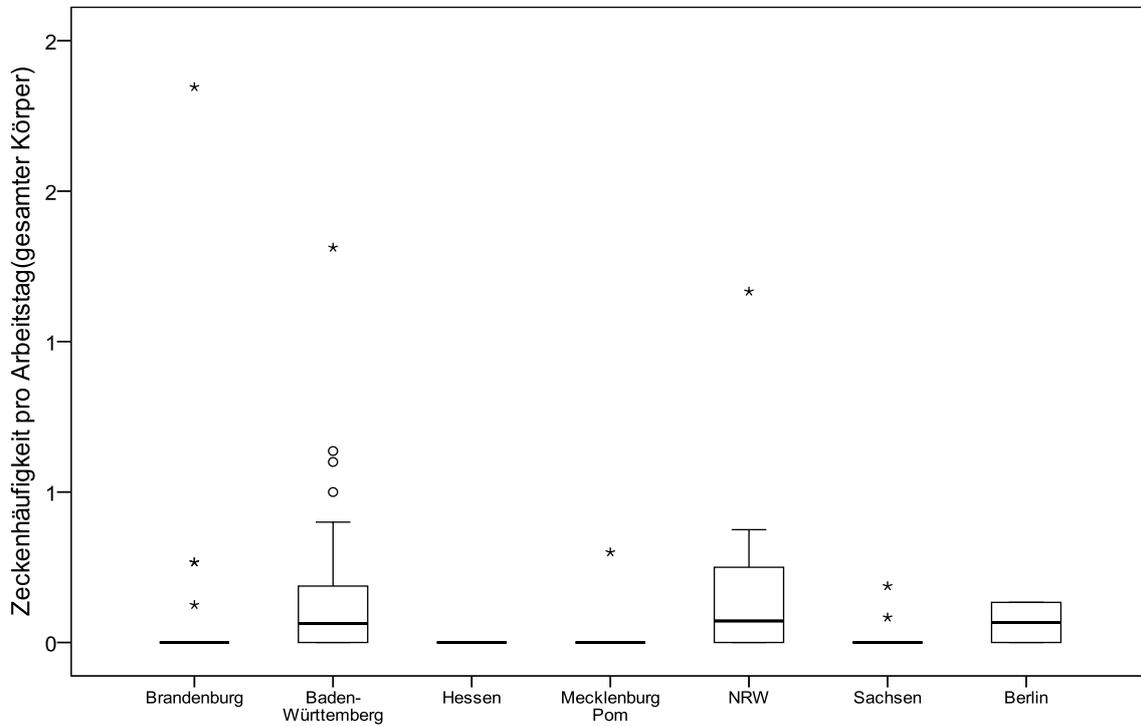


Abbildung 10: Verteilung der Zeckenhäufigkeiten pro Arbeitstag nach Bundesländern (**Testgruppe**, n=0 für Niedersachsen).

Vergleiche der Zeckenhäufigkeit zwischen Kontroll- und Testgruppe

Abbildung 11 zeigt die relative Zeckenhäufigkeit in Form einer Häufigkeitsdarstellung (relative Summenhäufigkeit) getrennt nach Gruppenzugehörigkeit und Hosentyp.

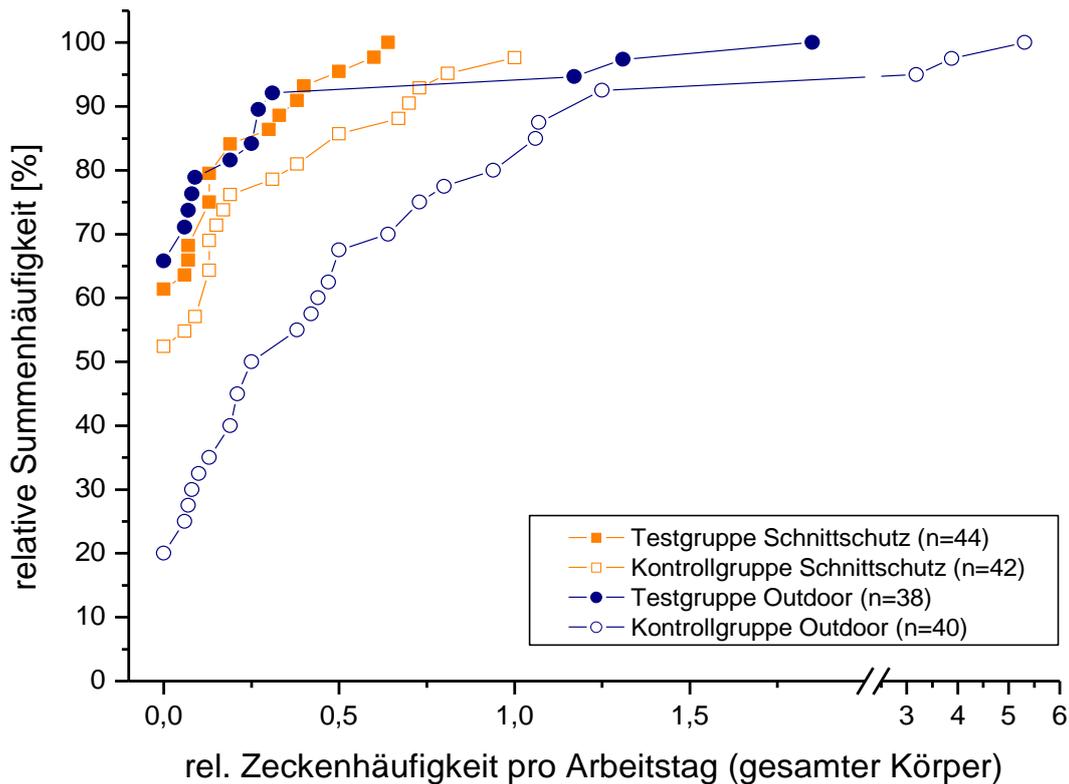


Abbildung 11: Darstellung (relative Summenhäufigkeit) der relativen Zeckenhäufigkeit getrennt nach Gruppenzugehörigkeit und Hosentyp.

Es handelt sich hierbei um nicht-normalverteilte Daten. Während in der Kontrollgruppe der Träger von Outdoorhosen lediglich 20% der Teilnehmer eine relative Zeckenhäufigkeit pro Arbeitstag von 0 aufwiesen, waren dies in den übrigen Gruppen stets mehr als 50% der Teilnehmer. Zudem liegen einige Ausreißer mit besonders hohen Werten vor, die bei der Interpretation der Ergebnisse (insbesondere der Mittelwerte der Zeckenhäufigkeiten) zu beachten sind. Vor diesem Hintergrund bietet sich ein Vergleich der Lagemaße der Zeckenhäufigkeiten (Median und Perzentile) sowie für die graphische Darstellung die Boxplot-Darstellung der Zeckenhäufigkeiten an.

Abbildung 12 zeigt in Boxplotdarstellung die Unterschiede der Zeckenhäufigkeiten pro Arbeitstag bezogen auf den gesamten Körper zwischen den einzelnen Teilkollektiven. Die exakten Werte können Tabelle 12 entnommen werden. Es zeigt sich, dass die Mediane der Testgruppen sowie der Kontrollgruppe der Träger von Schnitenschutzhosen 0 betragen und sich die drei Gruppen in Bezug auf die ermittelten Befallszahlen statistisch (nicht-parametrisch getestet) nicht unterscheiden. Personen, die nicht-imprägnierte Outdoorhosen getragen haben, haben dagegen eine signifikant höhere relative Zeckenhäufigkeit als alle anderen Teilkollektive.

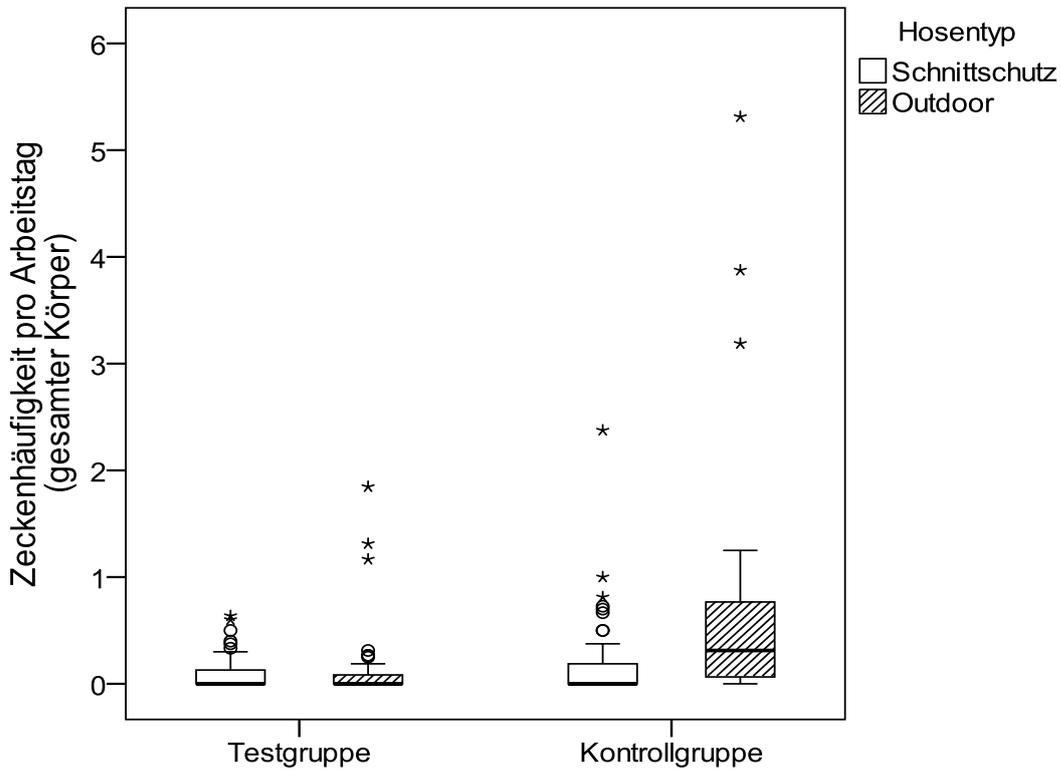


Abbildung 12: Boxplotdarstellung der Zeckenhäufigkeit pro Arbeitstag (ganzer Körper) in Abhängigkeit vom Typ der getragenen Bekleidung (Schnittschutzhosen/Outdoorhosen) und Zugehörigkeit zu Test- oder Kontrollgruppe.

Tabelle 12: Ergebnis der nicht-parametrischen Testung (Mann-Whitney Test) der Unterschiede der Zeckenhäufigkeit pro Arbeitstag (ganzer Körper) zwischen den einzelnen Teilkollektiven.

Teilkollektiv	MW	P50	Mann-Whitney-Test
Testgruppe	0,126	0,000	<0,01
Kontrollgruppe	0,440	0,129	
Testgruppe Schnittschutz	0,099	0,000	n.s.
Kontrollgruppe Schnittschutz	0,221	0,000	
Testgruppe Outdoor	0,157	0,000	<0,01
Kontrollgruppe Outdoor	0,670	0,313	
Testgruppe Schnittschutz Hersteller A	0,142	0,000	n.s.
Kontrollgruppe Schnittschutz Hersteller A	0,205	0,125	
Testgruppe Schnittschutz Hersteller B	0,24	0,000	n.s.
Kontrollgruppe Schnittschutz Hersteller B	0,000	0,000	

Eine signifikante Reduktion der Zeckenhäufigkeit mit Zugehörigkeit zur Testgruppe konnte für das Gesamtkollektiv damit nachgewiesen werden (Tabelle 12). Hier zeigte sich eine mittlere Reduktion der Zeckenhäufigkeit um etwa einen Faktor 3,5 bei Betrachtung des gesamten Körpers.

Allerdings zeigte sich bei eingehenderer Analyse, dass sich der protektive Effekt durch die Permethrinimprägnierung auf das Teilkollektiv der Träger von Outdoorhosen beschränkt (Mann-Whitney-Test, siehe Tabelle 12).

Unterschiede in den Zeckenhäufigkeiten zwischen Kontroll- und Testgruppe bei differenzierter Betrachtung einzelner Körperregionen

Unterschiede in der relativen Zeckenhäufigkeit zwischen Kontroll- und Testgruppe wurden zusätzlich für den Oberkörper- und Unterkörperbereich analysiert. Abbildung 13 zeigt in Boxplotdarstellung die Unterschiede der Zeckenhäufigkeiten pro Arbeitstag zwischen den einzelnen Teilkollektiven bezogen auf den Beinbereich. Es zeigte sich eine mittlere Reduktion der Zeckenhäufigkeit durch Zugehörigkeit zur Testgruppe um etwa den Faktor 6,5 (Outdoorhosen) sowie um etwa den Faktor 1,9 (Schnittschutzhosen).

Analog zu den Ergebnissen bei Betrachtung des gesamten Körpers ergibt sich eine statistisch signifikante Reduktion der Zeckenhäufigkeit im Beinbereich lediglich für das Teilkollektiv der Träger von Outdoorhosen (Mann-Whitney Test, Testwerte nicht gezeigt).

Die für den gesamten Körper und Unterkörper gefundenen Ergebnisse fanden sich auch im Oberkörperbereich (Brust/Bauch/Rücken, Abbildung 14), wobei sich in diesem Fall keine signifikanten Unterschiede in den relativen Zeckenhäufigkeiten zwischen der Kontrollgruppe der Träger von Schnittschutzhosen und der Kontrollgruppe der Träger von Outdoorhosen mehr zeigten (Mann-Whitney Test, Testwerte nicht gezeigt). Die mittlere Reduktion der Zeckenhäufigkeiten pro Arbeitstag durch Zugehörigkeit zur Testgruppe beträgt für den Oberkörperbereich sowohl im Teilkollektiv der Outdoorhosen-Träger als auch bei den Schnittschutzhosen-Trägern ca. 2,6.

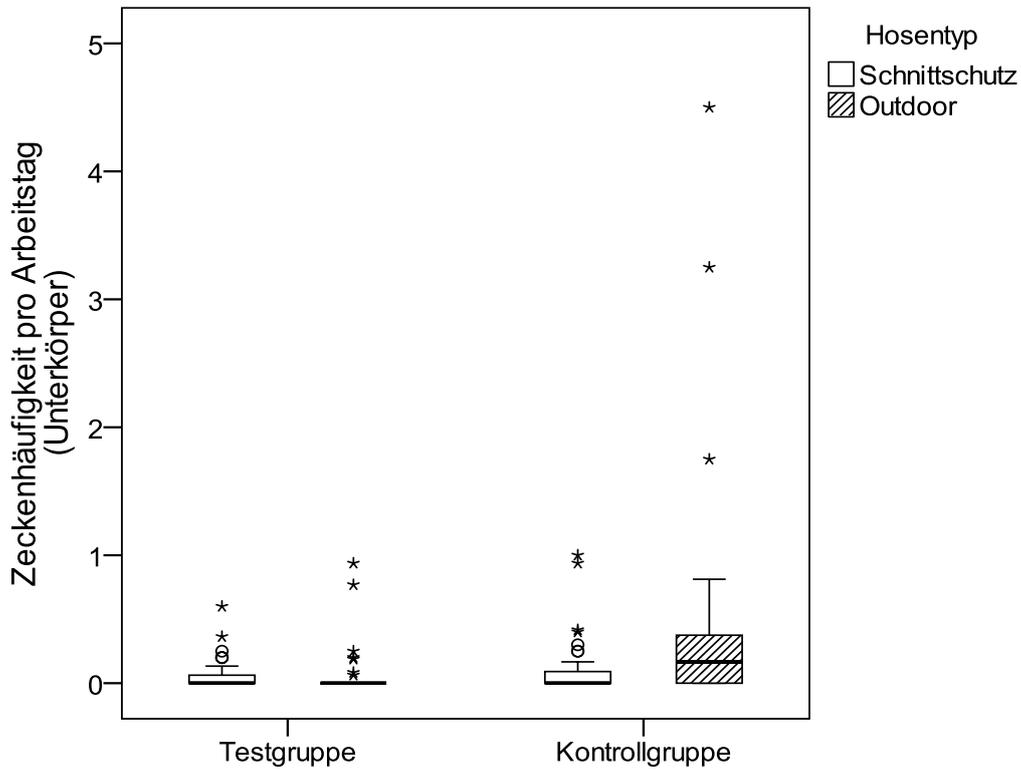


Abbildung 13: Boxplotdarstellung der Zeckenhäufigkeit pro Arbeitstag (nur Beinbereich) in Abhängigkeit vom Typ der getragenen Bekleidung (Schnittschutzhosen/Outdoorhosen) und Zugehörigkeit zu Test- oder Kontrollgruppe.

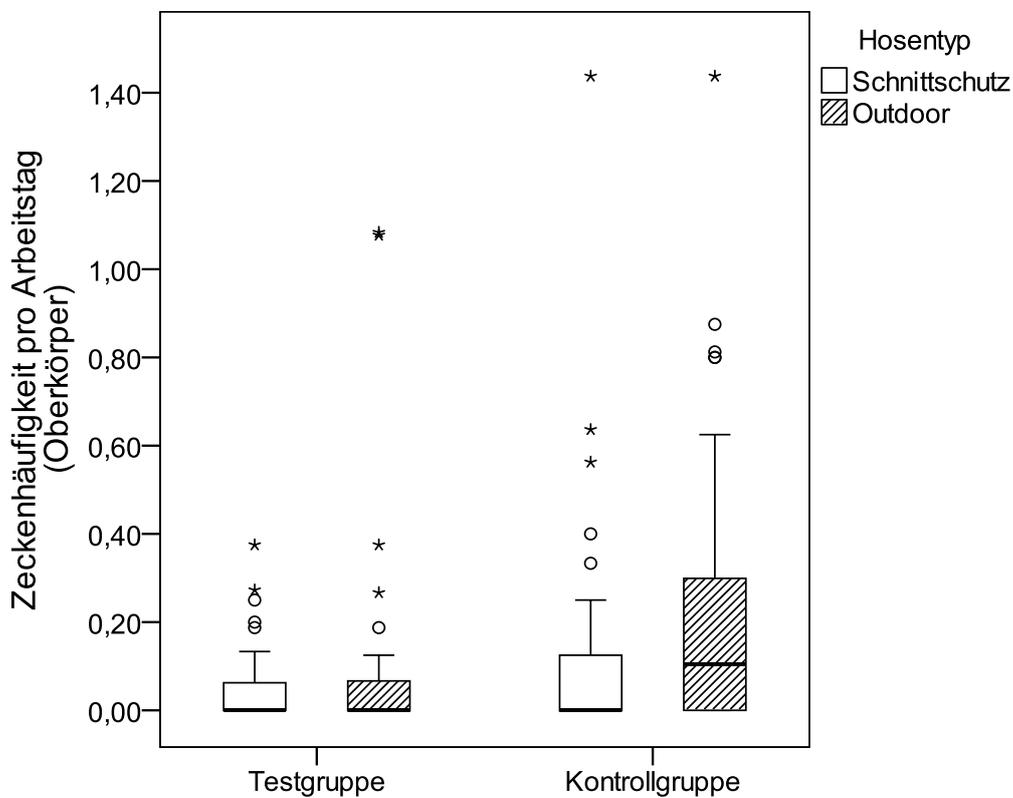


Abbildung 14: Boxplotdarstellung der Zeckenhäufigkeit pro Arbeitstag (nur Oberkörperbereich) in Abhängigkeit vom Typ der getragenen Bekleidung (Schnittschutzhosen/Outdoorhosen) und Zugehörigkeit zu Test- oder Kontrollgruppe.

Unterschiede in den relativen Zeckenhäufigkeiten zwischen den Herstellern

Wie in Tabelle 10 zu sehen ist, unterscheiden sich die mittleren und teilweise auch die medianen Zeckenhäufigkeiten auf Hersteller-Ebene. So zeigt sich sowohl bei den Trägern von Outdoorhosen als auch von Schnittschutzhosen eine etwas stärkere Reduktion der Zeckenhäufigkeit bei Verwendung von imprägnierten Hosen des Herstellers B als bei Verwendung von Hosen des Herstellers A. Anhand der eingesetzten nicht-parametrischen Tests konnten allerdings keine signifikanten Unterschiede in den relativen Zeckenhäufigkeiten und/oder dem Auftreten von Zecken zwischen Hersteller A und B eruiert werden.

Einfluss des Untersuchungszeitpunktes auf die relative Zeckenhäufigkeit

Das Studiendesign mit 4 Untersuchungswochen ermöglichte eine Auswertung der relativen Zeckenhäufigkeiten in Abhängigkeit vom Studienzeitpunkt. Somit lassen sich Aussagen über die Wirksamkeit der Bekleidung zu Beginn und am Ende der Studie treffen (ggf. durch Abnutzungserscheinungen/Waschverluste bedingte Wirksamkeitsunterschiede). Die Abbildung 15 bis Abbildung 17 zeigen in Boxplot-Darstellung den Verlauf der Zeckenhäufigkeiten pro Arbeitstag in Kontroll- und Testgruppe für das gesamte Kollektiv (Abbildung 15) bzw. für die Teilkollektive der Träger von Schnittschutz- und Outdoorhosen. Im Teilkollektiv der Träger von Outdoorhosen (in dem eine statistisch signifikante Wirksamkeit der Bekleidung nachgewiesen werden konnte) zeigte sich im Verlauf der Studie ein annähernd gleichbleibend signifikanter Unterschied in den Zeckenhäufigkeiten pro Arbeitstag zwischen Kontroll- und Testgruppe. Somit zeigte sich sowohl zu Beginn als auch am Ende einer 16-wöchigen Tragephase eine Schutzwirkung der Bekleidung. Im Teilkollektiv der Träger von Schnittschutzhosen konnte lediglich zum Untersuchungszeitpunkt I eine Schutzwirkung der Bekleidung bei Betrachtung des gesamten Körpers, nicht jedoch des Beinbereichs nachgewiesen werden (Mann-Whitney U-Test, $p < 0.05$).

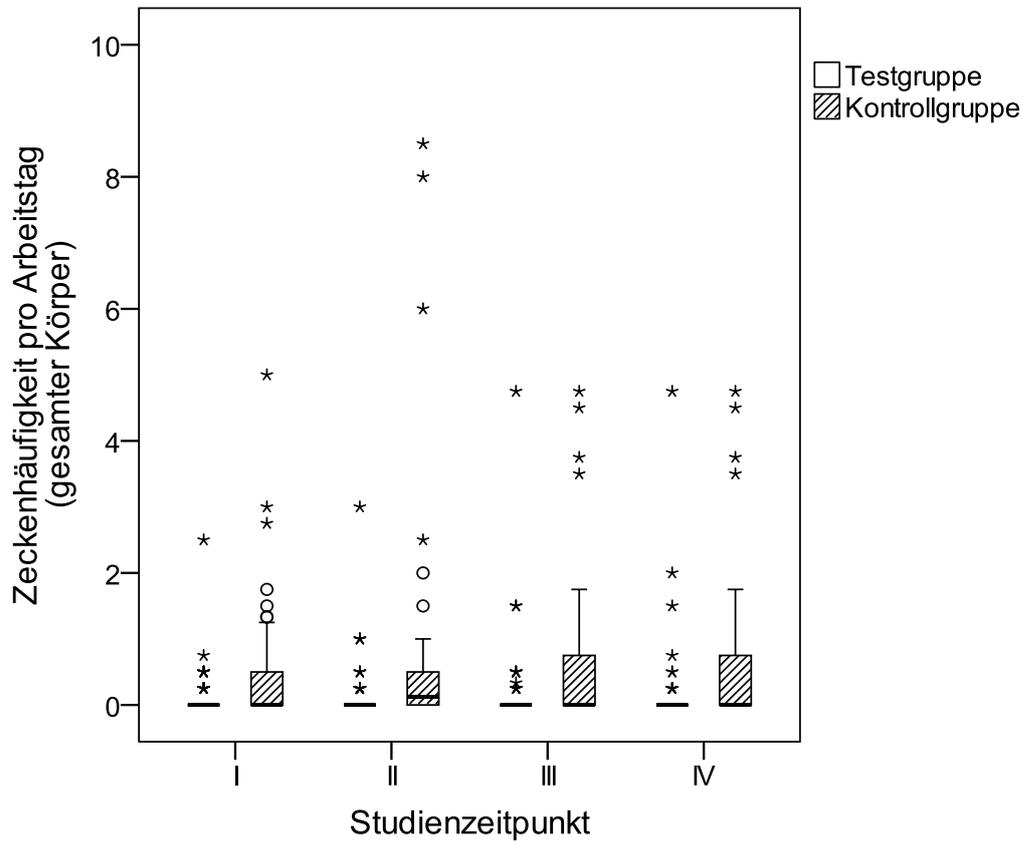


Abbildung 15: Zeckenhäufigkeiten pro Arbeitstag (gesamter Körper) im Verlauf der Studie (Untersuchungszeitpunkte I bis IV) in Kontroll- und Testgruppe.

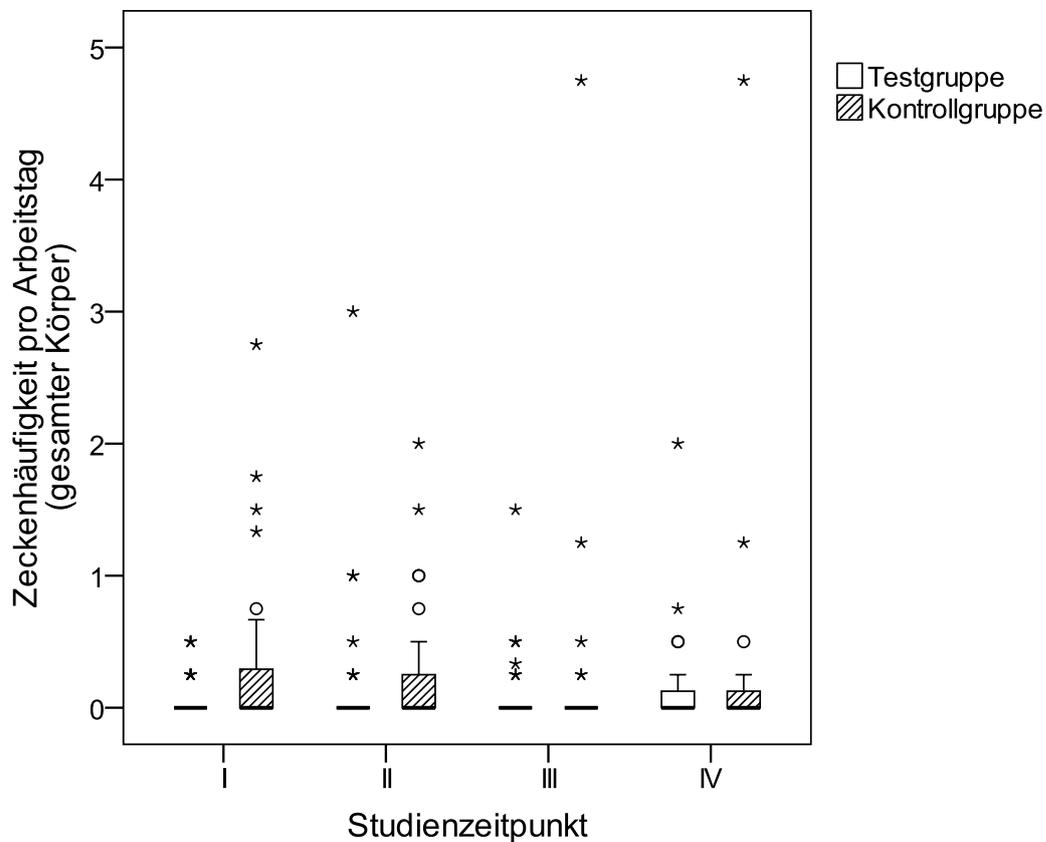


Abbildung 16: Zeckenhäufigkeiten pro Arbeitstag im Verlauf der Studie (Untersuchungszeitpunkte I bis IV) in Kontroll- und Testgruppe für das Teilkollektiv der Träger von Schnittschutzhosen.

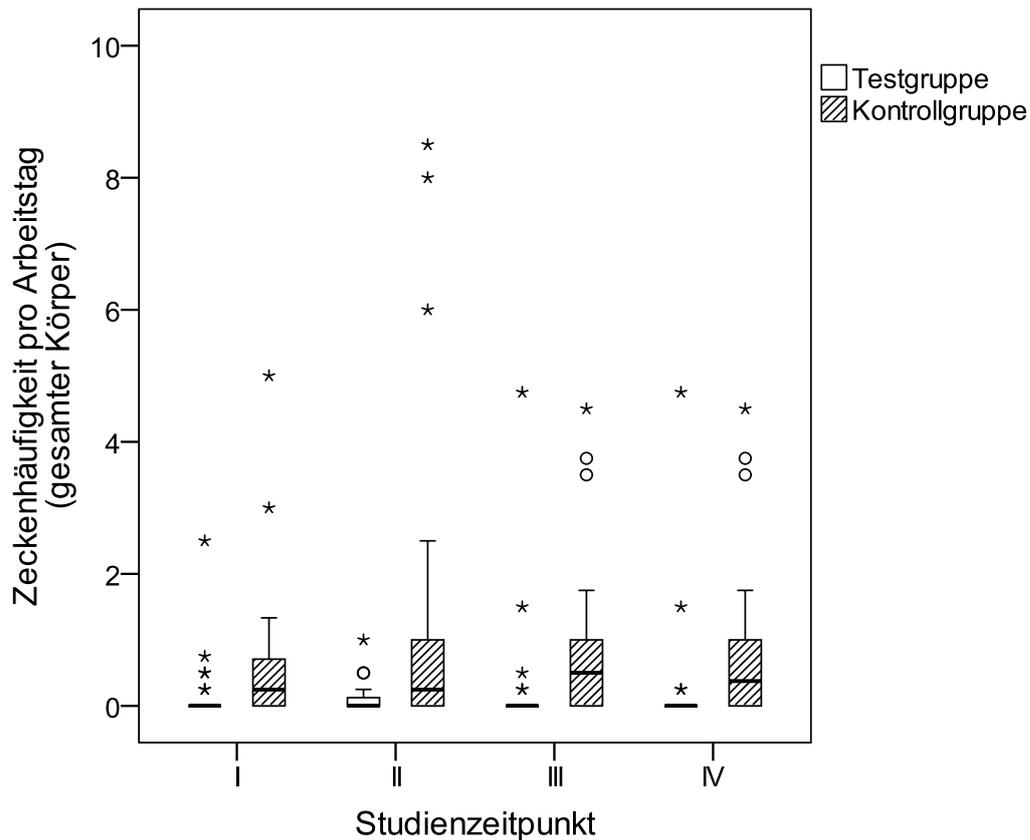


Abbildung 17: Zeckenhäufigkeiten pro Arbeitstag im Verlauf der Studie (Untersuchungszeitpunkte I bis IV) in Kontroll- und Testgruppe für das Teilkollektiv der Träger von Outdoorhosen.

Einfluss des Schwitzens auf die relative Zeckenhäufigkeit

Der Fragebogen zum Zeckenbefall beinhaltete eine Frage bezüglich der an dem jeweiligen Arbeitstag subjektiv empfundenen Stärke des Schwitzens (Angabe auf einer 6-teiligen Ordinalskala).

Der mögliche Einfluss der Höhe der täglichen Schweißsekretion auf die Zeckenhäufigkeit wurde anhand einer Korrelationsanalyse untersucht. Hierfür wurde zunächst ein Mittelwert der täglichen Schweiß-Sekretion aus allen Untersuchungstagen gebildet (Tabelle 13). Eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des täglichen Schwitzens und dem Zeckenbefall war weder über die gesamte Studiendauer (Bildung von individuellen Mittelwerten, Tabelle 13) noch zu einzelnen Untersuchungszeitpunkten nachweisbar (beispielhaft Untersuchungszeitpunkt III, Tabelle 14).

Tabelle 13: Ergebnis der bivariaten Korrelation für die Zeckenhäufigkeit (ganzer Körper) und das Schwitzen (Mittelwert aus allen Untersuchungszeitpunkten).

Testgruppe	Korrelationskoeffizient nach Pearson	0,081
	Signifikanz (2-seitig)	n.s.
	N	82
Kontrollgruppe	Korrelationskoeffizient nach Pearson	-0,008
	Signifikanz (2-seitig)	n.s.
	N	82

Tabelle 14: Ergebnis der bivariaten Korrelation für die Zeckenhäufigkeit (ganzer Körper) und das Schwitzen (beispielhaft nur Untersuchungszeitpunkt III).

Testgruppe	Korrelation nach Pearson	-0,068
	Signifikanz (2-seitig)	n.s.
	N	73
Kontrollgruppe	Korrelation nach Pearson	-0,040
	Signifikanz (2-seitig)	n.s.
	N	57

Untersuchung der Wirksamkeit der permethrinimprägnierten Bekleidung anhand einer multivariaten Regression

In einem multivariaten Regressionsmodell wurde der Einfluss der unabhängigen Variablen „Zeckensusstabilität“ („persönliche Anfälligkeit gegenüber Zecken“, einmalig erfragt anhand einer Selbsteinschätzung), „Gruppenzugehörigkeit“ (Kontroll- oder Testgruppe), „Hosentyp“ (Schnittschutzhose oder Outdoorhose), „tägliche individuelle Zeckengefährdung“ und „mittlere Tragedauer von Langarm-Oberbekleidung“ auf die Zielvariable Zeckenhäufigkeit pro Arbeitstag untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 (ganzer Körper) und Tabelle 16 (Unterkörper) dargestellt. Es zeigt sich, dass die Gruppenzugehörigkeit sowie der Typ der getragenen Hose als Einflussvariablen im Modell bleiben. Die Zeckensusstabilität, die mittlere tägliche Zeckengefährdung sowie die Tragedauer von Langarm-Oberbekleidung während der Arbeitsschicht sind keine signifikanten Einflussvariablen auf die Zeckenhäufigkeit pro Arbeitstag. Einschränkend muss erwähnt werden, dass für eine korrekte Interpretation einer linearen Regression eine Normalverteilung der Residuen verlangt wird. Diese lag bei den gegebenen Daten nicht vor und konnte auch durch eine Exponentialtransformation der Daten nicht erreicht werden.

Tabelle 15: Ergebnis der multivariaten Regression (Methode: Einschluss) bei Untersuchung des Einflusses der dargestellten unabhängigen Variablen auf die Zielvariable Zeckenhäufigkeit pro Arbeitstag bei Betrachtung des gesamten Körpers.

Unabhängige Variablen	Standardisierte Koeffizienten	95,0% Konfidenzintervalle für B		p-Wert
	Beta	Untergrenze	Obergrenze	
Zeckenssuszeptibilität	0,118	-0,200	0,160	n.s.
Gruppe	0,253**	0,132	0,531	0,001
Hosentyp	0,173*	0,029	0,424	0,025
tägl. Zeckengefährdung	0,149	-0,004	0,494	n.s.
mittlere Tragedauer Langarmoberbekleidung	0,020	-0,031	0,040	n.s.

Tabelle 16: Ergebnis der multivariaten Regression (Methode: Einschluss) bei Untersuchung des Einflusses der dargestellten unabhängigen Variablen auf die Zielvariable Zeckenhäufigkeit pro Arbeitstag bei Betrachtung des Unterkörpers.

Unabhängige Variablen	Standardisierte Koeffizienten	95,0% Konfidenzintervalle für B		p-Wert
	Beta	Untergrenze	Obergrenze	
Zeckenssuszeptibilität	0,076	-0,035	0,010	n.s.
Gruppe	0,230**	0,072	0,373	0,001
Hosentyp	0,167*	0,013	0,311	0,034
tägl. Zeckengefährdung	0,121	-0,041	0,335	n.s.
mittlere Tragedauer Langarmoberbekleidung	0,057	-0,017	0,037	n.s.

5.1.2 Beanspruchungsreaktionen

Um mögliche Beanspruchungsreaktionen durch das Tragen permethrinimprägnierter Outdoor- oder Schnittschutzhosen zu erfassen, wurden von den Teilnehmern der Kontroll- und Testgruppe im Verlauf der Studie jeweils 3 Fragebögen zu körperlichen Beschwerden ausgefüllt (Details hierzu siehe im Kapitel Material und Methoden). Die gewonnenen Daten wurden anhand statistischer Testverfahren analysiert und auf signifikante Unterschiede zwischen Trägern von konventionellen bzw. permethrinbehandelten Hosen hin untersucht. Zur Auswertung der Daten wurde aus der Ordinalskala des jeweiligen Items ein Score abgeleitet (Wert: 1 bis 6, ist ein Maß für die Stärke des jeweiligen Symptoms) sowie ein Summenscore über den kompletten Fragebogen bzw. über ein Teilgebiet des Fragebogens (z.B. „Gefühlsstörungen“ oder „Jucken“). Des Weiteren wurde eine statistische Auswertung in Bezug auf die Symptom-Nennung (Symptom vorhanden „ja oder nein“) vorgenommen.

Tabelle 17 zeigt eine Übersicht über die Symptom-Nennungen (Symptom „ja oder nein“) in Kontroll- und Testgruppe zum Untersuchungszeitpunkt IV. Die am häufigs-

ten genannten Symptome sind demnach Kopfschmerzen und Oberkörperjucken (Kontrollgruppe) sowie Gesäßjucken und Übelkeit (Testgruppe). Eine statistische Testung des Items „Übelkeit“ ergab unabhängig vom Untersuchungszeitpunkt keinen signifikanten Unterschied zwischen Kontroll- und Testgruppe sowohl in Bezug auf den Summenscore des Items als auch in Bezug auf eine dichotomisierte Auswertung (Symptom vorhanden oder nicht vorhanden).

Tabelle 17: Prozentangaben bejahter Symptome (Symptom vorhanden) in Kontroll- und Testgruppe zum Untersuchungszeitpunkt IV.

Symptom	Kontrollgruppe (%)	Testgruppe (%)
Gefühlsstörung		
- Gesicht	3,5	2,4
- Lippen/Zunge	2,4	3,5
- Hände/Arme	7,1	5,9
- Beine/Gesäß	7,1	9,4
- Oberkörper	4,7	1,2
Jucken		
- Gesäß	15,3	16,5
- Oberkörper	18,8	8,2
Reizung		
- Gesicht	5,9	0
- Lippe/Zunge	2,4	0
- Hände/Arme	5,9	2,4
- Oberkörper	7,1	3,5
- Beine	9,4	4,7
- Augen	10,6	5,9
- Atemwege	8,2	2,4
Übelkeit	3,5	14,1
Kopfschmerz	18,8	12,9
Schwindel	5,9	4,7
Konzentrationsstörung	10,6	4,7
Riechstörung	3,5	1,2

In Abbildung 18 sind die mittleren individuellen Symptomsummen zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten graphisch dargestellt. Anhand des Mann-Whitney-U-Tests konnte gezeigt werden, dass herstellerunabhängig zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede im Symptomsummen-Score zwischen Kontroll- und Testgruppe bestehen. Auch bei alleiniger Untersuchung des Beinbereichs konnten zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikante Unterschiede in den Summenscores zwischen Kontroll- und Testgruppe eruiert werden (herstellerunabhängig, Testwerte nicht gezeigt).

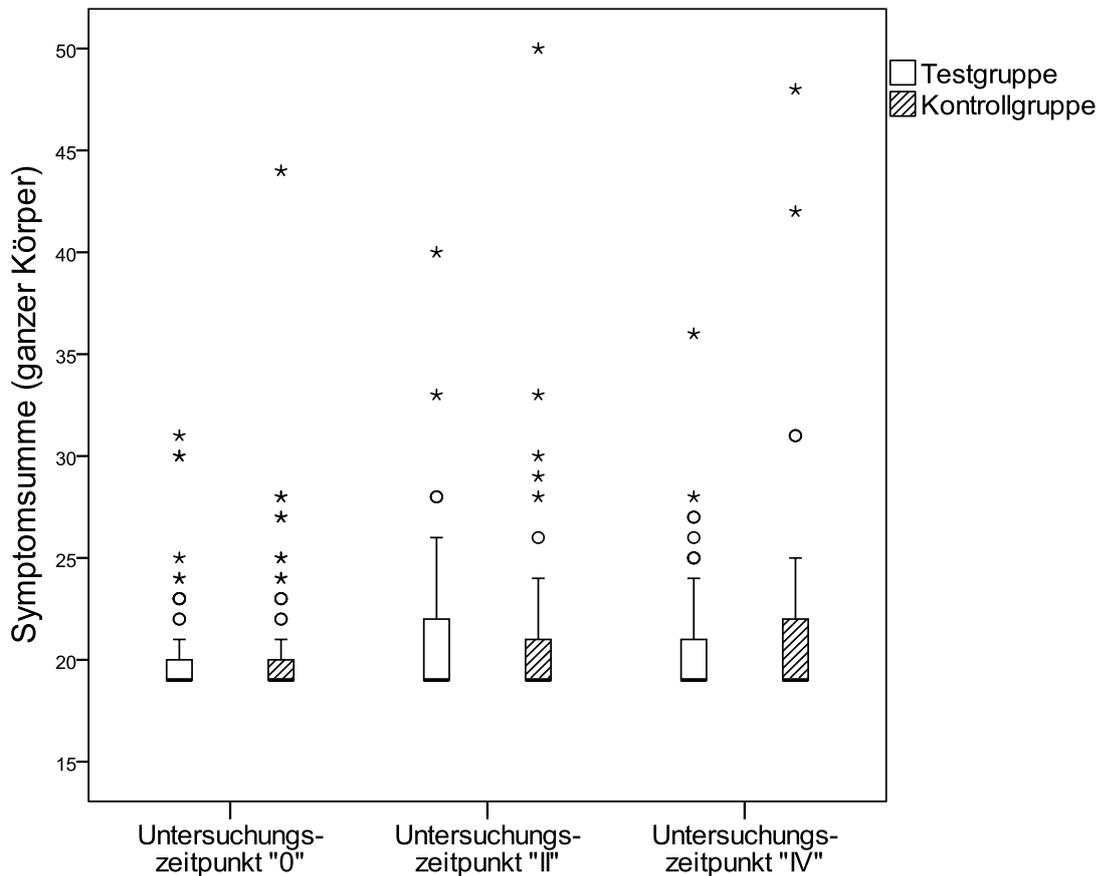


Abbildung 18: Boxplot-Darstellung der Symptomsummen zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten in Kontroll- und Testgruppe.

Beanspruchungsreaktionen im Studienverlauf

Eine Untersuchung der Beanspruchungsreaktionen im Studienverlauf ergab, dass es innerhalb der Testgruppe zu einem leichten aber signifikanten Anstieg der Beanspruchungsreaktionen ausgehend vom Untersuchungszeitpunkt „0“ zum Untersuchungszeitpunkt „II“ (ganzer Körper) und „IV“ (nur Unterkörper) kam. Das Ergebnis zeigte sich sowohl in Bezug auf den Symptom-Summenscore als auch nach Testung für die dichotomisierte Angabe „Symptom-Nennung ja oder nein“ (siehe Tabelle 18 und Tabelle 19). Die mittlere Zunahme im Symptomsummen-Score zwischen Untersuchungszeitpunkt „0“ und „II“ (bei Betrachtung des gesamten Körpers) beträgt allerdings lediglich 0,66 (bei individuellen Veränderungen im Bereich von -6 bis +13).

Tabelle 18: Ergebnisse der Testung auf Unterschiede der Symptomsummen zwischen einzelnen Untersuchungszeitpunkten (Wilcoxon-Test).

Gruppe		ganzer Körper Zeitpunkt 0 vs. IV	ganzer Körper Zeitpunkt 0 vs. II	Unterkörper Zeitpunkt 0 vs. IV	Unterkörper Zeitpunkt 0 vs. II
Testgruppe	Z	-1,757	-2,069	-2,236	-1,638
	p-Wert	n.s.	0,039	0,025	n.s.
Kontrollgruppe	Z	-1,075	-1,617	-1,269	-0,910
	p-Wert	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 19: Ergebnisse der Testung auf Unterschiede in der Symptom-Nennung („ja oder nein“) zwischen einzelnen Untersuchungszeitpunkten (McNemar-Test).

Gruppe		ganzer Körper Zeitpunkt 0 vs. IV	ganzer Körper Zeitpunkt 0 vs. II	Unterkörper Zeitpunkt 0 vs. IV	Unterkörper Zeitpunkt 0 vs. II
Testgruppe	N	66	70	72	74
	p-Wert	n.s.	0,041	0,049	n.s.
Kontrollgruppe	N	61	66	70	73
	p-Wert	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Für das in der Testgruppe am häufigsten genannte Symptom „Gesäßjucken“ wurde ebenfalls getestet, ob sich im Verlauf der Studie eine Zunahme im Symptomsummen-Score zeigt. Mittels des Wilcoxon-Tests konnte eine signifikante Zunahme ausgehend vom Untersuchungszeitpunkt „0“ zum Untersuchungszeitpunkt „IV“ nachgewiesen werden. Diese Zunahme zeigte sich aber analog auch in der Kontrollgruppe (Testwerte nicht gezeigt).

Herstellerbedingte Unterschiede in Bezug auf Beanspruchungsreaktionen

Um eventuelle Unterschiede im Tragekomfort der Hosen der beiden Hersteller zu eruieren, wurde ein statistischer Test auf Unterschiede in den Symptomsummen im Unterkörperbereich für die Hosen der beiden Hersteller durchgeführt.

Unterschiede bezüglich der Beanspruchungsreaktionen in Abhängigkeit vom Hersteller der Hosen zeigten sich weder bei den Schnittschutzhosen noch bei den Outdoorhosen (Testwerte nicht gezeigt).

5.1.3 Innere Belastung und Aufnahme von Permethrin

Ausscheidung von Permethrinmetaboliten

Zur Quantifizierung einer möglichen Aufnahme von Permethrin durch die Verwendung permethrinbehandelter Bekleidung wurde bei den Teilnehmern der Feldstudie im Studienverlauf wiederholt ein Biomonitoring durchgeführt. Dazu wurden in Morgenurinproben der Beschäftigten die Konzentrationen der Permethrinmetabolite cis-DCCA, trans-DCCA und 3-PBA ermittelt.

Auf Gruppenbasis zeigten sich mit Korrelationskoeffizienten zwischen 0,918 und 0,939 enge Korrelationen zwischen den drei untersuchten Metaboliten (Tabelle 20). Es erscheint daher gerechtfertigt, u.a. aus Gründen der Übersichtlichkeit für die Betrachtung der inneren Belastung der Beschäftigten die Summe der drei bestimmten Stoffwechselprodukte heranzuziehen.

Tabelle 20: Nichtparametrische Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho für den Zusammenhang der Konzentrationen der Metabolite cis-DCCA, trans-DCCA und 3-PBA in der Gesamtheit der untersuchten Urinproben (n=667)

Korrelation	Korrelationskoeffizient r	Signifikanzniveau p
cis-DCCA – trans-DCCA	0,918	< 0,001
cis-DCCA – 3-PBA	0,924	< 0,001
trans-DCCA – 3-PBA	0,939	< 0,001

Um diuresebedingte Verfälschungen der Ergebnisse zu minimieren wurden für die im Folgenden dargestellten Auswertungen nur Urinproben mit einem Kreatiningehalt zwischen 0,30 und 3,00 g/l herangezogen. Aufgrund dieser Einschränkung wurden von den ursprünglich n= 667 zur Verfügung stehenden Urinproben n= 21 Proben nicht in die statistischen Analysen einbezogen.

Abbildung 19 zeigt den Verlauf der Metabolitenausscheidung (Summe cis-DCCA, trans-DCCA und 3-PBA) in der Test- und Kontrollgruppe im Fortgang der Studie. Die zu den unterschiedlichen Probenahmezeitpunkten für die betrachteten Subgruppen ermittelten Medianwerte und Interquartilbereiche sind zudem in Tabelle 21 zusammengefasst.

Tabelle 21: Medianwerte und Interquartilbereiche (25. bis 75. Perzentil) für die Ausscheidung von Permethrinmetaboliten im Urin (Summe DCCA und 3-PBA) in den untersuchten Teilkollektiven. Alle Angaben in µg/l.

	Zeitpunkt 0	Zeitpunkt I	Zeitpunkt II	Zeitpunkt III	Zeitpunkt IV	Zeitpunkt V
Testgruppe gesamt	0,98 (0,37 - 5,64)	12,51 (3,67 - 38,72)	4,86 (1,71 - 17,69)	4,22 (1,01 - 13,22)	2,00 (0,53 - 6,22)	0,75 (0,45 - 3,43)
Kontrollgruppe gesamt	0,51 (0,25 - 1,12)		0,44 (0,24 - 0,90)		0,52 (0,25 - 1,01)	
Testgruppe Schnittschutz	1,01 (0,34 - 4,16)	11,75 (1,75 - 44,70)	3,33 (1,36 - 16,58)	3,40 (0,60 - 10,85)	1,88 (0,45 - 6,52)	0,83 (0,45 - 3,44)
Kontrollgruppe Schnittschutz	0,53 (0,27 - 1,12)		0,42 (0,25 - 0,87)		0,47 (0,23 - 0,77)	
Testgruppe Outdoor	0,96 (0,44 - 7,68)	15,03 (5,93 - 36,83)	7,30 (2,73 - 19,20)	5,54 (1,46 - 13,37)	2,07 (0,87 - 6,22)	0,71 (0,31 - 3,43)
Kontrollgruppe Outdoor	0,46 (0,24 - 1,13)		0,44 (0,20 - 1,20)		0,64 (0,34 - 1,37)	
Testgruppe Schnittschutz Hersteller A	0,38 (0,28 - 0,61)	1,75 (0,88 - 8,22)	1,53 (0,64 - 2,36)	0,56 (0,34 - 2,41)	0,54 (0,24 - 1,68)	0,61 (0,34 - 3,35)
Kontrollgruppe Schnittschutz Hersteller A	0,42 (0,14 - 1,24)		0,29 (0,16 - 0,51)		0,38 (0,19 - 0,68)	
Testgruppe Schnittschutz Hersteller B	3,82 (1,21 - 12,29)	41,78 (13,87 - 71,01)	14,57 (9,76 - 39,26)	9,20 (3,68 - 28,27)	4,76 (2,77 - 10,01)	1,83 (0,60 - 4,26)
Kontrollgruppe Schnittschutz Hersteller B	0,79 (0,38 - 1,09)		0,71 (0,30 - 1,82)		0,68 (0,26 - 1,12)	
Testgruppe Outdoor Her- steller A	0,96 (0,45 - 13,96)	9,72 (2,83 - 29,30)	4,37 (1,56 - 11,01)	2,73 (0,89 - 9,12)	1,30 (0,44 - 2,78)	0,56 (0,30 - 0,86)
Testgruppe Outdoor Her- steller B	0,98 (0,35 - 4,08)	30,59 (10,83 - 54,66)	15,60 (3,23 - 44,98)	13,44 (4,86 - 27,10)	4,53 (1,58 - 12,81)	5,25 (3,43 - 7,07)

Ein Vergleich mit dem Referenzwert für die deutschen Allgemeinbevölkerung (Errechnet als Summe der Referenzwerte für cis-DCCA, trans-DCCA und 3-PBA: 1 µg/l + 2 µg/l + 2 µg/l = 5 µg/l) liefert für die Teilnehmer aus der Kontrollgruppe zu allen untersuchten Zeitpunkten (0, II und IV) im wesentlichen Messwerte die im Bereich der umweltbedingten Hintergrundbelastung angesiedelt sind. Wie u.a. die Medianwerte von 0,51, 0,44 und 0,52 µg/l für die drei Probenahmen zeigen, ergibt sich für diese Beschäftigten im Studienverlauf ein sehr konstantes Belastungsniveau. Bei den Probanden der Kontrollgruppen wurden 12 von 237 Proben (5,1%) Werte > 5 µg/l gemessen, was sehr gut mit der Definition des Referenzwertes als 95. Perzentil der Messwerte in einer repräsentativen Stichprobe der Allgemeinbevölkerung in Einklang steht.

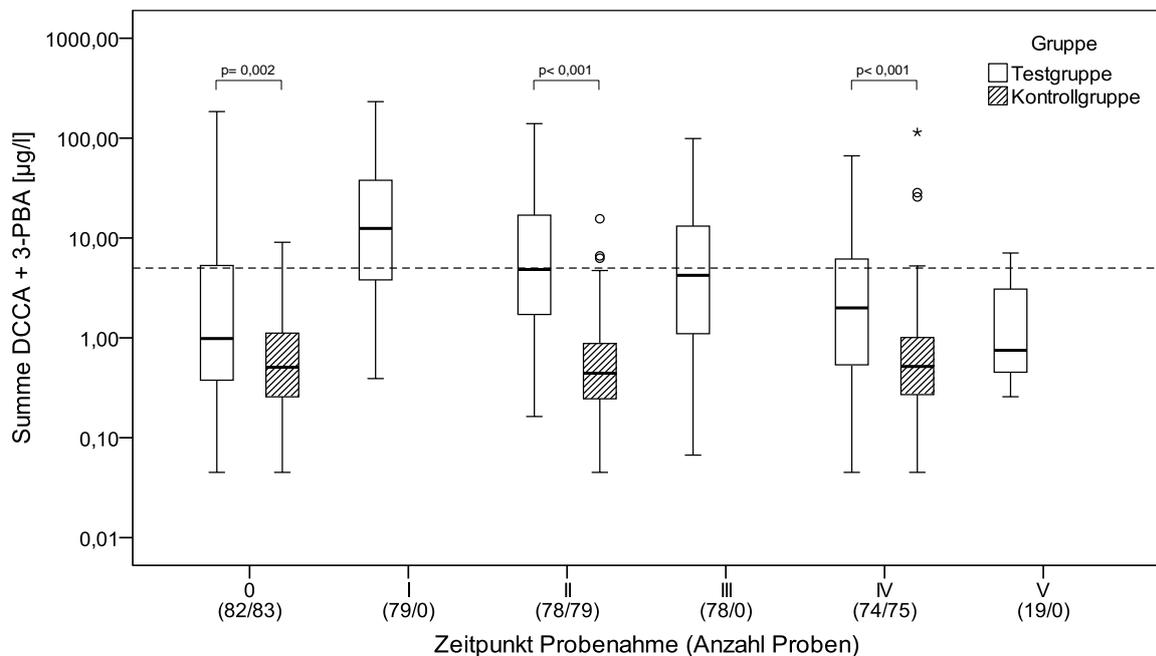


Abbildung 19: Ausscheidung von Permethrinmetaboliten (Summe DCCA und 3-PBA) in Test- und Kontrollgruppe im Studienverlauf. Gestrichelte Linie: Summe der Referenzwerte für cis-DCCA, trans-DCCA und 3-PBA (1 µg/l + 2 µg/l + 2 µg/l = 5 µg/l) in der deutschen Allgemeinbevölkerung. Nicht-parametrischer Vergleich der Ergebnisse in Test- und Kontrollgruppe mittels Mann-Whitney-Test.

Dagegen zeigen sich für die Beschäftigten der Testgruppe durchweg höhere innere Belastungen als in der Kontrollgruppe. Für die Zeitpunkte 0, II und IV, zu denen in beiden Gruppen Proben gewonnen wurden, finden sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Die vorgefundenen Messwerte weisen mit einem Wertebereich von Werten unterhalb der Nachweisgrenze (< 0,03 µg/l) für alle drei der untersuchten Metabolite bis hin zu einem Maximum von 231,94 µg/l für die Metabolitensumme (Zeitpunkt I) insgesamt eine große Streuung auf. Ausgehend von einem, bereits zum Zeitpunkt 0 leicht gegenüber der Kontrollgruppe erhöhten Belastungsniveau kommt es in der Testgruppe mit Beginn der Nutzung der Bekleidung zu einem Anstieg der Metabolitenausscheidung um etwa Faktor 12 bezogen auf die Medianwerte. Die Konzentration der Metabolite im Urin durchläuft am Ende der ersten Studienwoche ein Maximum und fällt dann mit zunehmender Nutzungsdauer der Bekleidung stetig ab. Von den n= 409 Proben aus der Testgruppe wiesen n= 177 (43,3%) Proben Messwerte >5 µg/l auf. Dabei fanden sich die meisten Überschreitungen des Referenzwertes mit 57 von 79 Proben (72,2%) am Ende der ersten Studienwoche. Bezogen auf den Rückgang der inneren Belastung im weiteren Verlauf der Studie fällt auf, dass in der Testgruppe drei Monate nach Ende der Nutzung der Bekleidung (Zeitpunkt V) in etwa wieder das Ausgangsniveau zum Zeitpunkte 0 erreicht wird. Dennoch finden sich auch zu diesem Zeitpunkt in den untersuchten Mitgliedern der Testgruppe tendenziell etwas höhere Belastungen als in der Kontrollgruppe.

Eine Analyse der inneren Belastung getrennt nach Typ der genutzten Hose ergibt die in Abbildung 20 und Abbildung 21 dargestellten Verläufe. Unabhängig vom Hosentyp finden sich für die Zeitpunkte 0, II und IV in den jeweiligen Testgruppen signifikant höhere Belastungen als in den zugehörigen Kontrollgruppen.

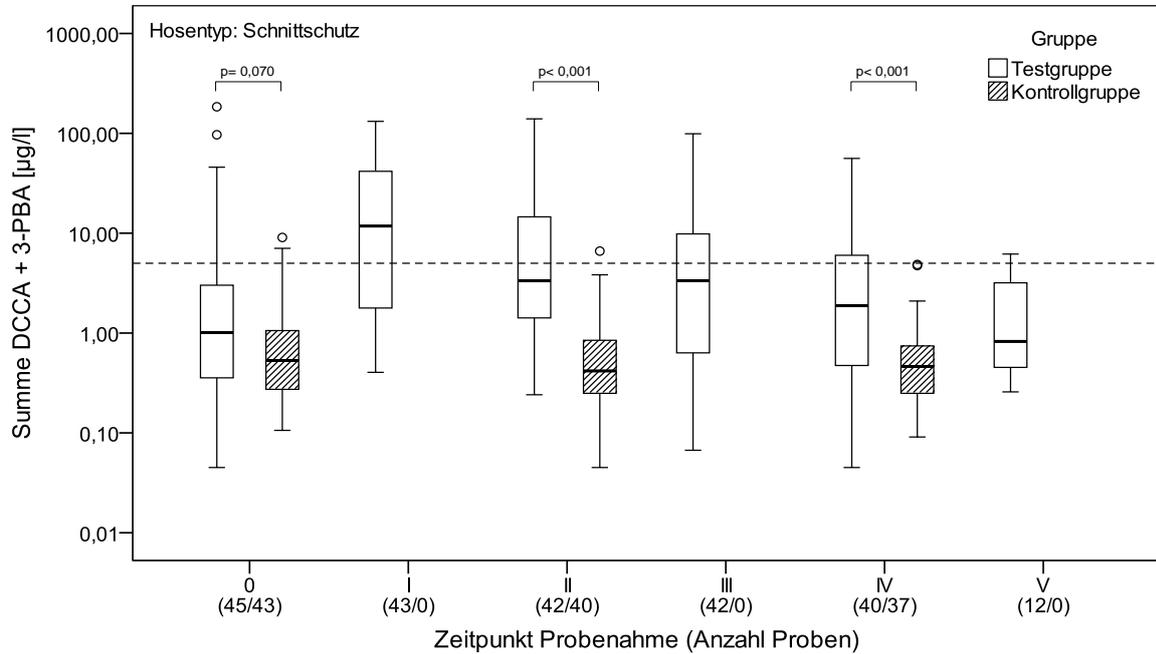


Abbildung 20: Ausscheidung von Permethrinmetaboliten (Summe DCCA und 3-PBA) in Test- und Kontrollgruppe im Studienverlauf bei Nutzung von Schnittschutzhosen. Gestrichelte Linie: Summe der Referenzwerte für cis-DCCA, trans-DCCA und 3-PBA ($1 \mu\text{g/l} + 2 \mu\text{g/l} + 2 \mu\text{g/l} = 5 \mu\text{g/l}$) in der deutschen Allgemeinbevölkerung. Nicht-parametrischer Vergleich der Ergebnisse in Test- und Kontrollgruppe mittels Mann-Whitney-Test.

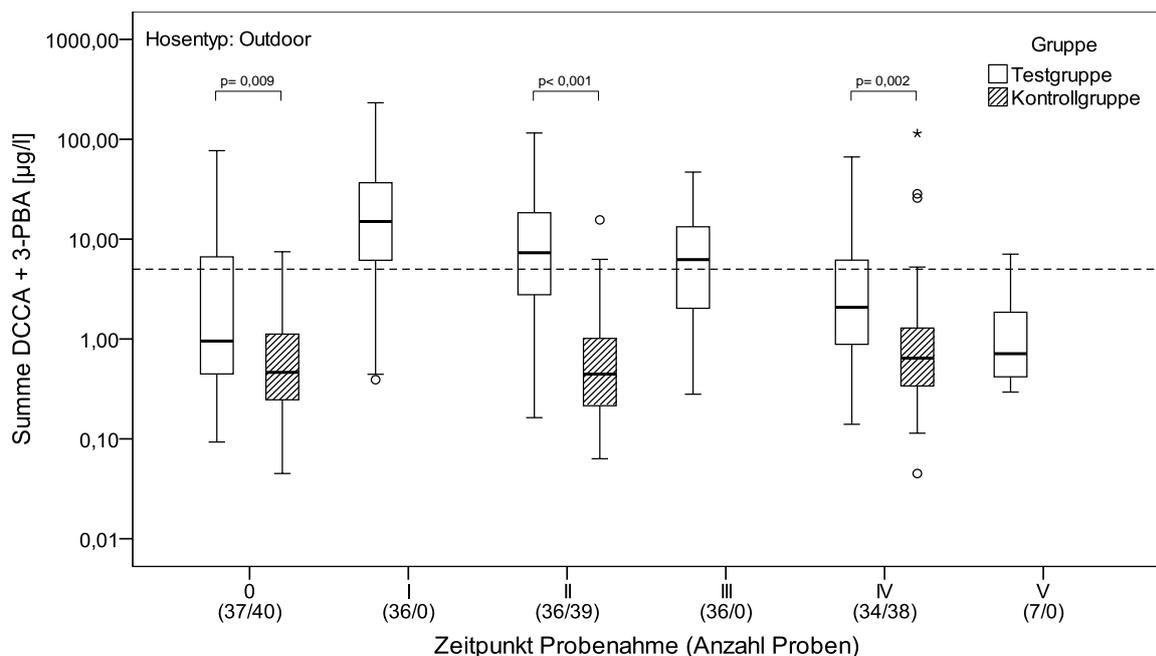


Abbildung 21: Ausscheidung von Permethrinmetaboliten (Summe DCCA und 3-PBA) in Test- und Kontrollgruppe im Studienverlauf bei Nutzung von Outdoorhosen. Gestrichelte Linie: Summe der Referenzwerte für cis-DCCA, trans-DCCA und 3-PBA ($1 \mu\text{g/l} + 2 \mu\text{g/l} + 2 \mu\text{g/l} = 5 \mu\text{g/l}$) in der deutschen Allgemeinbevölkerung. Nicht-parametrischer Vergleich der Ergebnisse in Test- und Kontrollgruppe mittels Mann-Whitney-Test.

Für beide Hosentypen zeigen sich in den Testgruppen der bereits für das Gesamtkollektiv erkennbaren Anstiege der Metabolitenausscheidung in der ersten Studienwoche sowie die darauffolgenden Rückgänge der inneren Belastung. Mit Medianwerten von 11,75 bzw. 15,03 µg/l ergeben sich für die Träger permethrinbehandelter Schnittschutz bzw. Outdoorhosen am Ende der ersten Studienwoche innere Belastungen in vergleichbarer Höhe.

Der Rückgang der Metabolitenausscheidung im weiteren Verlauf der Studie scheint bei Nutzern von Schnittschutzhosen etwas schneller zu erfolgen als bei Nutzern von Outdoorhosen. Am Ende der 16-wöchigen Untersuchungsperiode (Zeitpunkt IV) fanden sich mit Medianwerten von 1,88 und 2,07 µg/l dennoch in beiden Teilkollektiven sehr ähnliche innere Belastungen.

Eine Analyse der inneren Belastung getrennt nach Hosentyp und Hersteller deutet auf einen zu Teil erheblichen Einfluss des Herstellers auf die Aufnahme von Permethrin aus der verwendeten Bekleidung hin (Abbildung 22 und Abbildung 23).

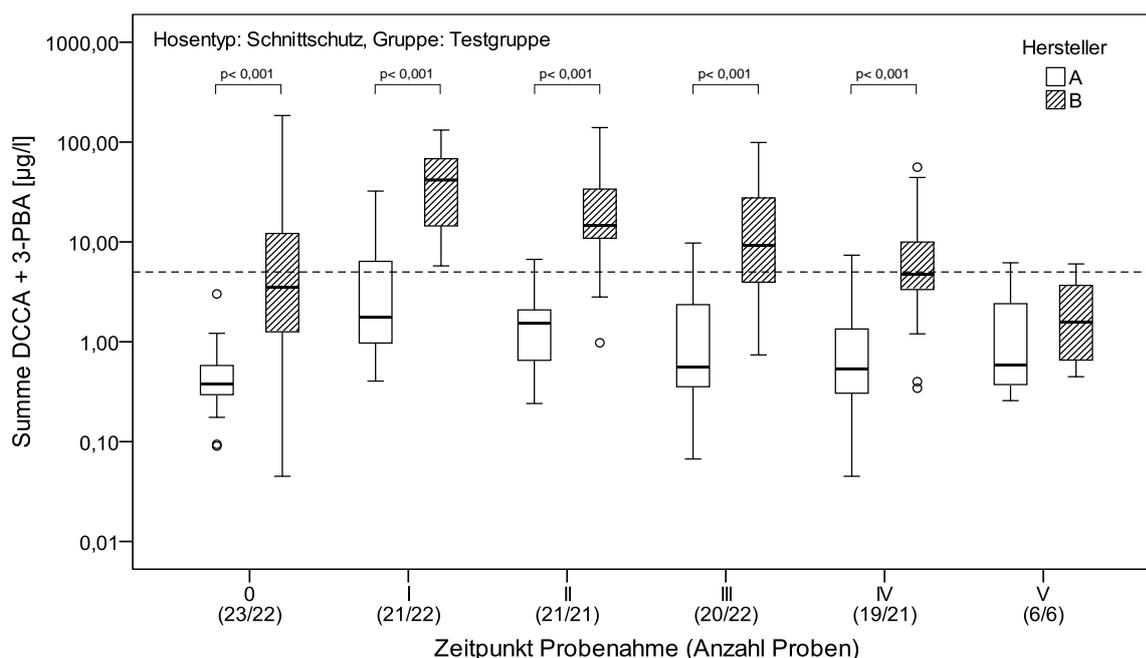


Abbildung 22: Ausscheidung von Permethrinmetaboliten (Summe DCCA und 3-PBA) bei Nutzern von Schnittschutzhosen verschiedener Hersteller im Studienverlauf. Gestrichelte Linie: Summe der Referenzwerte für cis-DCCA, trans-DCCA und 3-PBA (1 µg/l + 2 µg/l + 2 µg/l = 5 µg/l) in der deutschen Allgemeinbevölkerung. Nicht-parametrischer Vergleich der Ergebnisse in beiden Gruppen mittels Mann-Whitney-Test.

So ergibt der entsprechende Vergleich für die Nutzer von Schnittschutzhosen des Herstellers B zu allen getesteten Zeitpunkten signifikant höhere innere Belastungen als bei Nutzung von Hosen des Herstellers A. Mit Medianwerten von 1,75 (Hersteller A) und 41,78 µg/l (Hersteller B) findet sich zum Zeitpunkt I beispielsweise ein Unterschied von etwa Faktor 24 zwischen Nutzern der Produkte beider Anbieter. Zu die-

sem Zeitpunkt ergaben sich für alle Träger der permethrinbehandelten Schnittschutzhose von Hersteller B Metabolitenkonzentrationen über 5 µg/l. Im weiteren Verlauf der Studie ist für beide Hersteller wiederum ein deutlicher Rückgang der inneren Belastungen erkennbar.

Ein entsprechender Einfluss des Herstellers auf die innere Belastung mit Permethrin war auch bei der Nutzung von permethrinbehandelten Outdoorhosen nachweisbar. Wie u.a. auch die entsprechenden Testungen zeigen, fielen hierbei die Unterschiede zwischen den Herstellern allerdings insgesamt geringer aus als bei der Verwendung von Schnittschutzhosen. So fanden sich für die Probanden etwa zum Zeitpunkt I mediane Metabolitenausscheidungen von 9,72 (Hersteller A) und 30,59 µg/l (Hersteller B). Damit ergaben sich insbesondere für die Nutzer von Outdoorhosen des Herstellers A deutlich höhere innere Belastungen als für die Nutzer von Schnittschutzhosen desselben Herstellers. Auch bei der Verwendung permethrinbehandelter Outdoorhosen trat unabhängig vom Hersteller im weiteren Verlauf der Studie ein deutlicher Rückgang der inneren Belastungen auf.

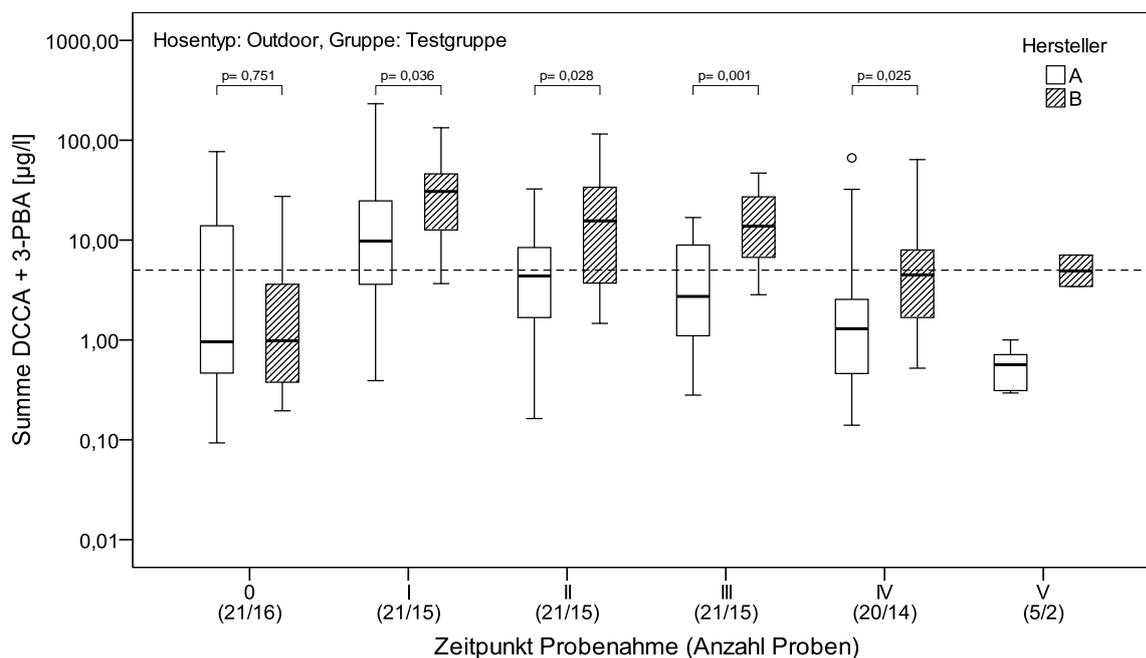


Abbildung 23: Ausscheidung von Permethrinmetaboliten (Summe DCCA und 3-PBA) bei Nutzern von Outdoorhosen verschiedener Hersteller im Studienverlauf. Gestrichelte Linie: Summe der Referenzwerte für cis-DCCA, trans-DCCA und 3-PBA (1 µg/l + 2 µg/l + 2 µg/l = 5 µg/l) in der deutschen Allgemeinbevölkerung. Nicht-parametrischer Vergleich der Ergebnisse in beiden Gruppen mittels Mann-Whitney-Test, für Zeitpunkt V erfolgte aufgrund geringer Fallzahlen keine Testung.

Aufnahme von Permethrin

Die Bestimmung der Ausscheidung von Permethrinmetaboliten ermöglicht unter Verwendung von Daten, die mit Hilfe der Fragebögen zum Biomonitoring ermittelt wurden, eine probandenbezogene Abschätzung der täglichen Permethrinaufnahme. Hierdurch wird letztendlich ein Vergleich mit dem von der WHO definierten Grenzwert für die tägliche Aufnahme (Acceptable Daily Intake, ADI) in Höhe von 50 µg/kg Körpergewicht möglich.

Da die aus dem Biomonitoring und Fragebogendaten errechneten Aufnahmemengen nicht bezogen auf das Körpergewicht der Probanden vorliegen, erfolgte eine Umrechnung des ADI in eine entsprechende systemisch verfügbare Dosis in Höhe von 1875 µg/24h unter der Annahme einer 50%igen Resorption des Wirkstoffes im Gastrointestinaltrakt sowie eines Standardkörpergewichtes von 75 kg (Appel et al. 2008). Zur Berechnung der mittleren täglichen Aufnahme an Permethrin in der Testgruppe wurden die Biomonitoringergebnisse und Fragebogendaten der Probenahmen I, II, III und IV herangezogen, da zu diesen Zeitpunkten eine Nutzung der permethrinbehandelten Bekleidung erfolgte. Die Berechnung der mittleren Permethrinaufnahme der Kontrollgruppe stützt sich dagegen auf die Zeitpunkte 0, II und IV. Die Ergebnisse für die beiden Gruppen sind in Abbildung 24 vergleichend dargestellt.

Demnach unterscheiden sich die Aufnahmemengen in Test- und Kontrollgruppe signifikant. Bezogen auf die gesamte Studiendauer ergibt sich für die Mitglieder der Testgruppe im Median eine Aufnahmemenge von 15,60 µg (Mittelwert 27,46 µg), während der entsprechende Wert in der Kontrollgruppe mit 0,80 µg (Mittelwert 1,94 µg) etwa 20-fach niedriger liegt. Mit 155,00 µg lag die maximale mittlere Aufnahmemenge in der Testgruppe immer noch deutlich unter dem, dem ADI entsprechenden, Vergleichswert von 1875 µg. Selbst unter Berücksichtigung eines zusätzlichen Korrekturfaktors in Höhe von 25% für nicht mit dem verwendeten Biomonitoringverfahren erfasste Eliminationswege des Permethrins wie z.B. eine biliäre Elimination oder eine renale Ausscheidung weiterer, nicht erfasster Metabolite (Appel et al. 2008) ergibt sich zwischen der maximalen mittleren Aufnahme in der Testgruppe (korrigiert 194 µg) und dem ADI-Äquivalent noch ein Abstand von etwa Faktor 10.

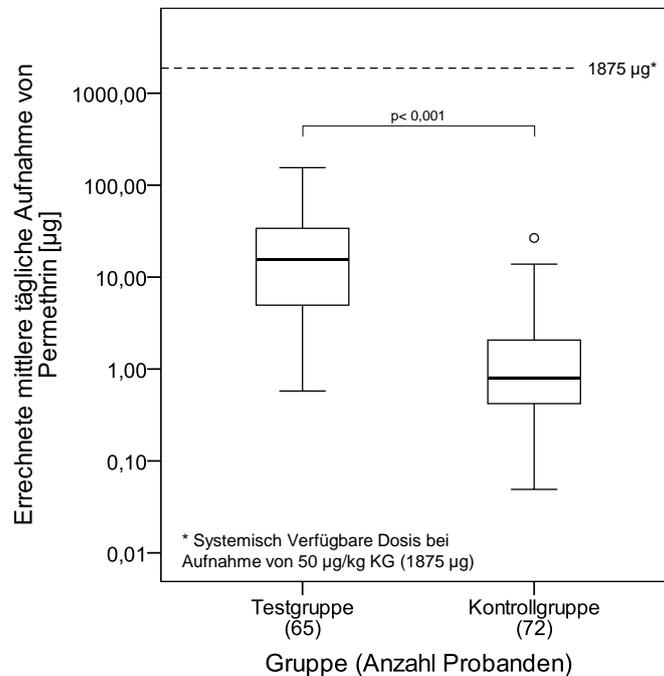


Abbildung 24: Errechnete mittlere individuelle Aufnahme von Permethrin in Test- und Kontrollgruppe im Studienverlauf. Grundlage der Berechnung: Testgruppe individuelle Permethrinaufnahme zum Zeitpunkt I, II, III und IV, Kontrollgruppe individuelle Permethrinaufnahme zum Zeitpunkt 0, II und IV. Nicht-parametrischer Vergleich der Ergebnisse in beiden Gruppen mittels Mann-Whitney-Test.

Unterschieden nach Hersteller fanden sich für die Probanden der Testgruppe gemittelt über die Zeitpunkte I, II, III und IV mittlere/mediane Aufnahmemengen von 8,47/4,91 µg (Hersteller A) bzw. 45,88/32,67 µg (Hersteller B)

Bei weiterer Differenzierung der in der Testgruppe vorgefundenen Aufnahmemengen nach Zeitpunkt, Art der getragenen Hose und Hersteller zeigen sich im Wesentlichen die bereits bei der Analyse der Metabolitenausscheidung vorgefundenen Einflüsse (Abbildung 25 und Abbildung 26).

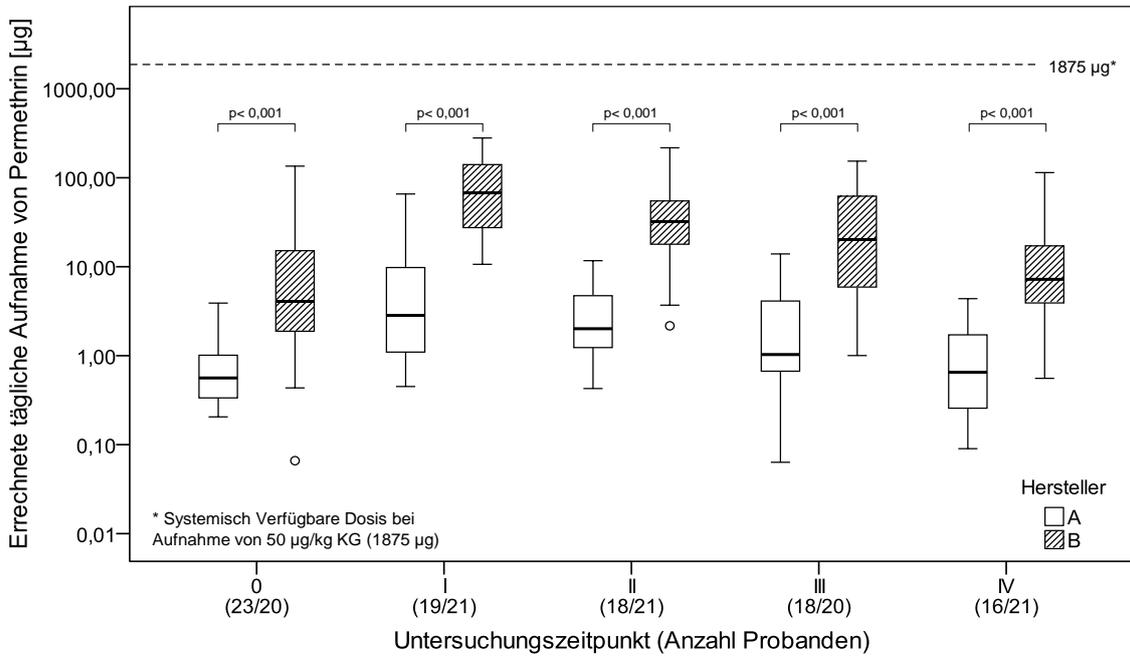


Abbildung 25: Errechnete tägliche Aufnahme von Permethrin bei Nutzern von permethrinbehandelten Schnittschutzhosen verschiedener Hersteller im Studienverlauf. Nicht-parametrischer Vergleich der Ergebnisse in beiden Gruppen mittels Mann-Whitney-Test.

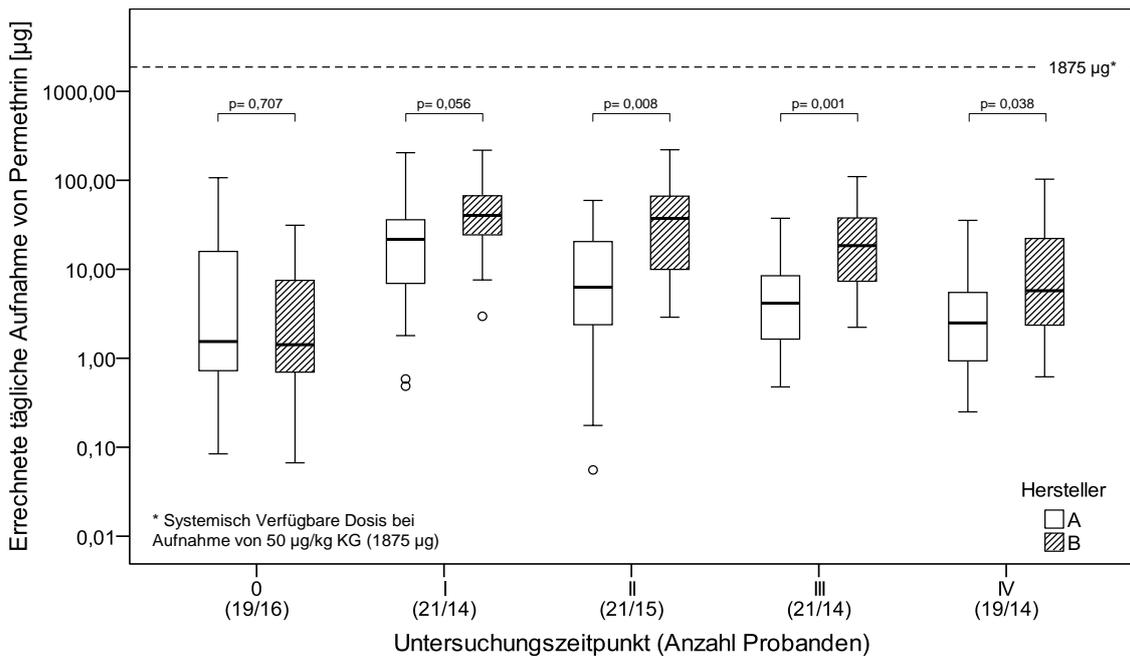


Abbildung 26: Errechnete tägliche Aufnahme von Permethrin bei Nutzern von permethrinbehandelten Outdoorhosen verschiedener Hersteller im Studienverlauf. Nicht-parametrischer Vergleich der Ergebnisse in beiden Gruppen mittels Mann-Whitney-Test.

Herstellerunabhängig findet sich sowohl bei Verwendung von permethrinbehandelten Schnittschutz- als auch bei Verwendung von entsprechenden Outdoorhosen ein markanter Anstieg der Permethrinaufnahme mit Beginn der Nutzung. Nach dem Durchlaufen eines Maximums am Anfang der Trageperiode kommt es dann im weiteren Verlauf der Studie zu einem Rückgang der aufgenommenen Permethrinmengen. Die für die Zeitpunkte I bis IV errechneten Aufnahmemengen unterscheiden sich in

der Regel signifikant in Abhängigkeit vom Hersteller der Bekleidung mit einem Trend zu höheren Aufnahmemengen bei Verwendung von Bekleidung des Herstellers B und geringeren Unterschieden zwischen den Herstellern bei Nutzung von Outdoorhosen. Mit 279,81 µg fand sich die individuell höchste Aufnahmemenge bei Verwendung von Schnittschutzhosen des Herstellers B zum Zeitpunkt I. Der entsprechende Maximalwert bei Nutzung von Schnittschutzhosen des Herstellers A betrug 65,67 µg (ebenfalls Zeitpunkt I). Für die Träger von Outdoorhosen wurden mit Aufnahmemengen von 220,44 µg (Hersteller B, Zeitpunkt II) und 204,24 (Hersteller A, Zeitpunkt I) sehr dagegen sehr ähnliche maximale Aufnahmemengen ermittelt.

Vergleicht man die maximale errechnete Aufnahmemenge von 279,81 µg unter Berücksichtigung des Korrekturfaktors von 25% (entsprechend 350 µg, siehe oben) im Sinne eines worst-case-Szenarios mit dem ADI-Äquivalent von 1875 µg, so ergibt sich ein Unterschied von etwa Faktor 5 zwischen den beiden Werten. Demnach kam es im Verlauf der Studie zu keinem Zeitpunkt zu einer Überschreitung des ADI.

5.2 Ergebnisse der experimentellen Studie (Modul II)

5.2.1 Beanspruchungsreaktionen

In der experimentellen Studie trugen Probanden über einen Zeitraum von 8 Stunden permethrinimprägnierte Hosen (Schnittschutzhosen oder Outdoorhosen je beider Hersteller) sowie permethrinimprägnierte Jacken. Der Trageversuch beinhaltete das Tragen an drei verschiedenen Tagen unter jeweils definierten Versuchsbedingungen. Vor- und nach der Tragephase wurden Fragebögen zu körperlichen Beschwerden von den Teilnehmern ausgefüllt. Somit ist ein Vorher-nachher-Vergleich der körperlichen Beschwerden zu den 3 Versuchsbedingungen möglich (siehe Abbildung 27). Unter keiner Versuchsbedingung zeigte sich nach dem 8-stündigen Tragen der Bekleidung ein signifikant höherer Symptom-Summenscore als vor dem Tragen. Auch eine Testung der über alle Versuchsbedingungen gemittelten Symptomsummen differenziert nach Körperregionen ergab keine signifikanten Verschlechterungen in den körperlichen Beschwerden im Vorher-nachher-Vergleich (siehe Tabelle 22).

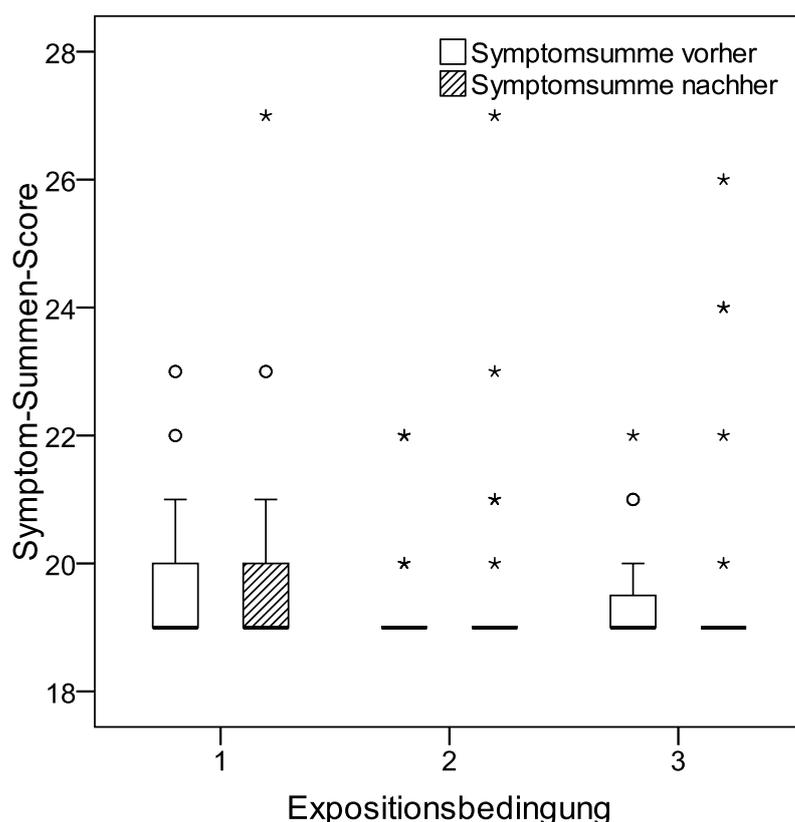


Abbildung 27: Boxplot-Darstellung der Symptom-Summen-Scores vor und nach dem Tragen der Testbekleidung zu den drei Versuchsbedingungen.

Tabelle 22: Ergebnis des Wilcoxon-Tests. Variablen: Symptomsummen vor dem Tragen vs. Symptomsummen nach dem Tragen für unterschiedliche Körperregionen (gemittelt über alle Versuchsbedingungen).

	Gesamter Körper	Unterkörper	Oberkörper
Z	-1,648	-1,809	-0,474
p-Wert	n.s.	n.s.	n.s.

5.2.2 Innere Belastung mit Permethrin

Zur Charakterisierung einer möglichen Aufnahme von Permethrin bei Verwendung permethrinbehandelter Bekleidung (Jacke und Hose) unter unterschiedlichen Expositionsbedingungen sowie zur Beobachtung der sich an die Aufnahme anschließenden Elimination des Fremdstoffes aus dem Körper, wurde bei den Teilnehmern der experimentellen Studie wiederholt ein Biomonitoring durchgeführt. Dazu wurden bei jeder der drei Expositionsbedingungen in sechs Sammelurinproben sowie in sechs Spontanurinproben der Probanden die Konzentrationen der Permethrinmetabolite cis-DCCA, trans-DCCA und 3-PBA ermittelt.

Bei den untersuchten Proben zeigten sich mit Korrelationskoeffizienten zwischen 0,941 und 0,953 sehr enge Korrelationen zwischen den drei untersuchten Metaboliten (Tabelle 23). Es erscheint daher gerechtfertigt, für die Betrachtung der inneren Belastung der Probanden die Summe der drei bestimmten Stoffwechselprodukte heranzuziehen.

Tabelle 23: Nichtparametrische Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho für den Zusammenhang der Konzentrationen der Metabolite cis-DCCA, trans-DCCA und 3-PBA in der Gesamtheit der untersuchten Urinproben (n=1008)

Korrelation	Korrelationskoeffizient r	Signifikanzniveau p
cis-DCCA – trans-DCCA	0,953	< 0,001
cis-DCCA – 3-PBA	0,941	< 0,001
trans-DCCA – 3-PBA	0,946	< 0,001

Die entsprechenden Messwerte sind in Tabelle 24 getrennt nach Expositionsbedingung und Probenahmezeitpunkt zusammengefasst. Der zeitliche Verlauf der Metabolitenausscheidung anhand der errechneten Medianwerte ist zudem in Abbildung 28 dargestellt. Demnach zeigte sich, ausgehend von Messwerten im Bereich der umweltbedingten Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung, mit Beginn des achtstündigen Tragens der permethrinbehandelten Bekleidung ein deutlicher Anstieg der inneren Belastung. Mit Medianwerten von 5,30, 10,63 und 14,38 µg/l fanden sich unter allen drei Expositionsbedingungen die maximalen Metabolitenausscheidungen zum Zeitpunkt 2_1 und damit am Morgen des auf die Exposition folgenden Tages.

Bei einem individuellen Maximalwert von 125,48 µg/l lagen zu diesem Zeitpunkt 49 der betrachteten 80 Proben (61,3%) oberhalb des Referenzwertes für die Allgemeinbevölkerung (5 µg/l). Bezogen auf die drei Expositionsbedingungen wurden in 14 von 28 (50%), 15 von 26 (57,7%) bzw. 20 von 26 (76,9%) der Proben Werte < 5 µg/l ermittelt. In der Folge kommt es dann zum Rückgang der Metabolitenkonzentrationen unterbrochen von einem zweiten Ausscheidungsmaximum ca. 32 bis 48 h nach Expositionsbeginn.

Tabelle 24: Medianwerte und Interquartilbereiche (25. bis 75. Perzentil) für die Ausscheidung von Permethrinmetaboliten im Urin (Summe DCCA und 3-PBA) in Abhängigkeit von Probenahmezeitpunkt und Expositionsbedingung (gepoolte Analyse ohne Berücksichtigung von Hosentyp und Hersteller)

Bezeichnung Probenahme	Zeitpunkt Probenahme [h ab Tragebeginn]	Anzahl Probanden Summe DCCA und 3-PBA im Urin Median (Interquartilbereich) [µg/l]		
		Bedingung 1	Bedingung 2	Bedingung 3
1_1	0	18 0,31 (0,21 - 0,59)	23 0,39 (0,17 - 0,66)	23 0,48 (0,24 - 0,90)
1_2	0-8*	29 0,60 (0,21 - 0,87)	24 1,44 (0,66 - 2,28)	28 1,64 (0,67 - 7,97)
1_3	8-16*	29 1,93 (0,68 - 8,51)	28 5,34 (1,88 - 15,75)	27 11,86 (3,37 - 29,17)
2_1	16-24*	29 5,62 (1,79 - 16,58)	28 10,63 (2,84 - 27,18)	28 15,95 (7,99 - 37,40)
2_2	24-32*	29 4,43 (1,58 - 13,82)	28 4,36 (2,33 - 20,86)	28 9,59 (3,48 - 29,03)
2_3	32-40*	29 3,47 (1,22 - 7,59)	28 8,02 (3,01 - 15,55)	28 8,62 (2,53 - 22,33)
3_1	40-48*	29 5,51 (1,78 - 12,18)	28 5,95 (3,36 - 10,92)	28 9,45 (3,14 - 19,69)
4_1	72	29 2,49 (0,83 - 7,55)	28 3,04 (1,96 - 6,50)	28 5,35 (3,67 - 11,32)
5_1	96	29 1,82 (0,47 - 3,78)	27 1,67 (0,97 - 4,32)	28 2,85 (1,38 - 4,58)
6_1	120	29 0,98 (0,42 - 2,44)	28 0,99 (0,52 - 1,97)	27 1,62 (1,02 - 3,13)
7_1	144	27 0,84 (0,57 - 2,17)	28 0,99 (0,62 - 1,46)	28 1,17 (0,53 - 2,22)
8_1	504	25 0,80 (0,27 - 1,13)	28 0,61 (0,32 - 0,97)	27 0,71 (0,22 - 0,93)

* 8-h-Sammelurin

Eine Unterschreitung der Konzentration von 5 µg/l in 95% der untersuchten Proben und damit das Wiedererreichen der Verhältnisse in der Allgemeinbevölkerung wurde bei allen drei Expositionsbedingungen 144 h nach Expositionsbeginn (Zeitpunkt 7_1) nachgewiesen. Dennoch fanden sich auch zu diesem Zeitpunkt im direkten intraindividuellen Vergleich noch signifikant höhere innere Belastungen als zu Beginn der Expositionen (p-Werte Wilcoxon-Test Zeitpunkt 1_1 vs. 7_1 für die Bedingungen 1-3:

0,002, 0,001 und 0,033). Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich dagegen beim Vergleich der Zeitpunkte 1_1 und 8_1 (p-Werte Wilcoxon-Test je nach Bedingung: 0,156, 0,054 und 0,619).

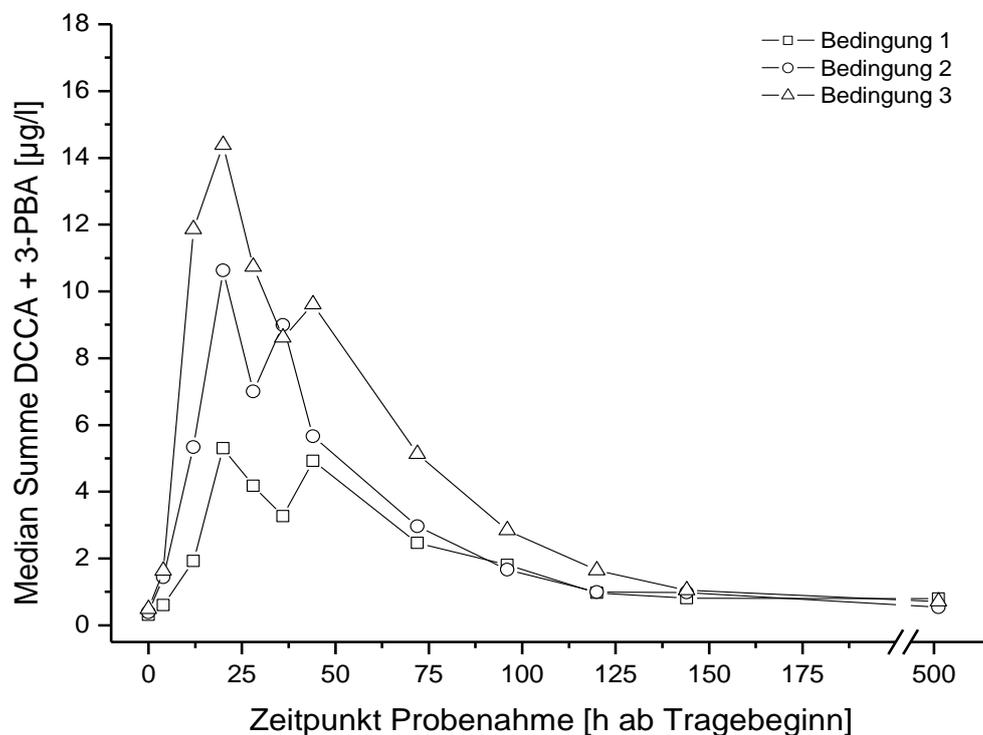


Abbildung 28: Zeitlicher Verlauf der medianen Metabolitenausscheidung in Abhängigkeit von der Expositionsbedingung. (Tragezeitraum der Bekleidung: 0-8h)

Wie u.a. aus Abbildung 28 ersichtlich, zeigte sich ein klarer Einfluss der Expositionsbedingung auf die Höhe gemessenen Metabolitenausscheidung. Eine entsprechende Analyse für den Zeitpunkt der höchsten inneren Belastung (Probenahme 2_1) ergab im intraindividuellen Vergleich eine statistisch signifikante Abhängigkeit der Metabolitenkonzentrationen im Urin von der jeweiligen Expositionsbedingung (siehe Abbildung 29). Demnach nahm der Medianwert für die innere Belastung durch erhöhte Temperatur und Luftfeuchtigkeit sowie zusätzliche körperliche Arbeit gegenüber einer Exposition unter Behaglichkeitsbedingungen ohne körperliche Arbeit etwa um den Faktor 2,6 zu.

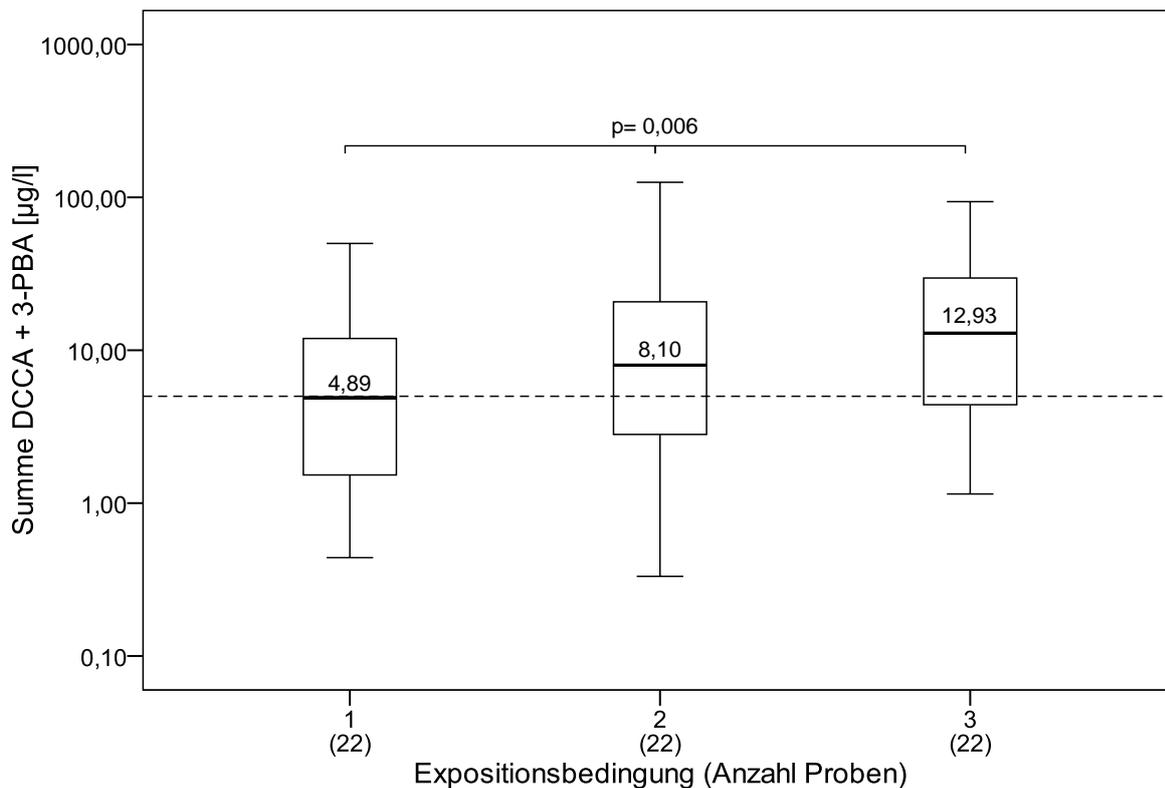


Abbildung 29: Intraindividueller Vergleich der Metabolitenkonzentrationen am Morgen nach dem Expositionstag (Probenahmezeitpunkt 2_1) in Abhängigkeit von der Expositionsbedingung. Nicht-parametrische Testung mittels Friedman-Test, gestrichelte Linie: Summe der Referenzwerte für cis-DCCA, trans-DCCA und 3-PBA (1 µg/l + 2 µg/l + 2 µg/l = 5 µg/l) in der deutschen Allgemeinbevölkerung.

Über den Einfluss der Expositionsbedingung hinaus, war zudem ein Einfluss des Herstellers auf die Höhe der inneren Belastung feststellbar. So ergaben sich bei gepoolter Betrachtung der drei Expositionsbedingungen u.a. zum Zeitpunkt 2_1 sowohl bei Trägern von Schnittschutzhosen und Jacken als bei Trägern von Outdoorhosen und Jacken des Herstellers B signifikant höhere innere Belastungen als bei Trägern der entsprechenden Produkte des Hersteller A (Tabelle 25).

Tabelle 25: Medianwerte und Interquartilbereiche (25. bis 75. Perzentil) für die innere Belastung in Abhängigkeit von der Art der Bekleidung und deren Hersteller (gepoolte Analyse für alle drei Expositionsbedingungen) sowie nicht-parametrischer Vergleich der Ergebnisse für die beiden Hersteller mittels Mann-Whitney-Test

Art der Bekleidung	Anzahl Probanden Summe DCCA und 3-PBA im Urin Median (Interquartilbereich) [µg/l]		Signifikanzniveau p (Mann-Whitney-Test)
	Hersteller A	Hersteller B	
Schnittschutzhose + Jacke	22 2,57 (1,38 - 4,47)	19 20,75 (15,45,17 - 34,97)	< 0,001
Outdoorhose + Jacke	20 5,23 (2,73 - 11,91)	19 27,59 (9,31 - 42,88)	< 0,001

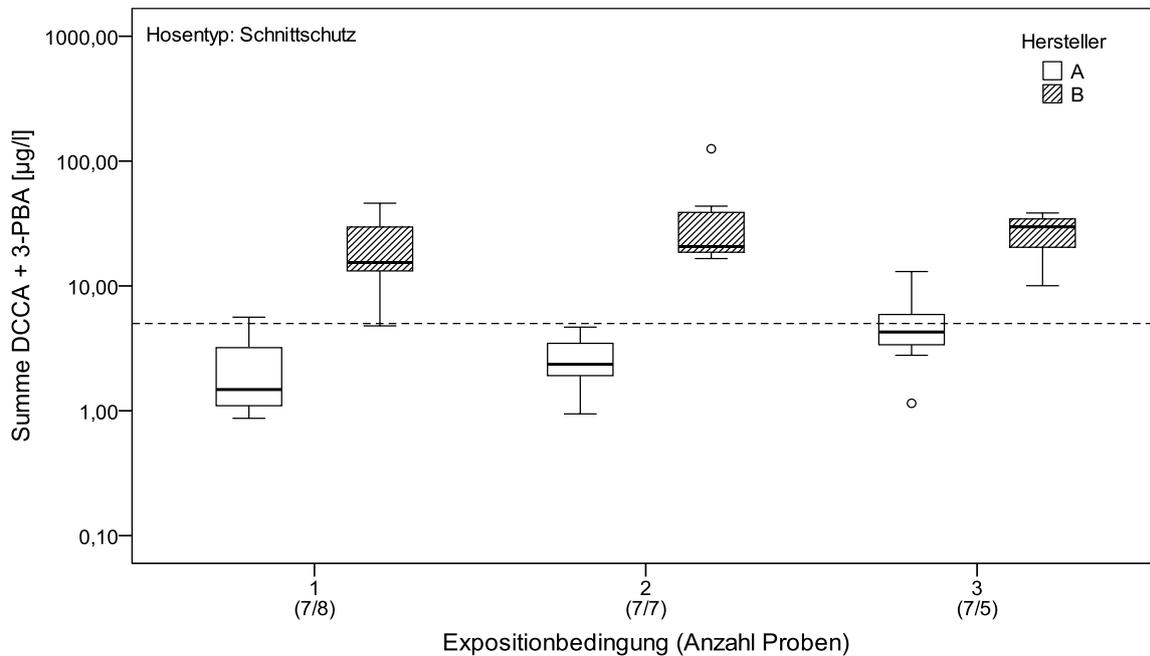


Abbildung 30: Innere Belastung (Summe DCCA und 3-PBA) nach dem Tragen von Schnitsschutzhosen und Jacken verschiedener Hersteller unter unterschiedlichen Expositionsbedingungen. Probenahme am Morgen nach dem Expositionstag (Probenahmezeitpunkt 2_1), gestrichelte Linie: Summe der Referenzwerte für cis-DCCA, trans-DCCA und 3-PBA ($1 \mu\text{g/l} + 2 \mu\text{g/l} + 2 \mu\text{g/l} = 5 \mu\text{g/l}$) in der deutschen Allgemeinbevölkerung.

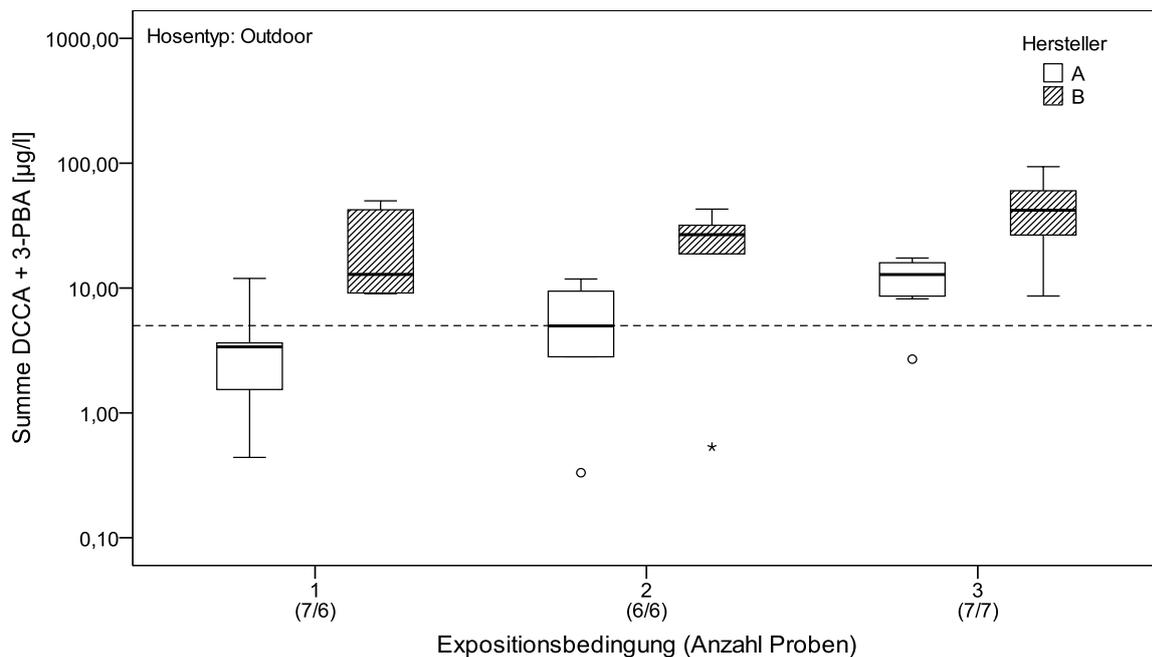


Abbildung 31: Innere Belastung (Summe DCCA und 3-PBA) nach dem Tragen von Schnitsschutzhosen und Jacken verschiedener Hersteller unter unterschiedlichen Expositionsbedingungen. Probenahme am Morgen nach dem Expositionstag (Probenahmezeitpunkt 2_1), gestrichelte Linie: Summe der Referenzwerte für cis-DCCA, trans-DCCA und 3-PBA ($1 \mu\text{g/l} + 2 \mu\text{g/l} + 2 \mu\text{g/l} = 5 \mu\text{g/l}$) in der deutschen Allgemeinbevölkerung.

Wie die Abbildung 30 und Abbildung 31 zeigen, trat der Einfluss des Herstellers konsistent bei allen drei Expositionsbedingungen auf und fiel bei der Verwendung von Outdoorhosen tendenziell etwas geringer aus als bei der Verwendung von Schnitsschutzhosen. Die achtstündige Exposition führte am nächsten Morgen bei Verwen-

dung von Bekleidung des Herstellers A in 13 von 42 Proben (31,0%) zu einer Überschreitung des Referenzwertes. Dagegen wurden nach dem Tragen von Bekleidung des Herstellers B in 36 von 38 Proben (94,7%) Metabolitenausscheidungen über 5 µg/l gemessen. Aus den Abbildungen ist darüber hinaus gut erkennbar, dass der Einfluss der Expositionsbedingung unabhängig von Hersteller und Hosentyp auftrat. Aufgrund der geringen Fallzahlen von 5 bis 8 Personen erfolgte für die einzelnen Expositionsbedingungen keine weitere Testung auf herstellerbedingte Unterschiede.

Die wiederholte Probenahme nach Exposition ermöglicht u.a. eine eingehendere Betrachtung der renalen Elimination des während der Exposition aufgenommenen Permethrins. Wie bereits aus den Abbildung 28 und Abbildung 32 ersichtlich ist, tritt das Maximum der Elimination von Permethrinmetaboliten etwa 8 bis 16 Stunden nach Ende der Exposition auf. Im Anschluss daran kommt es zu einem exponentiellen Abfall der Metabolitenkonzentrationen bis zur Probenahme 136 Stunden nach Ende der Exposition.

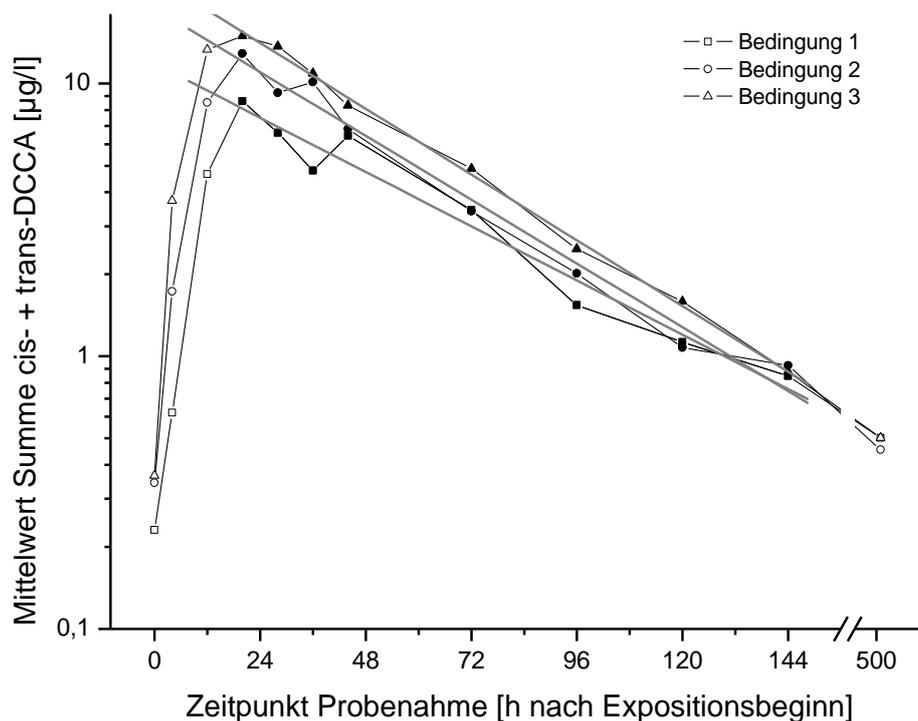


Abbildung 32: Semilogarithmische Auftragung des Verlaufs der Ausscheidung von DCCA (Mittelwerte der Summe cis- + trans-DCCA) in Abhängigkeit von der Expositionsbedingung mit linearer Kurvenanpassung für den Zeitraum von 20 bis 144 h nach Expositionsbeginn. Bei den sechs 8h-Sammelurinen markieren die Symbole den jeweiligen Mittelpunkt des Sammelintervalls.

Mit Hilfe einer semilogarithmischen Auftragung der Daten kann für diesen Zeitraum unter Zugrundelegung eines Einkompartimentmodells eine Abschätzung der Eliminationshalbwertszeiten vorgenommen werden. Aus Gründen der Vergleichbarkeit mit

Literaturdaten wurden zur Berechnung der Eliminationshalbwertszeiten die Mittelwerte für die Summe der Konzentrationen der Metabolite cis-DCCA und trans-DCCA herangezogen. Die entsprechenden Ausscheidungskurven für die drei Expositionsbedingungen sind in Abbildung 32 dargestellt. Im betreffenden Zeitraum kann die Abnahme der Metabolitenkonzentrationen sehr gut durch eine Gerade angenähert werden, aus deren Steigung die Eliminationshalbwertszeit für DCCA berechnet werden kann. Entsprechende Berechnungen ergeben für die drei Expositionsbedingungen Halbwertszeiten von 36,3 (Bedingung 1), 30,9 (Bedingung 2) und 30,9 h (Bedingung 3).

5.2.3 Untersuchungen zur äußeren Belastung

5.2.3.1 Wischproben von Händen und Nacken

Um Rückschlüsse auf die Kontamination der Haut mit Permethrin ziehen zu können, wurden bestimmte Hautpartien der Probanden jeweils vor dem Anlegen der Bekleidung, während (4 Stunden nach Anlegen der Bekleidung) sowie nach Ablegen der Bekleidung (nach insgesamt 8 Stunden) durch Wischproben auf Permethrin-Kontamination untersucht. Es handelte sich hierbei um die Hände inkl. aller Finger und Handgelenke sowie den Nackenbereich. In den folgenden Diagrammen sind die Ergebnisse der Messungen der Hände dargestellt. Vor dem Trageversuch lagen die Kontaminationen bei ca. 0,04 bis ca. 225 ng Permethrin pro cm². Unter allen 3 Versuchsbedingungen kommt es zu einer signifikanten Kontamination der Hände mit Permethrin im Bereich von ca. 1 bis ca. 374 ng Permethrin pro cm² (siehe Tabelle 26 und Abbildung 33). Ebenso konnte unter allen 3 Versuchsbedingungen eine Kontamination des Nackenbereichs mit Permethrin nachgewiesen werden (siehe auch Abbildung 34).

Eine eindeutige Abhängigkeit der Permethrinkontaminationen von der Versuchsbedingung zeigte sich nicht.

Es zeigte sich allerdings, dass insbesondere im Teilkollektiv der Träger von Schnittschutzhosen die Bekleidung des Herstellers B höhere Kontaminationen verursacht als die des Herstellers A (Abbildung 35 und Abbildung 36). Eine Testung auf statistische Signifikanz zeigte aber, dass sich die Messwerte bezüglich der Handkontaminationen zwischen Hersteller A und B nicht signifikant unterscheiden (Mann-Whitney-U-Test; $p > 0,05$).

Es fanden sich zudem keine Hinweise, dass der Kontaminationsgrad vom Hosentyp abhängt (Schnittschutz- oder Outdoorhose; Daten nicht dargestellt).

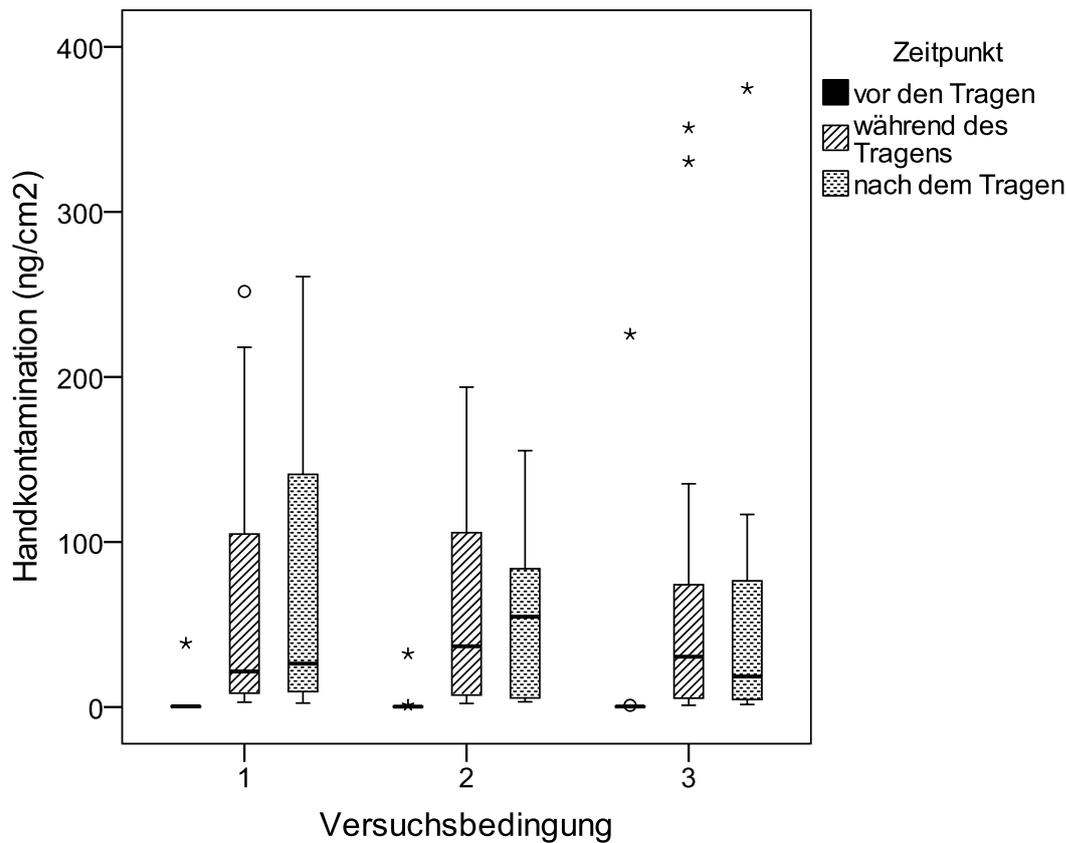


Abbildung 33: Kontamination der Hände [ng/cm² Permethrin] (Gesamtkollektiv) mit Permethrin vor, während (4h) und nach dem Tragen der Bekleidung in Abhängigkeit von der Versuchsbedingung.

Tabelle 26: Messwerte der Kontaminationsmessungen der Hände (vor, während und nach dem Trageversuch), des Nackens, des T-Shirts, der Luftfilter sowie der Oberschenkel-Baumwollbandage (OSB). Angaben in ng/cm².

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Perzentile		
				25	50	75
Hände vorher	0,04	225,87	3,80	0,14	0,24	0,48
Hände während	1,07	350,97	58,90	6,60	32,39	94,04
Hände nach	1,56	374,78	57,06	6,10	26,82	94,15
Nacken nach	0,72	889,13	142,45	7,71	75,96	216,72
T-Shirt Brust	4,99	7018,18	319,61	19,33	64,81	429,08
T-Shirt Rücken	10,39	10011,15	483,44	27,24	90,38	618,72
T-Shirt Arm	6,04	2026,15	219,14	13,66	69,92	322,97
OSB	0,00	2945,27	133,64	7,35	38,81	133,90
Luftfilter	0,03	9,68	1,42	0,07	0,13	1,64

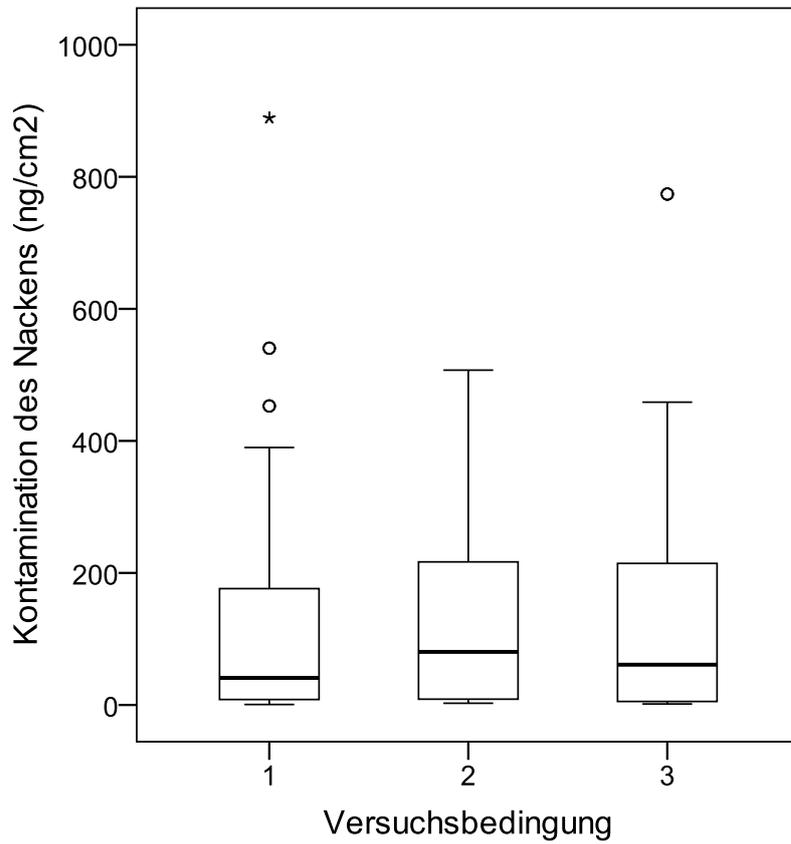


Abbildung 34: Kontamination des Nackens [ng/cm² Permethrin] (Gesamtkollektiv) mit Permethrin nach dem Tragen der Bekleidung in Abhängigkeit von der Versuchsbedingung.

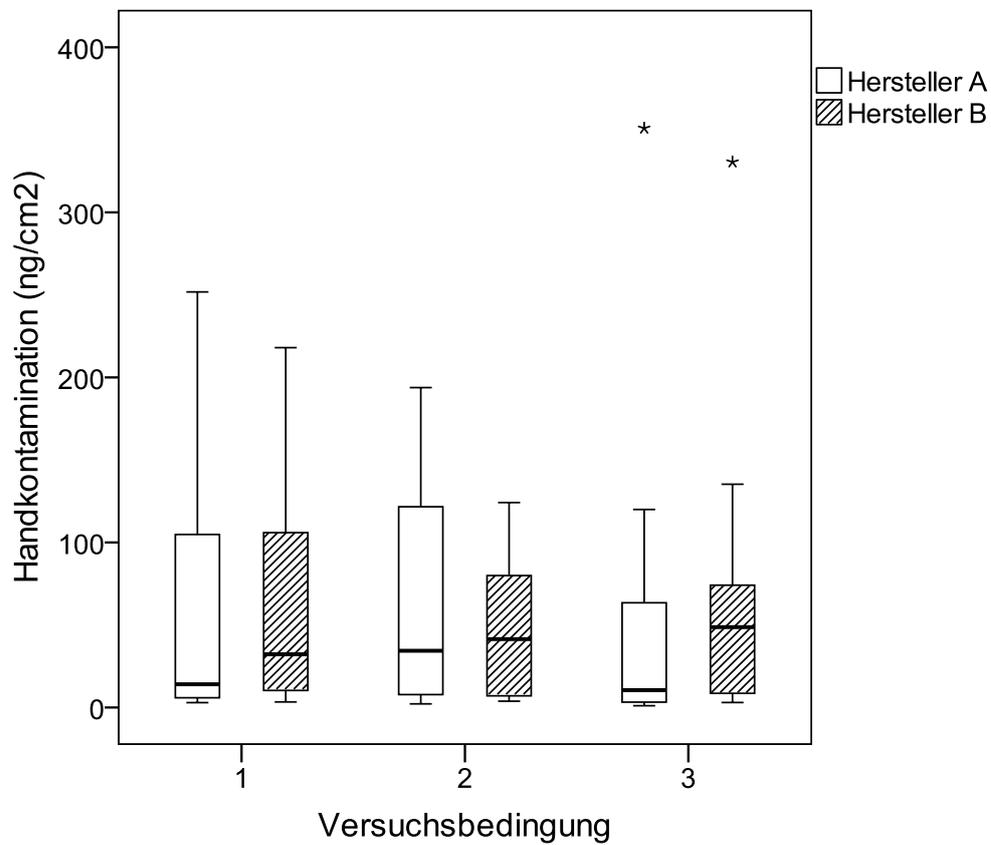


Abbildung 35: Kontamination der Hände [ng/cm² Permethrin] (Gesamtkollektiv) während (4h) des Tragens der Bekleidung differenziert nach den drei Versuchsbedingungen und Herstellern.

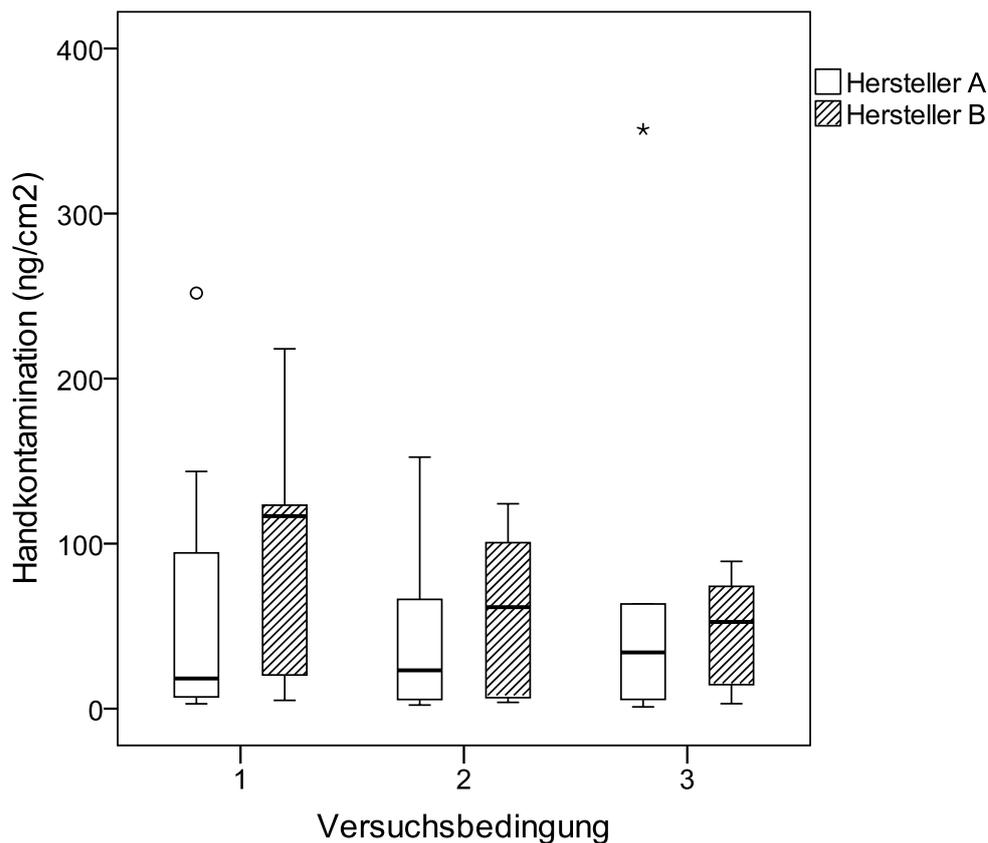


Abbildung 36: Kontamination der Hände [ng/cm^2 Permethrin] (nur Träger von Schnittschutzhosen) während (4h) des Tragens der Bekleidung differenziert nach Versuchsbedingungen und Herstellern.

5.2.3.2 Permethringehalt im Stoff der Unterbekleidung bzw. der Oberschenkelbandage

Um zu untersuchen, ob und in welchem Maße Permethrin vom Stoff der imprägnierten Hosen den Stoff der Unterbekleidung kontaminiert, wurden Stoffstücke definierter Größe und von definierter Lokalisation (siehe Material/Methoden) aus den Baumwoll-T-Shirts der Probanden auf Permethringehalt untersucht. Zusätzlich wurde der Permethringehalt einer Baumwollbandage untersucht, die von den Probanden über die gesamte Tragedauer von 8 Stunden am rechten Oberschenkel getragen wurde. Die Ergebnisse sind in Tabelle 26 sowie in Abbildung 37 und Abbildung 38 dargestellt.

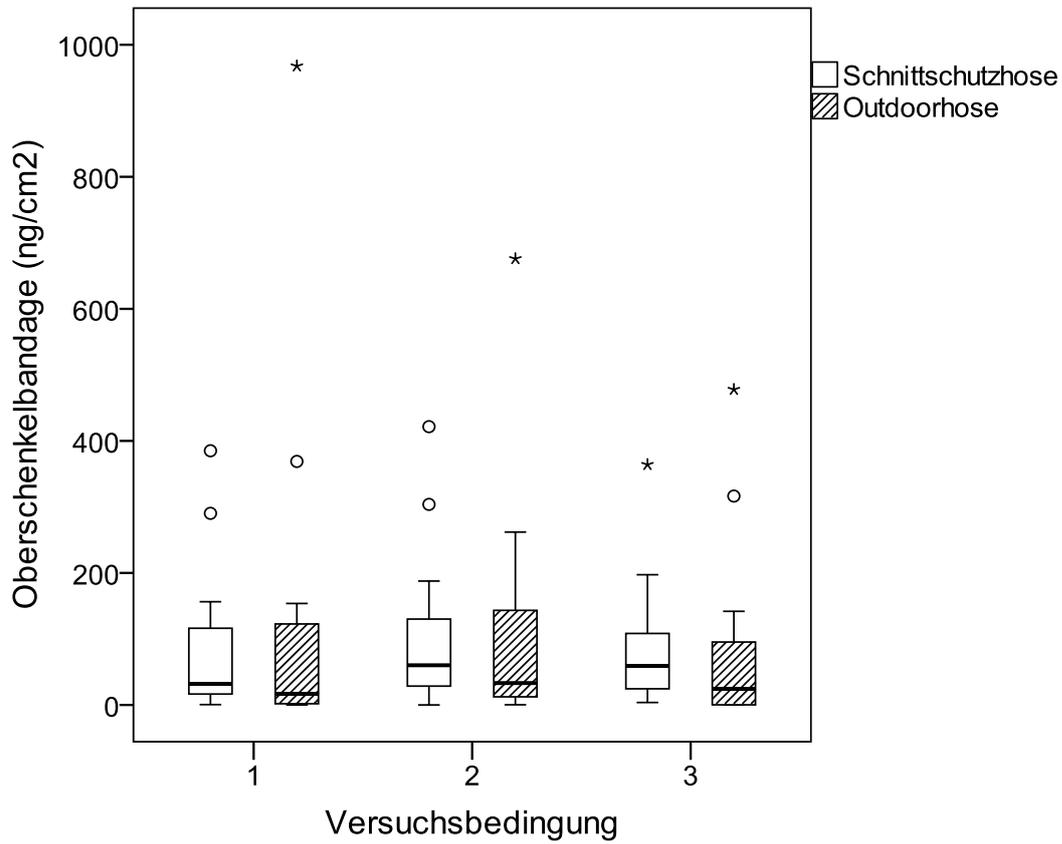


Abbildung 37: Kontamination der Oberschenkel-Bandage [ng/cm²] in Abhängigkeit von Versuchsbedingung und Hersteller.

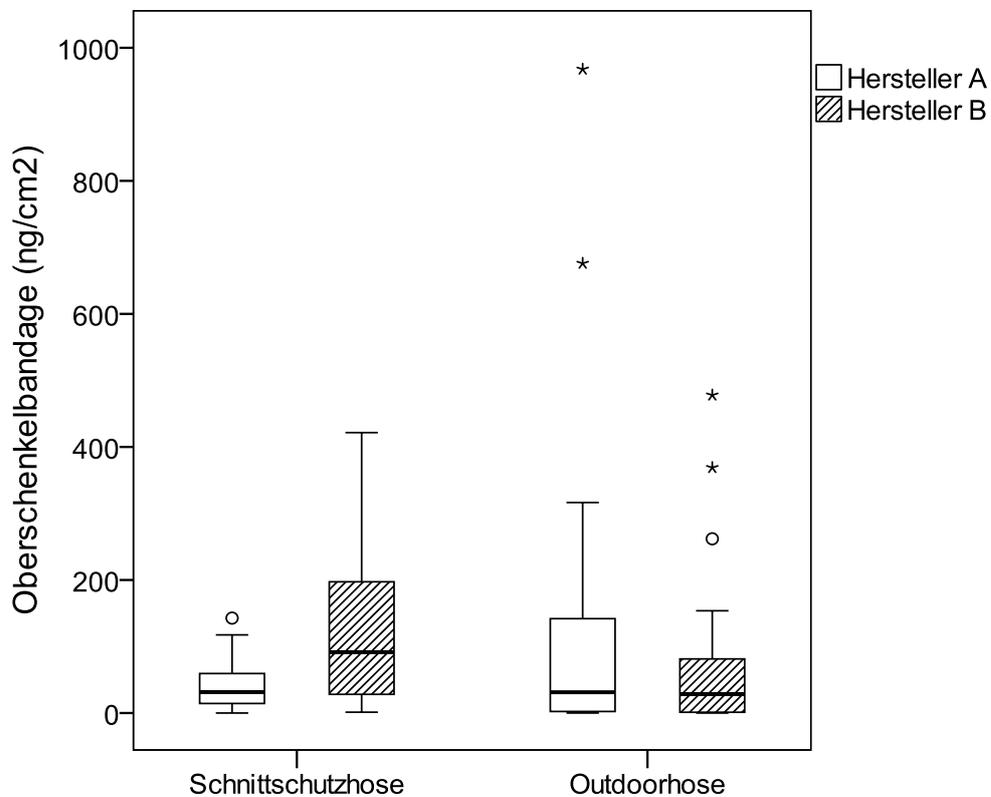


Abbildung 38: Kontamination der Oberschenkel-Bandage [ng/cm²] in Abhängigkeit von Hosentyp und Hersteller (Mittelwerte aus 3 Versuchsbedingungen).

5.2.3.3 Personenbezogene Luftmessungen

Die Auswertung der personenbezogenen Luftmessungen zeigt herstellerabhängige Unterschiede auf. Während sich bei der Verwendung der Produkte des Herstellers A (12 Probanden) Messwerte von 0,073 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Median) und Minimal-, bzw. Maximalwerte von 0,026 bzw. 1,157 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ergaben, erhöhen sich diese Werte bei Kleidung von Hersteller B (7 Probanden) auf 2,08 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Median) und 0,125 (Minimum) bzw. 9,68 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Maximum) deutlich.

5.2.4 Gravimetrische Schweißmengenbestimmung

Im Rahmen der experimentellen Studie sollten u.a. mögliche Auswirkungen von verstärktem Schwitzen auf die innere Belastung der Probanden untersucht werden. Hierbei erfolgte eine semiquantitative Bestimmung der durch die Probanden während der achtstündigen Expositionen abgesonderten Schweißmengen mit Hilfe von hygroskopischen Absorberpads. Als Maß für die Schweißsekretion wurde die mittlere relative Gewichtszunahme der Pads in % berechnet. Die hierbei für die drei Expositionsbedingungen erhaltenen Werte sind in Abbildung 39 vergleichend dargestellt.

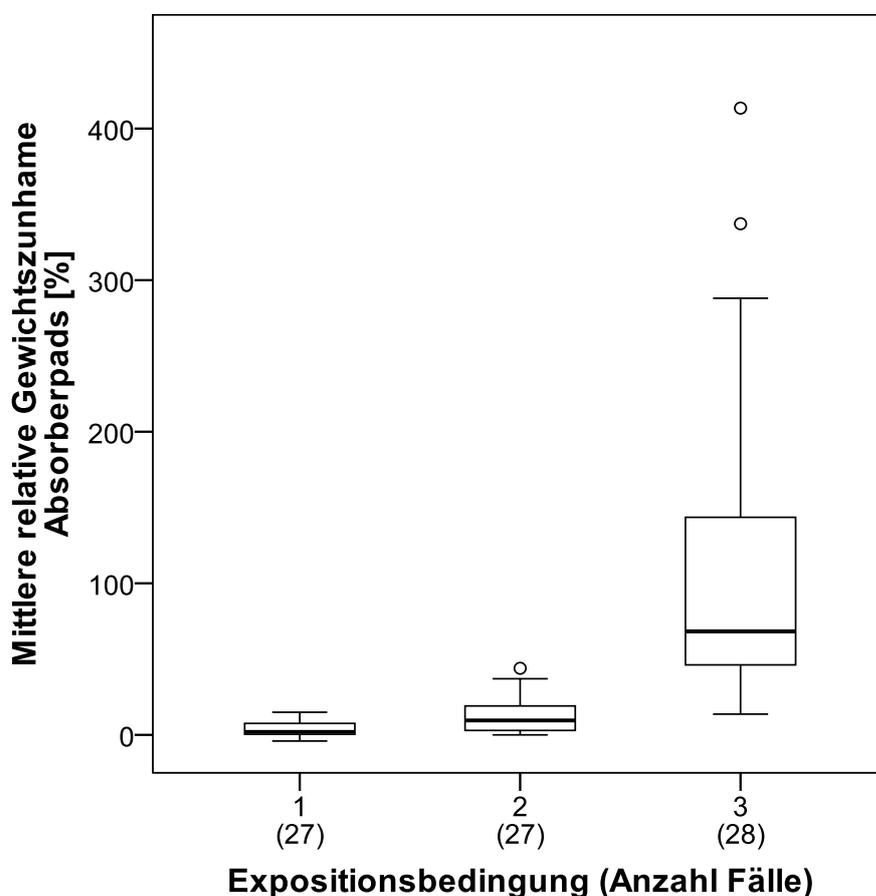


Abbildung 39: Mittlere relative Gewichtszunahme [%] der im Brust- und Rückenbereich der Probanden angebrachten Absorberpads zur Ermittlung der Schweißsekretion.

Bei medianen relativen Gewichtszunahmen von 2, 9 und 68% für die Expositionsbedingungen 1, 2 und 3 wird deutlich, dass die in unter Bedingung 3 zu verrichtende körperliche Arbeit zu einer vermehrten Schweißsekretion der Probanden führte.

6 Auflistung der für das Vorhaben relevanten Ergebnisse, Veröffentlichungen, Schutzrechtsanmeldungen und erteilten Schutzrechte von nicht am Vorhaben beteiligten Forschungsstellen

Nicht zutreffend.

7 Bewertung der Ergebnisse hinsichtlich des Forschungszwecks/-ziels

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der Studie aus wissenschaftlicher Sicht bewertet werden und so weit möglich, eine Einordnung der Ergebnisse nach arbeitsmedizinischen und für den Arbeitsschutz relevanten Gesichtspunkten erfolgen.

7.1 Kollektivzusammensetzung Feldstudie (Modul I)

An der Studie, die in den Jahren 2010 und 2011 durchgeführt wurde, nahmen insgesamt 171 männliche Beschäftigte der deutschen Forstwirtschaft teil. Es zeigte sich, dass mit 66,7% ca. zwei Drittel der Teilnehmer Forstwirte waren und ca. ein Fünftel Revierleiter (ca. 15% andere Angaben, z.B. selbstständig Tätige). Es wurde eine tätigkeitsassoziierte Vergabe des Bekleidungstyps (Schnittschutzhosen oder Outdoorhosen) vorgenommen, d.h. an Personen, die an der Mehrzahl der Wochentage Schnittarbeiten ausführen und entsprechende Schutzkleidung benötigen, wurden Schnittschutzhosen ausgegeben. Die deutliche Mehrzahl der Forstwirte benötigte Schnittschutzhosen, während von den Revierleitern und den mit „sonstigen“ bezeichneten Berufsgruppen eher Outdoorhosen gewünscht wurden. Somit fiel das Teilkollektiv der Träger von Schnittschutzhosen (92 Personen) geringfügig größer aus als das Teilkollektiv der Träger von Outdoorhosen (79 Personen).

Mit einer Altersspanne von insgesamt 18-61 Jahren bei einem Altersmedian von Mitte 40 zeigten sich eine Alters-Normalverteilung sowie eine repräsentative Stichprobe für Personen im erwerbsfähigen Alter. Aufgrund der Teilnahme von Forstbetrieben aus unterschiedlichen Bundesländern, ergab sich auch eine heterogene Verteilung der Probanden nach geographischer Lage innerhalb Deutschlands.

Das Gesamtkollektiv konnte in eine annähernd gleich große Kontroll- und Testgruppe aufgeteilt werden, wobei darauf geachtet wurde, dass innerhalb eines Forststandortes gleich viele Kontroll- und Testpersonen vorhanden waren. Durch diese Maßnahme sollten nicht oder nur schlecht kontrollierbare Einflussgrößen wie Unterschiede in der Witterung, geographische Gegebenheiten, Vegetation und somit auch das Zeckenaufkommen gleich zwischen Kontroll- und Testgruppe verteilt werden. Dies war mit Ausnahme des Bundeslandes Niedersachsen möglich. Hier mussten die Teilnehmer aus logistischen Gründen per Post mit den Studienmaterialien versorgt werden und telefonisch in die Studie eingewiesen werden. Die Teilnehmer erhielten aus Sicherheitsgründen deshalb lediglich nicht-imprägnierte Hosen.

Da zwei am deutschen Markt agierende Hersteller von permethrinimprägnierter Bekleidung in die Studie involviert waren, erfolgte innerhalb der Teilkollektive nochmals eine Unterteilung in Kollektive, die mit Hosen des Herstellers A bzw. Hosen des Herstellers B ausgestattet wurden. Entsprechend dieser Aufteilung werden in den Teilkollektiven auf Herstellerebene mit 16 bis 23 Personen nur relativ kleine Fallzahlen erreicht. Da zum Studienzeitpunkt keine zu den imprägnierten Outdoorhosen baugleichen nicht-imprägnierten Outdoorhosen zur Verfügung standen, trug die Kontrollgruppe der Träger von Outdoorhosen eigene, nicht standardisierte Hosen. Anhand eines im späteren Verlauf der Studie eingeführten zusätzlichen Fragebogens zur Verwendung von eigener Bekleidung mit mechanischem Zeckenschutz (z.B. Gamaschen) konnte allerdings zumindest diese Einflussvariable innerhalb dieses Teilkollektivs ausgeschlossen werden.

7.2 Wirksamkeit der permethrinimprägnierten Bekleidung gegenüber Zeckenbefall

7.2.1 Verteilung der Zecken nach Körperregion

Wie im Kapitel Ergebnisse dargestellt, zeigte sich innerhalb der Kontrollgruppe eine von der Testgruppe geringfügig abweichende Verteilung des Zeckenbefalls nach Körperregionen. Es fanden sich in der Kontrollgruppe anteilig mehr Zecken im Beinbereich als in der Testgruppe. Dieser Befund kann als erster Hinweis auf eine Wirksamkeit der permethrinimprägnierten Bekleidung insbesondere im Beinbereich gedeutet werden.

Die Kopf-Hals-Region scheint in beiden Gruppen eine in Bezug auf Zeckenbefall eher unkritische Körperregion zu sein. Die in Deutschland häufig anzutreffende Zecke *Ixodes ricinus* lebt im hohen Gras, Gebüsch und Unterholz bis zu einer Höhe von ca. 1,5 m über dem Boden und erreicht somit eher die unteren Körperbereiche. Berichten von Studienteilnehmern zu Folge kann es jedoch zu einem erheblichen Zeckenkontakt insbesondere der Hand-Arm-Region beim Bearbeiten von erlegten Tieren oder bei manuellen Arbeiten im Gebüsch kommen.

Die Ergebnisse zeigen zudem, dass auch bei Verwendung der imprägnierten Bekleidung keine vollständige Reduktion der Zeckenzahlen im Beinbereich stattfinden kann. Somit muss weiterhin eine klare Empfehlung zum Absuchen des Körpers auf Zecken im Anschluss an die Arbeit ausgesprochen werden. Es stellt sich aus Sicht der Primärprävention die Frage, ob der Zeckenschutz im Beinbereich durch die zu-

sätzliche Verwendung eines mechanischen Schutzes im Sinne einer Eintrittsbarriere (z.B. Gamaschen o.ä.) weiter verbessert werden kann.

7.2.2 Unterschiede im Zeckenbefall zwischen Kontroll- und Testgruppe

Wie im Kapitel Ergebnisse dargestellt, fanden sich in der Kontrollgruppe im Mittel ca. 3,5- (ganzer Körper) bzw. 3,8- mal (Beinbereich) so viele Zecken wie in der Testgruppe. Der Unterschied ist statistisch signifikant. Auf den ersten Blick scheint somit eine deutliche Schutzwirkung der permethrinimprägnierten Bekleidung gegenüber Zecken vorhanden zu sein.

Ein Vergleich der Mittelwerte bzw. die Ableitung eines Schutzfaktors der Imprägnierung aus den Mittelwerten der Zeckenhäufigkeiten ist aufgrund der nicht-normalverteilten Zeckenzahlen nur begrenzt möglich. Vielmehr müssen anhand nicht-parametrischer Testverfahren wie z.B. dem Mann-Whitney-U-Test Schlüsse über die Wirksamkeit der Bekleidung gezogen werden. Eine differenziertere Auswertung der Zeckenzahlen ergab, dass eine statistisch signifikante Reduktion der Zeckenzahlen durch das Tragen der imprägnierten Bekleidung nur **innerhalb des Teilkollektivs der Träger von Outdoorhosen** gegeben ist. Innerhalb dieses Teilkollektivs kommt es bei Verwendung der permethrinimprägnierten Bekleidung zu einer Reduktion der mittleren Zeckenhäufigkeit um ca. den Faktor 6,5 im Beinbereich und um ca. den Faktor 2,6 im Oberkörperbereich. Ein Vergleich anhand dieser Mittelwerte legt nahe, dass es insbesondere im Beinbereich zu einer Reduktion des Zeckenbefalls durch Verwendung der imprägnierten Hosen kommt. Dass die Zeckenhäufigkeit auch im Oberkörperbereich mit Zugehörigkeit zur Testgruppe abnimmt, lässt vermuten, dass ein Teil der im Oberkörperbereich befindlichen Zecken zunächst eine gewisse Wegstrecke über die Beinbekleidung zurücklegen. Im Falle einer permethrinimprägnierten Hose würde somit ein Teil der Zecken vor dem Erreichen der Oberkörperregion aufgrund des Kontaktes mit dem imprägnierten Oberstoff der Hose vorzeitig abfallen bzw. an der Suche nach einer geeigneten Einstichstelle gehindert.

Über die Wirksamkeit permethrinimprägnierter Schutzbekleidung gibt es in der Literatur sehr heterogene Daten. Eine Studie untersuchte an Militärbeschäftigten in Hessen und Rheinland-Pfalz die Zeckenstichhäufigkeit anhand der als Unfall gemeldeten Zeckenstiche in einem Jahr ohne imprägnierte Bekleidung und im Folgejahr mit imprägnierter Bekleidung (Hose und Jacke). Die Autoren finden eine nahezu 99%ige

Reduktion der Zeckenstichzahlen nach Einsatz der imprägnierten Bekleidung (Keth et al. 2012). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muss unter anderem bedacht werden, dass sowohl imprägnierte Jacken als auch Hosen zum Einsatz kamen und die Studie nicht als Fall-Kontroll-Studie bzw. im Parallelgruppendesign durchgeführt wurde, so dass mit einem Bias durch Unterschiede im Zeckenaufkommen in zwei unterschiedlichen Jahren zu rechnen ist.

Andere Autoren fanden in einem Expositionsversuch eine Reduktion der Zeckenstichwahrscheinlichkeit durch den Einsatz imprägnierter Bekleidung, die in einem Größenbereich der in dieser Studie gefundenen Reduktion der Zeckenhäufigkeit liegt (Miller et al. 2011).

Die Ergebnisse zeigten, dass die Kontrollgruppe der Träger von Outdoorhosen ein **besonders zeckengefährdetes Teilkollektiv** ist. Die Personen dieses Kollektivs hatten bezogen auf den Beinbereich und den gesamten Körper im Studienzeitraum eine signifikant höhere Zeckenhäufigkeit als alle anderen Teilkollektive. Bezogen auf den Oberkörper hatte dieses Teilkollektiv einen signifikant höheren Zeckenbefall als die Testgruppe der Träger von Outdoorhosen und die Testgruppe der Träger von Schnittschutzhosen, nicht jedoch gegenüber der Kontrollgruppe der Träger von Schnittschutzhosen.

Als mögliche Ursache für die Unterschiede in der Zeckenbelastung zwischen den Trägern von nicht-imprägnierten Outdoorhosen und Schnittschutzhosen müssen zum einen Unterschiede in der Zeckengefährdung anhand des Tätigkeitsspektrums und/oder der Vegetation, in der gearbeitet wurde, diskutiert werden. Von Beschäftigten aus dem Forst wurde zudem berichtet, dass sich Untersuchungen zu Folge Benutzer von motorgetriebenen Sägen je nach Nutzungsdauer relativ lange Zeit der Arbeitsschicht in der Abgaswolke der Säge aufhalten müssen.

Gegebenenfalls ist zu diskutieren, ob der Aufenthalt in den Abgasen der Säge das Übergehen von Zecken auf den Wirt ebenfalls beeinflussen kann (z.B. durch behinderte Geruchswahrnehmung der Zecke). Dies hängt möglicherweise auch von der Zusammensetzung des Kraftstoffs ab.

Zudem müssen bauartbedingte Unterschiede der Kleidung wie z.B. eine mechanische Schutzwirkung der Schnittschutzhosen, eine schwerere Ortbarkeit der Körperwärme durch die Zecken bei Trägern von Schnittschutzhosen oder andere mechanische Barrieren wie zum Beispiel hohe Stiefel in Betracht gezogen werden.

Die Wirterkennung der in Deutschland am häufigsten anzutreffenden Zecke (*Ixodes ricinus*) erfolgt über das Hallersche Organ, einem Chemorezeptor sowie über Tasthaare. Die an den Vorderbeinen befindlichen Sensoren reagieren sowohl auf bestimmte Gerüche und Gase, als auch auf durch Bewegung ausgelöste Vibrationen. Thermische Reize können auf diese Weise ebenfalls wahrgenommen werden.

Durch die größere Materialdicke der Schnittschutzhosen im Gegensatz zu den Outdoorhosen könnten diese eine thermische Isolierwirkung besitzen, die das Aufspüren des Wirtes für die Zecken erschwert. Einen weiteren Faktor könnte ein besserer mechanischer Zeckenschutz der Schnittschutzhose gegenüber der Outdoorhose darstellen. Hierbei müssten sowohl die Hose selbst als auch die anderen Textilien (Socken, Schuhwerk) als Eintrittsbarriere in Betracht gezogen werden. Eine detailliertere Auswertung diesbezüglich war anhand des Studiendesigns nicht möglich.

Weitere Einflussgrößen wie die individuelle Zeckens susceptibilität und die mittlere tägliche Zeckengefährdung (erfragt anhand einer Selbsteinschätzung aufgrund der Vegetation, Arbeitsumgebung etc.) erwiesen sich im multivariaten Regressionsmodell allerdings nicht als relevante Einflussvariablen auf die Zeckenhäufigkeit.

Zudem muss erwähnt werden, dass im Teilkollektiv der Träger von Schnittschutzhosen aufgrund der in Test- und Kontrollgruppe baugleichen Hosen kontrollierte Bedingungen vorlagen, wohingegen bei den Trägern von Outdoorhosen die Personen der Kontrollgruppe eigene, nicht standardisierte Hosen getragen haben. Zumindest aber konnte anhand eines später im Verlauf der Studie eingeführten zusätzlichen Fragebogens weitgehend ausgeschlossen werden, dass die verwendete eigene Bekleidung einen mechanischen Zeckenschutz (z.B. Gamaschen) besitzt.

Verzerrungen könnten sich ebenfalls dadurch ergeben haben, dass im Rahmen der Studie die (zusätzliche) Auftragung von Repellents auf die Haut und/oder Bekleidung nicht erfasst wurde. Auf diese Weise könnte ggf. im Falle von Bekleidung mit niedrigem Permethringehalt oder konventioneller Bekleidung dennoch ein protektiver Effekt erreicht werden. Für einen entsprechenden Effekt wäre jedoch ein überdurchschnittlich häufiger Gebrauch von Repellents in der betreffenden Teilgruppe im Vergleich zur zugehörigen Kontrollgruppe erforderlich, was a priori eher nicht anzunehmen ist.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass Träger von Outdoorhosen (mehrheitliche Berufsgruppe: Revierleiter) ein besonders zeckengefährdetes Kollektiv sind und

von der zeckenabweisenden Wirkung der imprägnierten Bekleidung profitieren können.

Träger von Schnittschutzhosen (mehrheitliche Berufsgruppe: Forstwirte) hingegen haben (in dieser Studie) ein eher geringes Risiko gegenüber Zeckenbefall. Ein zusätzlicher Schutz durch Verwendung imprägnierter Bekleidung ist zwar bei einem Vergleich der mittleren Zeckenhäufigkeiten zwischen Test- und Kontrollgruppe sichtbar, aber anhand statistischer Tests nicht signifikant nachweisbar.

Über die Frequenz des Zeckenbefalls in Kontroll- und Testgruppe lassen sich Aussagen anhand der Zeckenhäufigkeit pro Arbeitstag machen. So finden Träger von Outdoorhosen ohne Permethrinimprägnierung im Mittel alle 1,5 Tage im Anschluss an die Arbeitsschicht eine Zecke, Träger von Schnittschutzhosen ohne Imprägnierung im Mittel alle 4,5 Tage. Durch das Tragen von permethrinimprägnierten Hosen ändert sich die Frequenz für Träger von Outdoorhosen auf im Mittel alle 6,4 Tage und für Träger von Schnittschutzhosen auf alle 10 Tage. Bei der Interpretation dieser Zahlen muss bedacht werden, dass lediglich nach der Arbeitsschicht auf der Haut befindliche Zecken (laufend oder festgestochen) in die Zählung aufgenommen werden sollten, nicht jedoch während des Arbeitstages auf der Kleidung befindliche Zecken. Diese Zahlen würden Berichten der Beschäftigten zu Folge in der Regel höher ausfallen.

Literaturangaben zu Folge sind in Deutschland ca. 5-35% der Zecken mit dem Bakterium *Borrelia burgdorferi* infiziert (Robert Koch Institut (RKI) 2007). Bei ca. 10% der von einer infizierten Zecke Gestochenen kommt es zu einer Übertragung des Erregers auf den Menschen (Herold 2012). Legt man diese Zahlen zu Grunde, müsste es im gesamten Studienverlauf in der Kontrollgruppe bei 520 Zecken (rein rechnerisch) zu maximal 3 bis 19 Erregerübertragungen gekommen sein, in der Testgruppe bei 127 Zecken zu maximal 1 bis 4 Übertragungen (nicht jede gefundene Zecke hat auch gestochen). Mit einer manifesten Erkrankung ist in ca. 1% der Fälle nach einem Stich mit einer infizierten Zecke zu rechnen.

7.2.3 Einfluss der Permethrin-Konzentration der Hosen auf die Zeckenhäufigkeit

Wie im Kapitel Ergebnisse dargestellt, ergeben sich aus den Permethrinbestimmungen in neuen, unbenutzten Studienhosen Hinweise darauf, dass hersteller- und hosentypabhängig unterschiedliche Ausgangskonzentrationen an Permethrin in der

Bekleidung enthalten sind. So fanden sich beispielsweise in der getestete Outdoorhose bzw. Schnitthutzhose des Herstellers A ca. 150 bzw. ca. 250 mg/m² Permethrin während die des Herstellers B ca. 800 bzw. ca. 1577 mg/m² Permethrin enthielten. Nach Studienende konnte der Permethringehalt von insgesamt 26 getragenen Hosen untersucht werden. Es zeigte sich eine Reduktion des Permethringehalts im Mittel auf ca. 12 mg/m² (Schnitthutzhose Hersteller A) bis ca. 73 mg/m² (Outdoorhose Hersteller B). Dieser deutliche Verlust an Wirkstoff in den Hosen könnte zum einen durch Waschverluste bedingt sein, zum anderen zeigten insbesondere die Schnitthutzhosen auch erhebliche mechanische Abnutzungserscheinungen sowie Verunreinigungen mit Schmieröl und Harzen. Nach Rücksprache mit einem Hersteller kann insbesondere das falsche Waschen (ungeeignetes Waschmittel, heißes Trocknen, chemische Reinigung) zu einem erheblichen Verlust an Permethrin im Stoff der Hose führen.

Wie im Kapitel Ergebnisse ebenfalls dargestellt, konnten hingegen keine Unterschiede in der Wirksamkeit zu den verschiedenen Studienzeitpunkten festgestellt werden. Der Wirksamkeitsnachweis der imprägnierten Bekleidung im Teilkollektiv der Träger von Outdoorhosen konnte zu allen Studienzeitpunkten, also sowohl zu Beginn als auch am Ende der Datenerhebungsphase erbracht werden (siehe Abbildung 17). Da sich die Permethrinkingonzentrationen der Hosen in diesem Kollektiv je nach Hersteller am Ende der Studie im Mittel zwischen 62-73 mg/m² bewegten, kann davon ausgegangen werden, dass diese Konzentrationen noch als wirksam in Bezug auf eine protektive Wirkung gegenüber Zecken unter den in der Studie vorliegenden Einsatzbedingungen anzusehen sind. Es gibt Hinweise in der Literatur über erforderliche Mindestkonzentrationen an Permethrin in imprägnierten Textilien. Faulde et al. publizierten Ergebnisse einer Studie, in der unter anderem die Zeit vom Kontakt der Zecken mit dem permethrinimprägnierten Stoff bis zu deren Permethrin-induzierter Bewegungsunfähigkeit („knockdown-time“) gemessen wurde (Faulde et al. 2006). Es zeigte sich, dass unabhängig von der Permethrinkingonzentration die Zecke bemüht ist, einen Kontakt mit dem imprägnierten Stoff zu vermeiden. Die „knockdown-Zeiten“ für *Ixodes ricinus* betragen zwischen ca. 20 Minuten bei geringen Permethrinkingonzentrationen (<100 mg/m²) bis wenige Minuten bei höheren Konzentrationen (>800 mg/m²). Im Gegensatz zu anderen Vektoren (beispielsweise der Fliege *Aedes aegypti*) scheinen Schildzecken aber empfindlich gegenüber bereits geringen Permethrinkingonzentrationen zu sein. Ähnliche Ergebnisse werden auch aus einer Arbeit mit einer in Amerika heimischen Zeckenart berichtet, für die eine Wirksamkeit bereits ab einer Konzentration von ca. 60 mg/m² angenommen wird (Schreck et al. 1982). Die Litera-

turdaten unterstützen somit die in dieser Studie gefundenen Ergebnisse, wonach auch bei relativ geringen Permethrinkingonzentration im Bekleidungsstoff noch eine Wirksamkeit gegenüber Zecken möglich ist. Die Anzahl der Wäschen der in der vorliegenden Studie untersuchten getragenen Hosen belief sich auf im Mittel auf 8 (Bereich: 2-16). Es kann anhand der vorliegenden Daten nicht eindeutig bestimmt werden, bis zu welcher Anzahl an Wäschen noch eine Schutzwirkung wahrscheinlich ist. Hierzu wäre es wünschenswert, weitere Daten aus Untersuchungen zum Beispiel seitens der Bekleidungshersteller zu erhalten. Die Waschverluste sollten hierbei unter realen Einsatzbedingungen (Wasch- und Trockenvorgänge) getestet werden. Entsprechende Waschempfehlungen sollten mit der Hose ausgeliefert werden.

7.3 Bewertung der Ergebnisse zu den Beanspruchungsreaktionen

Beanspruchungsreaktionen Modul I

In der Feldstudie kamen Schnittschutzhosen und Outdoorhosen zweier unterschiedlicher Hersteller zum Einsatz. Die Schnittschutzhosen lagen als baugleiche imprägnierte (Testgruppe) und nicht-imprägnierte (Kontrollgruppe) Hosen vor, während bei den Outdoorhosen lediglich eine imprägnierte Version erhältlich war und die Kontrollgruppe dieses Teilkollektivs eigene Bekleidung verwenden musste.

Die Outdoorhosen der Hersteller unterschieden sich nur wenig in Bezug auf die Bauform bzw. den Schnitt, während die Schnittschutzhosen des Herstellers A als Bundhosen und die des Herstellers B als Latzhosen angeboten wurden. Eine statistische Testung auf Unterschiede in den Beanspruchungsreaktionen (Symptomsummen im Unterkörperbereich) als möglicher Hinweis auf Unterschiede im Tragekomfort ergab unabhängig vom Hosentyp keine signifikanten Unterschiede zwischen den Herstellern. So konnte der von einigen Teilnehmern als unangenehm empfundene Tragekomfort der Latzhose zumindest auf Gruppenbasis und auf Ebene der Auswertung der Symptom-Fragebögen nicht objektiviert werden. Dennoch scheint aufgrund einiger persönlicher Rückmeldungen von Teilnehmern die Bauform für eine Arbeit in den Sommermonaten eher ungeeignet zu sein.

Wie im Kapitel Ergebnisse dargestellt, zeigte ein Vergleich der Gruppen (Kontroll- und Testgruppe) keine signifikanten Unterschiede in den Beanspruchungsreaktionen zu allen Studienzeitpunkten. Es zeigte sich allerdings ein signifikanter Anstieg des Symptom-Summenscores von Untersuchungszeitpunkt „0“ zu Untersuchungszeitpunkt „II“ hin. Da dieser Anstieg allerdings auch in der Kontrollgruppe gefunden wur-

de, ist er permethrinunabhängig und am ehesten auf die Umgebungsbedingungen (höhere Umgebungstemperaturen durch die Sommermonate) zurückzuführen.

Das in der Testgruppe am häufigsten angegebene Symptom „Gesäßjucken“ wurde genauer untersucht, zumal vermutet wurde, dass sich permethrinbedingte Beanspruchungsreaktionen am ehesten im Beinbereich (wegen alleiniger Verwendung von imprägnierten Hosen) zeigen sollten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied diesbezüglich zwischen Kontroll- und Testgruppe.

Das sowohl in Kontroll- als auch in Testgruppe häufig angegebene Symptom „Kopfschmerzen“ liegt auf einem Niveau, das auch in der Allgemeinbevölkerung gefunden wird (Ritzert B 2005) und stellt unserem Erachten nach somit ebenfalls keinen Indikator für permethrinbedingte Beanspruchungsreaktionen dar.

Ein Teilnehmer der Feldstudie berichtete telefonisch von übermäßigem Juckreiz und Rötung im Beinbereich. Wir stellten den Verdacht auf eine Permethrin-Allergie und empfahlen einen vorzeitigen Abbruch des Trageversuchs. Aus arbeitsmedizinischer Sicht ist es sinnvoll, die Träger von permethrinimprägnierten Hosen über die Möglichkeit einer Allergie zu informieren und im Falle eines Auftretens auf die erforderlichen Maßnahmen hinzuweisen.

Beanspruchungsreaktionen Modul II

In der experimentellen Studie wurden Fragebögen zu körperlichen Beschwerden (identische Fragebögen zu Modul I) jeweils vor und nach dem 8-stündigen Tragen der Bekleidung vom Probanden ausgefüllt. Somit sind ein Vorher-nachher-Vergleich sowie ein Vergleich der unterschiedlichen Versuchsbedingungen in Bezug auf körperliche Beschwerden möglich. Die Auswertung ergab, dass es unabhängig von der Versuchsbedingung keine statistisch signifikanten Unterschiede in den körperlichen Beschwerden im Vorher-nachher-Vergleich gab. Im Gegensatz zur Feldstudie (Modul I) wurden in Modul II zusätzlich permethrinimprägnierte Jacken verwendet. Es gibt somit keine Hinweise, dass unter den Versuchsbedingungen die Verwendung von permethrinimprägnierten Hosen und Jacken zu Beanspruchungsreaktionen führen sollte.

Einschränkend muss beachtet werden, dass es sich bei den Probanden um junge, gesunde Männer ohne Hauterkrankungen handelte.

Abschließend lässt sich feststellen, dass es sowohl in der Feldstudie als auch in der experimentellen Studie unter den jeweiligen Versuchsbedingungen keine Hinweise auf permethrinbedingte Beanspruchungsreaktionen bei den Trägern gibt.

Es ist dennoch nicht auszuschließen, dass es in Einzelfällen, z.B. bei besonders hautempfindlichen Personen, zu Beanspruchungsreaktionen der Haut kommen kann.

7.4 Bewertung der Ergebnisse zur äußeren Permethrin-Belastung (Modul II)

Im Rahmen der Experimentellen Studie wurde die äußere Belastung der Probanden mit Permethrin erfasst. Hierzu gehörten Wischproben von Händen und Nacken, personenbezogene Luftmessungen sowie Messungen der Kontamination der Unterbekleidung (in Form von T-Shirt-Stoffproben und Stoffproben einer Oberschenkel-Baumwollbandage).

Es zeigte sich, dass es zu einer **Kontamination der Hände** und des Nackens mit Permethrin kommt. Eine Abhängigkeit von der Expositionsbedingung konnte nicht festgestellt werden. Hier scheinen andere Einflussfaktoren wie die Häufigkeit des Händewaschens und/oder Tragegewohnheiten (Hände häufig am Hosenstoff etc.) eine wesentlichere Rolle zu spielen. Auch konnte anhand statistischer Tests nicht nachgewiesen werden, dass der Kontaminationsgrad der Hände mit Permethrin in signifikanter Weise herstellerabhängig ist. Dennoch ließ sich ein Trend zu höheren Werten erkennen bei Personen, die Hosen des Herstellers B getragen haben.

Dies könnte sich mit den höheren Permethrinkonzentrationen im Ausgangsstoff der Hose erklären lassen.

Die Kontamination der Hände legt nahe, dass auch ein Hand-Mund-Kontakt als Aufnahmeweg für Permethrin in den Körper in Frage kommt. Da bereits vor dem eigentlichen Trageversuch Permethrinkingontaminationen bis 225 ng pro cm² an den Händen gefunden wurden, scheint bereits ein kurzes, nach Studienprotokoll eigentlich zu vermeidendes, probeweises Anfassen der Bekleidung ausreichend für eine messbare Kontamination zu sein.

Beim Tragen entsprechend imprägnierter Bekleidung sollten aus arbeitsmedizinischer Sicht demnach gewisse arbeitshygienische Regeln eingehalten werden. Beispielsweise empfiehlt sich ein Händewaschen vor dem Verzehr von Speisen aus der Hand oder vor dem Nikotinkonsum.

Bei **personenbezogenen Luftmessungen** zeigten sich insgesamt nur geringe Mengen an permethrinhaltigen Partikeln in der Atemluft. Mit Werten von 0,026 bis 1,157 μg Permethrin / m^3 Luft ergaben sich dabei für die Produkte von Hersteller A niedrigere Belastungen als für die Produkte von Hersteller B mit Messwerten von 0,125 bis 9,684 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Diese Ergebnisse spiegeln letztendlich ebenfalls die erhöhte Menge an Permethrin in der Kleidung von Hersteller B wider.

Zur Einschätzung der möglichen Auswirkungen der gefundenen aerogenen Permethrinkonzentrationen auf die innere Belastung der Probanden kann eine Studie von Leng et al. herangezogen werden (Leng et al. 1997). Hierbei wurden fünf Freiwillige für eine Stunde gegenüber einer Konzentration von 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ des Pyrethroids Cyfluthrin exponiert. In Urinproben, die 2 h nach Ende der Exposition gesammelt wurden, lagen die Konzentrationen der Cyfluthrinmetabolite cis-DCCA, trans-DCCA und F-PBA unterhalb der jeweiligen Nachweisgrenze von 0,5 $\mu\text{g}/\text{l}$. Bei zwar längerer Expositionsdauer (8h) aber deutlich niedrigeren Permethrinkonzentrationen in der Luft (Median je nach Hersteller 0,07 bzw. 2,08 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) finden sich dagegen in den Urinproben der Probanden unserer Studie im sich an die Exposition anschließenden Sammelintervall mediane Metabolitenkonzentrationen von über 5 $\mu\text{g}/\text{l}$ (Bedingung 2 und 3, nur hierfür liegen Luftmesswerte vor). Die für die gemessenen Luftbelastungen deutlich zu hohen inneren Belastungen unserer Probanden sprechen gegen eine maßgebliche Beteiligung der Inhalation bei der Aufnahme von Permethrin aus der Bekleidung. Stattdessen dürfte von einer überwiegend dermalen Aufnahme des Wirkstoffes auszugehen sein. Hierfür sprechen auch die in unserer Studie gefundenen Eliminationshalbwertszeiten. Diese liegen mit etwa 30 h deutlich höher als nach einer rein inhalativen Exposition, für die bei einer Luftkonzentration von 160 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Cyfluthrin Halbwertszeiten um etwa 6 h ermittelt wurden (Leng et al. 1997).

Messungen der Permethrinkonzentrationen im **Stoff der Oberschenkel-Bandage** zeigten Kontaminationen im Bereich von 0 bis ca. 2945 ng Permethrin pro cm^2 . Es zeigt sich eine Tendenz zu höheren Messwerten bei den Schnittschutzhosen des Herstellers B, nicht jedoch bei den Outdoorhosen.

Die **T-Shirts** weisen mit ca. 5 bis 10.000 ng Permethrin pro cm^2 einen relativ großen Wertebereich auf, wobei die höchsten Messwerte im Bereich des Rückens gefunden wurden. Da ein Großteil der Teilnehmer einen hohen Anteil der Tragedauer im Sitzen (Stuhl mit Rückenlehne) verbracht haben, könnte es durch den Anpressdruck der Jacke an das T-Shirt im Rückenbereich zu diesen relativ hohen Kontaminationen gekommen sein. Insgesamt bewegen sich die Kontaminationen der Haut und der

Unterbekleidung **maximal** im Mikrogramm-Bereich ($10.000 \text{ ng/cm}^2 = 10 \text{ } \mu\text{g/cm}^2$) und damit bei ca. einem Hunderttausendstel der PermethrinKonzentrationen des Oberstoffs der imprägnierten Hosen und Jacken (bezogen auf den Permethringehalt von $800\text{-}1577 \text{ mg/cm}^2$ bei Hersteller B). Es konnte somit klar gezeigt werden, dass es bei der Verwendung von permethrinbehandelter Bekleidung zu Hautkontaminationen bzw. zur Kontamination der Unterbekleidung kommt. Entsprechende Kontaminationen konnten dabei auch nachgewiesen werden, wenn kein direkter Hautkontakt mit dem permethrinhaltigen Oberstoff der Bekleidung bestand (z.B. im Falle der unter Schnittschutzhosen getragenen Oberschenkelbandage). Es scheint daher eine Verteilung des ursprünglich im Oberstoff enthaltenen Permethrins in die darunterliegenden Stoffschichten stattzufinden, die z.B. durch das Waschen der Bekleidung ausgelöst oder begünstigt werden könnte.

7.5 Bewertung der Ergebnisse zur inneren Belastung

Innere Belastung Feldstudie (Modul I)

Im Rahmen eines wiederholten Biomonitorings wurden im Verlauf der Feldstudie vor Beginn der Nutzung der Bekleidung (Test- und Kontrollgruppe), nach einer Nutzungswoche (nur Testgruppe), nach vier Nutzungswochen (Test- und Kontrollgruppe) sowie nach acht (nur Testgruppe) bzw. 16 Nutzungswochen (Test- und Kontrollgruppe) Urinproben der Studienteilnehmer auf Metabolite des Permethrins untersucht. Bei ausgewählten Teilnehmern der Testgruppe fand weiterhin eine Untersuchung von Urinproben statt, die ca. 3 Monate nach Ende der Nutzungsperiode gewonnen wurden.

Wie im Ergebnisteil dargestellt, ging die Nutzung der permethrinbehandelten Bekleidung mit einer, gegenüber der Kontrollgruppe deutlich erhöhten inneren Belastung einher (siehe z.B. Abbildung 19). Während die innere Belastung in der Kontrollgruppe im Studienverlauf konstant blieb, kam es in der Testgruppe unabhängig von der Art der Hose oder deren Hersteller zu einem Anstieg und Wiederabfall der Metabolitenkonzentrationen. Das Maximum der inneren Belastung wurde dabei am Ende der ersten Studienwoche ermittelt.

Die inneren Belastungen in Test- und Kontrollgruppe unterschieden sich bereits vor dem eigentlichen Nutzungsbeginn der Bekleidung leicht aber statistisch signifikant. Diese Unterschiede könnten z.B. auf ein Ausprobieren der Studienbekleidung durch die Probanden zurückzuführen sein. Wie die Ergebnisse der Kontaminationsuntersuchungen (Modul II) zeigen, ist bereits bei kurzfristigem Kontakt mit der Bekleidung mit Kontaminationen der Haut zu rechnen, die in der Testgruppe zu einer erhöhten Aufnahme von Permethrin geführt haben könnten.

Die Veränderungen der inneren Belastung in der Testgruppe im weiteren Studienverlauf stehen im Einklang mit den Ergebnissen, die bei der Untersuchung von neuen und gebrauchten Studienhosen erhalten wurden. Demnach scheint es bei der Nutzung der Bekleidung zu Wirkstoffverlusten zu kommen, die, wie in der Literatur belegt ist, u.a. auf das Waschen zurückzuführen sind (Faulde et al. 2003). Die im Studienverlauf abnehmenden inneren Belastungen dürften ihre Ursache daher im Wesentlichen in einer abnehmenden Wirkstoffkonzentration in der Bekleidung haben.

Bei der detaillierteren Analyse der inneren Belastungen traten zudem auffällige Unterschiede zwischen den Produkten der beiden Bekleidungshersteller zu Tage. So fanden sich bei der Nutzung von Hosen des Herstellers B in der Regel signifikant

höhere Belastungen als bei der Verwendung der entsprechenden Produkte des Herstellers A. Die herstellerbedingten Unterschiede fielen dabei für die Nutzer von Outdoorhosen etwas geringer aus als bei Verwendung von Schnitenschutzhosen. Für diese Beobachtungen ursächlich könnten unterschiedliche Ausgangskonzentrationen an Permethrin in fabrikneuer Bekleidung sein. Entsprechende Hinweise auf herstellerbedingt voneinander abweichende Permethringehalte lieferten die exemplarischen Untersuchungen bisher nicht gebrauchter Hosen, bei denen in Hosen des Hersteller A deutlich weniger Permethrin gefunden wurde als in den Hosen des Herstellers B. Bemerkenswert ist hierbei, dass beide Hersteller für ihre Produkte einen Ausgangspermethringehalt von ca. 1250 mg/m² angaben. Neben dem absoluten Permethringehalt dürfte auch eine die Freisetzbarkeit des Wirkstoffes aus dem Bekleidungsstoff einen Einfluss auf die innere Belastung der Träger haben. Die Stärke der Bindung des Permethrins an das Textilgewebe und damit letztendlich dessen Freisetzbarkeit hängt wiederum von der Art des Stoffes und dem gewählten Verfahren zur Einbringung des Permethrins in den Stoff ab. Nach Herstellerangaben werden für die beiden von Hersteller B eingesetzten Hosenvarianten (Schnitenschutz- bzw. Outdoorhose) die gleichen Oberstoffe und Imprägnierverfahren verwendet, was den im Großen und Ganzen ähnlichen inneren Belastungen bei Verwendung der beiden Hosentypen in Einklang stehen würde. Über die Art der Permethrinbehandlung liegen im Fall von Hersteller A keine Informationen vor. Schnitenschutz- und Outdoorhose dieses Herstellers unterscheiden sich deutlich bezüglich der Stoffbeschaffenheit, was u.U., ein Grund für die höheren Belastungen bei Verwendung der Outdoorhose dieses Herstellers sein könnte.

Ein Vergleich der vorgefundenen Metabolitenausscheidungen mit Daten zur inneren Belastung von Soldaten, die in einem Feldversuch über einen Zeitraum von vier Wochen permethrinbehandelte Uniformen (Feldjacke und Hose) trugen, ergibt für die untersuchten Forstbediensteten etwas niedrigere Belastungen. Der für die Herstellung der Uniformen verwendete Stoff wurde dabei nach dem gleichen Verfahren mit Permethrin behandelt wie der durch den Bekleidungshersteller B verwendete Oberstoff. Nach einer Nutzungsdauer von vier Wochen fanden sich bei Verwendung von Hosen des Herstellers B mediane Metabolitenkonzentrationen von 14,57 (Schnitenschutzhose) bzw. 15,60 µg/l, während im Kollektiv der Soldaten zum selben Probenahmezeitpunkt ein Medianwert von 22,01 µg/l ermittelt wurde (Rossbach et al. 2009). Die etwas höheren Belastungen der Soldaten erscheinen dabei vor dem Hintergrund der zusätzlichen Verwendung einer permethrinbehandelten Jacke sowie

einer anderen Beschaffenheit der Uniformen (Bekleidung einlagig ohne Futterstoff) plausibel.

Für eine direkte Bewertung der im Biomonitoring ermittelten inneren Belastungen stehen derzeit lediglich Referenzwerte für die umweltbedingte Hintergrundbelastung der deutschen Allgemeinbevölkerung zur Verfügung (Umweltbundesamt 2005). Demnach liegen die 95. Perzentile für die Ausscheidung der untersuchten Permethrinmetabolite in der Allgemeinbevölkerung bei 1 (cis-DCCA) bzw. 2 µg/l (trans-DCCA und 3-PBA). Für die Bewertung der im Ergebnisteil als Summe von DCCA und 3-PBA angegebenen Metabolitenausscheidungen kann daher ein „Referenzwert“ von 5 µg/l herangezogen werden. Abhängig vom Untersuchungszeitpunkt und von der Art der Hose traten insbesondere bei Nutzung der Bekleidung von Hersteller B gehäuft Überschreitungen dieses Wertes auf. So wurden beispielweise am Ende der ersten Studienwoche bei Verwendung von Schnittschutzhosen dieses Herstellers ausschließlich Metabolitenkonzentrationen über 5 µg/l gemessen.

Da der Referenzwert die umweltbedingte Hintergrundbelastung beschreibt, kann aus einer bloßen Überschreitung nicht auf eine mögliche gesundheitliche Beeinträchtigung der betreffenden Person geschlossen werden. Entsprechende gesundheitsbasiert abgeleitete Grenzwerte wie z.B. ein Biologischer Grenzwert (BGW) oder ein Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert (BAT), die dieses ermöglichen würden, stehen derzeit leider nicht zur Verfügung. Grund hierfür ist u.a. eine fehlende Korrelation zwischen Parametern der inneren Belastung und entsprechenden Beanspruchungsindikatoren wie dem Auftreten einer lokalen sensorischen Reizwirkung (Leng).

Eine Möglichkeit zur Einschätzung der ermittelten Belastungen bietet der Vergleich mit dem 1999 von der WHO publizierten Grenzwert für die tägliche Aufnahme von Permethrin (ADI, Acceptable daily intake) in Höhe von 50 µg/kg KG (World Health Organisation (WHO)/Food and Agriculture Organization (FAO)/ 1999). Hierzu ist es erforderlich, die Daten zur Metabolitenausscheidung in entsprechende Aufnahmemengen umzurechnen, was mit Hilfe von weiteren Daten aus Fragebögen erfolgte. Zusätzlich erfolgte eine Umrechnung des ADI in eine systemisch verfügbare Dosis (1875 µg), wobei ein Standardkörpergewicht von 75 kg und eine gastrointestinale Resorption von 50% angenommen wurden (Appel et al. 2008). Den höheren Metabolitenausscheidungen entsprechend, errechnete sich für die Testgruppe über den gesamten Studienverlauf eine etwa 20-fach höhere Permethrinaufnahme als für die Kontrollgruppe. Nach Berücksichtigung eines weiteren Korrekturfaktors für alternati-

ve, im Biomonitoring nicht erfasste, Ausscheidungswege des Permethrins (x 1,25, analog Appel et al. Appel et al. 2008) ergibt sich zwischen dem Medianwert der Testgruppe (15,60 µg, korrigiert 19,50 µg) und dem ADI-Äquivalent ein Abstand von etwa Faktor 100 sowie für die maximale vorgefundene mittlere Aufnahmemenge (155,0 µg, korrigiert 194,0 µg) ein Abstand von etwa Faktor 10. Auch zum Zeitpunkt der höchsten inneren Belastungen nach einer Studienwoche wurde keine Überschreitung des ADI festgestellt. Für den Probanden mit der zu diesem Zeitpunkt höchsten errechneten Aufnahmemenge (279,8 µg, korrigiert 349,8 µg) besteht zum ADI-Äquivalent immer noch ein Abstand von Faktor 5. Eine Überschreitung des ADI ist unter den in der Feldstudie vorliegenden, praxisnahen Tragebedingungen damit eher unwahrscheinlich. Da für die Berechnung der Aufnahmemengen die inneren Belastungen eine wesentliche Grundlage bildeten, zeigen sich allerdings auch bei diesem Parameter die bereits geschilderten Abhängigkeiten vom Studienzeitpunkt sowie vom Hersteller der Bekleidung.

Bei Ableitung des ADI im Jahr 1999 erfolgte eine toxikologische Einstufung des Permethrins auch in Bezug auf eine mögliche kanzerogene Wirkung (World Health Organisation (WHO)/Food and Agriculture Organization (FAO)/ 1999). Die Autoren kamen aufgrund von Daten aus Tierversuchen an Ratten und Mäusen zu dem Schluss, dass eine kanzerogene Wirkung der Verbindung beim Menschen unwahrscheinlich sei. Als problematisch erwies sich dabei allerdings die Bewertung von Studien mit Mäusen, aus denen sich inkonsistente Ergebnisse zur Entstehung von gutartigen Tumoren in Lunge und Leber ergaben. Da in Versuchen mit Ratten keine kanzerogenen Wirkungen auftraten, ging man letztendlich von einem allenfalls sehr schwachen onkogenen Potential von Permethrin in Nagetieren aus. Diese Überlegungen spiegeln sich letztendlich auch in der Bewertung der International Agency for Research on Cancer (IARC) der WHO wider, die Permethrin als "not classifiable as to its carcinogenicity to humans" (Group 3) einstuft (International Agency for Research on Cancer (IARC) 1999). Keine entsprechenden Einstufungen bezüglich einer möglichen Humankanzerogenität von Permethrin liegen derzeit seitens der EU oder nationaler Organisationen wie z.B. der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) vor.

Im Jahr 2002 erfolgte durch das Cancer Assessment Review Committee (CARC) der US-amerikanischen Umweltbehörde EPA eine Reevaluation der kanzerogenen Eigenschaften des Permethrins. U.a. ausgehend von neueren Studien, in denen bei Mäusen wiederholt gutartige Lungen- und Lebertumoren ausgelöst werden konnten

sowie einer erneuten Betrachtung der älteren Daten wurde Permethrin als „likely to be carcinogenic to humans by the oral route“, also als wahrscheinlich humankanzerogen nach oraler Aufnahme eingestuft (Cancer Assessment Review Committee (CARC) 2002). Im Rahmen der Überprüfung der Zulassung von Permethrin als Pestizid (Reregistration Eligibility Decision (RED)) fand diese Einstufung auch Eingang in die entsprechende aktuelle Bewertung des Wirkstoffes durch die US-EPA (U.S. Environmental Protection Agency 2009).

Die durch die EPA vorgenommene Einstufung bezieht sich somit im Wesentlichen auf Hinweise aus Tierversuchen mit einer bestimmten Spezies (Maus). Belastbare Humandaten, die auf ein kanzerogenes Potential von Permethrin hindeuten, liegen derzeit nicht vor. Die genannten Einstufungen von Permethrin durch verschiedene Organisationen in sind in Tabelle 27 nochmals zusammengefasst. Aufgrund der tendenziell widersprüchlichen Einschätzungen ist eine abschließende Bewertung des kanzerogenen Potentials von Permethrin derzeit nicht möglich.

Tabelle 27: Einstufung von Permethrin bezüglich Kanzerogenität durch verschiedene Organisationen

Organisation	Einstufung	Quelle
WHO/IARC International Agency for Research on Cancer	“not classifiable as to its carcinogenicity to humans“ (Group 3)	International Agency for Research on Cancer (IARC) 1999
EU Europäische Union	Keine Einstufung bzgl. Kanzerogenität	EU 2008, EU 2012
US EPA United States Environmental Protection Agency	“likely to be carcinogenic to humans by the oral route“	Cancer Assessment Review Committee (CARC) 2002, U.S. Environmental Protection Agency 2009
Deutschland, AGS Ausschuss für Gefahrstoffe am Bundesministerium für Arbeit und Soziales	Keine Einstufung bzgl. Kanzerogenität	AGS Ausschuss für Gefahrstoffe 2008b
Deutschland, DFG Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG)	Keine Einstufung bzgl. Kanzerogenität	DFG Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe 2012

In der Bewertung von Permethrin durch die US-EPA wurde u.a. der Versuch unternommen, das permethrinbedingte Krebsrisiko zu quantifizieren, wobei von Wirkstärke (cancer potency factor, Q_1^*) von $9.6 \times 10^{-3} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ ausgegangen wurde. Multipliziert man den genannten Wert mit der über die Lebenszeit gemittelten täglichen Aufnahme an Permethrin (betrachteter Expositionszeitraum 70 Jahre), so erhält man eine dimensionslose Zahl, die die Zahl der zusätzlichen Krebsfälle widerspiegelt, welche ggf. auf eine Exposition gegenüber Permethrin zurückgeführt werden können.

Mit Hilfe des cancer potency factors Q_1^* und der mittels Biomonitoring errechneten Aufnahmemengen kann demnach eine entsprechende orientierende Abschätzung des resultierenden Krebsrisikos vorgenommen werden. Da sich Q_1^* auf eine orale Aufnahme des Wirkstoffes bezieht, ist für die Nutzung der aus der inneren Belastung berechneten Daten für die systemische Aufnahme die gastrointestinale Resorptionsrate einzubeziehen. Setzt man hierfür wieder einen Wert von 50% an (Appel et al. 2008), so ergibt sich für die weiteren Berechnungen ein korrigiertes Q_1^* von $0,0192 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$. Die Verwendung des sich eigentlich auf eine orale Aufnahme beziehenden Q_1^* für Abschätzungen nach dermalen Exposition erscheint insgesamt legitim, da die im Tierversuch gefundenen Tumorklassifikationen zumindest zum Teil eine systemische Verfügbarkeit des Wirkstoffes erfordern.

Die aus dem Biomonitoring errechneten Aufnahmemengen wiesen eine relativ heterogene Verteilung auf, die ihren Ausdruck u.a. in sich deutlich unterscheidenden Mittel- und Medianwerten findet. Für die folgenden Berechnungen wurden daher stets beide Lagemaße herangezogen.

Aus dem Biomonitoring errechnete sich für die Testgruppe eine mittlere (mediane) tägliche Aufnahme $27,5 \text{ } \mu\text{g}$ ($15,6 \text{ } \mu\text{g}$). Bezogen auf ein Standardkörpergewicht von 75 kg ergäbe sich damit eine mittlere (mediane) Aufnahme von $3,7 \times 10^{-4} \text{ mg/kg KG}$ ($2,1 \times 10^{-4} \text{ mg/kg KG}$). Setzt man eine Lebensarbeitszeit von 40 Jahren als Expositionsdauer an, so ergibt sich über eine Gesamtlebenszeit von 70 Jahren ($\times 4/7$) eine mittlere (mediane) tägliche Aufnahme von $2,1 \times 10^{-4} \text{ mg/kg KG}$ ($1,2 \times 10^{-4} \text{ mg/kg KG}$). Multipliziert mit dem korrigierten Q_1^* von $0,0192 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ resultiert daraus ein zusätzliches Krebsrisiko in Höhe von $4,0 \times 10^{-6}$ ($2,3 \times 10^{-6}$). Berücksichtigt man im Falle der berechneten Aufnahmemengen zusätzlich den, auch bei der ADI-Betrachtung herangezogenen Korrekturfaktor von 1,25 für im Biomonitoring nicht erfasste Eliminationswege des Permethrins, so erhöht sich der Risikowert auf $5,0 \times 10^{-6}$ ($2,9 \times 10^{-6}$).

D.h. pro eine Million Nutzer würden sich rechnerisch bei einer Nutzungsdauer der Bekleidung von 40 Jahren und einer mittleren Permethrinaufnahme aus der Bekleidung wie im Biomonitoring gefunden fünf (drei) zusätzliche Krebsfälle ergeben, die ggf. auf Permethrin zurückgeführt werden können.

Führt man eine analoge Berechnung ausschließlich für diejenigen Probanden durch, die Bekleidung des Herstellers B trugen und daher eine höhere Permethrinaufnahme (Mittelwert $45,88 \text{ } \mu\text{g}$, Median $32,67 \text{ } \mu\text{g}$) aufwiesen, so ergibt sich je nach Betrachtung der mittleren oder medianen Aufnahme rechnerisch ein permethrinbedingtes Krebsrisiko von $8,4 \times 10^{-6}$ bzw. 6×10^{-6} .

Entsprechende Betrachtungen der US EPA für die berufliche Nutzung permethrin-imprägnierter Bekleidung durch Militärangehörige (Kampfuniform, getragen an 250 Tagen im Jahr über 10 Jahre) ergeben einen niedrigeren Wert für das geschätzte Krebsrisiko von $1,2 \times 10^{-6}$. Als Datenbasis diente dabei eine Abschätzung der mittleren äußeren Belastung der mit der Bekleidung direkt bedeckten Hautareale (Arme und Beine, U.S. Environmental Protection Agency 2009). Aufgrund unterschiedlicher Beschaffenheit der betrachteten Bekleidung (Art der Imprägnierung, bedeckte Körperpartien) sowie einer mit 10 Jahren vergleichsweise kurz angesetzten Expositionsdauer scheint eine direkte Übertragbarkeit dieser Abschätzung auf die Situation von Forstbediensteten eher nicht gegeben.

Für die Teilnehmer der Kontrollgruppe der Studie wurde eine mittlere (mediane) tägliche Permethrinaufnahme von $1,9 \mu\text{g}$ ($0,8 \mu\text{g}$) ermittelt. Hieraus resultiert nach einer analogen Betrachtung wie für die Testgruppe ein Risikowert von $0,6 \times 10^{-6}$ ($0,3 \times 10^{-6}$). Das in dieser Gruppe anhand der Biomonitoringwerte ermittelte Risiko liegt damit etwas niedriger als der von der US EPA für die US-amerikanische Allgemeinbevölkerung angesetzte Wert von $1,1 \times 10^{-6}$. Letzterer stützt sich auf eine Abschätzung der Permethrinaufnahme aus Lebensmitteln und Trinkwasser anhand von Rückstandsdaten und Verzehrgeohnheiten (U.S. Environmental Protection Agency 2009).

Unter Berücksichtigung der von der US-EPA publizierten Daten wäre demnach bei einer Nutzung der permethrinbehandelten Bekleidung ggf. ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung leicht erhöhtes Krebsrisiko in Betracht zu ziehen. Die berechneten Risikowerte sind hierbei, u.a. aufgrund der erheblichen interindividuellen Schwankung der ermittelten Permethrinaufnahme, eher als Anhaltspunkt zur Einschätzung der Größenordnung des resultierenden Risikos denn Versuch einer exakten Risikoquantifizierung zu interpretieren.

Bei einer Entscheidung für die Nutzung der Bekleidung ist jedoch zu klären, ob bzw. unter welchen Umständen die mögliche Erhöhung des Krebsrisikos als tolerabel oder akzeptabel erachtet wird. Diese Entscheidung, erfordert letztendlich einen Konsens mit den Betroffenen und kann nicht auf einer rein wissenschaftlichen Ebene getroffen werden. Allerdings können an dieser Stelle Anhaltspunkte für eine Bewertung der abgeschätzten Risikowerte gegeben werden.

So könnte beispielsweise der von der US-EPA verwendete Wert von 3×10^{-6} herangezogen werden (U.S. Environmental Protection Agency 2009). Durch die Agentur werden Krebsrisiken unterhalb dieses Wertes generell als „im vernachlässigbaren

Risikobereich liegend“ eingestuft. Einen weiteren Anhaltspunkt könnte das vom Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) am Bundesministerium für Arbeit und Soziales empfohlene Risikokzept zur Bewertung inhalativer Expositionen gegenüber krebs-erzeugenden Arbeitsstoffen bieten. Bezogen auf eine Lebensarbeitszeit von 40 Jahren und eine kontinuierliche arbeitstägliche Exposition werden hierin stoffübergreifend Risikogrenzen formuliert. Diese liegen bei 4:10.000 (entsprechend 4×10^{-4} , ab 2018 4:100.000, entsprechend 4×10^{-5}) für das sog. Akzeptanzrisiko unterhalb dessen ein Risiko akzeptiert und oberhalb dessen ein Risiko unter Einhaltung von in einem Maßnahmenkatalog spezifizierten Maßnahmen toleriert wird, sowie ein Toleranzrisiko: von 4 : 1 000 (entsprechend 4×10^{-3}), oberhalb dessen ein Risiko nicht tolerabel ist (AGS Ausschuss für Gefahrstoffe 2008a). Die beiden Risikowerte grenzen letztendlich drei Risikobereiche voneinander ab. Da die drei Bereiche häufig mit den Farben einer Ampel belegt werden, wird das beschriebene Einstufungskzept oft auch als „Ampelmodell“ bezeichnet (z.B. Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA) 2012). Bezogen auf die im Risikokzept des AGS genannten Werte, würden die aus den Biomonitoringdaten ermittelten Risikowerte bis $8,4 \times 10^{-6}$ (entsprechend etwa 0,8:100.000) in einem noch akzeptablen Bereich liegen. Nach Definition der EPA wäre das resultierende Risiko jedoch nicht mehr in einem völlig vernachlässigbaren Bereich angesiedelt.

Neben einer möglichen - vermutlich aber eher schwachen kanzerogenen - Wirkung von Permethrin sollte bei einer Entscheidung bezüglich einer Nutzung von permethrinbehandelter Bekleidung auch die aktuelle Datenlage zu möglichen reproduktionstoxischen Eigenschaften der Verbindung in die Überlegungen einbezogen werden. Neueren Publikationen zufolge gestatten es die vorliegenden Ergebnisse aus Tierversuchen derzeit nicht, mögliche entwicklungsneurotoxikologische Effekte nach einem Kontakt mit Permethrin oder anderen Pyrethroiden sicher auszuschließen (Bjørning-Poulsen et al. 2008), (Shafer et al. 2005). Aufgrund dieser Datenlücken und der offenbar nicht zu vermeidenden Aufnahme von Permethrin bei Verwendung der Bekleidung ist eine regelmäßige Nutzung der Bekleidung durch Schwangere/Stillende mit Sicherheit kritisch zu sehen. Auch sehen Herstellerempfehlungen für die Anwendung permethrinhaltiger Dermatika zur Behandlung von Krätzmilben (Infectoscab®) in der Schwangerschaft und Stillzeit bereits bei einmaliger Anwendung eine strenge Indikationsstellung vor (Infectopharm 2011).

Aufgrund der auftretenden Hautkontaminationen und des möglichen Auftretens allergischer Hautreaktionen (EU 2008) sollte weiterhin eine Nutzung der Bekleidung

durch Beschäftigte mit bekannten Unverträglichkeiten gegenüber Pyrethrinen und/oder Pyrethroiden unterbleiben.

Zusammenfassend kann der Verbindung Permethrin derzeit somit keine generelle Unbedenklichkeit konstatiert werden. Gleichzeitig dürfte bei Nutzung von permethrin-behandelter Bekleidung eine Aufnahme des Wirkstoffes in den Körper unvermeidbar sein. Bei einer Entscheidung für die Verwendung der Bekleidung erscheint es daher unter präventiven Gesichtspunkten sinnvoll, mögliche Nutzer sorgfältig auszuwählen und die auftretenden Belastungen zu minimieren.

Innere Belastung experimentelle Studie (Modul II)

Im Rahmen des experimentellen Moduls der Studie wurde u.a. untersucht, wie sich eine einmalige 8-stündige Nutzung von permethrinbehandelter Forstbekleidung (Jacke und Schnitenschutz bzw. Outdoorhose) auf die innere Permethrinbelastung der Träger auswirkt. Zusätzlich wurde überprüft, in welchem Umfang die Aufnahme von Permethrin aus der Bekleidung durch unterschiedliche Tragebedingungen wie höhere Temperatur/Luftfeuchtigkeit und körperliche Arbeit beeinflusst wird, bzw. in welchen Zeiträumen mit einer Ausscheidung des aufgenommenen Permethrins zu rechnen ist. Wie auch in der Feldstudie beobachtet, ging mit der Verwendung der Bekleidung ein erheblicher Anstieg der inneren Permethrinbelastung, gemessen an der Ausscheidung der Permethrinmetabolite cis-DCCA, trans-DCCA und 3-PBA einher. Am Maximum der Metabolitenausscheidung 16-24h nach Beginn des achtstündigen Trageintervalls, entsprechend in etwa einem Morgenurin am Tag nach der Exposition, fanden sich je nach Tragebedingung mediane Metabolitenkonzentrationen von 5,62 bis 15,95 µg/l. Die Messwerte lagen damit in einer Größenordnung wie sie auch am Ende der ersten Trageweche in der Feldstudie (Median Testgruppe 12,51 µg/l) beobachtet wurden. In der experimentellen Studie dürfte sich dabei die gleichzeitige Verwendung von einer Jacke und einer Hose aufgrund der größeren Expositionsfläche erhöhend auf die Belastung ausgewirkt haben. Dagegen wurde unter den Bedingungen der Feldstudie lediglich eine permethrinbehandelte Hose, diese jedoch an vier Arbeitstagen vor der Probenahme und damit über einen längeren Zeitraum getragen.

Beim Vergleich der drei Expositionsbedingungen zeigte sich ein deutlicher Einfluss von Temperatur und Luftfeuchtigkeit sowie körperlicher Arbeit auf die Aufnahme von Permethrin. Demnach ist bei höheren Temperaturen und höherer Luftfeuchtigkeit mit

einer verstärkten Aufnahme des Wirkstoffes aus der Bekleidung zu rechnen. Zusätzlich scheint die Permethrinresorption durch körperliche Arbeit stark begünstigt zu werden. Die durchgeführten Untersuchungen zur Permethrinkontamination von Hautpartien und Unterbekleidung legen insgesamt eine Aufnahme von Permethrin über die Haut nahe. Als Ursache für die erhöhten Belastungen bei den genannten Expositionsbedingungen könnte daher eine verstärkte Durchblutung der Haut in Frage kommen. Diese würde eine Diffusion des Wirkstoffes durch die als Resorptionsbarriere fungierende Hornschicht (Stratum corneum) der Haut erleichtern. Darüber hinaus führten die genannten Bedingungen bei den Probanden auch zu einer vermehrten Schweißsekretion. Diese könnte wiederum ein Herauslösen von Permethrin aus der Bekleidung begünstigen und auf diese Weise die auf die Haut gelangende Menge an Wirkstoff erhöhen. Im Rahmen einer Korrelationsanalyse fand sich ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang zwischen der semiquantitativ erfassten Schweißsekretion der Probanden und deren Ausscheidung an Permethrinmetaboliten (Analyse nach Spearman-Rho $r^2=0,352$; $p < 0,01$; $n=85$).

Die geschilderten Effekte konnten unabhängig von der Art der Bekleidung (Hosentyp bzw. Hersteller) nachgewiesen werden. Es zeigte sich allerdings wie bereits in der Feldstudie zusätzlich eine deutliche Abhängigkeit der inneren Belastung vom Hersteller der Bekleidung. Dabei fielen die herstellerbedingten Unterschiede bei der Verwendung von Outdoorhosen etwas geringer aus als bei der Verwendung von Schnittschutzhosen was wiederum im Einklang mit den Ergebnissen der Feldstudie steht. Die in der experimentellen Studie genutzte Bekleidung durchlief eine definierte Anzahl an Waschzyklen unter standardisierten Bedingungen. Als Ursache für die herstellerbedingten Unterschiede dürften daher in erster Linie unterschiedliche Permethrinausgangskonzentrationen in der Bekleidung in Frage kommen.

Die wiederholte Sammlung von Urinproben vor, während und nach der Exposition sollte u.a. Rückschlüsse auf die Ausscheidungskinetik des Permethrins ermöglichen. Das Auftreten des Ausscheidungsmaximums im Intervall von 16 bis 24h nach Beginn der Exposition steht dabei im Einklang mit Daten aus der Literatur. So fanden Tomalik-Scharte et al. (2005) in zwei experimentellen Studien mit insgesamt 12 Probanden nach dem Aufbringen einer permethrinhaltigen Creme (Permethrindosis absolut 3g) auf den gesamten Körper für 12h je nach Teilstudie Ausscheidungsmaxima für die Permethrinmetabolite cis- und trans-DCCA nach 14,6 und 20,0 h. Auch die in der experimentellen Studie ermittelten Halbwertszeiten von 30,9 bis 36,6 h je nach Expositionsbedingung stimmen gut mit den Ergebnissen der genannten Autoren überein, die je nach Teilstudie gemittelte Halbwertszeiten von 28,8 bzw. 37,8 h angeben.

Im Vergleich zu einer oralen Aufnahme von Permethrin für, die Eliminationshalbwertszeiten im Bereich von einigen Stunden ermittelt wurden (Anadón et al. 1991), findet sich nach einem dermalen Kontakt eine eher verzögerte Ausscheidung. Ursache hierfür dürfte eine langsame Penetration von Permethrin durch die Haut mit einer vorübergehenden Speicherung der Substanz in der Epidermis sein (Ray and Forshaw 2000). Angesichts der ermittelten Eliminationshalbwertszeiten nach einer einmaligen achtstündigen Exposition muss davon ausgegangen werden, dass es bei wiederholter Benutzung der permethrinbehandelten Bekleidung zu einer Akkumulation von Permethrin im Körper kommt. Auswirkungen der einmaligen Exposition auf die innere Permethrinbelastung der Probanden im Sinne einer erhöhten Metabolitenausscheidung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung waren in Anschluss an die Exposition für ca. 5 Tage nachweisbar. Nach den Erfahrungen aus der Feldstudie dürfte in der Praxis jedoch der nutzungsbedingte Verlust an Wirkstoff in der Bekleidung einer längerfristigen Akkumulation von Permethrin durch deren Nutzer entgegenstehen.

7.6 Zusammenfassende Beurteilung der permethrinimprägnierten Bekleidung unter präventiven und gesundheitlichen Gesichtspunkten

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass Beschäftigte der Forstwirtschaft in unterschiedlichem Umfang durch Zecken gefährdet sind. Unter den untersuchten Probanden erwies sich das Teilkollektiv der Träger von Outdoorhosen (überwiegend Revierleiter) als deutlich höher gegenüber Zecken exponiert als die Nutzer von Schnittschutzhosen. Für die erstgenannte Gruppe konnte ein Nutzen der Bekleidung in Bezug auf die Verringerung des Zeckenbefalls mit Hilfe statistischer Tests nachgewiesen werden. Der protektive Effekt der Bekleidung zeigte sich dabei über die gesamte Studiendauer von 16 Wochen. Unterschiede in der Schutzwirkung je nach Beschaffenheit der Bekleidung (Hersteller) traten nicht auf. Mit Hilfe der Bekleidung konnte eine Verringerung der Zeckenzahl, nicht aber eine vollständige Vermeidung von Zeckenbefall, erreicht werden.

Für das Kollektiv der Träger von Schnittschutzhosen konnte zwar ebenfalls eine Reduktion des Zeckenbefalls (mittlere Zeckenhäufigkeit pro Arbeitstag) gezeigt werden, die sich im statistischen Test allerdings als nicht signifikant erwies. Der zusätzliche Nutzen der permethrinimprägnierten Bekleidung ist somit in diesem Kollektiv statistisch nicht nachgewiesen.

Wesentliche (akute) Beanspruchungsreaktionen, die auf die Verwendung des Wirkstoffs Permethrin zurückzuführen sein könnten, fanden sich unter den in dieser Studie vorherrschenden Tragebedingungen nicht.

Die Ergebnisse des durchgeführten Biomonitorings belegen eine Aufnahme des Wirkstoffes Permethrin bei Benutzung von permethrinbehandelter Bekleidung. Hierbei erwies sich die Resorption über die Haut als Hauptaufnahmeweg, aufgrund von Permethrinkontaminationen der Hände ist grundsätzlich auch eine gastrointestinale Resorption nach Hand-Mund-Kontakt denkbar. Eine Aufnahme von Permethrin durch Inhalation sollte dagegen nur eine untergeordnete Rolle spielen.

Die Wirkstoffkonzentration auf der Haut und damit letztendlich auch die innere Belastung der Nutzer dürfte wesentlich durch den Permethringehalt des Bekleidungsstoffes und die Freisetzungsrates des Permethrins aus dem Stoff (Stärke der Bindung des Wirkstoffes an den Bekleidungsstoff) mitbestimmt werden. Aufgrund unterschiedlicher Permethringehalte (je nach Hersteller), Stoffe und Beschichtungsverfahren ergibt sich damit eine Abhängigkeit der Permethrinaufnahme vom speziellen Typ der Bekleidung. Generell fand sich mit zunehmender Studiendauer eine Abnahme der Permethrinaufnahme, die auf nutzungs- oder waschbedingte Wirkstoffverluste zu-

rückzuführen sein dürfte. Diese dürfte einer langfristigen Akkumulation des Wirkstoffes im Körper entgegenwirken. Dagegen scheinen sich höhere Temperaturen und/oder schwere körperliche Arbeit erhöhend auf die innere Belastung mit Permethrin auszuwirken. Die anhand der Biomonitoringdaten errechnete Permethrinaufnahme lag unter den in dieser Studie vorliegenden praxisnahen Bedingungen selbst im „worst-case“ noch klar unterhalb des von der WHO empfohlenen ADI-Wertes. Aufgrund einer uneinheitlichen Datenlage kann derzeit jedoch keine abschließende Bewertung möglicher humankanzerogener Effekte des Permethrins vorgenommen werden. Die in der Studie ermittelten Permethrinbelastungen könnten u.U. zu einer leichten Zunahme des permethrinbedingten Krebsrisikos über das für die Allgemeinbevölkerung ermittelte Niveau führen, liegen aber nach dem durch den AGS für kanzerogene Arbeitsstoffe propagierten Risikokonzept noch in einem akzeptablen Bereich von weniger als 4 zusätzlichen Krebsfällen pro 100.000 Exponierter.

Neben der diskutierten schwach kanzerogenen Wirkung können zurzeit auch mögliche entwicklungsneurotoxikologische Effekte des Permethrins nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Zudem ist der Wirkstoff nach Gefahrstoffrecht als potentielles Kontaktallergen eingestuft.

Infolge der überwiegend dermalen Resorption des Wirkstoffes kann zudem nicht ausgeschlossen werden, dass es bei einer gestörten Barrierefunktion der Haut (z.B. durch Hauterkrankungen) zu einer vermehrten Aufnahme von Permethrin kommt.

Die nicht für alle Anwendungsbereiche eindeutig nachweisbare Wirksamkeit der Bekleidung, die genannten toxikologischen Aspekte sowie die offenbar unvermeidbare Aufnahme des Wirkstoffes bei Nutzung sprechen aus unserer Sicht derzeit insgesamt eher gegen einen generellen und undifferenzierten Einsatz der Bekleidung für Forsttätigkeiten. Unter präventiven Gesichtspunkten erscheinen vielmehr eine sorgfältige individuelle Auswahl möglicher Nutzer und eine Verwendung unter der Prämisse einer Minimierung der Exposition gegenüber Permethrin sinnvoll. Kriterien für die Auswahl möglicher Nutzer könnten beispielsweise Tätigkeiten mit hoher Zeckenexposition und/oder eine hohe individuelle Anfälligkeit gegenüber Zecken sein. Verbesserungen in Bezug auf den Schutz vor Zecken sollten nach den Ergebnissen der Studie insbesondere für Tätigkeiten zu erwarten sein, bei denen normalerweise Bekleidung ohne Schnittschutz („Outdoorhosen“) getragen wird.

Der Verwendung der Bekleidung sollte eine eingehende Information der/des Betroffenen über deren Nutzen und mögliche Risiken sowie eine Prüfung und Abwägung eventueller Kontraindikationen (z.B. Hauterkrankungen, Schwangerschaft, ein-

schlägige Allergien) unter Einbindung des zuständigen Betriebsarztes vorausgehen. Angesichts der erheblichen Diskussionen über den Wirkstoff Permethrin in der Vergangenheit sollte bei der Entscheidung für oder gegen die Nutzung der Bekleidung auf individuelle Gegebenheiten oder ggf. auch Ressentiments Rücksicht genommen werden.

Bei Verwendung der Bekleidung könnten organisatorische Maßnahmen z.B. wie eine strikte expositionsbezogene (z.B. lediglich im Außendienst) anstelle einer generellen arbeitstäglichen Nutzung zu Verringerung der auftretenden Permethrinexpositionen beitragen. Hohe innere Belastungen, die insbesondere bei neuer Bekleidung auftreten, erscheinen durch mehrmaliges Waschen der Bekleidung vor der ersten Benutzung reduzierbar. Angesichts der vorgefundenen Kontaminationen der Haut könnten sich auch ein regelmäßiges Waschen der Hände während der Arbeitszeit sowie ein regelmäßiges Duschen im Anschluss an die Arbeit expositions-mindernd auswirken.

Unter den genannten Kriterien könnte demnach eine Reduzierung des Zeckenbefalls und damit auch des Borrelioserisikos erreicht werden. Da jedoch auch bei Verwendung von permethrinbehandelter Bekleidung keine vollständige Reduktion des Zeckenbefalls erzielt werden konnte, bleibt ein eingehendes Absuchen des Körpers nach Zecken im Anschluss an die Arbeit weiterhin unerlässlich.

Permethrinbehandelte Bekleidung, insbesondere Outdoorhosen ohne Schnittschutzausrüstung, wird zwischenzeitlich von einer Reihe von Herstellern angeboten. Auf eine entsprechende Ausrüstung mit Permethrin wird leider nicht in allen Fällen für den Nutzer auch leicht erkennbar hingewiesen. Wünschenswert wäre an dieser Stelle eine klare Kennzeichnung, einschließlich verbindlicher Angaben zum initialen Permethringehalt der Bekleidung, der unseren Ergebnissen zufolge anscheinend erheblichen herstellerbedingten Schwankungen unterliegen kann. Die Angaben zum initialen Permethringehalt dabei erfolgen am besten auf der Basis von analytischen Bestimmungen in fabrikneuen Kleidungsstücken. Diese sollten durch die Anbieter im Rahmen einer Qualitätssicherung durchgeführt werden. Weiterhin erscheint auch die Etablierung und Anwendung eines standardisierten Analyseverfahrens zur Bestimmung der Freisetzungsrates von Permethrin aus der Bekleidung sinnvoll, da diese zusammen mit dem Permethringehalt wesentlichen Einfluss auf die innere Belastung der Nutzer haben dürfte. Idealerweise könnten Mindeststandards in Bezug auf Permethringehalt und -freisetzung definiert werden. Insbesondere bei der Einführung bisher nicht näher untersuchter Bekleidung halten wir es zudem für sinnvoll, die innere Permethrinbelastung der Nutzer mit Hilfe eines Biomonitorings zu überprüfen.

Da die Waschbedingungen nach Angaben eines Herstellers offenbar erheblichen Einfluss auf das Ausmaß nutzungsbedingter Wirkstoffverluste haben, wäre es zudem wünschenswert, Empfehlungen seitens der Hersteller zur Waschbeständigkeit unter realen Einsatzbedingungen zu erhalten. Hinweise zu richtigen Wasch- und Trocknverfahren können dem Verbraucher helfen, den für eine Wirkung erforderlichen Permethringehalt im Stoff der Bekleidung möglichst lange zu erhalten. Aufgrund der erheblichen Toxizität von Permethrin für Wasserorganismen ist, wäre zudem aus ökologischer Sicht erstrebenswert, waschbedingte Wirkstoffverluste und damit den Eintrag von Permethrin in die Umwelt möglichst zu minimieren.

Aus den durchgeführten Untersuchungen mit Outdoorhosen ergeben sich Hinweise, dass auch bei vergleichsweise niedrigen Wirkstoffkonzentrationen unter 100 mg/m^2 noch eine protektive Wirkung der Bekleidung vorhanden ist. Im Sinne der Prävention erscheint es daher lohnenswert zu untersuchen, ob mit niedrigeren Permethrin-Ausgangskonzentrationen und/oder verringerten Freisetzungsraten (und dadurch auch verbesserter Waschstabilität) bei vergleichbarer Wirksamkeit eine Reduktion der inneren Belastung mit Permethrin erreicht werden kann. Weiteres Potential zur Reduktion des auch bei Verwendung der permethrinbehandelter Bekleidung auftretenden Zeckenbefalls könnte ggf. im Einbau einer zusätzlichen mechanischen Barriere (z.B. integrierter Gamaschen) in die angebotenen Hosen liegen.

8 Aktueller Umsetzungs- und Verwertungsplan

Wesentliche Aspekte hinsichtlich einer praktischen Verwertung der Ergebnisse des Forschungsvorhabens werden in Kapitel 7 diskutiert. Eine weitere Veröffentlichung der Ergebnisse in wissenschaftlichen Fachzeitschriften ist vorgesehen.

9 Kurzfassung (deutsch)

Ziele/Methoden

Beschäftigte in der Forstwirtschaft haben ein erhöhtes Risiko an Zecken-assoziierten Erkrankungen wie der Lyme-Borreliose zu erkranken. Im vorliegenden Forschungsprojekt wurden in einer Feldstudie an 171 männlichen Beschäftigten der deutschen Forstwirtschaft die Schutzwirkung permethrinimprägnierter Forstschutzhosen gegenüber Zecken, die durch das Tragen verursachte innere Belastung mit Permethrin mittels Biomonitoring sowie mögliche Beanspruchungsreaktionen untersucht. In einer ergänzenden experimentellen Studie wurden bei 28 männlichen Probanden unter kontrollierten Bedingungen Einflussfaktoren auf die Permethrinaufnahme sowie mögliche Aufnahmewege des Permethrins näher betrachtet.

Ergebnisse

- Nutzer nicht imprägnierter Hosen ohne Schnitenschutz („Outdoorhosen“, mehrheitliche Berufsgruppe: Revierleiter) erwiesen sich gegenüber Trägern nicht imprägnierter Schnitenschutzhosen (mehrheitliche Berufsgruppe: Forstwirte) als besonders durch Zecken gefährdetes Kollektiv
- Permethrinimprägnierte Hosen zeigten im Teilkollektiv der Nutzer von Schnitenschutzhosen gegenüber konventionellen Hosen keinen statisch signifikanten Schutzeffekt. Im Teilkollektiv der Nutzer von „Outdoorhosen“ wurde dagegen eine statistisch signifikante Reduktion des Zeckenbefalls nachgewiesen. Dennoch fanden sich auch bei Benutzung von permethrinbehandelter Bekleidung weiterhin Zecken u.a. im Beinbereich, die weiterhin ein Absuchen des Körpers nach Zecken im Anschluss an die Arbeit erfordern.
- Unter den Studienbedingungen zeigten sich keine relevanten akuten Beanspruchungsreaktionen beim Tragen permethrinimprägnierter Hosen. Es besteht allerdings grundsätzlich die (seltene) Möglichkeit einer allergischen Reaktion.
- Die Verwendung der behandelten Bekleidung führt zu einer (vorwiegend dermalen) Aufnahme von Permethrin, z.T. deutlich über das in der Allgemeinbevölkerung übliche Maß hinaus. Der von der WHO definierte Acceptable Daily Intake (ADI) wird jedoch noch klar unterschritten. Nicht abschließend bewertet werden kann aktuell eine mögliche schwache humankanzerogene Wirkung.
- Als Einflussgrößen auf die innere Belastung bzw. Permethrinaufnahme der Probanden erwiesen sich u.a. die Art der verwendeten Hose, deren Hersteller,

deren Nutzungsdauer, klimatische Bedingungen und die Schwere der zu verrichtenden körperlichen Arbeit.

- Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sowie toxikologische Aspekte sprechen aus unserer Sicht derzeit insgesamt eher gegen einen generellen und undifferenzierten Einsatz der Bekleidung für Forsttätigkeiten. Unter präventiven Gesichtspunkten erscheinen vielmehr eine sorgfältige individuelle Auswahl möglicher Nutzer und eine Verwendung unter der Prämisse einer Minimierung der Exposition gegenüber Permethrin sinnvoll.

10 Kurzfassung (englisch)

Aims/methods

Employees in forest management are at higher risk of suffering from tick related diseases such as Lyme borreliosis. This research project, which is based on a field study with 171 male employees in the German forestry industry, deals with the protective effects of permethrin impregnated forest protection trousers against ticks. Other aims were to investigate the internal exposure to permethrin and potential stress reactions of the human body. A complementary experimental study with 28 male test-subjects investigated - under strictly controlled conditions - factors which influence the absorption of permethrin and its possible routes of uptake.

Results

- Those wearing outdoor trousers without cut protection (predominant professional group: precinct commanders) are at particular risk of tick bites compared with those wearing cut protection pants (predominant professional group: forest managers).
- Trousers impregnated with permethrin did not provide a significantly greater protective function against ticks than none-impregnated trousers among the sample of employees wearing cut protection pants. In contrast, for the sample of employees wearing impregnated trousers without cut protection a significant reduction of tick infestation was found. Nevertheless, using permethrin treated pants could not totally prevent tick bites on the legs, still requiring scanning for ticks after work.
- Under our study conditions no relevant stress reactions were observed when wearing permethrin impregnated trousers. However, there remains a potential but unlikely risk of a permethrin allergy.
- Wearing permethrin treated trousers is connected to an (mainly dermal) uptake of permethrin, which is to some extent considerably higher than in the general population. There is no exceedance of the acceptable daily intake (ADI), defined by the WHO. However, a weak carcinogenic potential of permethrin in humans cannot be finally evaluated due to data gaps at present.
- Internal exposure and permethrin uptake respectively was influenced, amongst others, by the particular type of pants used, the manufacturer, period of use, climatic conditions and physical work load.
- Considering the results on protective efficacy and toxicological aspects, a general and undifferentiated use of permethrin treated trousers for forestry

work cannot be recommended. Instead, it seems to be reasonable to select potential users carefully and individually and to use respective clothing under the premise of exposure minimization.

11 Literatur

- AGS Ausschuss für Gefahrstoffe (2008a) Bekanntmachung 910: Risikowerte und Exposition-Risiko-Beziehungen für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen
- AGS Ausschuss für Gefahrstoffe (2008b) TRGS 905, Verzeichnis krebserzeugender, erbgutverändernder oder fortpflanzungsgefährdender Stoffe
- Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Díaz MJ, Bringas P (1991) Toxicokinetics of permethrin in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 110(1):1–8
- Appel KE, Gundert-Remy U, Fischer H, Faulde M, Mross KG, Letzel S, Rossbach B (2008) Risk assessment of Bundeswehr (German Federal Armed Forces) permethrin-impregnated battle dress uniforms (BDU). *Int J Hyg Environ Health* 211(1-2):88–104
- Bjørning-Poulsen M, Andersen HR, Grandjean P (2008) Potential developmental neurotoxicity of pesticides used in Europe. *Environ Health* 7:50
- Breeden GC, Schreck CE, Sorensen AL (1982) Permethrin as a clothing treatment for personal protection against chigger mites (Acarina: Trombiculidae). *Am J Trop Med Hyg.* 31(3 Pt 1):589–592
- Cancer Assessment Review Committee (CARC) (2002) Third Evaluation of the Carcinogenic Potential of Permethrin: PC Code 109701. Final Report. http://www.epa.gov/pesticides/chem_search/cleared_reviews/csr_PC-109701_23-Oct-02_a.pdf
- DFG Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (2012) MAK- und BAT-Werte-Liste 2012: Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Wiley-VCH Verlag, Weinheim
- EU (2008) Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006
- EU (2012) VERORDNUNG (EU) Nr. 618/2012 DER KOMMISSION vom 10. Juli 2012 zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen zwecks Anpassung an den technischen und wissenschaftlichen Fortschritt
- Faulde M, Mross KG (2008) Bekleidungsimpregnierung mit Akariziden: Effektive und anwendersichere Methode zur Prävention vor Zeckenbefall und zeckenübertragenen Infektionserkrankungen. *Hyg Med* 33(4):135–141
- Faulde M, Uedelhoven W (2006) A new clothing impregnation method for personal protection against ticks and biting insects. *Int. J. Med. Microbiol.* 296 Suppl 40:225–229
- Faulde MK, Uedelhoven WM, Malerius M, Robbins RG (2006) Factory-based permethrin impregnation of uniforms: residual activity against *Aedes aegypti* and *Ixodes*

ricinus in battle dress uniforms worn under field conditions, and cross-contamination during the laundering and storage process. *Military medicine* 171(6):472–477

Faulde MK, Uedelhoven WM, Robbins RG (2003) Contact toxicity and residual activity of different permethrin-based fabric impregnation methods for *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae), *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae), and *Lepisma saccharina* (Thysanura: Lepismatidae). *J. Med. Entomol.* 40(6):935–941

Herold G (2012) *Innere Medizin 2012: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis.* Selbstverlag, Köln

Infectopharm (2011) *Fachinformation Infectoscab 5%*, Heppenheim

Insect Services (2008) *Untersuchung der zeckenrepellierenden und akariziden Eigenschaften speziell ausgerüsteter Stoffproben: Zusammenfassung Studie NT0108*

Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA) (2012) *Expositionsbeurteilung bei krebserzeugenden Stoffen: Informationen zum Risikokonzept und zur Exposition-Risiko-Beziehung (ERB).*
<http://www.dguv.de/ifa/de/fac/erb/index.jsp>

International Agency for Research on Cancer (IARC) (1999) *Occupational Exposures in Insecticide Application, and Some Pesticides: Permethrin.*
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol53/volume53.pdf>

Keth A, Rutenfranz M, Chamier-Glisczinski R von, Faulde M (2012) *Effektive Zeckenstichprävention durch Permethrin-imprägnierte Uniform.* In: Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM) e.V. (ed) *Dokumentation der 52. wissenschaftlichen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin vom 14.-17. März 2012 in Göttingen*, pp 523–526

Kübler H (2009) *Zum Auftreten von Borreliose bei Forstarbeitern.* Persönliche Mitteilung

Kuiper H, van Dam AP, van Moll Charante AW, Nauta NP, Dankert J (1993) *One year follow-up study to assess the prevalence and incidence of Lyme borreliosis among Dutch forestry workers.* *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 12(6):413–418

Leng G (2006) *Pyrethroide.* In: DFG Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe: *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von BAT-Werten*

Leng G, Leng A, Kühn KH, Lewalter J, Pauluhn J (1997) *Human dose-excretion studies with the pyrethroid insecticide cyfluthrin: urinary metabolite profile following inhalation.* *Xenobiotica* 27(12):1273–1283

Miller NJ, Rainone EE, Dyer MC, González ML, Mather TN (2011) *Tick bite protection with permethrin-treated summer-weight clothing.* *J. Med. Entomol.* 48(2):327–333

Oehme R, Hartelt K, Backe H, Brockmann S, Kimmig P (2002) *Foci of tick-borne diseases in southwest Germany.* *Int. J. Med. Microbiol.* 291 Suppl 33:22–29

- Rath PM, Ibershoff B, Mohnhaupt A, Albig J, Eljaschewitsch B, Jürgens D, Horbach I, Fehrenbach FJ (1996) Seroprevalence of Lyme borreliosis in forestry workers from Brandenburg, Germany. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 15(5):372–377
- Ray DE, Forshaw PJ (2000) Pyrethroid insecticides: poisoning syndromes, synergies, and therapy. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 38(2):95–101
- Ritzert B (2005) Kopfschmerz in Deutschland: Fakten statt Schätzungen. <http://idw-online.de/pages/de/news?print=1&id=138382>
- Robert Koch Institut (RKI) (2007) Lyme-Borreliose: RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte. http://www.rki.de/cln_152/nn_466802/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber__Mbl__LymeBorreliose.html.
- Rojko T, Ruzić-Sabljić E, Strle F, Lotric-Furlan S (2005) Prevalence and incidence of Lyme borreliosis among Slovene forestry workers during the period of tick activity. *Wien. Klin. Wochenschr.* 117(5-6):219–225
- Rosbach B, Appel KE, Mross KG, Letzel S (2009) Uptake of permethrin from impregnated clothing. *Toxicol. Lett.*(192):50–55
- Schettgen T, Koch HM, Drexler H, Angerer J (2002) New gas chromatographic-mass spectrometric method for the determination of urinary pyrethroid metabolites in environmental medicine. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 778(1-2):121–130
- Schreck CE, Mount GA, Carlson DA (1982) Wear and wash persistence of permethrin used as a clothing treatment for personal protection against the lone star tick (*Acari: Ixodidae*). *J. Med. Entomol.* 19(2):143–146
- Shafer TJ, Meyer DA, Crofton KM (2005) Developmental neurotoxicity of pyrethroid insecticides: critical review and future research needs. *Environ. Health Perspect.* 113(2):123–136
- Tomalik-Scharte D, Lazar A, Meins J, Bastian B, Ihrig M, Wachall B, Jetter A, Tantcheva-Poór I, Mahrle G, Fuhr U (2005) Dermal absorption of permethrin following topical administration. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 61(5-6):399–404
- Tomao P, Ciceroni L, D'Ovidio MC, Rosa M de, Vonesch N, Iavicoli S, Signorini S, Ciarrocchi S, Ciufolini MG, Fiorentini C, Papaleo B (2005) Prevalence and incidence of antibodies to *Borrelia burgdorferi* and to tick-borne encephalitis virus in agricultural and forestry workers from Tuscany, Italy. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 24(7):457–463
- U.S. Environmental Protection Agency (2009) Permethrin Facts (Reregistration Eligibility Decision (RED) Fact Sheet): Revised May 2009. EPA 738-R-09-306, Washington, DC
- U.S. Environmental Protection Agency (2011) Exposure Factors Handbook 2011 Edition (Final). EPA/600/R-09/052F, Washington, DC
- Umweltbundesamt (2005) Innere Belastung der Allgemeinbevölkerung in Deutschland mit Pyrethroiden und Referenzwerte für Pyrethroid-Metabolite im Urin: Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 48:1187–1193

WHO (1996) Biological Monitoring of chemical exposure in the workplace: Guidelines. WHO, Geneva

World Health Organisation (WHO) (2001a) Vectors of diseases: hazards and risks for travellers – Part I. Weekly epidemiological record (WER) 76(25):189–196

World Health Organisation (WHO) (2001b) Vectors of diseases: hazards and risks for travellers – Part II. Weekly epidemiological record (WER) 76(26):197–204

World Health Organisation (WHO)/Food and Agriculture Organization (FAO)/ (1999) Pesticide residues in food 1999 Evaluations Part II - Toxicology: Permethrin. <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v99pr07.htm>. Accessed 01 July 2009