

- 1981: 1. **Ingvar Lundberg:** Serumenzymnivåer hos plastbåtsarbetare exponerade för styren.
2. **Ingvar Lundberg:** Medicinsk undersökning av färgindustriarbetare långvarigt exponerade för en blandning av organiska lösningsmedel.
3. **Maths Berlin och Anders Tunek:** Kriteriedokument för gränsvärden. Bensen.
4. **P C Elmes and J C Wagner:** Criteria document for swedish occupational standards: Man Made Mineral Fibres.
5. **Alf Askergren:** Organic solvents and kidney function. A methodologic and epidemiologic study.
6. **Lars Ehrenberg, Tore Hällström och Siv Osterman-Golkar:** Kriteriedokument för gränsvärden. Etylenoxid.
7. **Ann-Sofie Ljungberg och Francesco Gamberale:** Lyft i sidled — fysiologiska och psykologiska reaktioner.
8. **Eva Lydahl, Bo Philipson, Mats Levin, Anders Glansholm, Bengt Knave och Björn Tengroth:** Infraröd strålning och grå starr.
9. **Bengt Sjögren:** Arbetsmiljöproblem vid svetsning.  
14. Relationer mellan luft- och urinhalter av fluorider, krom och nickel vid svetsning.
10. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:  
19. Epiklorhydrin.
11. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:  
20. Benzen.
12. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:  
21. Metylkloroform (1,1,1-triklorethan).
13. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:  
22. Zink.
14. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:  
23. MCPA (4-klor-2-metylfenoxi-ättiksyra).
15. **Axel Ahlmark och Lars Gerhardsson:** Silikosen i Sverige sedan 1930.
16. **Francesco Gamberale, Jan-Erik Hansson, Bengt Jonsson, Åsa Kilbom och Ann-Sofie Ljungberg:** Människans tolerans för lyft- och bärarbete.
17. **William J. Nicholson:** Criteria document for swedish occupational standards: Asbestos and Inorganic Fibers.
18. **Christer Edling:** Kriteriedokument för gränsvärden. Lustgas.
19. Underlag för hygieniska gränsvärden.
20. Principer och rekommendationer för provtagning och analys av ämnen upptagna på listan över hygieniska gränsvärden.
21. Scientific basis for swedish occupational standards.
22. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:  
24. Oorganisk arsenik (utom arsenikväte).
23. **Bengt Sjögren, Marianne Håkansson, Ester Randma och Åke Swensson:** Arbetsmiljöproblem vid svetsning.  
18. Akuta effekter vid svetsning med MAG i omålat och målat stål, och med belagda elektroder i omålat stål.
24. **Mats Hagberg:** On evaluation of local muscular load and fatigue by electromyography.
25. **Ulf Ulfvarson, Björn Bergström, Bengt-Olov Hallberg och Ulf Hallne:** Arbetsmiljöproblem vid svetsning.  
17. Luftföroreningar vid gasskärning i grundmålad grovplåt.
26. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:  
25. Mineralull
27. **Bengt Sjögren, Göran Hedenstierna och Ester Randma:** Undersökning av lungfunktion och halter av alfa<sub>1</sub>-antitrypsin och IgE hos personer exponerade för pankreasenzym.
28. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:  
26. Nickel
29. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:  
27. Kadmium.
- 1982: 1. **Ingvar Holmér och Jan Sundell:** Arbete i kallt klimat.
2. **Francesco Gamberale, Mikael Goldstein, Anders Kjellberg, Ludwig Liszka och Per Löfstedt:** Upplevd styrka och störningsgrad hos buller med lågfrekventa komponenter.
3. **Anders Carlsson:** Uptake, distribution and elimination of methylene chloride and toluene.
4. **Carl-Gustaf Elinder:** Kriteriedokument för gränsvärden. Aluminium.
5. **Ulf Ulfvarson och Svante Wold:** Gruppering med datorprogrammet Clustan av luftföroreningskoncentrationsdata från svetsning.
6. **S. Lundberg:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 28. Dioxan.
7. **Christer Hogstedt:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:  
29. Etylenoxid
8. Underlag för hygieniska gränsvärden. 2.
9. Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. II.

NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION

36.

SYNTETISKA PYRETRIDDER: PERMETRIN

Margareta Bystedt och Birgitta Kolmodin-Hedman

Solna september 1982

ISBN 91-7464-141-7  
ISSN 0346-7821

LiberTryck Stockholm 1982

## ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand  
Redaktionskommitté: Francesco Gamberale, Bengt Jonsson,  
Gösta Lindstedt, Ulf Ulfvarson och Jan E Wahlberg.

Inom Nordiska Ministerrådets projekt för dokumentation av yrkeshygieniska gränsvärden har bildats en expertgrupp för att leda arbetet.

John Erik Bjerk	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Børge Fallentin	Arbejds miljøinstituttet Köpenhamn
Sven Hernberg	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Thorkell Johannesson	Farmakologiska Institutionen Islands Universitet, Reykjavik
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet Köpenhamn
Åke Swensson, ordf.	Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Ulf Ulfvarson	Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Harri Vainio	Institutet för arbetshygien Helsingfors

Målsättningen för arbetet är att med stöd av en genomgång och värdering av föreliggande litteratur om möjligt komma fram till ett dos-effekt och dos-responsresonemang att läggas till grund för diskussion om yrkeshygieniskt gränsvärde. Detta är i de flesta fall inte möjligt och då blir uppgiften att i samma syfte utvärdera den litteratur som finns. Det är däremot inte expertgruppens uppgift att ge direkta förslag till gränsvärden.

Litteratursökning och insamling av material har ombesörjts av ett sekretariat, dokumentalist G. Heimürger, med placering vid Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.

Det insamlade materialet värderas och ett dokumentförslag utarbetas av författare som föreslås av expertgruppen. Förslaget diskuteras, bearbetas och diskuteras av expertgruppen innan det blir antaget.

Endast artiklar som bedömts vara pålitliga och av betydelse för just denna diskussion åberopas i detta dokument.

Biologiska halter är angivna i mol/l eller mg/kg, lufthalter i mg/m<sup>3</sup>. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de såvitt möjligt omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Värderingen av det insamlade litteraturmaterialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av apotekare Margareta Bystedt och med. dr Birgitta Kolmodin-Hedman, Arbetarskyddsstyrelsen, Umeå.

Dokumentförslaget har diskuterats med expertgruppen, bearbetats och vid expertgruppens möte 1981-09-01 antagits som dess dokument.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING	sid
BAKGRUND	7
TOXIKOLOGI	8
1. METABOLISK MODELL	8
1.1. Upptag	8
1.1.1. Andningsorganen	8
1.1.2. Mag-tarmkanal	9
1.1.3. Hud och slemhinnor	9
1.2. Distribution	10
1.3. Biotransformation	11
1.4. Elimination	12
1.4.1. Andningsorgan	12
1.4.2. Njurar, mag- och tarmkanal	12
1.4.3. Andra utsöndringsvägar	13
1.5. Biologiska halveringstider	13
1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen	13
2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER	14
3. ORGANEFFEKTER	15
3.1. Hud- och slemhinnor	15
3.2. Andningsorgan	16
3.3. Lever	16
3.4. Njurar	17
3.5. Blod och blodbildande organ	17
3.6. Mag-tarmkanal	17
3.7. Centrala nervsystemet	17
3.8. Perifera nervsystemet	18
3.9. Reproduktionsorgan	19
3.10. Foster	19
4. ALLERGI	19
5. GENOTOXISKA EFFEKTER	19
5.1. Mutationer i modellsystem	19

6. CANCEROGENA EFFEKTER	20
7. EXPONERINGSINDIKATORER	20
7.1. Lufthalter	20
7.2. Biologiska indikatorer	21
8. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS	21
9. FORSKNINGSBEHÖV	21
10. DISKUSSION OCH VÄRDERING	22
11. SAMMANFATTNING	23
12. SUMMARY	23
LITTERATURREFERENSER	25
Appendix I	29
Appendix II	31

## BAKGRUND

### Användningsområden

Till syntetiska pyretroider räknas bioresmetrin och alletrin m.fl. (1:a generationen) samt fenvalerat, permetrin, decametrin och cypermetrin (2:a generationen).

Med pyretrumplantans verksamma ämnen som modell har man lyckats framställa en rad syntetiska ämnen, som redan i låga koncentrationer liksom de naturliga pyretroiderna har effektivt dödande verkan på insekter. De syntetiska är stabilare än de naturliga framför allt mot solljusets nedbrytande verkan.

Permetrin har valts som modellsubstans eftersom den i Sverige och i övriga Norden hittills är den mest använda av pyretroiderna.

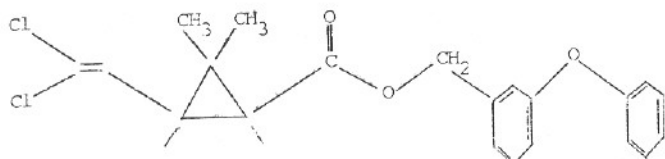
Permetrin används i Sverige för sprutning mot svårbekämpade skadeinsekter i vissa jordbruksgrödor, i växthus för prydnadsväxter samt för behandling av barrträdsplantor. I senare fall kan behandling ske genom doppning eller genom besprutning i specialkonstruerade aggregat.

För besprutning användes inom jordbruket en vattenlösning, som innehåller 0.02 - 0.05% och för prydnadsväxter 0.01% permetrin. Inom skogsbruket doppas barrträdsväxter i en emulsion, som innehåller 0.5 - 1% permetrin.

### Fysikalisk-kemiska egenskaper

Kemiskt namn	3-fenoxibensyl (1RS) cis, trans-3-(2,2-diklorvinyl)-2,2-dimetyl-cyclopropan-1-karboxylat
CAS-nummer	52645-53-1
Standardnamn	permetrin
Molekylformel	$C_{21}H_{20}O_3Cl_2$

## Strukturformel



Förekomst av 4 olika stereoisomerer (enantiomerer) betingas av olika konfiguration omkring cyklopropanringen. Handelsvaran förekommer som en racemisk blandning av 1R- och 1S-enantiomeren men i olika cis- och transformer. Hittills registrerade produkter innehåller en blandning av cis och trans av 1RS-permetrin i förhållande 40/60 eller 25/75.

Aggregationstillstånd	Lågsmältande kristaller till viskös vätska
Molekylvikt	391,28
Kokpunkt (101,3 kPa)	210-220°C
Ångtryck (25°C)	$1,33 \cdot 10^{-4}$ Pa

## TOXIKOLOGI

## 1. METABOLISK MODELL

## 1.1. Upptag

Permetrin kan tas upp genom andningsorganen, mag-tarmkanalen och huden.

1.1.1. Andningsorganen. Vid yrkesmässig exponering kan upptag genom lungorna huvudsakligen ske då substansen förekommer i luften som damm eller dimma. Inandning av permetrin i gasform genom avdunstning kan man vid normal hantering bortse ifrån på grund av det låga ångtrycket (25).

Hos 3 personer som sprutade en 1,25-procentig vattendispersion av permetrin (cis/trans 25/75) inomhus under 2 dagar, 2 - 2 1/2 timme per dag analyserades urinen på en permetrinmetabolit. Provtagningen skedde före och efter arbetet samt nästföljande två morgnar. Samtidigt bestämdes urinens kreatininhalt. Med ledning härav uppskattades dygnsutsöndringen av metaboliten. I ett annat försök, (jfr under 1.3) utsöndrades c:a 30% av en tillförd permetrindos som denna metabolit och med hjälp härav beräknades metabolitutsöndringen motsvara 1 = 2 mg permetrin vilket antogs vara upptaget. Under arbetet användes overall, gummi-stövlar och skyddshandskar men inget andningsskydd (39).

I djurförsök har upptag via lungorna av permetrin i vätske-aerosol påvisats (7,31).

1.1.2. Mag-tarmkanal. I ett vägledande försök med permetrin (cis/trans 25/75) gavs 2 och 4 mg peroralt åt två personer vardera. I urinen återfanns 15 och 31% resp 33 och 27% som permetrinmetabolit inom 12 timmar (39).

Vid jämförelse av olika orala LD 50-värden som erhållits på försöksdjur vid användning av olika vehikel framgår att permetrin absorberas tämligen dåligt i form av vattenuppslamning. (36). Tillsats av dispergeringsmedel och organiska lösningsmedel underlättar absorptionen. Vid applicering i majsolja tycks absorptionen förbättras 10-faldigt (11,23). Upptaget efter peroral tillförsel till råttor har studerats med hjälp av <sup>14</sup>C-märkt permetrin (32). Om <sup>14</sup>C placerades i alkoholdelen utsöndrades inom 7 dygn 61,5% av aktiviteten i urinen, 36% i feces och 1,6% som CO<sub>2</sub> i utandningsluften. När <sup>14</sup>C fanns i syradelen återfanns 50,3% av aktiviteten i urinen och 49,2% i feces inom samma tid.

1.1.3. Hud och slemhinnor. I en lusbekämpningskampanj sprutades 50 g av ett pulver innehållande 2,5 eller 5,0 g permetrin/kg. Från 34 personer fick man urinprov före och 24 tim efter behandlingen. Genom bestämning av urinens mängd, kreatininhalt och

permetrinmetabolithalt beräknades dygnsutsöndringen av permetrinmetabolit och under antagandet att 30% av tillförd permetrin utsöndrades i urinen som metabolit inom 24 tim (39) beräknades det totala upptaget till 14 resp 39 µg/kg kroppsvikt vid användning av de båda pulverkonzentrationerna (34).

Av dermala LD 50-värden att döma absorberas permetrin outblandat eller uppslammat i vatten i ringa grad genom intakt eller skadad hud på råtta och kanin (36). Upplösning i organiskt lösningsmedel eller olja antas förbättra absorptionen, men enligt försöken ej i samma grad som vid oral tillförsel (11). Vid hudapplikation på ko av 0,5-procentig permetrinemulsion (cis/trans 40/60) låg 10% av dosen kvar i huden efter 7 dygn och 3% efter 14 dygn. En väsentlig del stannade kvar i underhuds fett fr. a. i närheten av behandlingsplatsen (2). Upplöst i sprit i 0,02 och 0,06% har permetrin (cis/trans 25/75) vid besprutning av höns visats absorberas genom huden i viss grad. Den övervägande delen stannade dock kvar i huden (20).

### 1.2. Distribution

Permetrin distribueras i viss utsträckning till organ och vävnader på försöksdjur. Genom den lipofila karaktären har viss ackumulering erhållits i fett jämfört med halterna i övriga vävnader och högre med cis- än med transpermetrin (13).

Med den märkta kolatomen i syradelen erhöles något lägre halter i fett och övriga vävnader än vid märkning av alkoholdelen.

Studier på råtta, hund, get, ko och höna visade likartad fördelning: låga vävnadsrester generellt med viss förhöjning i fettväv (2,13,20,26,33).

Efter upprepade oral tillförsel på hönor under 3 dagar av 10 mg/kg dels cis- och dels trans- <sup>14</sup>C-permetrin noterades aktivitet i äggulan från första dagen efter doseringens början och maxvärde femte dagen, 3 µg/g för cis- och 0,6 för transpermetrin. Därefter avtog halterna (14).

### 1.3. Biotransformation

Sparsam dokumentation om metabolism hos människa visar att esterhydrolys är en nedbrytningsväg, vilket pekar på att permetrin metaboliseras på liknande sätt som hos försöksdjur. Hos två personer som givits oral dos av permetrin (cis/trans 25/75) återfanns 15-33% av den applicerade dosen som hydrolysisprodukten 3-(2,2-diklorvinyl)2,2-dimetyl cyklopropankarboxylsyra i urinen inom 12 tim (39). Efter sprutning med permetrin återfanns hos 3 personer syrametaboliten i urinen (39) liksom efter hudapplicering (34).

Djurförsök har visat att permetrin metaboliseras huvudsakligen genom esterhydrolys, oxidation vid en av de ändställda metylgrupperna, oxidation av fenoxigruppen i 2' eller 4'-ställning (13,14,15,33). Dessa reaktioner svarar för samtliga huvudmetaboliter. Dessutom sker laktonbildning av den vid hydrolys och oxidation bildade syran. Bildade nedbrytningsprodukter konjugeras till största delen till glukuronider, sulfat och glycynderivat. Minst ett 20-tal olika nedbrytningsprodukter har identifierats hos råtta. Endast en obetydlig mängd utsöndras som koldioxid vilket pekar på att ingen långtgående nedbrytning äger rum. Ingen nedbrytning av diklorvinylgruppen har påvisats (13).

Endast i feces har intakt permetrin påvisats, ca 3 och 6% av tillförd dos av trans- resp cis-permetrin. Detsamma gäller metaboliter med intakt esterbindning där motsvarande värden utgjorde < 0,1% resp 9%. Dessa värden tyder på att esterbindningen är stabilare hos cis- än hos transformen. Detta indikeras även av att utsöndringen i urin endast svarade för 45-54% av applicerad cis-permetrin men 81-90% av trans-permetrin (13).

Induktion av levermikrosomala enzymer har påvisats efter peroral dosering med 50 mg/kg och dag till råtta av permetrin (cis/trans 80/20). Cytokrom P-450 ökade signifikant efter 4,8 och 12 dygn och NADPH cytochrom c reduceras efter 8 och 12 dygn. Lägre innehåll av cis-isomerer gav lägre induktion:

permetrin (cis/trans 40/60) gav ökning av båda enzymerna först efter 8 och 12 dygn. Ökningen var svag jämfört med effekten av phenobarbital och permetrin bedömdes som en svag inducerare av mixed function oxidas-system (4).

#### 1.4. Elimination

1.4.1. Andningsorgan. Utförda försök på råtta har visat att mycket ringa mängd utsöndras som koldioxid i utandningsluften (13,32).

1.4.2. Njurar, mag- och tarmkanal. På två försökspersoner som fått 2 och 4 mg permetrin (cis/trans 25/75) oralt, uppsamlades urin i 6-timmarsportioner upp till 72 timmar efter doseringen. Vid analys av syrametaboliten återfanns 15 och 31% av dosen efter 2 mg och 33 och 27% efter 4 mg inom 12 timmar, varefter knappast något kunde påvisas (39).

Från 3 personer som sprutade permetrin (cis/trans 25/75) i 1,25-procentig vattendispersion och en person som blandade sprutvätska under 2 dagar togs urinprov före och efter arbetets slut varje dag samt under ytterligare 2 dagar. Halten permetrin-metabolit hade avtagit markant 1 och 2 dagar efter besprutningsaktionen till i några fall ej detekterbara mängder. Huvuddelen av absorberad permetrin beräknades därmed ha utsöndrats inom 24 timmar (39). Efter applicering av 50 g 0,25- eller 0,5-procentigt permetrinpuder innanför kläderna på 34 personer återfanns inga detekterbara mängder i den urin från 33 och 28 personer som undersökts efter 30 respektive 60 dygn (34).

Djurexperimentellt har visats att permetrin utsöndras så gott som fullständigt inom 7-12 dygn varav huvuddelen inom de två första dyggen. Utsöndringen är tämligen lika fördelad mellan urin och feces men vissa speciesskillnader föreligger. Hos råtta svarar urinen för den större delen, hos hund och ko feces. Transpermetrin utsöndras något snabbare än cis-permetrin och i större utsträckning genom urinen (2,13,33).

1.4.3. Andra utsöndringsvägar. Permetrin utsöndras till mycket liten del även i mjölk hos ko och get, huvudsakligen till fettfraktionen. Vid uppsamling av mjölk efter peroral engångsdos uppmättes maximal halt i mjölken 1-2 dagar efter doseringen (2,26).

#### 1.5. Biologiska halveringstider

Hos råtta är halveringstiden i blod approximativt 7 timmar efter oral engångsdos. I fett kan halveringstiden uppskattas till 18 dygn efter oral tillförsel av permetrin under 12 dagar (11).

Den biologiska halveringstiden i blod på höna efter oral engångsdos kan beräknas till 6-12 timmar under de två första dyggen (14).

Halveringstiden i mjölk från ko kan av utsöndringskurvan uppskattas till 6-12 timmar under de första dyggen efter max. värde. Efter 8 dygn fanns ej detekterbara halter (2).

#### 1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen

Vilka enzymssystem som svarar för nedbrytningen i levern har undersökts in vitro med muslevermikrosomer, berikade med NADPH, där nedbrytningen av permetrin genom esteraser och oxidaser studerats var för sig (42) genom tillsats av korresponderande enzyminhibitorer. Nedbrytningen visade sig vara en reaktion av 1:a ordningen. Hos 1 R-trans-permetrin skedde nedbrytningen genom båda enzymsystemen men till större delen genom esteraser. 1 R-cis-permetrin bröts däremot ned nästan helt genom oxidaser. Den sammanlagda nedgången var störst hos trans-permetrin.

Behandling av möss med en esterashämmare, SSS-tributylfosfortritioat (DEF) eller en oxidashämmare, piperonylbutoxid, 1 timme före intraperitoneal tillförsel av cis-permetrin har ökat känsligheten för detta ämne mer än 10 gånger. Denna effekt har ej erhållits hos transpermetrin. Förutsättningen för att



synergismverkan skall inträffa är som regel att en ganska låg metabolism föreligger i åtminstone ett mikrosomalt enzymssystem. Detta stämmer betr flertalet hittills undersökta pyretroider. Undantag finns där trots en mycket låg hydrolyseringsgrad synergistisk effekt ej har kunnat påvisas, såsom hos alletrin. Detta indikerar att även andra detoxifieringsenzymer än levermikrosomala skulle kunna påverka toxiciteten och förutsättningarna för synergism (42).

Den totala nedbrytningen genom esteraser och oxidaser har genom muslevermikrosomstudier in vitro visats vara tämligen likvärdig för de båda 1R- och 1S-enantiomererna av cis- och trans-permetrin (43). Vid oxidation av de ändställda metylgrupperna har dock viss stereospecificitet påvisats i både mus- och råttlever. Hos 1R-enantiomeren av trans-permetrin hydroxyleras metylgruppen i 2-cis-ställning medan hos 1S-enantiomeren metylgruppen i 2-trans-ställning oxideras. Cis-enantiomererna oxideras mindre specifikt.

## 2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

Förhållandet mellan giftigheten för insekter och för varmblodiga djur är generellt gynnsammare hos pyretroider än hos flertalet övriga insekticider. Detta gäller framför allt vid oral och dermal tillförsel och förklaras till en del av låg absorption och snabb metabolism hos varmblodiga djur (31,45).

Vid tillförsel av tillräckligt höga doser har hos varmblodiga djur liksom hos insekter påvisats symtom på störd funktion i nervsystemet (31,44). Hyperexcitation och tremor kan uppträda redan några minuter efter tillförsel. Mycket tyder på att ämnena verkar direkt på nervmembranet genom att påverka jonpermeabiliteten (Na och K) och därigenom det elektriska impulsflödet. Försök på nervpreparat från olika evertetrater har visat att elektrisk stimulering av en nerv som behandlats med naturliga pyretriner eller alletrin framkallar en hög frekvens av impulser i stället för en enda. Längre exponering eller högre koncentration ger i stället en fullständig blocke-

ring av nervledningen och överföringen via synapser. Den repetitiva aktiviteten ansågs bero på minskad ledningsförmåga för Na genom nervmembranet under retningsstadiet som i sin tur medförde förlängd överföringstid för Na<sup>+</sup>. Blockeringen skulle bero på ett fullständigt undertryckande av jonledningsförmågan hos membranet. Andra försök tyder på att effekten huvudsakligen är relaterad till synapser. Klart är att effekten kan inträffa både i centrala och perifera delen av nervsystemet och omfatta såväl sensoriska som motoriska nerver, men individuella föreningar kan ha olika lokal angreppspunkt liksom även olika isomerer och enantiomerer. De begränsade försök som gjorts på vertebrater tyder på att inga fundamentala skillnader föreligger mellan dessa och evertetrater beträffande effekten på perifera nerver. På vertebrater tycks den repetitiva nervaktiviteten vara mer uttalad än den blockerande (45).

Enligt en undersökning skulle neurotoxisk effekt av permetrin kunna utövas genom verkan på specifika neurotransmittersystem (41).

## 3. ORGANEFFEKTER

### 3.1. Hud- och slemhinnor

Vid observation av 5 personer som deltog i en besprutningsaktion inomhus med permetrin uppträdde ingen påverkan på hud eller ögon. Vid användning av decametrin, en liknande pyretroid, i en liknande besprutningssituation noterade 11/14 personer en kliande och värmande känsla i ansiktet dock utan observerbara förändringar (46).

Blåsor, brännande känsla i huden eller ögonirritation noterades av ett 10-tal av 42 intervjuade personer som hanterade barrträdplantor preparerade med en pulverformulering av permetrin. Plantorna hade doppats i en vattensuspension av formuleringen innehållande 1% permetrin (cis/trans 25/75). Väsentligt svagare symtom beskrevs i det fall en emulgerbar lösning av permetrin (cis/trans 40/60) använts, sannolikt på grund av lägre damnings-



tendens. Ögonirritation rapporterades dock ha inträffat vid direktstänk från den 1-procentiga doppvätskan (25).

På kaninhud gas 0,25 ml utspädd permetrin (cis/trans 40/60) vid 24 timmars exponering obetydligt - svagt erytem, varvid något kraftigare reaktion på skadad än på intakt hud noterades. Engångsexponering av råtthud under 24 timmar gav ingen synbar irritationseffekt men vid upprepad exponering under 1-2 dagar erhöles svagt erytem - svag deskvamation i ökande omfattning alltefter exponeringstidens längd. Substansen bedömdes som svagt hudirriterande på råttta och kanin (36).

Utspädd permetrin i konjunktivalsäcken på kanin medförde lätt irritation följt av lätt rodnad och lätt svullnad av bindhinnan samt i ett fall tårflöde. Substansen bedömdes som svagt irriterande på kaninöga enligt Draize's skala (36). Instillation av en 40%-ig lösning av permetrin (cis/trans 25/75) i majsolja på kanin gav ingen konjunktival irritation vid observation efter 6 timmar och därefter dagligen under 4 dygn. Fluoresceinfärgning visade ingen skada på hornhinnan (5).

### 3.2. Andningsorgan

Snuva och nysningar rapporterades av 13, hosta av 8 samt tungt att andas av 2 av 42 personer som planterade barrträdsplanter behandlade med pulverpreparat. Endast 2/45 rapporterade snuva då emulgerbar lösning använts (24,25).

### 3.3. Lever

Förhöjda levervikter noterades vid tillförsel av 2 g/kg i födan till hund i ett tre-månaders försök med permetrin (cis/trans 40/60) (10). På råttor noterades i ett 2-års försök, med doserna 0, 0,5, 1,0, 2,5 g/kg leverhypertrofi, ökade levervikter, reduktion av S-Alat och S-Asat i de högre dosgrupperna. Tillväxt av det glatta endoplasmatiske retikulet noterades i alla dosgrupper (38).

### 3.4. Njurar

I försök med 2 års utfodring på råttta med upp till 2,5 g/kg i föda har inga effekter påvisats (38).

### 3.5. Blod och blodbildande organ

I djurförsök med 2 års utfodring på råttta med upp till 2,5 g/kg i födan har inga skador påvisats (38).

### 3.6. Mag-tarmkanal

Substansen förefaller tolereras relativt väl av mag-tarmkanalen vid tillförsel av höga engångsdoser med magsond på försöksdjur (10,36). Några skador har ej heller upptäckts vid obduktion i samband med 2-årsförsök på råttta (38) med upp till 2,5 g/kg i födan.

### 3.7. Centrala nervsystemet

Hos människa har vid exponering för låga halter i luften inga effekter iakttagits som skulle kunna motsvara hos försöksdjur iakttagna verkningar. Ingen påverkan på reflexfunktioner, koordination, balans eller vibrationskänsla, och ej heller tremor noterades hos de personer som sprutade permetrin inomhus under två dagar med ett beräknat upptag på 2 mg (46).

Vid plantering med permetrinbehandlade barrträdsplanter framkom inget som tydde på påverkan på centrala nervsystemet (24, 25).

Symtom som tyder på inverkan på nervsystemet uppträder vid tillförsel av höga doser till försöksdjur. Vid oral tillförsel av LD 50-dosen, 400-500 mg/kg permetrin (cis/trans 40/60) löst i majsolja, till råttta, noterades tremor, hypersensibilitet för yttre stimuli och motorisk ataxi inom 30-60 minuter men återhämtning skedde inom 24 timmar hos överlevande djur (23). Liknande symtom erhöles i 2-årsförsök på råttta med halten 2,5 g/kg i födan (i majsolja), huvudsakligen endast under de två första veckorna, men ingen påverkan av 1,0 g/kg

(38). Vid dermal tillförsel av 4,0 g/kg utspädd permetrin (cis/trans 40/60) under 24 timmar noterades ingen dödlighet, men råttorna fick tremor som kvarstod i 4 dygn (36). Vid exponering av råttor för en dimma innehållande 930 mg/m<sup>3</sup> permetrin (cis/trans 40/60) iakttoogs salivation, ataxi, krökt ryggställning och tremor men inga döda (7). Intravenös applicering av cis- och trans-permetrin 270 mg/kg var för sig på råttor medförde inga döda men ovan beskrivna toxiska symtom, vilka ansågs mer tyda på perifer än central inverkan på nervsystemet (44). Vid tillförsel av letala eller subletala doser under 8 dagar på råttor, som medförde vissa perifera nervförändringar, noterades inga histopatologiska skador vid mikroskopisk undersökning av hjärna och ryggmärg (35).

### 3.8. Perifera nervsystemet

Vid inomhusbesprutning framkom ingenting som tyder på perifer nervpåverkan av permetrin (46). Vid motsvarande användning av en annan pyretroid, decametrin, noterades hetta i ansiktet och brännande sveda i ögonen.

Vid den intervju med plantörer som hanterat behandlade barrträdplantor noterades en brännande känsla i huden och torrhetkänsla i ansiktet hos 12/42 personer vid användning av en pulverformulering av permetrin. Inga parestesier noterades. Vid användning av fenvalerat noterades i några fall en övergående brännande och pirrande känsla på ansikte och händer samt i något fall bedövningsliknande känsla (24,25).

Enligt vissa rapporter anses symtomen vid permetrinförgiftning av försöksdjur peka på en primärt perifer effekt på nervsystemet (44,45).

Förändringar i ischiasnerven efter utfodring med 6,0 g/kg permetrin (cis/trans 40/60) i födan under 8 dagar har iakttagits på råttor i följande frekvenser: nodal demyelinering 2/10, axonsvällning 10/10, förstöring av axonet 2/10. I kontrollgruppen noterades förändringar hos 0/10, 5/10 och 0/10 djur (35).

I ett försök med bedömning av bl.a. tibial- och suralnerven från råttor som ingått i 2-årigt utfodringsförsök (0-0,5 g/kg) samt 3-generationsförsök (0-0,1 g/kg) iakttoogs ingen påverkan på nervernas ledningsförmåga eller andra patologiska fynd (9).

### 3.9. Reproduktionsorgan

Inga effekter på reproduktionen har påvisats vid utfodring av råttor under 3 generationer med doser upp till 2,5 g/kg i födan (19,40).

### 3.10. Foster

Inga missbildningar eller annan fosterpåverkan har observerats i 3-generationstest på råttor i doser upp till 2,5 g/kg permetrin i födan eller i teratogentest på råttor och mus med doser upp till 225 resp 400 mg/kg kroppsvikt och dag (19,21,28).

## 4. ALLERGI

1-procentig permetrin (cis/trans 25/75) löst i majsolja har ej visat sig sensibiliserande eller irriterande på marsvin enligt Magnusson-Kligman guinea pig maximization-test (6).

Permetrin (cis/trans 40/60) i koncentrationer upp till 10% i dimetylformamid har ej visats vara starkt hudsensibiliserande vid applicering på marsvin enligt Stevens' öron-flankteknik (36).

## 5. GENOTOXISKA EFFEKTER

### 5.1. Mutationer i modellsystem

I Ames' test med *Salmonella typhimurium* har permetrin (cis/trans 40/60) icke visat sig mutagen (27). Ingen ökning av kromatid- eller kromosomgap, kromatidbrott, fragment eller abnormiteter såsom translokationer visades vid undersökning av benmärgsceller från råttor som injicerats intraperitonealt med permetrin (cis/trans 40/60) med upp till 6 g/kg som engångsdos eller 6 g/kg 5 dagar (1).

## 6. CANCEROGENA EFFEKTER

Fem relevanta långtidsförsök, tre på råttor och två på mus har utförts med permetrin. Både cis/trans-fördelningen 40/60 och 25/75 har ingått i försöken.

På råttor har doser upp till 250 mg/kg kroppsvikt och dag har studerats. Ingen dosrelaterad ökning av antalet tumörer har noterats (3,30,38).

På mus har permetrin i det ena försöket med doser upp till 250 mg/kg och dag givit en svag men signifikant ökning av lungadenom hos honor (23). I det andra har ingen ökad tumörfrekvens kunnat fastställas (18).

Uppgift finns om två ytterligare musförsök utförda genom FMC. Enligt FIFRA Scientific Advisory Panel i USA kan dessa försök ej tillmätas så stor betydelse på grund av dåligt utförande men antyder en möjlighet till lung- och leverproliferationer hos möss (12). Det ena av dessa har enligt IARC/WHO ej visat dosrelaterad ökning av tumörer (11). FIFRA SAP tillmäter råttförsöken den största betydelsen för riskbedömningen på grund av utförandet och bedömer förmåga till tumörbildning på försöksdjur som mycket svag.

Relevanta humandata rörande cancer risk för människa saknas.

## 7. EXPONERINGSINDIKATORER

### 7.1. Lufthalter

Permetrin kan mätas i luft (25). Enligt en rapport ger sprutning i tunnel och doppning av barrträdplanter med 1% vattendispersion värden på 0,02-0,09 mg/m<sup>3</sup> medan plantering av behandlade planter gav en lufthalt på 0,01-0,02 mg/m<sup>3</sup>.

### 7.2. Biologiska indikatorer

Efter exponering för permetrin har den vid hydrolys bildade syrametaboliten återfunnits i urin. Som ett mått på upptag är halten syrametabolit i urin dock förenad med viss osäkerhet då någon fullständig metabolismstudie ej utförts på människa.

I svenska fältförsök på 10 personer med luftkoncentrationer på 0,01-0,02 mg/m<sup>3</sup> (låga koncentrationer) kunde ingen permetrinmetabolit återfinnas i urin (detektionsgräns 0,1 µg/ml). Endast hos en person där luftkoncentrationen i andningszonen varit 0,09 mg/m<sup>3</sup> återfanns ingenting i urinen samma dag efter arbetets slut men 0,26 µg/ml av syrametaboliten morgonen efter exponeringen.

För närvarande föreligger inte tillräcklig erfarenhet för att man skall kunna praktiskt utnyttja biologiska indikatorer.

## 8. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

Vid intervju med personer som hanterat barrträdplanter rapporterade 33% retbesvär från hud, ögon eller andningsorganen då permetrin (cis/trans 40/60) i flytande formulering använts, och 63% då permetrin (cis/trans 25/75) i pulverformulering använts.

Tillräckliga data för att fastställa ett dos-responssamband finns ej.

Organskador uppkommer att dömma av resultat i djurförsök först vid höga doser. Risken för mutagena, teratogena och cancerogena effekter synes vara mycket liten.

## 9. FORSKNINGSBEHOV

Ytterligare forskning beträffande inverkan på perifera nerver behövs. Metabolismen hos människa bör undersökas mer utförligt än som hittills redovisats. För att fastställa ett dos-effekt-

samband bör kontrollerade gruppstudier utföras på reteffekter från ögon och andningsvägar vid olika luftkoncentrationer.

#### 10. DISKUSSION OCH VÄRDERING

Permetrin har evaluerats av FAO/WHO:s expertgrupp för bekämpningsmedelsrester 1979: Permetrin har låg toxicitet för ett flertal olika däggdjursarter. Det absorberas snabbt, distribueras till olika organ, metaboliseras samt utsöndras. På grund av den komplicerade kemiska karaktären och olika isomerinnehåll förekommer ett stort antal metaboliter. Långtidsförsök på råttor och möss tyder ej på cancerogen effekt. Mutagen-, teratogen- och reproduktionstester tyder ej heller på skadliga effekter. I korttids- och långtidsförsök påvisades ökade levervikter (absoluta och relativa). Detta, som kan vara en adaptiv förändring, åtföljdes av centrilobulär hypertrofi och ökning av det glatta endoplasmatiska retiklet. Inga mätbara effekter erhöles av 100 mg/kg i födan, motsvarande en daglig tillförsel av 5 mg/kg kroppsvikt. I höga doser har permetrin visat sig ge kliniskt reversibel perifer neuropati på gnagare. Histologiskt beskrevs axondegeneration i ischiasnerven, följd av myelinfragmentation. Neuropati har ej kunnat påvisas vid doser som ej givit kliniska förgiftningssymtom (11).

Enligt WHO anses den befintliga dokumentationen om pyretroider ej peka på några allvarliga problem, men noggrann uppföljning av effekter vid den fortsatta användningen i fält anses viktig (46). Framför allt två effekter kräver särskild uppmärksamhet, nämligen dels hud- och ögon effekter (som särskilt observerats för decametrin) dels den svaga indikation på neuropati som noterats vid höga doser i djurförsök. Det finns indikationer på cancerogen effekt i djurförsök.

Informationen om effekter på människa är mycket sparsam: ett fältförsök vid hantering av permetrinbehandlade barrträdsplanter, ett fältförsök med sprutning av permetrin och decametrin, ett fältförsök med studium av hudupptag från permetrinpuder.

Hos människa tycks den känsligaste effektindikatorn vara irritation i slemhinnor och hud. Undersökningar av luftkoncentrationer har utförts i mycket begränsad omfattning och endast från hantering av permetrinbehandlade barrträdsplanter. Halterna i luften har där visat sig ligga 1000-10 000-faldigt lägre än den lägsta dos som givit systemeffekt på försöksdjur. Tillräckligt undersökningsmaterial saknas för att fastställa ett tröskelvärde för reteffekter på människa.

#### 11. SAMMANFATTNING

Gruppen syntetiska pyretroider: permetrin. Nordiska Expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. Arbete och Hälsa 1982:22 sid. 1-31

Kritisk genomgång och värdering av relevant litteratur visar att underlag saknas för bedömning av sambandet mellan luftkoncentration och respons eller effekt för permetrin. På människa förefaller den känsligaste effektindikatorn vara retbesvär från andningsvägarna vid damning samt besvär från huden framför allt vid hantering av permetrinbehandlade barrträdsplanter.

46 referenser

Nyckelord: Permetrin, syntetiska pyretroider, hudirritation, hygieniskt gränsvärde.

#### 12. SUMMARY

Synthetic pyrethroids: Permethrin. Nordic expert group for documentation of occupational exposure limits. Arbete och Hälsa 1982:22 pp 1-31

A critical survey and evaluation of the relevant literature shows that there are insufficient data for establishing a relationship between the air concentration and effect or response.

In man the most sensitive effect indicators seem to be irritating symptoms from the respiratory tract by dusting, and skin irritations especially when handling conifer plants treated with permethrin.

In Swedish 46 references

Key words: Permethrin, synthetic pyrethroids, skin irritations, occupational exposure.

#### LITTERATURREFERENSER

1. ANDERSON, D., RICHARDSON, C.R.: Permethrin (PP 557): cytogenetic study in the rat. Rapport från ICI Central Toxicology Laboratory, (1976).
2. BEWICH, D.W., LEAHEY, J.P.: Permethrin: Absorption in cows. Rapport från ICI Plant Protection Division (1976).
3. BILLUPS, L.H.: Histopathologic evaluation of a twenty-four month toxicity/carcinogenicity study of compound FMC 33297 in rats. Rapport från FMC Corp, New York (1978).
4. CARLSON, G.P., SCHOENIG, G.P.: Induction of liver microsomal NADPH cytochrom c reductase and cytochrome P-450 by some new synthetic pyrethroids. Toxicol. Appl. Pharmacol. 52 (1980) 507-512.
5. CHESHER, B.C., MALONE, J.C.: Ocular irritancy of 21273 in rabbits. Rapport från Wellcome Research Laboratories, Berkhamstead (1974).
6. CHESHER, B.C., MALONE, J.C.: Guinea pig sensitization study with 21273 using the "maximization test" method. Rapport från Wellcome Research Laboratories, Berkhamstead (1974).
7. COOMBS, D.W., CLARK, G.C.: Permasect (25% emulsifiable concentrate): Acute inhalation toxicity in rats. Rapport från Huntingdon Research Centre (1978).
8. CRIDLAND, J.S., SKIDMORE, P.: Estimation of the metabolites of permethrin (OMS 1821) and decamethrin (OMS 1998) in the urine of spray operatives handling these materials during WHO stage V evaluation of mosquito adulticides. Rapport från Wellcome Research Laboratories (1977).
9. DYCK, P.J., SHIMONO, M., LAIS, A.C., OVIATT, K.F., SPARKS, M.F., PAYNE, K.G.: A pathologic and morphometric study of the nervous system of rats fed FMC 33297. Rapport från FMC Corp. (1976).
10. EDWARDS, D.B., OSBORNE, B.E., DENT, N.J., KINCH, D.A.: ICI - pp557. Toxicity study in beagle dogs (oral administration for 3 months). Rapport från Inveresk Research International (1976).
11. FAO.: Pesticide residues in food: 1979 evaluations. FAO Plant Production and Protection Paper 20 sup. (1980) 369-425.

12. FIFRA Scientific Advisory Panel, USA: Advisory opinion on the oncogenic potential of permethrin, Memorandum 1981-03-20.
13. GAUGHAN, L.C., UNAI, T., CASIDA, J.E.: Permethrin metabolism in rats. *J. Agric. Food Chem.* 25:1 (1977) 9-17.
14. GAUGHAN, L.C., ROBINSON, R.A., CASIDA, J.E.: Distribution and metabolic fate of trans- and cis-permethrin in laying hens. *J. Agric. Food Chem.* 26 (1978) 1374-1380.
15. GAUGHAN, L.C., UNAI, T., CASIDA, J.E.: Permethrin metabolism in rats and cows and in bean and cotton plants. [Paper presented at the ACS 172nd national meeting at San Francisco, 1976].
16. GRAY, A.J., CONNORS, T.A., HOELLINGER, H., NGUYEN - HOANG - NAM.: The relationship between the pharmacokinetics of intravenous cismethrin and bioresmethrin and their mammalian toxicity. *Pestic. Biochem. Physiol.* 13 (1980) 281-293.
17. HARPER, D.W., PIERCY, D.W.T., JAMES, J.A., THOMSON, P.M.: 21Z/73 - 4 day rat inhalation study. Rapport från Wellcome Research Laboratories (1977).
18. HART, D., BANHAM, P.B., GLAISTER, J.R., PRATT, I., WEIGHT, T.M.: Whole life feeding study in mice. Rapport från ICI Central Toxicology Laboratory (1977).
19. HODGE, M.C.E., BANHAM, P.B., GLAISTER, J.R., RICHARDS, D., TAYLOR, K., WEIGHT, T.M.: 3 generation reproduction study in rats. Rapport från ICI (1977).
20. HUNT, L.M., GILBERT, B.N., LEMEILLEUR, C.A.: Distribution and depletion of radioactivity in hens treated dermally with <sup>14</sup>C-permethrin. *Poult Sci.* 58 (1979) 1197-1201.
21. JAMES, D.A.: Foetal toxicity study of permethrin (cis/trans isomer ratio, 25 cis: 75 trans) in the mouse. Rapport från Wellcome Research Laboratories (1976).
22. JAMES, J.A., TAYLOR, P.E., ROE, F.J.: Carcinogenicity Study in Mice with Permethrin (21Z73). Rapport från Wellcome Research Laboratories (1980).
23. KADOTA, T., OKUNI., MIYAMOTO, J.: Mammalian toxicological study of permethrin, 3-phenoxibenzyl-(±)-cis, trans-2,2-dimethyl-3-(2,2-dichlorovinyl)cyclopropane-1-carboxylate. Pesticide Div. Sumitomo Chem, Co Hyogo, Japan. May 20 (1976). *Botyu-Kagaky* 41 (1976) 143.

24. KOLMODIN-HEDMAN, B., SWENSSON, A., ÅKERBLÖM, M.: Occupational exposure to some synthetic pyrethroids, 2nd Internat. Congress on Toxicology, Bruxelles, July 1980.
25. KOLMODIN-HEDMAN, B., SWENSSON, Å., ÅKERBLÖM, M.: Occupational exposure to some synthetic pyrethroids (Permethrin and Fenvalerate). *Arch. Toxicol.* 50 (1982) 27-33.
26. LEAHEY, J.P., BEWICK, D.W., CARPENTER, P.K., PARR, J.S., CAMERON, A.G.: Permethrin: Metabolism and residues in goats. Rapport från ICI Plant Protection Division (1977).
27. LONGSTAFF, E.: Permethrin. Short-term predictive tests for carcinogenicity: results from the Ames test. Rapport från ICI Central Toxicology Laboratory (1976).
28. MC GREGOR, D.B., de S WICKRAMARAINÉ, G.A.: Teratogenicity study in rats of ICI - PP557. Rapport från Inveresk Research International (1976).
29. MC GREGOR, D.B., de S WICKRAMARATNE, G.A.: Dominant lethal study in mice of ICI - PP557. Rapport från Inveresk Research International (1976).
30. MC SHEEHY, T.W., FINN, J.: 21Z: Potential toxicity and oncogenicity in dietary administration to rats for a period of 104 weeks. Rapport från Life Science Research (1980).
31. MIYAMOTO, J.: Degradation, metabolism and toxicity of synthetic pyrethroids. *Environ. Health Perspect.* 14 (1976) 15-28.
32. MILLS, I.H., MULLANE, M.: PP557: Absorption and excretion in the rat. Rapport från ICI Central Toxicology Laboratory (1976).
33. MILLS, I.H., SLADE, M.: PP557: Absorption, distribution and excretion in the dog. Rapport från ICI Central Toxicology Laboratory (1977).
34. NASSIF, M., BROOKE, J.P., HUTCHINSON, D.B.A., KAMEL, O., SAVAGE, E.A.: Studies with permethrin against bodylice in Egypt. *Pestic Sci.* 11 (1980) 674-684.
35. OKUNO, Y., KADOTA, T.: Neurotoxic effects of some synthetic pyrethroids by short-term feeding in rats. Okt 15 - nov 8 (1976). Rapport från Sumitomo Chem. Co, Japan.
36. PARKINSON, G.R.: PP557 (permethrin): Acute and subacute toxicity. Rapport från ICI Central Toxicology Laboratory (1976).



37. PARKINSON, G.R.: PP557 (permethrin) formulation No JF58551. Acute toxicity and local irritancy. Rapport från ICI Central Toxicology Laboratory (1976).
38. RICHARDS, D., BANHAM, P.B., CHART, I.S., GLAISTER, J.R., GORE, C.W., PRATT, I., TAYLOR, K., WEIGHT, T.M.: Two year feeding study in rats. Rapport från ICI Central Toxicology Laboratory (1977).
39. RISHIKESH, N., CLARKE, J.L., MATHIS, H.L., KING, J.S., PEARSON, J.: Evaluation of decamethrin and permethrin against *Anopheles gambiae* and *Anopheles funestus* in a village trial in Nigeria. Rapport WHO 1978, 689.
40. SCHROEDER, R.E., RINEHART, W.E.: A three generation reproduction study of FMC 33 297 in rats. Rapport från Bio-Dynamics Inc. (1977).
41. STAATZ, C.G., BLOOM, A.S., LECH, J.J.: A pharmacological analysis of mechanisms of permethrin neurotoxicity in mice (summary). Pesticide Abstract 13:5 (1980) 1412.
42. SÖDERLUND, D.M., CASIDA, J.E.: Substrate Specificity of Mouse-Liver Microsomal Enzymes. I: Pyrethroid Metabolism. I: Greengard, Paul and G Alan Robinson (ed.) Advances in cyclic nucleotide research. ISBN 0-89004-107-5. 7 (1977) 162-172.
43. SÖDERLUND, D.M., CASIDA, J.E.: Stereospecificity of Pyrethroid Metabolism in Mammals. I: Greengard, Paul and G Alan Robinson (ed.) Advances in cyclic nucleotide research. ISBN 0-89004-107-5. 7 (1977) 173-185.
44. VERSCHOYLE, R.D., ALDRIDGE, W.N.: Structure-activity relationships of some pyrethroids in rats. Arch. Toxicol. 45 (1980) 325-329.
45. WOUTERS, W., VON DEN BERCKEN, J.: Action of pyrethroids. Gen. Pharmacol. 9:6 (1978) 387-398.
46. WHO Expert Committee on vector biology and control: Safe use of pesticides. Technical report series 634, Geneva (1979) 18-23.

## Appendix I. Hygieniska gränsvärden för permethrin saknas.

## REFERENSER

1. Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfaere. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo (1981).
2. A munkavédelemről szóló minisztertanácsi rendelet és a kapcsolódó legfontosabb előírások. I. Táncsics Könyvkiadó. Budapest, 1980.
3. Arbejdstilsynets liste over hygiejniske grænsevaerdier. Bilag til publikation nr. 62: Hygiejniske grænsevaerdier. Arbejdstilsynet, København (1981).
4. Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1981:8, Liber Tryck, Stockholm (1981).
5. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1981. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1981).
6. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte) der DDR. Arbeitsmedizininformation 5 (1978) Beilage zu Heft 3, 1-18.
7. Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub-Reinhalte. Luft 39(1979) 56-62.
8. Nationale lijst van MAC-waarden, gebaseerd op het advies van de nationale MAC-commissie. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1981.
9. Zulässige Werte am Arbeitsplatz. Schweizerische Unfallversicherungsanstalt. 1980.
10. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and Health Series No. 37, 2nd ed. International Labour Office, Geneva (1980).
11. Recommendations on maximum allowable concentrations of toxic substances and others in the work environment - 1980. Japan Association of Industrial Health, 1980. (Translated by T Ozawa).



12. Skrá um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eiturefni og haettuleg efni í andrúmslofti á vinnustöðum. Öryggiseftirlit rísikins. Reykjavík 1978.
13. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents in the workroom environment with intended changes for 1981. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati (1981).
14. Työpaikan ilman epäpuhtaudet. Turvallisuustiedote 3. Työsuojeluhallitus, Tampere (1981).
15. Valeurs limites tolerables. Commissariat général á la promotion du travail. Bruxelles 1978.

## Appendix II

## Provtagning och provberedning

Luftprover samlas på membranfilter av cellulosaeater med en luftström av 1 - 2 liter/minut. Ängtrycket hos permetrin är så lågt att någon avdunstning inte behöver befaras. Filtret extraheras med aceton. Acetonextraktet med cis- och transisomererna av permetrin skakas med hexan och vatten och permetrinet i hexanfasen bestämes med gaskromatografi (1).

Urinprover tas i plastflaska t.ex. vid slutet av en arbetsdag och i början av nästa dag. Prover som inte analyseras omedelbart förvaras vid  $-20^{\circ}\text{C}$ . Urinens innehåll av transisomeren av en biotransformationsprodukt av permetrin bestämes. Denna produkt vars struktur är okänd är en organisk syra. Syran metyleras i surgjord metanol. Efter ett reningssteg med kolonnkromatografi bestämes metylestern av den nämnda biotransformationsprodukten med gaskromatografi.

## Gaskromatografisk bestämning

Bestämningarna av cis- och transisomererna av permetrin i luft eller av den metylerade biotransformationsprodukten av permetrin från urinprov sker med 25 meter kvartskapillärkolonn belagd med SP 2100 vid  $230^{\circ}\text{C}$  (permetrin) eller  $120^{\circ}\text{C}$  (metylerad biotransformationsprodukt) och med elektroninfångningsdetektor. Detekterbarheten motsvarar  $0,001 \mu\text{g}/\text{m}^3$  permetrin vid provtagning av 1 - 2 liter luft eller 0,05 - 0,1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  urin.

## Ref.

1. KOLMODIN-HEDMAN, B., SWENSSON, Å., ÅKERBLOM, M.: Occupational exposure to some synthetic pyrethroids (Permethrin and Fenvalerate). Arch. Toxicol. 50 (1982) 27-33.