



UPPSALA
UNIVERSITET

Pyretroider, en fara för miljö och människor?

Linus Carlsson Forslund

Independent Project in Biology

Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2012

Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Sammandrag

Bekämpningsmedel används över hela världen för att skydda hem och grödor från ohyra. Pyretroider är en grupp av insekticider som framställts från strukturen av pyretriner, insektsrepellerande ämnen som finns i vissa korgblommiga växter. Pyretroider har en storskalig användning till dels på grund av sin höga toxicitet för insekter och låga toxicitet för däggdjur. Pyretroider har hittats i vatten och sediment i naturen i avrinningsområden nära städer och jordbruk. Denna uppsats avser att redovisa hur pyretroider påverkar miljö och ekosystem, samt om pyretroider utgör ett hot för människors hälsa. Pyretroider kommer även att jämföras med DDT som har en liknande verkningsmekanism som pyretroider.

Pyretroider klassificeras i två grupper; typ 1 och 2, beroende på deras symptom vid förgiftning. Pyretroider påverkar nervsystemet och flera jonkanaler, där de spänning känsliga natriumkanaler är deras främsta mål. Pyretroider interagerar med α -subenheten i natriumkanalerna och gör öppnandet och inaktivering av dessa långsammare, vilket leder till att natriumjoner läcker in i cellen. Detta orsakar repetitiva avfyrningar av neuronerna och leder till symptom som darrningar och slutligen till döden.

Pyretroider har visat sig orsaka beteendeförändringar hos möss och råttor som exponerats prenatalt (innan födsel) och neonatalt (de fyra första veckorna efter födsel). Pyretroider kan även verka hormonstörande och livstidsexponering av pyretroider har visats sig påverka immunförsvaret. Människor exponeras ständigt för pyretroider via mat och användning, dock i lägre doser än deras acceptabla dagliga intag. Pyretroider har påträffats i toxiska koncentrationer, för vissa arter, i vatten och sediment på flera lokaler, bland annat i Sverige. Studier har visat att pyretroider kan slå ut hela populationer av insekter och påverka artsammansättningen inom ekosystem. Dock kunde ekosystemen återhämta sig efter en tid.

Pyretroider har en mindre negativ effekt än DDT på miljön och borde ersätta DDT i de länder där det fortfarande används. Dock återstår problemet med att de har en liknande verkningsmekanism och därmed har överförbara resistenser, d.v.s. DDT-resistenta insekter är även resistenta mot pyretroider. Den humana exponeringen av pyretroider är inte akut toxisk med den nuvarande användningen. Trots detta måste små barns och gravida kvinnors exponering för pyretroider minimeras då försöksdjur har uppvisat beteendeförändringar efter prenatal och neonatal exponering. Pyretroider kan påverka ekosystem och orsaka minskad biologisk mångfald och åtgärder som minskar utsläppet av pyretroider bör genomföras.

Inledning

Bekämpningsmedel används inom ett flertal områden och befolkningen i Sverige exponeras för ett flertal bekämpningsmedel (Littorin *et al.* 2009). Allmänbefolkningen exponeras genom den egna användningen av bekämpningsmedel, små mängder i matvaror eller via sitt arbete (Littorin *et al.* 2009). Jordbruket stod för 40 miljarder kronor, cirka en halv procent, av Sveriges bruttonationalprodukt (BNP) år 2005 (Jordbruksverket 2009). För att en hög produktion ska behållas besprutas åkrar med bekämpningsmedel för att skydda grödorna från skadeinsekter. Detta sker på bekostnad av den biologiska mångfalden. Bekämpningsmedel kan påverka fler arter än skadeinsekterna och ekologiska åkrar har visat sig ha en högre biodiversitet än besprutade åkrar (Krauss *et al.* 2011).

Pyretroider är en typ av insektsbekämpningsmedel som används inom många olika områden; inom jordbruk, skogsbruk, sjukhus, förskolor och i hushåll (Heudorf & Angerer 2001, Tulve *et al.* 2006). Nät behandlade med pyretroider används även för att bekämpa malaria (World

Health Organization 2007). Pyretroider framställdes utifrån strukturen av pyretriner, ämnen som hittas naturligt i vissa korgblommiga växter och som uppvisade insektsrepellerande egenskaper. Pyretroider har en storskalig användning och har ersatt många insektsmedel innehållande organofosfater på grund av pyretroiders högre toxicitet för insekter än för däggdjur (Eriksson 1992, Feo *et al.* 2010). Pyretroider har hittats, både i vatten och mark, i avrinningsområden nära jordbruk och tätbefolkade områden i USA (Weston *et al.* 2009, Feo *et al.* 2010).

DDT är en annan insekticid som förr användes i stora mängder och hade samma tillämpning som pyretroider (Asker 2011). Användningen av DDT förbjöds eller begränsades under 1970- och 1980-talet på grund av dess negativa påverkan på både människor och djur (Eriksson 1992). I Sverige är DDT förbjudet, men används än idag i vissa länder i bekämpningen av malaria (Eriksson 1992). DDT har liknande verkningsmekanism och toxikologiska effekter som pyretroider, vilket väcker frågan om pyretroider har samma påverkan på miljön som DDT (O'Reilly *et al.* 2006, Asker 2011).

Syftet med denna uppsats är att redogöra för vad pyretroider är, hur de är uppbyggda och med vilken mekanism de förmedlar sin toxicitet till insekter och andra djur. Dessutom kommer den att belysa hur användningen av pyretroider kan påverka den närliggande miljön och vilken effekt det kan ha på olika ekosystem, samt om pyretroider utgör en risk för människor. Uppsatsen kommer även att belysa dessa frågeställningar i jämförelse med DDT.

Pyretroider - grundläggande fakta

Pyretroider består av en stor grupp kemikalier som har framställts för att efterlikna de naturliga ämnena pyretriner som finns i vissa korgblommiga växter. De pyretroider som tas upp i denna uppsats kan ses i tabell 1.

Tabell 1. Klassificering av pyretroider som nämns i uppsatsen.

Typ 1	Typ 2
Allethrin	Cyfluthrin
Bifenthrin	Cyhalothrin
Bioallethrin	Cypermethrin
Cismethrin	Deltamethrin
Sumithrin	Esfenvalerate
	Fenvalerate
	Permethrin

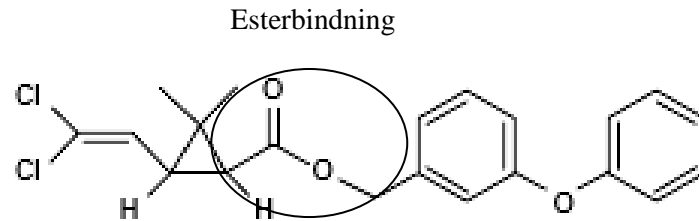
Pyretriner

Pyretriner är sex kemiska substanser som verkar insektsrepellerande och insektsdödande (Hitmi *et al.* 2000). Dessa hittas naturligt i vissa korgblommiga växter, släktet *Asteraceae*, t.ex. *Chrysanthemum cinerariaefolium* och *C. cineum* (Hitmi *et al.* 2000). Då pyretriner bryts ner fort i solljus kan de inte användas inom jordbruket. Genom att byta ut funktionella grupper hos pyretriner kunde man skapa pyretroider, som är både mer toxiska för insekter och mer fotostabila (Eriksson 1992).

Struktur och nomenklatur

Pyretroider är karboxylestrar som kan skilja sig vitt från varandra med avseende på deras struktur, men en aspekt har de alla gemensamt: en central esterbindning (se figur 1).

Pyretroider förekommer oftast som stereoisomerer och vissa kan totalt ha åtta olika stereoisomerformer då de funktionella grupperna kan innehåller kirala kolatomer (Shafer *et al.* 2005). Tekniska insekticider med pyretroider innehåller flera isomerer av en pyretroid tillsammans med andra lösningsmedel som ska öka toxiciteten (U.S. Department Of Health And Human Services 2003).



Figur 1. Strukturformeln för permethrin med esterbindningen, som alla pyretroider har, markerad. Omritad efter Shafer *et al.* (2005).

Pyretroider har klassificerats beroende på de symptom som uppvisas vid förgiftning. Verschoyle och Aldridge (1980) injicerade Wistarråttor intravenöst med flera olika pyretroider och delade sedan in dessa i tre grupper; T, CS och T/CS beroende på symptomen. T-pyretroider gav symptomen: små darrningar som övergår till skakningar i hela kroppen, känslighet för externa stimuli och utmattning. CS-pyretroider gav symptomen: grova darrningar som övergick till s-formade rörelser (koreoatetos), salivering, grävande beteende och kloniska kramper (rytmiska muskelryckningar). TS-pyretroider frambringade salivbildning med symptom tillhörande T-pyretroider.

En annan klassificering föreslogs av Gammon *et al.* (1981). De delade in pyretroider i två klasser, typ 1 och 2, baserat på deras effekter på kackerlackor, *Periplaneta americana*. Dock överensstämde de flesta T-pyretroider med typ 1 och CS-pyretroider med typ 2. Typ 1 och 2 är nu den mest använda klassificeringen i litteraturen (se tabell 1). Generellt har typ 2/CS-pyretroider en α -cyano-3-fenoxybenzyl alkohol i sin struktur, vilket typ 1/T-pyretroider saknar.

Modellering av förhållandet mellan struktur och aktivitet tyder på att det är de centrala delarna i pyretroidmolekylerna, delarna i esterbindningen, som ger pyretroider dess toxiska effekt (O'Reilly *et al.* 2006).

Fysikaliska och kemiska egenskaper

Isomerer av pyretroider kan skilja sig åt i egenskaper, men är generellt sett väldigt fettlösliga på grund av sina hydrofoba funktionella grupper. Detta visas i deras höga log K_{ow} -värden (fördelningskoefficienten för oktanol/vatten) som för många pyretroider ligger runt 6 (Katagi 2012). K_{ow} -värdet visar förhållandet av koncentrationen som ett ämne har mellan oktanol-fasen (opolärt lösningsmedel) och vatten-fasen (polärt lösningsmedel). De höga log K_{ow} -värden som pyretroider har indikerar att pyretroider löser sig sämre i vatten än i opolära lösningsmedel. Lipofiliteten hos pyretroider gör även att de har höga adsorptionsvärden (K_{oc}), över 10^4 , och biokoncentrationsfaktorer (BCF), mellan 500-6000 i fisk (Katagi 2006, Katagi 2012). K_{oc} -värden beskriver hur väl ämnen binder till jordpartiklar och pyretroiders höga värden gör att de binder hårt till organiskt material i både mark och vatten. Deras höga BCF-värden för fisk gör även att de har en möjlighet att ackumuleras i fisk. På grund av pyretroiders låga ångtryck (V_p), kring 10^{-8} mmHg i rumstemperatur, finns de endast i mycket låga koncentrationer i luften (Katagi 2012).

Pyretroiders toxicitet

Verkningsmekanism

Spänningskänsliga natriumkanaler har pekats ut som pyretroiders huvudsakliga mål i insekter och däggdjur, men flera andra system i däggdjur där pyretroider verkar har även hittats. Pyretroiders påverkan på dessa andra system kan ge upphov till, eller förstärka, vissa symptom som pyretroidförgiftning medför (Soderlund *et al.* 2002).

Spänningskänsliga natriumkanaler

Pyretroider interagerar med natriumkanalernas α -subenhet i nervceller och gör att öppnandet av kanalerna går långsammare (Lee & Soderlund 2001, Wang *et al.* 2001). De gör även att inaktiveringen av redan öppna kanaler går långsammare (Shafer *et al.* 2005).

Spänningskänsliga natriumkanaler öppnar sig när membranpotentialen överstiger ett visst tröskelvärde. Pyretroider sänker detta tröskelvärde och gör att kanalerna öppnas vid lägre membranpotentialer (Shafer *et al.* 2005). Pyretroider binder med högre affinitet till den öppna konformationen av natriumkanaler och stabiliserar denna struktur (Lombet *et al.* 1988, O'Reilly *et al.* 2006). Att kanalerna är öppna längre leder till att fler natriumjoner åker in i cellen och det bildas en "natriumsvansström" (på engelska: sodium tail current) (O'Reilly *et al.* 2006). Det är dessa "natriumsvansströmmar" som orsakar den repetitiva avfyringen av aktionspotentialer i nervceller då dessa stimuleras, vilket leder till snabb paralysering (knockdown) och till sist död (Shafer *et al.* 2005, O'Reilly *et al.* 2006).

Typ 2 pyretroider fördröjer inaktiveringen av natriumkanalerna längre än typ 1 pyretroider. Kanalerna hålls öppna så länge av typ 2 pyretroider att det bildas en depolariseringsberoende blockering, vilket betyder att membranpotentialen blir så depolariserad att inga aktionspotentialer kan bildas. Typ 1 pyretroider håller kanalerna enbart öppna tillräckligt länge för att det ska ske repetitiv avfyrning av aktionspotentialer. Skillnaderna i symptomen mellan typ 1 och 2 pyretroider kan bero på skillnaderna i hur länge natriumkanalerna hålls öppna (Shafer *et al.* 2005).

Det mänskliga genomet innehåller minst 10 gener som kodar för α -subenheter i natriumkanaler. Utöver det kan alternativ mRNA klyvning av vissa isoformer skapa ytterligare former (Soderlund *et al.* 2002). Olika typer av natriumkanaler uttrycks i olika vävnadstyper och vid olika tillfällen under individens utveckling (Mandel 1992). Ett antal studier har visat att olika former av natriumkanaler i olika däggdjursvävnader är olika mycket känsliga för pyretroider (Forshaw & Bradbury 1983, Berlin *et al.* 1984, Forshaw & Ray 1986). Ginsbury & Narahashi (1993) visade att natriumkanaler i dorsala rotganglion (känslernvknutor i ryggraden) som var känsliga för tetrodotoxin (TTX), ett nervgift som blockerar natriumkanaler, var mindre känsliga för påverkan av allethrin än TTX-resistenta natriumkanaler.

Insekter tycks endast ha en natriumkanal α -subenhet gen som uttrycks exklusivt i nervsystemet (Hong & Ganetzky 1994). Detta kan vara en del av förklaringen till pyretroiders högre toxicitet för insekter än för däggdjur. I den modell av en natriumkanal som O'Reilly *et al.* (2006) skapade fanns det två helixar, IIS5 och IIS6, som var viktiga för bindningen av pyretroider. Några nukleotider i dessa helixar har förändrats hos icke-leddjuren, vilket även det är en möjlig förklaring till den högre insektstoxiciteten.

Bekämpningsmedlet DDT har en liknande effekt på nervceller som pyretroider. DDT gör att natriumkanaler i nervceller inte stängs eller återaktiveras och detta leder till att natriumjoner

läcker in i cellen. Detta gör att när cellen stimuleras avfyras flera aktionspotentialer (Coats 1990).

Spänningskänsliga kalciumkanaler

Frigivningen av neurotransmittorer är beroende av inflödet av externt kalcium in i cellen (Soderlund *et al.* 2002). Pyretroider kan påverka kalciumkanaler och därmed indirekt neurotransmittor utsläppet från celler (Hagiwara *et al.* 1988). Brooks och Clark (1987) visade att deltamethrin, cypermethrin och fenvalerate ökade kalciumberoende utsläpp av neurotransmittor efter depolarisering med kalium. Eells och Dubocovich (1988) exponerade snittytor från kaninhjärnor för fenvalerate och visade att fenvalerate framkallade kalciumberoende frisläppning av dopamin och acetylkolin.

Spänningskänsliga kloridkanaler

Kloridkanaler är involverade i att reglera cellvolymen, stabilisera vilotillståndets membranpotential och transportera ämnen mellan epitel i de flesta celltyper (Soderlund *et al.* 2002). Vissa pyretroider kan binda till och blockera kloridkanaler, vilket hindrar cellers aktivitet (Forshaw *et al.* 1993). Detta bekräftades då pyretroidexponerade råttors salivering minskade när de behandlades med ivermectin, som aktiverar spänningskänsliga kloridkanaler (Forshaw *et al.* 2000).

Effekter av pyretroidexponering

Utöver de vanliga symptom som pyretroidförgiftning ger, t.ex. diarrningar och salivering, har andra effekter upptäckts. Det mesta av forskningen har skett på råttor och möss, men en del av dessa effekter har upptäckts hos människor.

Hormonstörningar

I en studie av Pine *et al.* (2008) administrerades honråttor, av stammen Sprague-Dawley, oralt med esfenvalerate i olika koncentrationer under en vecka. Detta ledde till att puberteten försköts för de råttor som behandlades med 1 och 5 mg kg⁻¹. Dessa råttor hade även lägre estradiolhalter på morgonen och lägre luteiniserande hormon (LH)-halter på eftermiddagen. De lägre LH-halterna på eftermiddagen indikerar att dessa råttor hade en hypotalamisk brist orsakad av esfenvalerate. Produktionen av progesteron i humana äggstocksceller via aktivering av follikelstimulerande hormon kunde inhiberas av fenvalerate (He *et al.* 2004).

Sumithrin, permethrin och fenvalerate påverkade celldelningen i MCF-7 cancerceller, men endast sumithrin och fenvalerate hade en effekt på pS2-genuttrycket, som styrs av östrogen (Go *et al.* 1999). Chen *et al.* (2002) visade att pyretroiderna; cypermethrin, permethrin, deltamethrin och fenvalerate, agerade som agonister på östrogenreceptorn. På så vis kan pyretroider påverka endokrina och reproduktiva system. Kim *et al.* (2005) erhöll samma östrogena effekt av permethrin vid subkutan (under huden) administration av Sprague-Dawley honråttor (200 och 800 mg kg⁻¹), men påvisade även en antiandrogenlik effekt hos hanar (10, 50 och 100 mg kg⁻¹) (androgener är manliga könshormoner).

Hormonstörande effekter av DDT och dess metaboliter har även rapporterats (Asker 2011). DDT har likt pyretroider visats sig kunna binda till östrogenreceptorn. Studier har visat att vissa unga kvinnor med höga halter av DDT i blodet har fått sin första menstruation tidigare än genomsnittet och att höga halter av DDT också förkortar menstruationscykeln med mer än nio dagar (Ouyang *et al.* 2005, Perry *et al.* 2006).

Beteendeförändringar

Ahlbom *et al.* (1994) exponerade 10 dagar gamla NMRI-möss för olika koncentrationer av bioallethrin under sju dagar. Efter fyra månader gjordes ett spontant motoraktivitetstest som visade en dosberoende hyperaktivitet hos de exponerade mössen. Den hyperaktivitet som utvecklades hos de behandlade mössen stämmer överens med vad Eriksson och Fredriksson (1991) kom fram till under sina studier av effekten av bioallethrin och deltamethrin på NMRI-möss som exponerats neonatalt ($0,7 \text{ mg kg}^{-1}$ kroppsvikt). En ökad spontan rörelseaktivitet under öppet fält-test, ett test då försöksdjuret sätts i en tom bur, uppmättes även efter neonatal behandling av Wistarråttor med cypermethrin och permethrin som administrerats oralt ($34,05$ respektive $1,49 \text{ mg kg}^{-1}$) (Nasuti *et al.* 2007). Detta visar att exponering av dessa pyretroider vid känsliga utvecklingsstadier har långvariga effekter på råttors beteende.

Talts *et al.* (1998) exponerade 10 dagar gamla NMRI-möss för bioallethrin under sju dagar ($0,7 \text{ mg kg}^{-1}$ kroppsvikt). Vid fem månaders ålder exponerades hälften av dessa möss en andra gång för bioallethrin och den andra hälften för bärarsubstansen, den substans som det aktiva ämnet löstes i. Samtidigt exponerades även en annan grupp av aduler, som tidigare exponerats för bärarsubstansen, för bioallethrin. Efter 24 timmar gjordes ett spontant motoraktivitetstest som visade att de möss som exponerats för bioallethrin neonatalt, och sedan igen som vuxna, och de möss som endast exponerades neonatalt var hyperaktiva. De möss som exponerades som vuxna, men inte neonatalt, var inte hyperaktiva. Två månader senare var de neonatalt exponerade mössen fortfarande hyperaktiva och hade utvecklat inlärnings- och minnessvårigheter.

Även Long-Evansråttor som behandlades med cismethrin och deltamethrin vid 60 dagars ålder fick förändrade beteenden (Crofton & Reiter 1984). Råttorna fick en dosberoende minskning av rörelseaktiviteten vid oral administration för båda pyretroiderna. De återhämtade sig dock inom 1-4 timmar efter behandling. Råttorna testades även genom att mäta responsen hos försöksdjuren vid ett högt ljud. De råttor som behandlades med deltamethrin hade en ökning av responstiden vid dessa tester, medan de råttor som behandlades med cismethrin inte hade någon förändring av responstiden.

Moniz *et al.* (2005) undersökte effekten på den honliga avkomman, av stammen Wistar, då mödrarna exponerades intraperitonealt (i bukhålan) för fenvalerate (10 mg kg^{-1}) under den prenatala och postnatala tiden av hjärnans sexuella utveckling. Deras resultat visade att dels försenades puberteten, men också att råttornas sexuella beteende minskade. Detta förmodades bero på en anti-östrogeen effekt av fenvalerate under kritiska perioder av hjärnans utveckling.

I en studie av (Eriksson *et al.* 1993) blev NMRI-möss hyperaktiva efter neonatal exponering av DDT ($0,5 \text{ mg kg}^{-1}$ kroppsvikt), och neonatal exponering av DDT och sedan exponering av bioallethrin som vuxna.

Förändringar i hjärnan

En tidig exponering för pyretroider, eller liknande ämnen som DDT, kan leda till förändrad känslighet för dessa ämnen i vuxen ålder (Eriksson *et al.* 1993). Talts *et al.* (1998) upptäckte förutom beteendeförändringar även att densiteten av muskarinreceptorer (typ av acetylkolinreceptorer) i hjärnbarken hos de möss som exponerats för bioallethrin neonatalt och som vuxna var mycket högre än sin egna kontrollgrupp. Eriksson *et al.* (1993) erhöll resultat som liknar Talts *et al.* (1998). De visade att möss som exponerats för DDT neonatalt och de som exponerats för DDT neonatalt och sedan för bioallethrin som vuxna hade högre

receptordensiteter i hjärnbarken. Dock hade de möss som enbart exponerats för bioallethrin som vuxna ingen signifikant skillnad från kontrollerna (Eriksson *et al.* 1993).

Wistarråttor exponerades via mat för cypermethrin (10 och 25 mg kg⁻¹) när de var tre veckor gamla i en studie utförd av Maurya *et al.* (2012). Denna studie visade att cypermethrin hämmade irreversibelt den basala fosforyleringen av epidermal tillväxtfaktor-receptorer (EGFR). Då EGFR signalerar för astrocytöverlevnad ledde cypermethrinexponeringen till programmerad celledöd (apoptos) av astrocyter. Cypermethrin nedreglerade även den intracellulära och de redan utsöndrade nivåerna av heparin-bindande epidermal tillväxtfaktor (HB-EGF), som binder till EGFR och tros öka EGFR-uttrycket.

Missbildningar

Syed *et al.* (2010) administrerade oralt dräktiga möss (schweiziska albinomöss) med cyfluthrin (16 och 32 mg kg⁻¹ kroppsvikt) under dagarna 14 till 18 av dräktigheten. På den artonde dagen obducerades fostren. Fostren hade inga yttre missbildningar, men många hade reducerad ossifikation av skallben, korta eller inga revben, hydrocephali av ventriklarna (vattenskalle), mikroftalmi (förkrympta ögonlober), anoftalmi (ögonen är outvecklade eller saknas helt) och subkutana ödem.

Fastställda effekter hos människor

Lantarbetare som har hanterat pyretroider har ibland upplevt att det sticker eller bränner på huden, paresti (Tucker & Flannigan 1983). Denna paresti har även dokumenterats i studier med djur och frivilliga människor (Flannigan *et al.* 1985a, 1985b). Parestin går över inom 24 timmar och beror på den exciterande effekt pyretroiderna har på sensoriska nervfibrer i den exponerade huden (Tucker & Flannigan 1983). I studien utförd av Flannigan *et al.* (1985a) utvecklade de exponerade kaninerna även eksem, vilket inte kunde ses hos de testade människorna (Flannigan *et al.* 1985b).

Livstidsexponering av pyretroider, vid doser vanliga vid åkerbesprutning, tycks även påverka immunförsvaret hos människor genom att öka halten antinukleära antikroppar (ANAs), som attackerar innehåll i cellkärnan (Rosenberg *et al.* 1999). Höga nivåer av ANAs hos människor är ett kännetecken för autoimmuna sjukdomar. De testpersoner med höga halter av ANAs efter livstidsexponering i undersökningen av Rosenberg *et al.* (1999) var främst de som arbetade med jordbruk och som exponerats via arbetet.

Pyretroiders toxicitet hos olika djur

Pyretroider har visat sig vara väldigt toxiska för fisk, kräftdjur och insekter, men inte för däggdjur (Siegfried 1993, Maund *et al.* 2012). Detta kan illustreras via de låga LD₅₀- och LC₅₀-värden (dödlig dos/koncentration för 50% av försöksdjuren) för vissa pyretroider och djurgrupper (se tabell 2 och 3). LD₅₀-värdet för permethrin för råttor kan vara så mycket som 10⁶ gånger högre än för terrestra insekter. Skillnaderna i toxicitet mellan däggdjur och insekter beror på att insekter har känsligare natriumkanaler, lägre kroppstemperatur och mindre kroppsstorlek. Detta gör att insekter har en långsammare pyretroidmetabolism och detoxifiering än däggdjur (Maund *et al.* 2012). LC₅₀-värdena skiljer sig inte lika mycket mellan de akvatiska djurgrupperna för samma pyretroid.

Tabell 2. Intervall av koncentrationer ($\mu\text{g l}^{-1}$) för akut toxicitet av pyretroider för grupper av fisk, kräftdjur, akvatiska och terrestra insekter, samt råttor (Maund *et al.* 2012).

Pyretroid	Intervall av $\text{LC}_{50}^{\text{a}}$ -värden för fisk	Intervall av $\text{E}^{\text{b}}(\text{L}^{\text{a}})\text{C}_{50}$ - värden för kräftdjur	Intervall av $\text{E}^{\text{b}}(\text{L}^{\text{a}})\text{C}_{50}$ - värden för akvatiska insekter
Bifenthrin	0,1-17,8	0,00397-5,7	0,39-9,1
Cyfluthrin	0,0247-4,05	0,00246-0,344	3,4
Cypermethrin	0,4-6,3	0,0036-1,37	0,0069-9,8
Deltamethrin	0,048-5,13	0,0016-0,44	0,02-0,71
Esfenvalerate	0,172-5	0,008-53	0,13-80
λ -Cyhalothrin	0,078-2,3	0,0023-3,3	0,0028-0,13
Permethrin	1,5-246	0,018-2,29	0,027-45

^a $\text{LD}_{50}/\text{LC}_{50}$ dödlig dos/koncentration för 50% av försöksdjuren

^b EC_{50} den koncentration då 50% av försöksdjuren uppvisar den utredda effekten

Tabell 3. Intervall för akut toxicitet ($\mu\text{g mg}^{-1}$ kroppsvikt) för olika grupper av terrestra insekter och råttor (Siegfried 1993, Soderlund *et al.* 2002, Maund *et al.* 2012).

Pyretroid	Intervall av LD_{50} - värden för terrestra insekter	Intervall av LD_{50} - värden för råttor
Bifenthrin	0,0022-0,042	53,8-70,1
Cyfluthrin	0,001 ^a	155-160
Cypermethrin	0,0015-0,049	297-372
Deltamethrin	0,001 ^a	87-95
Esfenvalerate	0,06 ^a	87
λ -Cyhalothrin	0,038 ^a	56-79
Permethrin	0,0039-0,069	1200

^a LD_{50} för honungsbin (μg per bi)

Pyretroidresistens

Pyretroidresistens hos insekter har rapporterats i flera länder, bland annat Sverige (Hansen 2003, Kazachkova 2007, Makunas *et al.* 2011). Hos insekter finns det två typer av pyretroidresistens, knockdown resistens (*kdr*) och super knockdown resistens (*super-kdr*) (Kazachkova 2007). I *Drosophila* identifierades para-genen som kodar för natriumkanaler hos insekter. Punktmutationer i proteinet för para-natriumkanaler orsakar *kdr* och *super-kdr* resistens hos insekter (Liu *et al.* 2000, Kazachkova 2007). Idag har 25 olika punktmutationer identifierats och de flesta av dessa är belägna i eller bredvid länkregionerna mellan helixarna S4 och S5, eller inom helixarna S5 och S6 (Soderlund 2012). *kdr* resistens hos myggor, den tyska kackerlackan (*Blattella germanica*) och husflugor (*Musca domestica*) är kopplade till en mutation i helix IIS6 i natriumkanaler, som är viktig vid pyretroidbindningen (Lee *et al.* 1999, Liu *et al.* 2000, O'Reilly *et al.* 2006). Den mutation som har skett är att en leucin-aminosyra har bytts ut mot fenylalanin (Lee *et al.* 1999, Liu *et al.* 2000). Super-*kdr* resistens hos *M. domestica* och hornfluga (*Haematobia irritans*) är kopplat till ännu en mutation, utöver den funnen vid *kdr* resistens, där metionin bytts ut mot treonin i länkregionen IIS4-S5 (Lee *et al.* 1999, Liu *et al.* 2000).

Då DDT och pyretroider påverkar nervceller på liknande sätt ger *kdr* resistens mot pyretroider även resistens mot DDT och vice versa (Lee & Soderlund 2001).

Exponering och toxikokinetik

Humanexponering

Pyretroider används inom många områden för insektsbekämpning, vilket ökar människors risk att komma i kontakt med dessa. Studier utförda i olika länder för att kontrollera befolkningens exponering för pyretroider har funnit pyretroidmetaboliter i urinen hos deras testpersoner (Heudorf & Angerer 2001, Schettgen *et al.* 2002, Berkowitz *et al.* 2003, Heudorf *et al.* 2004, Lu *et al.* 2006). Halterna av vissa metaboliter från tre av dessa studier kan ses i tabell 4. Det acceptabla dagliga intaget (ADI) för tre pyretroider listas i tabell 5.

Tabell 4. Halter av pyretroidmetaboliter ($\mu\text{g l}^{-1}$) i urin (Heudorf & Angerer 2001, Schettgen *et al.* 2002, Heudorf *et al.* 2004).

Pyretroidmetabolit	Heudorf & Angerer	Schettgen <i>et al.</i>	Heudorf <i>et al.</i>
	(2001)	(2002)	(2004)
	Pyretroidmetabolithalt i urin ($\mu\text{g l}^{-1}$)		
DBCA ^b	EB ^a	0,30	EB ^a
Br2CA ^b	0,30	EB ^a	0,30
F-PBA ^c	0,27	0,27	0,30
<i>cis</i> -Cl2CA ^d	0,51	EB ^a	0,44
<i>trans</i> -Cl2CA ^d	1,43	EB ^a	1,22
<i>cis</i> -DCCA ^e	EB ^a	0,50	EB ^a
<i>trans</i> -DCCA ^e	EB ^a	1,4	EB ^a

^a EB ej bestämt

^b metabolit från deltamethrin

^c metabolit från cyfluthrin

^d metabolit från cypermethrin

^e metaboliten kan komma från permethrin eller cypermethrin

Tabell 5. Acceptabelt dagligt intag (ADI) (mg kg^{-1} kroppsvikt) för pyretroiderna deltamethrin, cyfluthrin och cypermethrin (World Health Organization 2004, 2010, Food and Agriculture Organization of the United Nations & World Health Organization 2011).

Pyretroid	ADI (mg kg^{-1} kroppsvikt)
Deltamethrin	0,01
Cyfluthrin	0-0,02
Cypermethrin	0-0,02

Berkowitz *et al.* (2003) utförde sina studier på gravida kvinnor, vilket visar att det förekommer prenatal exponering av barn. Flera studier har också påvisat flera olika pyretroider i människors hem och på förskolor i USA genom att ta prover med torkdukar på olika platser i bostaden (Whyatt *et al.* 2002, Quandt *et al.* 2004, Tulve *et al.* 2006, Bradman *et al.* 2007, Julien *et al.* 2008, Stout *et al.* 2009). Whyatt *et al.* (2002) utförde sina tester i hemmen hos gravida kvinnor och visade att dessa kvinnor, och därmed deras barn, exponerades för pyretroider i sina hem. Alla dessa studier visar att människor kommer i kontakt med pyretroider i en stor utsträckning och de största källorna för pyretroidexponering som anges är den egna användningen av insektsmedel innehållande pyretroider och små mängder i mat.

Absorption, distribution och exkretion

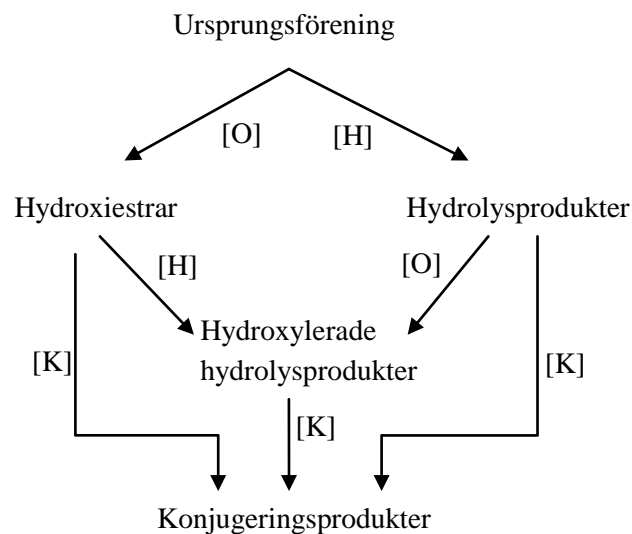
Pyretroider kan tas upp i kroppen på flera olika sätt. De kan absorberas snabbt och i hög utsträckning i mag-tarmkanalen efter oral administration, men de tas inte upp genom huden lika lätt. Det finns även indikationer på att pyretroider kan tas upp via luftvägarna (Soderlund *et al.* 2002).

Crawford *et al.* (1981) fann att efter oral administration av pyretroider hos råttor, togs de snabbt upp i blodet och distribuerade sig i hela kroppen, med de högsta koncentrationerna i fettvävnad. Detta bekräftades senare av Cole *et al.* (1982) som erhöll liknande resultat. Pyretroidernas metaboliter utsöndras via urinen och avföringen (Crawford *et al.* 1981).

Nedbrytning

I djur

Detoxifieringen av pyretroider sker för det mesta vid första biotransformationen (Soderlund *et al.* 2002). Metabolismen av pyretroider i insekter sker via hydrolysning av esterbindningen av en eller flera esteraser (Ruzo *et al.* 1981). Detta sker även i fiskar och däggdjur där esteraser och oxidaser har en viktig roll i metabolismen av pyretroider. I fiskar och kräftdjur sker även konjugationer med bland annat glukuronsyra, taurin och sulfat för vissa pyretroider (Katagi 2012). Metabolismen av pyretroider i däggdjur följer en generell transformationsväg (se figur 2) där den första biotransformationen av ursprungsföreningen sker antingen via en attack av esteraser vid den centrala esterbindningen eller av cytokrom P450-beroende monooxygenaser vid en eller flera platser på syra- eller alkoholdelen (Soderlund *et al.* 2002). Efter detta sker hydrolysningar, oxidationer och konjugationer med aminosyror, sockerarter eller sulfater. Dock finns det skillnader i hur olika pyretroider bryts ned i olika däggdjur. Ett exempel är deltamethrin som elimineras via NADPH-beroende oxidativ metabolism i råttlever mikrosomer, men via NADPH-oberoende hydrolytisk metabolism i mikrosomer från människolever (Godin *et al.* 2006). Karboxylesteraserna hCE-1 och hCE-2 har identifierats som två av människans leverkarboxylesteraser som bryter ned pyretroider (Ross *et al.* 2006).



Figur 2. Generella reaktionsvägar för metabolismen av pyretroider i däggdjur via oxidativa [O], hydrolytiska [H] och konjugeringsreaktioner [K]. Omritad efter Soderlund *et al.* (2002).

I naturen

Fotolysering anses vara en av de viktigaste degraderingsvägarna för pyretroider. Pyretroider kan genomgå direkt eller indirekt fotolys (Katagi 2012). Direkt fotolys betyder att fotoreaktionen sker efter att ljusenergi har absorberats och indirekt fotolys betyder att pyretroidmolekylen reagerar med en annan exciterad molekyl eller fotokemiskt bildad reaktiv förening, t.ex. reaktiva syreföreningar (ROS). Den direkta fotolysen inducerar esterhydrolys och klyver främst bindningar så att intermediära radikaler bildas (Katagi 2012). Vid den indirekta fotolysen reagerar pyretroidmolekylen oftast med ROS som ozon (O₃) eller

hydroxyl-radikaler (OH^{*}), med utbytta funktionella grupper som följd (Katagi 2012). Halveringstider för fyra pyretroider i luft kan ses i tabell 6.

Tabell 6. Halveringstider (h) för vissa pyretroider i luft (Katagi 2012).

Pyretroid	Halveringstid (h) i luft	
	OH [*]	O ₃
Bifenthrin	4,33	169
Cypermethrin	5,99	1182
Fenvalerate	5,76	EB ^a
Permethrin	5,61	1182

^aEB ej bestämt

I vatten genomgår de flesta pyretroider syra- och baskatalyserad hydrolysering och bildar den motsvarande syran och alkoholen. Pyretroider är allmänt stabila vid sura och neutrala förhållanden med pH runt 4-7 (Katagi 2012).

Olika sorters mikrober kan medverka vid transformationen av pyretroider i mark och sediment. De typiska reaktionerna som sker är oxidation av en alkylgrupp eller en aromatisk ring i antingen syra- eller alkoholgruppen, reduktion och hydrolys av esterbindningen (Katagi 2012). Halveringstider för pyretroider i mark och sediment ligger mellan 20-100 dagar (Katagi 2012).

Pyretroider kan tränga in i växtvävnader genom bladen och på så vis bli utsatta för degradering av växter. Växternas nedbrytning av pyretroider sker via fas 1 och 2 reaktioner. Fas 1 reaktioner består av oxidation via flera oxidaser, bland annat peroxidas, peroxygenas och cytokrom P450. Fas 2 reaktioner är den dominerande formen av metabolism av pyretroider i växter och består främst av transferaskatalyserad konjugation med glukos och andra sackarider (Maund *et al.* 2012).

Miljöpåverkan av pyretroider

Bioackumulering

Trots att pyretroider har höga BCF-värden för fisk, och är lipofila, bioackumuleras de inte i så stor utsträckning i däggdjur (Maund *et al.* 2012). Detta beror på att den snabba metabolismen som däggdjur har begränsar bioackumuleringen. Då råttor exponeras gör pyretroider under en längre tid via oral administration, uppnås en stabil halt av pyretroider i kroppen som sedan sjunker då exponeringen avslutas (Soderlund *et al.* 2002).

På grund av DDTs långa halveringstid och fettlöslighet ackumuleras det i höga koncentrationer i djur och människor, med högre koncentrationer hos arter högre upp i näringskedjan (biomagnifiering) (Jirsová *et al.* 2010). Hos fåglar medförde detta att avsättningen av kalcium till äggskalen stördes, vilket ledde till för tunna äggskal som förstördes när föräldrarna ruvade äggen (Helander *et al.* 2002).

Förekomst i luft, vatten och sediment

Pyretroiders låga ångtryck och att de bryts ned i solljus gör att de praktiskt taget inte finns i luften, förutom direkt efter besprutning av åkrar eller egen användning (Katagi 2012).

Pyretroider har påträffats i både vatten och sediment på flera platser i världen. Cypermethrin och deltamethrin uppmättes i vattenprover från olika platser i Ebroflodens delta i Spanien

(Feo *et al.* 2010). Cypermethrin uppmättes i koncentrationer mellan 0,73 ng l⁻¹ och 57,2 ng l⁻¹, medan deltamethrin uppmättes i koncentrationer mellan 2 ng l⁻¹ och 58,8 ng l⁻¹ (Feo *et al.* 2010). Dessa koncentrationer är högre än LC₅₀-värdena för vissa djurgrupper (se tabell 1). Endast cypermethrin kunde uppmätas i sedimentproven i koncentrationer mellan 8,27 ng g⁻¹ och 71,9 ng g⁻¹ (Feo *et al.* 2010).

Några studier angående pyretroidhalter i naturen har gjorts i Kalifornien, USA. Weston *et al.* (2009) undersökte pyretroidkoncentrationer i bäckar nära städer. De fann flera olika pyretroider, där bifenthrin hade de högsta koncentrationerna i både vatten- och sedimentprover, 73 ng l⁻¹ respektive 1211 ng g⁻¹. Författarna ansåg att pyretroiderna kan ha kommit från vanliga konsumenter eller från professionella användare, men att de säsongsberoende fluktuationerna i pyretroidhalter gjorde att det var mer troligt att pyretroiderna kom från jordbrukets användning.

I en undersökning över hela Kalifornien undersöktes sedimenttoxiciteten i 30 bäckar (Holmes *et al.* 2008). Ett flertal pyretroider upptäcktes varav bifenthrin fanns i alla prov i koncentrationer upp till 219 ng g⁻¹. Sedimenttoxiciteten testades med en 10 dagars bioanalys med märkräftan *Hyalella azteca*. Bioanalysen skedde vid två temperaturer, 23 och 15 °C. 25 av de 30 proverna var toxiska för *H. azteca* vid 23 °C och alla prover var toxiska vid 15 °C.

Sedimentkoncentrationerna av olika pesticider undersöktes vid olika lokaler vid Santa Maria-floden i Kalifornien (Anderson *et al.* 2006). Pyretroider upptäcktes i dessa prover och sedimentkoncentrationerna för λ-cyhalothrin var 59,4, 18,5 och 43,1 µg kg⁻¹ torrsvikt vid tre olika lokaler. Författarna anser att pesticidföreningar, av bland annat pyretroider, har en negativ effekt på Santa Maria-flodens ekosystem.

I Sverige har pyretroiden esfenvalerate detekterats i 40 % av sedimentproverna från områden i Västergötland, Skåne, Östergötland och Halland samt från Skivarpså och Vegeå i Skåne (Adielsson *et al.* 2009). I Skivarpsån 2008 uppmättes halter av cypermethrin och esfenvalerate, 0,06 respektive 0,01 µg l⁻¹, över deras riktvärden på 0,0002 respektive 0,0001 µg l⁻¹ (Adielsson *et al.* 2009).

Påverkan på artrikedom och dess återhämtning

Under en pulsexponeringsstudie där λ-cyhalothrin droppades ner i en flod (1 droppe s⁻¹), fann Heckmann och Friberg (2005) strukturförändringar i makrovertebratsamhället vid koncentrationerna 5 och 10 µg l⁻¹. Ursprungstillståndet för samhället återvände inom två veckor genom tillförsel av arter uppströms. Heckmann och Friberg (2005) drog slutsatsen att en förändring av artsammansättningen av makrovertebratsamhället kan minska artrikedomen och diversiteten till följd av exponering av insekticider, tillsammans med mänskliga eller naturliga störningar.

Van Wijngaarden *et al.* (2006) undersökte också vilken ekologisk effekt λ-cyhalothrin applicering har på sötvattenmikrokosmos vid olika koncentrationer (10, 25, 50, 100 och 250 ng l⁻¹). De fann att 10 ng l⁻¹ hade inga till svaga effekter på olika arter. 50 ng l⁻¹ hade tydliga korttids effekter och 100 och 250 ng l⁻¹ hade både tydliga korttids- och långtidseffekter. Ekosystemets chans att återhämta sig berodde enligt Van Wijngaarden *et al.* (2006) på hur stora de kvarlevande populationerna var, då små populationer har en större risk att dö ut än större populationer, och deras förmåga att föröka sig.

Effekterna av λ -cyhalothrin (0,17 och 1,7 g ha⁻¹) och cypermethrin (0,7 g ha⁻¹) i dammar undersöktes genom simulerad spraydrift (bekämpningsmedel som transporteras via vindar till icke avsedda områden) i mesokosmförsök (Farmer *et al.* 1995). Efter exponeringen sjönk halterna i vattnet snabbt. Makrovertebratpopulationerna reducerades kraftigt av cypermethrin och λ -cyhalothrin (1,7 g ha⁻¹), men kunde återhämta sig för dammen utsatt för cypermethrin. De slutsatser som drogs utifrån dessa resultat var att om spraydrift sker med användning av halter inom normalt bruk för dessa pyretroider, är den potentiella effekten på akvatiska ekosystem mindre och tillfällig.

I Australien utfördes en studie på mortaliteten och återhämtningen av skadeinsekts- och nyttoinsektspopulationer efter kommersiell besprutning med α -cypermethrin (Loch 2005). Efter exponeringen föll nivåerna av alla insektspopulationer ner till nära noll. Populationerna ökade gradvis och hade efter 12 månader återhämtat sig helt. Återhämtningen berodde troligtvis på invandring av arter från närliggande områden.

I en studie som undersökte antalet lyckade häckningar hos blåmesar (*Parus caeruleus*) visade det sig att flygbesprutning av en ekskog med cypermethrin påverkade blåmesarnas reproduktionsförmåga (Pasqual & Peris 1992). Bland annat ökade dödligheten hos avkomman. Då exponeringen av cypermethrin sammanföll med äggkläckning och tidiga levnadsstadiet vägde den överlevande avkomman mindre än genomsnittet. Detta berodde på minskad födotillgång då hela populationen av fjärilslarver, som är den viktigaste födan för häckande blåmesar, dog ut på grund av besprutningen och blåmeskonsumtionen av de överlevande larverna (Pasqual & Peris 1992).

Diskussion

Det är tydligt att pyretroider fyller en viktig roll i bekämpningen av insekter både inom industrier, som jordbruk, och hos allmänheten. Det som måste övervägas är om de önskvärda effekterna av användningen av pyretroider väger upp deras effekter på ekosystem och människor.

Människor exponeras kontinuerligt för pyretroider genom små mängder i mat och genom vår egna användning av dessa substanser (Heudorf & Angerer 2001, Schettgen *et al.* 2002). Hälsoeffekterna efter exponering av låga doser under en längre tid är idag inte helt fastställda. Livstidsexponering av pyretroider har emellertid visats påverka immunförsvaret (Rosenberg *et al.* 1999). Då tester med prenatalt och neonatalt exponerade möss och råttor visar att deras beteenden påverkas är det viktigt att undvika att gravida kvinnor och små barn exponeras för pyretroider (Eriksson & Fredriksson 1991, Talts *et al.* 1998, Moniz *et al.* 2005). Genom att nå ut till allmänheten genom hälsoupplýsning eller tydligare varningsetiketter på förpackningar kan denna exponering via egen användning minska. Det måste dock tilläggas att doserna vid dessa tester var högre än det acceptabla dagliga intaget och vad som tros vara den humana exponeringen.

Eftersom pyretroider är väldigt toxiska för insekter är det rimligt och bevisat att populationer av icke avsedda arter påverkas negativt vid användningen (Loch 2005). Även andra djurgrupper än insekter kan påverkas genom att insektspopulationer dör ut, vilket Pasqual och Peris (1992) visade hos blåmesar. Studier har visat att det främst är ekosystemens evertebratpopulationers sammansättning som förändras vid exponering av pyretroider, men att ekosystemen efter en tid kunde återhämta sig (Heckmann & Friberg 2005, Van Wijngaarden *et al.* 2006). Det är möjligt att den slutsats som Farmer *et al.* (1995) drog, om att effekten på

akvatiska system från spraydrift endast är mindre och temporär, stämmer. Dock är det ett faktum att flera pyretroider kan uppmätas i vatten och sediment, i koncentrationer högre än LC₅₀-värden för vissa arter, och detta är något man kan blunda för (Holmes *et al.* 2008, Feo *et al.* 2010). Detta visar att ekosystem är i riskzonen för att förändras i deras artsammansättning med en minskad biologisk mångfald som följd, men fler studier på pyretroiders påverkan på hela ekosystem behövs för att få en klarare bild av pyretroiders exakta miljöpåverkan.

Ett sätt att minska spridningen av pyretroider till akvatiska system vid besprutning av åkrar är att upprätta kantzoner där ingen besprutning sker. de Snoo (1999) visade att med en kantzon på tre meter reducerades spraydriften till oavsiktliga områden med 95 %. Biodiversiteten bland växter och insekter ökade och även närvaron av gulärlor (*Motacilla flava flava*) ökade. En kostnadsanalys visade att odlingar av höstvetete och potatis var bäst lämpade att tillämpa dessa kantzoner (de Snoo 1999).

Pyretroider är på många sätt ett bättre alternativ än DDT, både för människor och miljö. Eftersom pyretroider har en mindre negativ effekt på miljön än DDT och inte bioackumuleras, vore det lämpligt om pyretroider ersatte DDT i malariabekämpningen i länder där DDT fortfarande används. Dock är resistens ett stort problem då DDT-resistens även leder till pyretroidresistens genom att de verkar genom liknande mekanismer (Lee & Soderlund 2001).

De slutsatser som kan dras är att halterna vid pyretroidexponering inte är akut toxiska för människor med den nuvarande användningen, men att exponering för små barn och gravida kvinnor måste minimeras. Pyretroider har en möjlighet att påverka ekosystem och orsaka minskad biologisk mångfald och därför måste åtgärder sättas in som kan minska utsläppet av pyretroider.

Tack

Tack till min handledare Katariina Kiviniemi-Birgersson för ditt stöd och din hjälp under detta arbete. Jag vill även tacka mina medstudenter Isabella Toll och Kristoffer Forshufvud för er konstruktiva kritik och råd. Jag skulle även vilja tacka Per Eriksson för din hjälp med att hitta material.

Referenser

- Adielsson S, Graaf S, Andersson M, Kreuger J. 2009. Resultat från miljöövervakningen av bekämpningsmedel (växtskyddsmedel). Ekohydrologi 115, Avdelningen för vattenvårdslära, Sveriges lantbruksuniversitet, Uppsala.
- Ahlbom J, Fredriksson A, Eriksson P. 1994. Neonatal exposure to a type-1 pyrethroid (bioallethrin) induces dose-response changes in brain muscarinic receptors and behaviour in neonatal and adult mice. *Brain Research* **645**: 318-324.
- Anderson B, Phillips B, Hunt J, Worchester K, Adams M, Kapellas N, Tjeerdema R. 2006. Evidence of pesticide impacts in the Santa Maria river watershed, California, USA. *Environmental Toxicology and Chemistry* **25**: 1160-1170.
- Asker I. 2011. Hur stora är effekterna av DDT (diklordifenyltriklorethan) och är användningen av bekämpningsmedlet befogad?. Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2011, Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet.
- Berkowitz G, Obel J, Deych E, Lapinski R, Godbold J, Liu Z, Landrigan P, Wolff M. 2003. Exposure to indoor pesticides during pregnancy in a multiethnic, urban cohort. *Environmental Health Perspectives* **111**: 79-84.

- Berlin J, Akera T, Brody T, Matsumura F. 1984. The inotropic effects of synthetic pyrethroid decamethrin on isolated guinea pig atrial muscle. *European Journal of Pharmacology* **96**: 313-322.
- Bradman A, Whitaker D, Quirós L, Castorina R, Henn B, Nishioka M, Morgan J, Barr D, Harnly M, Brisbin J, Sheldon L, Mckone T, Eskenazi B. 2007. Pesticides and their metabolites in the homes and urine of farmworker children living in the Salinas Valley, CA. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* **17**: 331-349.
- Brooks M, Clark J. 1987. Enhancement of norepinephrine release from rat brain synaptosomes by alpha cyano pyrethroids. *Pesticide Biochemistry and Physiology* **28**: 127-139.
- Chen H, Xiao J, Hu G, Zhou J, Xiao H, Wang X. 2002. Estrogenicity of organophosphorus and pyrethroid pesticides. *Journal of Toxicology and Environmental Health, part A* **65**: 1419-1435.
- Coats J. 1990. Mechanisms of toxic action and structure-activity relationships for organochlorine and synthetic pyrethroid insecticides. *Environmental Health Perspectives* **87**: 255-262.
- Cole L, Ruzo L, Wood E, Casida J. 1982. Pyrethroid metabolism: comparative fate of tralomethrin, tralocyttrin, deltamethrin, and (1R,S)-cis-cypermethrin. *The Journal of Agricultural and Food Chemistry* **30**: 631-636.
- Crawford M, Croucher A, Hutson D. 1981. Metabolism of cis- and trans-cypermethrin in rats. Balance and tissue retention study. *The Journal of Agricultural and Food Chemistry* **29**: 130-135.
- Crofton K, Reiter L. 1984. Effects of two pyrethroid insecticides on motor activity and the acoustic startle response in the rat. *Toxicology and Pharmacology* **75**: 318-328.
- de Snoo, G. 1999. Unsprayed field margins: effects on environment, biodiversity and agricultural practice. *Landscape and Urban Planning* **46**: 151-160.
- Eells J, Dubocovich M. 1988. Pyrethroid insecticides evoke neurotransmitter release from rabbit striatal slices. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **246**: 514-521.
- Eriksson P. 1992. Neuroreceptor and behavioral effects of DDT and pyrethroids in immature and adult mammals. I: Isaacson R, Jensen K (red.). *The vulnerable brain and environmental risks, volume 2: toxins in food*, ss. 235-251. Plenum Press, New York.
- Eriksson P, Fredriksson A. 1991. Neurotoxic effects of two different pyrethroids, bioallethrin and deltamethrin, on immature and adult mice: changes in behavioral and muscarinic receptor variables. *Toxicology and Applied Pharmacology* **108**: 78-85.
- Eriksson P, Johansson U, Ahlbom J, Fredriksson A. 1993. Neonatal exposure to DDT induces increased susceptibility to pyrethroid (bioallethrin) exposure at adult age - changes in cholinergic muscarinic receptor and behavioural variables. *Toxicology* **77**: 21-30.
- Farmer D, Hill I, Maund S. 1995. A comparison of the fate and effects of two pyrethroid insecticides (lambda-cyhalothrin and cypermethrin) in pond mesocosms. *Ecotoxicology* **4**: 219-244.
- Feo M, Ginebreda A, Eljarrat E, Barceló D. 2010. Presence of pyrethroid pesticides in water and sediments of Ebro river delta. *Journal of Hydrology* **393**: 156-162.
- Flannigan S, Tucker S, Key M, Ross C, Fairchild E, Grimes B, Harrist R. 1985a. Primary irritant contact dermatitis from synthetic pyrethroid insecticide exposure. *Archives of Toxicology* **56**: 288-294.
- Flannigan S, Tucker S, Key M, Ross C, Fairchild E, Grimes B, Harrist R. 1985b. Synthetic pyrethroid insecticides: a dermatological evaluation. *British Journal of Industrial Medicine* **42**: 363-372.

- Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. 2011. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues summary report. Food and Agriculture Organization of the United Nations & World Health Organization.
- Forshaw P, Bradbury J. 1983. Pharmacological effects of pyrethroids on the cardiovascular system of the rat. *European Journal of Pharmacology* **91**: 207-213.
- Forshaw P, Lister T, Ray D. 1993. Inhibition of a neuronal voltage-dependent chloride channel by the type II pyrethroid, deltamethrin. *Neuropharmacology* **32**: 105-111.
- Forshaw P, Lister T, Ray D. 2002. The role of voltage-gated chloride channels in type II pyrethroid insecticide poisoning. *Toxicology and Applied Pharmacology* **163**: 1-8.
- Forshaw P, Ray D. 1986. The effects of two pyrethroids, cismethrin and deltamethrin, on skeletal muscle and the trigeminal reflex system in the rat. *Pesticide Biochemistry and Physiology* **25**: 143-151.
- Gammon D, Brown M, Casida J. 1981. Two classes of pyrethroid action in the cockroach. *Pesticide Biochemistry and Physiology* **15**: 181-191.
- Ginsbury K, Narahashi T. 1993. Differential sensitivity of tetrodotoxin-sensitive and tetrodotoxin-resistant sodium channels to the insecticide allethrin in rat dorsal root ganglion neurons. *Brain Research* **627**: 239-248.
- Go V, Garey J, Wolff M, Pogo B. 1999. Estrogenic potential of certain pyrethroid compounds in the MCF-7 human breast carcinoma cell line. *Environmental Health Perspectives* **107**: 173-177.
- Godin S, Scollon E, Hughes M, Potter P, DeVito M, Ross M. 2006. Species differences in the *in vitro* metabolism of deltamethrin and esfenvalerate: differential oxidative and hydrolytic metabolism by humans and rats. *Drug Metabolism and Disposition* **34**: 1764-1771.
- Hagiwara, N, Irisawa H, Kameyama M. 1988. Contribution of two types of calcium currents to the pacemaker potentials of rabbit sino-atrial node cells. *Journal of Physiology* **395**: 233-253.
- Hansen L. 2003. Insecticide-resistant pollen beetles (*Meligethes aeneus* F) found in Danish oilseed rape (*Brassica napus* F) fields. *Pest Management Science* **59**: 1057-1059.
- He J, Chen J, Liu R, Wang S, Song L, Chang H, Wang X. 2004. Alterations of FSH-stimulated progesterone production and calcium homeostasis in primarily cultured human luteinizing-granulosa cells induced by fenvalerate. *Toxicology* **203**: 61-68.
- Heckmann LH, Friberg N. 2005. Macroinvertebrate community response to pulse exposure with the insecticide lambda-cyhalothrin in stream mesocosms. *Environmental Toxicology and Chemistry* **24**: 582-590.
- Helander B, Olsson A, Bignert A, Asplund L, Litzén K. 2002. The role of DDE, PCB, coplanar PCB and eggshell parameters for reproduction in the white-tailed sea eagle (*Haliaeetus albicilla*) in Sweden. *AMBIO: a Journal of the Human Environment* **31**: 386-403.
- Heudorf U, Angerer J. 2001. Metabolites of pyrethroid insecticides in urine specimens: current exposure in an urban population in Germany. *Environmental Health Perspectives* **109**: 213-217.
- Heudorf U, Angerer J, Drexler H. 2004. Current internal exposure to pesticides in children and adolescents in Germany: urinary levels of metabolites of pyrethroid and organophosphorous insecticides. *International Archives of Occupational and Environmental Health* **77**: 67-72.
- Hitmi A, Coudret A, Barthomeuf C. 2000. The production of pyrethrins by plant cell and tissue cultures of *Chrysanthemum cinerariaefolium* and *Tagetes* species. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* **35**: 317-337.

- Holmes R, Anderson B, Phillips B, Hunt J, Crane D, Mekebri A, Connor V. 2008. Statewide investigation of the role of pyrethroid pesticides in sediment toxicity in California's urban waterways. *Environmental Science and Technology* **42**: 7003-7009.
- Hong C, Ganetzky B. 1994. Spatial and temporal expression patterns of two sodium channel genes in drosophila. *The Journal of Neuroscience* **14**: 5160-5169.
- Jirsová S, Masata J, Jech L, Zvárová J. 2010. Effect of polychlorinated biphenyls (PCBs) and 1, 1, 1-trichloro-2, 2,-bis(4-chlorophenyl)-ethane (DDT) in follicular fluid on the results of in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) programs. *Fertility and Sterility* **93**: 1831-1837.
- Jordbruksverket. 2009. Fakta om svenskt jordbruk. Jordbruksverket.
- Julien R, Adamkiewicz G, Levy J, Bennett D, Nishioka M, Spengler J. 2008. Pesticide loadings of select organophosphate and pyrethroid pesticides in urban housing. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* **18**: 167-174.
- Katagi T. 2006. Behavior of pesticides in water-sediment systems. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* **187**: 133-251.
- Katagi T. 2012. Environmental behavior of synthetic pyrethroids. I: Matsuo N, Mori, T (red.). *Pyrethroids from chrysanthemum to modern industrial insecticide*, ss. 167-202. Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. K, London, New York.
- Kazachkova N. 2007. Genotype analysis and studies of pyrethroid resistance of the oilseed rape (*Brassica napus*) insect pest - pollen beetle (*Meligethes aeneus*). Doktorsavhandling, Sveriges lantbruksuniversitet, Uppsala.
- Kim S, Lee R, Lim K, Kwack S, Rhee G, Seok J, Lee G, An B, Jeung E, Park K. 2005. Potential estrogenic and antiandrogenic effects of permethrin in rats. *Journal of Reproduction and Development* **51**: 201-210.
- Krauss J, Gallenberger I, Steffan-Dewenter I. 2011. Decreased functional diversity and biological pest control in conventional compared to organic crop fields. *PLoS ONE*, doi 10.1371/journal.pone.0019502.
- Lee S, Dunn J, Clark M, Soderlund S. 1999. Molecular analysis of *kdr*-like resistance in a permethrin-resistant strain of colorado potato beetle. *Pesticide Biochemistry and Physiology* **63**: 63-75.
- Lee S, Soderlund D. 2001. The V410M mutation associated with pyrethroid resistance in *Heliothis virescens* reduces the pyrethroid sensitivity of house fly sodium channels expressed in *Xenopus* oocytes. *Insect Biochemistry and Molecular Biology* **31**: 19-29.
- Littorin M, Lindh, C, Amilon Å, Johannesson G, Assarsson E, Jönsson B. 2009. Uppskatning av befolkningens exponering för kemiska bekämpningsmedel 2004-2008/2009, Rapport till naturvårdsverket 2009. Avdelningen för arbets- och miljömedicin, Lunds universitet och universitetssjukhuset i Lund.
- Liu Z, Valles S, Dong K. 2000. Novel point mutations in the german cockroach para sodium channel gene are associated with knockdown resistance (*kdr*) to pyrethroid insecticides. *Insect Biochemistry and Molecular Biology* **30**: 991-997.
- Loch A. 2005. Mortality and recovery of eucalypt beetle pest and beneficial arthropod populations after commercial application of the insecticide alpha-cypermethrin. *Forest Ecology and Management* **217**: 255-265.
- Lombet A, Mourre C, Lazdunski M. 1988. Interaction of insecticides of pyrethroid family with specific binding sites on the voltage-dependent sodium channel from mammalian brain. *Brain Research* **459**: 44-53.
- Lu C, Barr D, Pearson M, Bartell S, Bravo R. 2006. A longitudinal approach to assessing urban and suburban children's exposure to pyrethroid pesticides. *Environmental Health Perspectives* **114**: 1419-1423.

- Makunas V, Brazauskiene I, Smatas R. 2011. Resistance of *Meligethes aeneus* to pyrethroids in Lithuania. *Agriculture* **98**: 431-438.
- Mandel G. 1992. Tissue-specific expression of the voltage-sensitive sodium channel. *Journal of Membrane Biology* **125**: 193-205.
- Maund S, Campbell P, Giddings J, Hamer M, Henry K, Pilling E, Warinton J, Wheeler J. 2012. Ecotoxicology of synthetic pyrethroids. *Topics in Current Chemistry* **314**: 137-166.
- Maurya S, Rai A, Rai N, Deshpande S, Jain R, Mudiam M, Prabhakar Y, Bandyopadhyay S. 2012. Cypermethrin induces astrocyte apoptosis by the disruption of the autocrine/paracrine mode of epidermal growth factor receptor signaling. *Toxicological Sciences* **125**: 473-487.
- Moniz A, Cruz-Casallas P, Salzberg S, Varoli F, Spinosa H, Bernardi M. 2005. Behavioral and endocrine changes induced by perinatal fenvalerate exposure in female rats. *Neurotoxicology and Teratology* **27**: 609-614.
- Nasuti C, Gabbianelli R, Falcioni M, Di Stefano A, Sozio P, Cantalamessa F. 2007. Dopaminergic system modulation, behavioral changes, and oxidative stress after neonatal administration of pyrethroids. *Toxicology* **229**: 194-205.
- O'Reilly A, Khambay B, Williamson M, Field L, Wallace B, Davies T. 2006. Modelling insecticide-binding sites in the voltage-gated sodium channel. *Biochemical Journal* **396**: 255-263.
- Ouyang F, Perry M, Venners S, Chen C, Wang B, Yang F, Fang Z, Zang T, Wang L, Xu X, Wang X. 2005. Serum DDT, age at menarche, and abnormal menstrual cycle. *Occupational and Environmental Medicine* **62**: 878-884.
- Pasqual J, Peris S. 1992. Effects of forest spraying with two application rates of cypermethrin on food supply and on breeding success of the blue tit (*Parus caeruleus*). *Environmental Toxicology and Chemistry* **11**: 1271-1280.
- Perry M, Ouyang F, Korrick S, Venners S, Chen C, Xu X, Lasley B, Wang X. 2006. A prospective study of serum DDT and progesterone and estrogen levels across the menstrual cycle in nulliparous women of reproductive age. *American Journal of Epidemiology* **164**: 1056-1064.
- Pine M, Hiney J, Lee B, Dees W. 2008. The pyrethroid pesticide esfenvalerate suppresses the afternoon rise of luteinizing hormone and delays puberty in female rats. *Environmental Health Perspectives* **116**: 1243-1247.
- Quandt S, Arcury T, Rao P, Snively B, Camann D, Doran A, Yau A, Hoppin J, Jackson D. 2004. Agricultural and residential pesticides in wipe samples from farmworker family residences in north Carolina and Virginia. *Environmental Health Perspectives* **112**: 382-387.
- Rosenberg A, Semchuk K, McDuffie H, Ledingham D, Cordeiro D, Cessna A, Irvine D, Senthiselvan A, Dosman J. 1999. Prevalence of antinuclear antibodies in a rural population. *Journal of Toxicology and Environmental Health, part A* **57**: 225-236.
- Ross M, Borazjani A, Edwards C, Potter P. 2006. Hydrolytic metabolism of pyrethroids by human and other mammalian carboxylesterases. *Biochemical Pharmacology* **71**: 657-669.
- Ruzo L, Gaughan L, Casida J. 1981. Metabolism and degradation of the pyrethroids tralomethrin and traloccythrin in insects. *Pesticide Biochemistry and Physiology* **15**: 137-142.
- Schettgen T, Heudorf U, Drexler H, Angerer J. 2002. Pyrethroid exposure of the general population - is this due to diet?. *Toxicology Letters* **134**: 141-145.
- Shafer T, Meyer D, Crofton K. 2005. Developmental neurotoxicity of pyrethroid insecticides: critical review and future research needs. *Environmental Health Perspectives* **113**: 123-136.

- Siegfried B. 1993. Comparative toxicity of pyrethroid insecticides to terrestrial and aquatic insects. *Environmental Toxicology and Chemistry* **12**: 1683-1689.
- Soderlund D. 2012. Molecular mechanisms of pyrethroid insecticide neurotoxicity: recent advances. *Archives of Toxicology* **86**: 165-181.
- Soderlund D, Clark J, Sheets L, Mullin L, Piccirillo V, Sargent D, Stevens J, Weiner M. 2002. Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment. *Toxicology* **171**: 3-59.
- Stout D, Bradham K, Egeghy P, Jones P, Croghan C, Ashley P, Pinzer E, Friedman W, Brinkman M, Nishioka, Cox D. 2009. American healthy homes survey: a national study of residential pesticides measured from floor wipes. *Environmental science & technology* **43**: 4294-4300.
- Syed F, Soni I, John P, Bhatnagar P. 2010. Evaluation of teratogenic potential of cyfluthrin, a synthetic pyrethroid in swiss albino mice. *Toxicology and Industrial Health* **26**: 105-111.
- Talts U, Fredriksson A, Eriksson P. 1998. Changes in behavior and muscarinic receptor density after neonatal and adult exposure to bioallethrin. *Neurobiology of Aging* **19**: 545-552.
- Tucker S, Flannigan S. 1983. Cutaneous effects from occupational exposure to fenvalerate. *Archives of Toxicology* **54**: 195-202.
- Tulve N, Jones P, Nishioka M, Fortmann R, Croghan C, Zhou J, Fraser A, Cave C, Friedman W. 2006. Pesticide measurements from the first national environmental health survey of child care centers using a multi-residue GC/MS analysis method. *Environmental Science & Technology* **40**: 6269-6274.
- U.S. Department Of Health And Human Services. 2003. Toxicological profile for pyrethrins and pyrethroids. U.S. Department Of Health And Human Services, Public health service, Agency for toxic substances and disease registry.
- Van Wijngaarden R, Brock T, van den Brink P, Gylstra R, Maund S. 2006. Ecological effects of spring and late summer applications of lambda-cyhalothrin on freshwater microcosms. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* **50**: 220-239.
- Verschoyle R, Aldridge W. 1980. Structure-activity relationships of some pyrethroids in rats. *Archives of Toxicology* **43**: 325-329.
- Wang S, Barile M, Wang G. 2001. A phenylalanine residue at segment D3-S6 in Nav1.4 voltage-gated Na⁺ channels is critical for pyrethroid action. *Molecular Pharmacology* **60**: 620-628.
- Weston D, Holmes R, Lydy M. 2009. Residential runoff as a source of pyrethroid pesticides to urban creeks. *Environmental Pollution* **157**: 287-294.
- Whyatt R, Camann D, Kinney Pm Reyes A, Ramirez J, Dietrich J, Diaz D, Holmes D, Perera F. 2002. Residential Pesticide use during pregnancy among a cohort of urban minority women. *Environmental Health Perspectives* **110**: 507-514.
- World Health Organization. 2004. WHO specifications and evaluations for public health pesticides cyfluthrin. World Health Organization.
- World Health Organization. 2007. WHO Global malaria programme: position statement on ITNs. World Health Organization.
- World Health Organization. 2010. WHO specifications and evaluations for public health pesticides deltamethrin. World Health Organization.