

Ausgabe: März 2008

Stand: November 2007

Pyrethrum (gereinigter Rohextrakt)**(CAS-Nr.: 8003-34-7)****AGW**1 E mg/m³

Spitzenbegrenzung: Kategorie I, Überschreitungsfaktor 1

Markierung mit „Sh“ (für den Rohextrakt)

Gruppe Y

Die AGW-Begründung basiert auf dem Entwurf der Begründung der DFG-Arbeitsstoffkommission (DFG 2007), die Literatur wurde sekundär zitiert. Es wurden nur für die AGW-Ableitung relevante Daten dem Entwurf der MAK-Begründung entnommen.

Allgemeiner Wirkungscharakter

Aus DFG (2007)

Die Wirkstoffe des Pyrethrums, die Pyrethrine, sind gegen Luftsauerstoff, Wärme und ultraviolettes Licht sehr empfindlich und dienen deshalb als Kurzzeitinsektizide. Zur Wirkungsverstärkung wird bei Pyrethrum-Präparaten häufig Piperonylbutoxid hinzugefügt. Anwendung finden Pyrethrum-Präparate hauptsächlich im Haushalt, in der Vorratshaltung oder zur direkten Anwendung beim Menschen. Die synthetischen Derivate (Pyrethroide) sind photochemisch deutlich stabiler und haben daher ein breiteres Anwendungsgebiet z.B. auch in der Landwirtschaft. Pyrethrum und Pyrethroide besitzen eine schnell einsetzende insektizide Wirkung, jedoch eine geringe Toxizität für Warmblüter, bedingt durch eine schnellere metabolische Detoxifizierung, die höhere Körpertemperatur und eine geringere Bindungsfestigkeit der Bestandteile der Natriumkanäle in der Nervenmembran.

Pyrethrum-Extrakte werden oral gut resorbiert. Eine Resorption von Aerosolen über den Atemtrakt ist anzunehmen. Die Aufnahme über die Haut ist gering. Beim Menschen wird Pyrethrum schnell durch Hydrolyse der zentralen Estergruppe und Oxidation der Seitenketten, bei Ratten insbesondere durch Oxidation dieser Seitenketten entgiftet.

Neben der neurotoxischen Wirkung - insbesondere Parästhesien - stand früher die sensibilisierende Wirkung von Pyrethrum-Extrakten an der Haut im Vordergrund, wobei die sensibilisierende Wirkung auf (u.a. α -Methylsesquiterpenlactone, z.B. Pyrethrosin),

die in ungereinigten Extrakten enthalten sind, zurückzuführen ist.

Orale LD₅₀-Werte von Pyrethrum-Rohextrakten bei der Ratte weisen, bedingt durch die unterschiedliche Zusammensetzung der Rohextrakte, eine große Streubreite zwischen 584 und 2370 mg/kg KG auf. Todesursache ist die neurotoxische Wirkung, welche zu Symptomen wie Erregung, Muskelkrämpfen und Schock führt. Dermale LD₅₀-Werte bei Kaninchen werden mit >2000 bzw. >5000 mg/kg KG angegeben.

In Studien mit oraler Verabreichung von Pyrethrum-Extrakten an Ratten über 2 Jahre treten ab Dosierungen von etwa 50 mg/kg KG und Tag Lebervergrößerungen und Leberadenome sowie Schilddrüsenadenome auf. Diese Befunde korrelieren mit der Induktion von Leberenzymen wie Cytochromen-P450 und der Induktion der UDP-Glucuronosyltransferase mit vermehrter Ausscheidung an Schilddrüsenhormonen und Proliferation der Follikel epithelzellen in der Schilddrüse. Bei männlichen Ratten werden nach 2-jähriger Verabreichung zusätzlich vermehrt Keratoacanthome der Haut beobachtet, Tumoren, die auch bei Kontrolltieren auftreten. Hunde zeigen nach 52-wöchiger Verabreichung bei etwa 70 mg/kg KG und Tag erhöhte Lebergewichte und Anämie. Der NOAEL für systemische Effekte liegt für Ratten nach 2-jähriger Verabreichung bei 4 mg/kg KG und Tag und für Hunde nach 52-wöchiger Verabreichung bei 14 mg/kg KG und Tag. Pyrethrum-Extrakte wirken jedoch an Haut, Auge und Atemtrakt leicht reizend. So wurden in einer 13-Wochen-Inhalationsstudie an Ratten mit einem flüssigen Pyrethrin-Aerosol ab der niedrigsten Konzentration von 11 mg/m³ Effekte im Larynx (u.a. Plattenepithelmetaplasien) beobachtet. Eine NOAEC für Irritation des Atemtraktes kann daher nicht abgeleitet werden.

Pyrethrum-Extrakte lassen bis zu den höchsten getesteten Dosierungen von 75 mg/kg KG und Tag bei Ratten und 250 mg/kg KG und Tag bei Kaninchen keine pränatalen entwicklungstoxischen Effekte erkennen; Aussagen über möglich postnataltoxische Effekte auf das Verhalten sind den Studien nicht zu entnehmen.

In vitro erweisen sich Pyrethrum-Extrakte als nicht mutagen oder klastogen. In vivo liegen keine bewertungsrelevanten Studien vor.

Toxizität nach wiederholter Belastung

Inhalative Aufnahme

Aus DFG (2007)

Studien mit wiederholter inhalativer Verabreichung von Pyrethrum-Extrakten sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Tierexperimentelle Studien mit wiederholter inhalativer Exposition gegenüber Pyrethrum-Extrakten (nach Health Council of the Netherlands 2004)

Spezies, Stamm, Tierzahl	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sherman, 12 m, 15 w	31-41 Tage, Aerosol eines Pyrethrum-Extraktes entspr. 23 mg Pyrethrine/m ³ , 30-60 min/d	ab 23 mg/m ³ : Neutrophilenzahl ↓, Lymphozytenzahl ↑, rel. Nierengewicht ↓	Carpenter et al. 1950
Ratte, CD, je 15 m + w	13 Wochen, flüssiges Pyrethrin-Aerosol (MMAD 2,7 µm) ¹⁾ analyt. Konz.: entspr. 0, 11, 30, 100, 356 mg/m ³ , nominale Konzentration 0, 38, 68, 230, 827 mg/m ³ ; 6 h/d, 5 d/w, Ganzkörperexposition	ab 11 mg/m ³ : histologische Veränderungen im Larynx (s. Tab. 3) ab 30 mg/m ³ : klinische Symptome (nasale Absonderungen, trockenes Material im Gesichtsbereich), nicht-regenerative Anämie (m) ab 100 mg/m ³ : Futteraufnahme und KG-Zunahme ↓ ab 356 mg/m ³ : Mortalität (2 Tiere), schwere Atmung, Tränenfluss, Tremor, Hyperaktivität, verfilztes Fell, Lebergewicht ↑, Anämie (w), Leukozytenzahl ↑ (w), Protein- und Globulinkonzentration ↓ (m), histolog. Veränderungen in Lunge und Nase	Pyrethrin Joint Venture 1992; Schoenig 1995
Hund 3 (k.w.A.)	26 Tage, Aerosol eines Pyrethrum-Extraktes entspr. 23 mg Pyrethrine/m ³ , 30-60 min/d	23 mg/m ³ : NOAEC	Carpenter et al. 1950
Hund, 5 (k.w.A.)	4 Tage, Nebel eines Pyrethrum-Extraktes (25%) in Kerosin entspr. 562 mg Pyrethrine/m ³ 20 min/d	562 mg/m ³ : Anämie (Retikulozyten ↑, Hämatokrit ↓), erythroide Hyperplasie des Knochenmarks	Lorber 1972

¹⁾ Pyrethrum-Extrakt mit 57% Gesamt-Pyrethrinen

In einer 13-Wochen-Studie an Ratten mit täglich 6-stündiger Inhalation (Tabelle 1; Pyrethrin Joint Venture 1992) zeigten sich noch bei der niedrigsten getesteten Konzentration von analytisch 11 mg/m³ Effekte auf den Larynx (siehe Tabelle 2). So traten Plattenepithelmetaplasien an der Basis der Epiglottis in allen Expositionsgruppen auf und ihr Schweregrad und die Häufigkeit nahmen konzentrationsabhängig zu (siehe Tabelle 3). Hierbei handelt es sich um behandlungsbedingte, sowohl adaptive als auch adverse Veränderung, wobei bereits ab der niedrigsten geprüften Konzentration die Schweregrade deutlich oberhalb des minimalen Effektes (Grad 1) bei 2 männlichen Kontrolltieren lagen und hohe behandlungsbedingte Inzidenzen auftraten. Weitere Effekte wie Hyperkeratose, Hyperplasie, Hyperplasie/Hypertrophie der seromukösen

Drüsen und Entzündungen traten als assoziierte Befunde ebenfalls in allen Dosierungen auf.

Tabelle 2: Histopathologische Befunde bei Ratten nach 13-wöchiger inhalativer Ganzkörperexposition gegenüber Pyrethrum (Pyrethrin Joint Venture 1992)

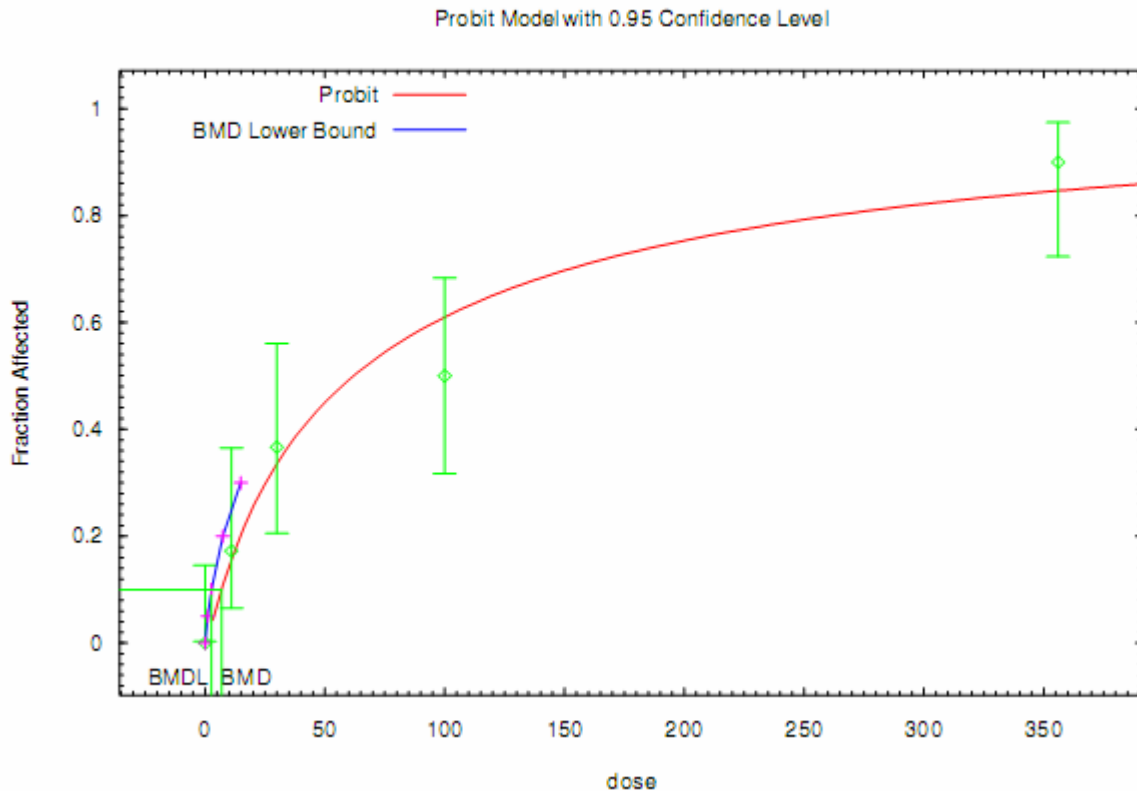
Tiere mit Befunden im Larynx (n)		Pyrethrum-Konzentration (mg/m ³)				
		0	11	30	100	356
Untersuchte Tiere	m	14	15	15	15	15
	w	15	14	15	15	15
	ges.	29	29	30	30	30
<u>Lumen</u>						
Entzündungszellen	m	2	1	0	2	7
	w	1	1	0	0	5
	ges.	3/29	2/29	0/30	2/30	12/30
<u>Mukosa:</u>						
Seromuköse Drüse - Hypertrophie / Hyperplasie der Mukuszellen	m	0	10	14	11	15
	w	0	12	12	14	15
	ges.	0/29	22/29	26/30	25/30	30/30
Pseudostratifiziertes kolumnares Epithel: Plattenepithelmetaplasie/hyperplasie	m	2	10	13	15	15
	w	0	13	12	11	15
	ges.	2/29	23/29	25/30	26/30	30/30
Plattenepithel - Hyperkeratose	m	0	7	11	13	15
	w	0	5	11	10	15
	ges.	0/29	12/29	22/30	23/30	30/30
Plattenepithel - epitheliale Zyste(n)	m	0	0	0	0	1
	w	0	0	0	1	1
	ges.	0/29	0/29	0/30	1/30	2/30
Nicht-keratinisiertes stratifiziertes Plattenepithel (normalerweise vorhanden) - Hyperplasie	m	0	1	10	15	14
	w	0	2	9	10	15
	ges.	0/29	3/29	19/30	25/30	29/30
Nicht-keratinisiertes stratifiziertes Plattenepithel (normalerweise vorhanden) - Hyperkeratose	m	0	1	7	14	14
	w	0	1	7	10	15
	ges.	0/29	2/29	14/30	24/30	29/30
<u>Ventrales Divertikel:</u>						
Kuboidal/kolumnares Epithel- Plattenepithelmetaplasie / -hyperplasie	m	0	2	1	5	12
	w	0	0	1	2	8
	ges.	0/29	2/29	2/30	7/30	20/30
Metaplastisches Epithel - Hyperkeratose	m	0	0	0	0	7
	w	0	0	0	0	5
	ges.	0/29	0/29	0/30	0/30	12/30

Tabelle 3: Inzidenzen von Plattenepithemetaplasien und -hyperplasien in der Mukosa nach 13-wöchiger Inhalation gegenüber Pyrethrum, aufgeteilt nach ihrem Schweregrad

Schweregrad	männliche Tiere					weibliche Tiere				
	Pyrethrum-Konzentration (mg/m ³)					Pyrethrum-Konzentration (mg/m ³)				
	0	11	30	100	356	0	11	30	100	356
Grad 1	2	0	1	2	0	0	2	0	0	0
Grad 2	0	7	4	5	0	0	9	7	4	3
Grad 3	0	3	6	3	9	0	2	5	6	10
Grad 4	0	0	0	5	6	0	0	0	1	2
Gesamt	2	10	13	15	15	0	13	12	11	15

Ab 30 mg/m³ waren vermehrt klinische Symptome (nasale Absonderungen, trockenes Material im Gesichtsbereich) und bei männlichen Tieren nicht-regenerative Anämie zu beobachten. Konzentrationen ab 100 mg/m³ führten zu verringerter Futteraufnahme und Körpergewichtszunahme. Bei der höchsten Konzentration von 356 mg/m³ trat ein Todesfall auf, die Tiere atmeten schwer und zeigten Tränenfluss, Tremor, erhöhte Aktivität und verfilztes Fell. Die Lebergewichte waren erhöht, bei den weiblichen Tieren zeigte sich nicht-regenerative Anämie und es wurden histologisch Veränderungen in Lunge und Nase nachgewiesen. Die NOAEC für systemische Effekte wurde von den Autoren mit 11 mg/m³ angegeben. Eine NOAEC für lokale Effekte im Larynx konnte nicht abgeleitet werden, da sich bei 11 mg/m³ noch Effekte zeigten. Die Berechnung einer Benchmark-Dosis ist nicht möglich, da die Inzidenz der sensitivsten Befunde in der Mucosa bereits bei der niedrigsten Konzentration mit 22/29 bzw. 23/29 Tieren im Vergleich zur Kontrolle mit jeweils 0/29 bzw. 2/29 stark erhöht waren.

Bezieht man sich dagegen nur auf Befunde mit dem Schweregrad von 3 oder 4 und wertet die geringergradigen Befunde nur als adaptiv, kann mithilfe einer Benchmark-Modellierung eine BMD von 6,9 mg/m³ und eine BMDL (95%-Konfidenzbereich) von 2,6 mg/m³ für eine zusätzliche Inzidenz von 10% für männliche und weibliche Tiere zusammen errechnet werden (siehe Abbildung).

Abbildung: Männliche und weibliche Tiere

Orale Aufnahme

Aus DFG (2007)

Studien mit wiederholter oraler Verabreichung von Pyrethrum-Extrakten sind in Tabelle 4 dargestellt.

In Studien an Mäusen erwies sich die Leber als das Hauptzielorgan nach Verabreichung von Pyrethrum mit dem Futter. So zeigten sich in einer 13-Wochen-Studie bereits ab der niedrigsten Dosierung von 47 (m) bzw. 57 (w) mg/kg KG und Tag erhöhte Lebergewichte, ab 160 (m) bzw. 200 (w) mg/kg KG und Tag Kongestionen der Leber und bei 460 (m) bzw. 580 (w) mg/kg KG und Tag hepatozelluläre Hypertrophie (Pyrethrin Joint Venture 1988 b; Schoenig 1995). In der Langzeitstudie an Mäusen über 18 Monate wurde der NOAEL mit 14 (m) bzw. 17 (w) mg/kg KG und Tag erhalten (Pyrethrin Joint Venture 1990 b; Schoenig 1995).

Auch bei Ratten ist die Leber das Hauptzielorgan mit Lebervergrößerung, jedoch keinen histologischen Veränderungen. Nach 13-wöchiger Verabreichung wurde der NOAEL mit 50 mg/kg KG und Tag erhalten (Pyrethrin Joint Venture 1988 a; Schoenig 1995). Nach 2-jähriger Verfütterung wurden in einer unzureichend berichteten Studien aus dem

Jahre 1951 ab etwa 50 mg/kg KG und Tag leichte Leberveränderungen mit Gallengangsproliferationen und verschiedenen Läsionen berichtet (Williams 1973). In einer validen Studien über 2 Jahre an Ratten traten ab 43 (m) bzw. 56 (w) mg/kg KG und Tag erhöhte relative Lebergewichte bei männlichen Tieren sowie vermehrt Schilddrüsenadenome auf. Der NOAEL dieser Studie liegt bei 4 (m) bzw. 5 (w) mg/kg KG und Tag (Pyrethrin Joint Venture 1992; Schoenig 1995).

Nach Verfütterung von Pyrethrum in einer Konzentration von 5000 mg/kg Futter über 13 Wochen an 6 Hunde (entsprechend ca. 130-200 mg/kg KG und Tag) traten Dyspnoe, Tremor, Ataxie und Hypersalivation auf, jedoch keine Effekte auf hämatologische, biochemische oder Urinparameter. Auch die Autopsie ergab, bis auf eine leichte zentrilobuläre Vakuolisierung in der Leber, keine auffälligen Befunde (Griffin 1973).

In einer Fütterungsstudie an Hunden über 52 Wochen lag der NOAEL bei ca. 14 mg/kg KG und Tag. Ab ca. 66 mg/kg KG waren Effekte auf Leber und Blut zu beobachten (Pyrethrin Joint Venture 1990 a).

Tabelle 4: Tierexperimentelle Studien mit wiederholter oraler Verabreichung von Pyrethrum-Extrakten (nach Health Council of the Netherlands 2004)

Spezies, Stamm, Tierzahl	Exposition	Befunde	Literatur
Maus, Charles River, CD-1, je 15 m+w	13 Wochen, 0, 300, 1000, 3000, 10000, 30000 mg/kg Futter ¹⁾ entspr. 0, 47, 160, 460, 1600, 4800 (m) bzw. 0, 57, 200, 580, 1800, 5400 (w) mg Pyrethrine/kg KG	ab 47 bzw. 57 mg/kg KG: rel. Lebergewichte ↑ (m) ab 160 bzw. 200 mg/kg KG: Kongestion der Leber ab 460 bzw. 580 mg/kg KG: absol. und rel. Lebergewichte ↑ (w), hepatozelluläre Hypertrophie ab 1600 bzw. 1800 mg/kg KG: Mortalität ↑ (4 m, 2 w), klinische Symptome (Tremor, Hyperaktivität) 4800 bzw. 5400 mg/kg KG: Mortalität ↑, alle Tiere nach 10 Tagen in extremis getötet	Pyrethrin Joint Venture 1988 b; Schoenig 1995
Maus, Charles River, CD-1, je 60 m+w	18 Monate, 0, 100, 2500, 5000 mg/kg Futter ¹⁾ entspr. 0, 14, 350, 690 (m) bzw. 0, 17, 410, 830 (w) mg Pyrethrine/kg KG	14 bzw. 17 mg/kg KG: NOAEL 350 bzw. 410 mg/kg KG: absol. und rel. Lebergewichte ↑, Leberverfärbung 690 bzw. 830 mg/kg KG: Mortalität ↑ (1 m, 1 w), Hyperaktivität während der ersten Woche, alveoläre und bronchioläre Adenome ↑ (w) (s. Tabelle 9)	Pyrethrin Joint Venture 1990 b; Schoenig 1995
Ratte, Sherman, je 6 (k.w.A.)	14 Tage, 0, 1000 mg/kg Futter Pyrethrum-Extrakt (20%) entspr. 0, 50 mg Pyrethrine/kg KG	50 mg/kg KG: KG-Zunahme ↓, absol. und rel. Lebergewichte ↑, vergrößerte Hepatozyten, vakuolisiertes Zytoplasma, zytoplasmatische Einschlüsse	Kimbrough et al. 1968
Ratte, SD,	3 Wochen, Pyrethrum-Extrakt (20%) als Gavage,	ab 85 mg/kg KG: Leberenzyminduktion (Cytochrome P450, NADPH Cytochrom c	Springfield et al. 1973

Spezies, Stamm, Tierzahl	Exposition	Befunde	Literatur
je 4 m	0, 85, 200, 500 mg Pyrethrine/kg KG	Reduktase) ab 200 mg/kg KG: rel. Lebergewichte ↑ 57 bzw. 74 mg/kg KG: NOAEL	
Ratte, Charles River, CD, je 15 m+w	13 Wochen, 0, 300, 1000, 3000, 10000, 20000 mg/kg Futter ¹⁾ entspr. 0, 17, 57, 170, 590, 1200 (m) bzw. 0, 22, 74, 220, 710, 1400 (w) mg Pyrethrine/kg KG	ab 170 bzw. 200 mg/kg KG: Futtermaufnahme und KG-Zunahme ↓, Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozytenzahl ↓, Leber- und Nierengewichte ↑, tubuläre Degeneration in den Nieren, Regeneration in der Nierenrinde, Schilddrüsenhyperplasie ab 590 bzw. 710 mg/kg KG: Mortalität (1 w), klinische Symptome (Tremor, erhöhte Respiration, Hyperaktivität), Vergrößerung und Kongestion der Leber 1200 bzw. 1400 mg/kg KG: Mortalität ↑ (1 m, 12 w)	Pyrethrin Joint Venture 1988 a; Schoenig 1995
Ratte, k.A., je 12 m+w	2 Jahre, 0, 200, 1000, 5000 mg/kg Futter entspr. 0, 10, 50, 250 mg Pyrethrine/kg KG	10 mg/kg KG: NOAEL ab 50 mg/kg KG: leichte Leberveränderungen wie auch Gallengangsproliferationen und verschiedene Läsionen (k.w.A.); 250 mg/kg KG: kleinere Follikel in der Schilddrüse, keine Tumoren (k.w.A.) unzureichende Darstellung einer Studie von 1951	Williams 1973
Ratte, Charles River, CD, je 60 m+w	104 Wochen, 0, 100, 1000, 3000 mg/kg Futter ¹⁾ entspr. 0, 4, 43, 130 (m) bzw. 0, 5, 56, 170 mg (w) Pyrethrine/kg KG	4 bzw. 5 mg/kg KG: NOAEL 43 bzw. 56 mg/kg KG: rel. Lebergewichte ↑ (m), Schilddrüsenadenome ↑ (m+w) (s. Tabelle 9) 130 bzw. 170 mg/kg KG: Futtermaufnahme und KG-Zunahme ↓, Serum-Transaminasekonzentration ↑ (m), hepatozelluläre Adenome ↑ (w) und Keratoacanthome ↑ (m) (s. Tabelle 9)	Pyrethrin Joint Venture 1992; Schoenig 1995
Hund, Beagle, je 2 m+w	8 Wochen, 0, 600, 1000, 3000, 6000 mg/kg Futter ¹⁾ entspr. 0, 18, 30, 86, 170 (m) bzw. 0, 19, 29, 94, 200 (w) mg Pyrethrine/kg KG	18 bzw. 19 mg/kg KG: NOAEL 29 bzw. 30 mg/kg KG: absol. Lebergewichte ↑, absol. Hodengewichte ↓ ab 86 bzw. 94 mg/kg KG: Futtermverbrauch ↓ (m), klinische Symptome (Appetitlosigkeit, dünnes Erscheinungsbild, Ataxie, Zittern, beeinträchtigte Funktion der Gliedmaßen, flache Atmung), Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozytenzahl ↓ (m) 170 bzw. 200 mg/kg KG: Mortalität ↑ (1 m, 2 w), Futtermverbrauch ↓ (w)	Pyrethrin Joint Venture 1988 c; Schoenig 1995
Hund, Beagle, 6 (k.w.A.)	13 Wochen, 0, 5000 mg/kg Futter (zum Pyrethrum-Extrakt k.w.A.) entspr.	130-200 mg/kg KG: klinische Symptome (Tremor, Ataxie, Atemnot, Salivation), keine hämatologischen Veränderungen, leichte zentrilobuläre Vakuolisierung der Leber	Griffin 1973

Spezies, Stamm, Tierzahl	Exposition	Befunde	Literatur
Hund, Beagle, je 4 m+w	0, 130-200 mg Pyrethrine/kg KG 52 Wochen, 0, 100, 500, 2500 mg/kg Futter ¹⁾ entspr. 0; 2,6; 14; 66 (m) bzw. 0; 2,8; 14; 75 (w) mg Pyrethrine/kg KG	14 mg/kg KG: NOAEL (Futtermittelverbrauch bei m während der ersten zwei Wochen ↓) 66 bzw. 75 mg/kg KG: rel. und absol. Lebergewichte ↑ (m), Zahl an Leukozyten und segmentierten Neutrophilen ↑ (w), Erythrozytenzahl, Hämoglobin und Hämatokrit ↓ (m)	Pyrethrin Joint Venture 1990 a; Schoenig 1995

¹⁾ Pyrethrum-Extrakt mit 57% Gesamt-Pyrethrinen

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Pränatale Toxizität

In Studien zur pränatalen Entwicklungstoxizität an Ratten zeigten sich nach oraler Verabreichung von bis zu 150 mg Pyrethrin/kg KG und Tag an den Gestationstagen 6 bis 15 (Khera et al. 1982) sowie von bis zu 75 mg/kg KG und Tag an den Gestationstagen 6 bis 15 (Pyrethrin Joint Venture 1987 a; Schoenig 1995) keine maternalen oder entwicklungstoxischen Effekte.

Die orale Gabe von bis zu 90 mg Pyrethrum/kg KG und Tag an den Gestationstagen 8 bis 16 an Kaninchen ließ weder maternale noch entwicklungstoxische Effekte erkennen (Williams 1973). In einer Studie zur Entwicklungstoxizität an Kaninchen mit höheren Dosierungen zeigten sich ab 100 mg/kg KG und Tag verringerte maternale Körpergewichtszunahme und ausgeprägter Speichelfluss, bei 250 mg/kg KG und Tag bei jeweils einem Muttertier Abort und Totalresorptionen. Selbst bei dieser hohen Dosis traten keine weiteren entwicklungstoxischen Effekte auf (Pyrethrin Joint Venture 1987 a; Schoenig 1995).

Postnatale Toxizität

In einer 2-Generationenstudie an Ratten mit Verabreichung eines Pyrethrum-Extraktes im Futter entsprechend Dosierungen von 5, 50 oder 150 mg/kg KG und Tag wurden ab 50 mg/kg KG und Tag verringerte Geburtsgewichte, verringerte Körpergewichte der F₁- und F₂-Jungtiere und bei adulten F₁-Tieren eine verringerte Futtermittelaufnahme und verringerte Körpergewichtszunahmen beobachtet. Der NOAEL für parentale Toxizität und Entwicklungstoxizität liegt in dieser Studie bei 5 mg/kg KG und Tag (Pyrethrin Joint Venture 1989; Schoenig 1995). Effekte auf das Verhalten der Jungtiere wurden in dieser Studie nicht untersucht und können daher auch nicht bewertet werden.

Tabelle 5. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität von Pyrethrum-Extrakten (nach Health Council of the Netherlands 2004)

Spezies, Stamm, Tierzahl	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, k.w.A., 12 w	2-Generationen-Studie, 0, 5000 mg/kg Futter Pyrethrum-Extrakt (k.w. A.); entspr. 0, 250 mg/kg KG und Tag, Expositionsbeginn 3 Wochen vor der Verpaarung	250 mg/kg KG: KG der F ₁ - und F ₂ - Jungtiere signifikant ↓; Reproduktionsleistung nicht verändert	Williams 1973
Ratte, Charles River, CD, je 28 m+w	2-Generationen-Studie, 0, 100, 1000, 3000 mg/kg Futter ¹⁾ entspr. ca. 0, 5, 50, 150 mg Pyrethrine/kg KG und Tag, Expositionsbeginn 77 d vor der Verpaarung	5 mg/kg KG: NOAEL für parentale und neonatale Toxizität ab 50 mg/kg KG: Geburtsgewichte, KG-Gewichte der F ₁ - und F ₂ -Jungtiere ↓, KG und Futteraufnahme der adulten F ₁ - Generation ↓ 150 mg/kg KG: NOAEL Reproduktionstoxizität	Pyrethrin Joint Venture 1989; Schoenig 1995
Ratte, Wistar, je 20 w	Entwicklungstoxizität, GD 6-15, 0, 50, 100, 150 mg/kg KG und Tag in Maisöl, Gavage, Pyrethrum (20%), Untersuchung GD 20	50 mg/kg KG: NOAEL für maternale und Entwicklungstoxizität (vermehrt Resorptionen, jedoch Kontrollwert für Resorptionen sehr niedrig und Anzahl an lebenden Feten/Muttertiere nicht verändert)	Khera et al. 1982
Ratten, Charles River, CD, je 25 w	Entwicklungstoxizität, GD 6-15, Pyrethrum-Extrakt ¹⁾ entspr. 0, 5, 25, 75 mg Pyrethrine/kg KG, Gavage, Untersuchung GD 20	75 mg/kg KG: NOAEL für maternale und Entwicklungstoxizität	Pyrethrin Joint Venture 1987 a; Schoenig 1995
Kaninchen, k.w.A., je 9 w	Entwicklungstoxizität, GD 8-16, Pyrethrum-Extrakt entspr. 0, 90 mg Pyrethrine/kg KG, Untersuchung GD 30	90 mg/kg KG: NOAEL für Entwicklungstoxizität	Williams 1973
Kaninchen, weiße Neuseeländer, je 16 w	Entwicklungstoxizität, GD 7-19, Pyrethrum-Extrakt ¹⁾ entspr. 0, 25, 100, 250 mg Pyrethrine/kg KG, Gavage, Untersuchung GD 29	25 mg/kg KG, <u>maternal</u> : NOAEL 100 mg/kg KG: <u>maternal</u> : KG-Zunahme ↓, ausgeprägter Speichelfluss 250 mg/kg KG: <u>maternal</u> : Abort und Totalresorption (jeweils 1 Muttertier); <u>fetal</u> : NOAEL	Pyrethrin Joint Venture 1987 b; Schoenig 1995

¹⁾ Pyrethrum-Extrakt mit 57% Gesamt-Pyrethrinen; Abkürzung: GD, Gestationstag

Ableitung des Grenzwertes

Der systemische NOAEL beträgt 4 mg/kg KG aus einer 2-Jahre-Studie an Ratten (Pyrethrin Joint Venture 1992; Schoenig 1995).

Nach Umrechnung auf eine humanäquivalente Dosis entspricht dies 1 mg/kg KG bzw. einer Konzentration von 7 mg/m³ (70 kg Körpergewicht, 10 m³ Atemvolumen in 8 Stunden)

Der empfindlichere Endpunkt ist die Reizwirkung am Larynx in einer 13-Wochen-Studie an Ratten. Für Hyperplasien im Larynxepithel vom Schweregrad 3 und 4, die als advers einzustufen sind, ergibt sich mittels Benchmark-Berechnung eine BMDL von 2,6 mg/m³ für eine Inzidenzzunahme von 10%. Betrachtet man dies als Startpunkt für die Ableitung eines AGW wären folgende Extrapolationsschritte erforderlich:

Extrapolationsschritte:

Interspeziesextrapolation	1
Zeitextrapolation	1/2
Intra- und Interspeziesvariabilität	1

Resultierender AGW: 2,6 mg/m³ x 1/2 ~ 1 mg/m³

Wegen der lokal reizenden Wirkung wird Pyrethrum der Spitzenbegrenzungs-Kategorie I mit einem Überschreitungsfaktor von 1 zugeordnet.

Der niedrigste NOAEL für entwicklungstoxische Wirkungen ist 5 mg/kg KG in einer 2-Generationen-Studie bei Ratten. Es ist zu beachten, dass die nächsthöhere Dosis 50 mg/kg KG (kritischer Effekt: verringerte Geburtsgewichte) war und Entwicklungstoxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen NOELs in diesem Dosis-Bereich und höher ergaben. 5 mg/kg KG als Ausgangspunkt für die Bewertung der Entwicklungstoxizität ist daher sehr konservativ. Bei 1 mg/m³ als Grenzwert wäre die aufgenommene Dosis bei 10 m³ und 70 kg KG ca. 0,15 mg/kg KG. Der allometrisch umgerechnete humanäquivalente NOAEL ausgehend von der Rattenstudie wäre 5/4 = 1,25 mg/kg KG. Der Abstand wäre somit 1,25 / 0,15 = 8. Pyrethrum kann daher der Gruppe Y zugeordnet werden.

Pyrethrum ist seit 1997 von der DFG-Arbeitsstoffkommission mit „Sh“ aufgrund der hautsensibilisierenden Wirkung markiert. Daher wird Pyrethrum auch in der TRGS 900 mit „Sh“ markiert.

Literatur

DFG (2007) Entwurf MAK-Begründung Pyrethrum