

Herausgegeben von H. Mielke, H. Schneider, D. Westphal, S. Uhlig<sup>1</sup>, K. Simon<sup>1</sup>,  
S. Antoni<sup>1</sup>, E. Plattner<sup>2</sup>

## **Humanexposition bei Holzschutzmitteln**

Neufassung der Gesamtauswertung von Haupt- und Ergänzungsstudie in deutscher und  
englischer Sprache

In Zusammenarbeit mit:

<sup>1</sup>quo data Gesellschaft für Qualitätsmanagement und Statistik mbH, Dresden

<sup>2</sup>Bundesministerium für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft, Wien

Planung und Auswertung:

Quo data Gesellschaft für Qualitätsmanagement und Statistik mbH, Dresden

Durchführung der Experimente:

Materialprüfungsamt Brandenburg, Eberswalde

R. Wegner, C. Bornkessel

Fachliche Unterstützung:

Umweltbundesamt GmbH, Wien

E. Fassold

## **Impressum**

BfR Wissenschaft

Herausgegeben von H. Mielke, H. Schneider, D. Westphal, S. Uhlig,  
K. Simon, S. Antoni, E. Plattner

Humanexposition bei Holzschutzmitteln – Neufassung der  
Gesamtauswertung von Haupt- und Ergänzungsstudie in deutscher  
und englischer Sprache

Bundesinstitut für Risikobewertung  
Pressestelle  
Thielallee 88-92  
14195 Berlin

Berlin 2008 (BfR-Wissenschaft 08/2008)  
109 Seiten, 18 Abbildungen, 44 Tabellen  
€ 10,-

Druck: Umschlag, Inhalt und buchbinderische Verarbeitung  
BfR-Hausdruckerei Dahlem

**ISSN 1614-3795 ISBN 3-938163-38-0**

**Inhalt**

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Hintergrund</b>	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>Überblick über Vorversuche und Ablauf der Studie</b>	<b>11</b>
3.1	Vorversuche	11
3.2	Auswahl von Wirkstoffen und Formulierungen	12
3.3	Auswahl der Probanden	13
3.4	Ablauf der Experimente	14
3.5	Probenvorbereitung und analytische Methoden	14
3.6	Beschreibung der ermittelten Sekundärfaktoren und der Expositionsdaten	15
<b>4</b>	<b>Beschreibung des experimentellen Designs</b>	<b>19</b>
4.1	Beschreibung der primären Faktoren und der Faktorstufen	19
4.2	Struktur der Studien	19
4.3	Versuchspläne der Serien 1 und 2	20
4.4	Versuchsplan der Serie 3	21
4.5	Versuchsplan der Serie 4 (Ergänzungsstudie)	22
<b>5</b>	<b>Auswertung der Ergänzungsstudie</b>	<b>27</b>
5.1	<b>Auswertung der Experimente mit dem Wirkstoff Permethrin der Serie 4</b>	<b>27</b>
5.1.1	Explorative Analyse der Expositionsmesswerte	27
5.1.2	Untersuchung des Einflusses primärer Faktoren auf die Expositionsmenge	27
5.2	<b>Auswertung der Experimente mit dem Wirkstoff IPBC der Serie 4</b>	<b>28</b>
5.2.1	Explorative Analyse der Expositionsmesswerte	28
5.2.2	Untersuchung des Einflusses primärer Faktoren auf die Expositionsmenge	29
5.3	<b>Vergleich der Modelle für Permethrin und IPBC der Serie 4</b>	<b>30</b>
5.4	<b>Wirkstoffübergreifende Analyse der Experimente mit Permethrin und IPBC der Serie 4</b>	<b>30</b>
5.5	<b>Vergleich der Modelle für Serie 4 mit dem Modell der Serien 1 bis 3</b>	<b>32</b>
5.5.1	Vorgehen	32
5.5.2	Ergebnisse	32
<b>6</b>	<b>Gesamtauswertung der Haupt- und Ergänzungsstudie</b>	<b>35</b>
6.1	<b>Explorative Analyse der Expositionsmesswerte</b>	<b>35</b>
6.2	<b>Untersuchung des Einflusses primärer und sekundärer Faktoren auf die Expositionsmenge</b>	<b>39</b>
6.2.1	Vorgehen	39
6.2.2	Ergebnisse	40
6.2.3	Untersuchung der Wechselwirkungen	43

6.2.4	Untersuchung des Holzschutzmittelverbrauchs je Eintauchvorgang	43
6.2.5	Modell	44
6.2.6	Zusammenfassung	46
<b>7</b>	<b>Schlussfolgerungen</b>	<b>49</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>53</b>
<b>9</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>55</b>
<b>10</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>57</b>
	<b>Human exposure to biocidal products</b>	<b>59</b>
<b>11</b>	<b>Introduction</b>	<b>59</b>
<b>12</b>	<b>Background</b>	<b>61</b>
<b>13</b>	<b>Overview of preliminary tests and outline of the study</b>	<b>63</b>
13.1	Preliminary tests	63
13.2	Selection of formulations and active substances	64
13.3	Selection of subjects	64
13.4	Course of experiments	66
13.5	Sample preparation and analytical methods	66
13.6	Description of surveyed secondary factors and measured exposure data	66
<b>14</b>	<b>Description of the experimental design</b>	<b>69</b>
14.1	Description of primary factors and factor levels	69
14.2	Structure of the study	71
14.3	Experimental factorial design of series 1 and 2	71
14.4	Experimental factorial design of series 3	74
14.5	Experimental factorial design of series 4 (additional study)	74
<b>15</b>	<b>Analysis of the additional study</b>	<b>77</b>
15.1	<b>Analysis of the experiments for the active substance Permethrin of series 4</b>	<b>77</b>
15.1.1	Explorative analysis of exposure amounts	77
15.1.2	Statistical analysis of the influence of primary factors on the exposure amounts	77
15.2	<b>Analysis of the experiments for the active substance IPBC of series 4</b>	<b>78</b>
15.2.1	Explorative analysis of exposure amounts	78

---

15.2.2	Statistical analysis of the influence of primary factors on the exposure amounts	79
<b>15.3</b>	<b>Comparison of models for Permethrin and IPBC of series 4</b>	<b>80</b>
<b>15.4</b>	<b>Active substance comprehensive analysis of the experiments with Permethrin and IPBC in series 4</b>	<b>81</b>
<b>15.5</b>	<b>Comparison of the models of series 4 with the models of series 1-3</b>	<b>82</b>
15.5.1	Proceeding	82
15.5.2	Results	83
<b>16</b>	<b>Combined analysis of main study and additional study</b>	<b>85</b>
<b>16.1</b>	<b>Explorative analysis of exposure amounts</b>	<b>85</b>
<b>16.2</b>	<b>Analysis of the influence of primary and secondary factors on the exposure amounts</b>	<b>89</b>
16.2.1	Results	90
16.2.2	Analysis of interactions	93
16.2.3	Analysis of consumption of wood preservative per dipping	93
16.2.4	Model	94
16.2.5	Summary	96
<b>17</b>	<b>Conclusions</b>	<b>99</b>
<b>18</b>	<b>References</b>	<b>101</b>
<b>19</b>	<b>List of Figures</b>	<b>103</b>
<b>20</b>	<b>List of Tables</b>	<b>105</b>



## 1 Einleitung

Die Studien zur „Humanexposition bei Holzschutzmitteln“ wurden seitens des Bundesministeriums für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft (BMLFUW), Wien, und des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR), Berlin, initiiert, um beispielhaft für Holzschutzmittel einen Weg aufzuzeigen, wie valide Daten zur Expositionsabschätzung von Biozid-Produkten erzeugt werden können. Die Validität der Daten ist, wie in dem EU-Bericht „Technical Notes for Guidance: Human exposure to biocidal products – Guidance on exposure estimation“ deutlich gemacht wird, eine wesentliche Voraussetzung, um Gesundheitsrisiken durch Anwendung von Biozid-Produkten adäquat bewerten zu können. Allerdings sind valide Expositionsstudien selten, insbesondere was die dermale Exposition betrifft, und die Mehrheit der verfügbaren Expositionsstudien stützt sich auf eine nur geringe Anzahl von Datenpunkten, was die Validität der darauf basierenden Expositionsabschätzung fraglich erscheinen lässt. Die Forderung nach statistisch validen Daten erzwingt bei klassischen Versuchsansätzen zur Erfassung der Humanexposition eine sehr hohe Anzahl von Einzelexperimenten und Probanden.

In der Hauptstudie, die in den Jahren 2003–2005 realisiert wurde, sollte unter anderem anhand des von der quo data GmbH, Dresden, entwickelten mehrfaktoriellen statistischen Ansatzes demonstriert werden, dass auch mit vergleichsweise wenigen, faktoriell festgelegten Einzelexperimenten eine ausreichende statistische Sicherheit erreicht werden kann. Weniger Einzelexperimente und weniger Probanden verursachen weniger Kosten und erlauben damit eine wirtschaftlich verträgliche Erstellung von Expositionsstudien. Bedeutsam ist der gewählte faktorielle Ansatz insbesondere auch deshalb, weil es damit möglich wird, die erforderlichen hohen Perzentilwerte (90–99 %) mit hinreichender statistischer Sicherheit zu bestimmen, während die derzeit verfügbaren Expositionsstudien nur die Bestimmung von vergleichsweise niedrigen Perzentilen zulassen.

Für die Hauptstudie erfolgten zunächst zwischen September 2003 und November 2004 sowohl die Durchsicht bereits durchgeführter Expositionsstudien für Holzschutzmittel sowie eine Reihe von Voruntersuchungen, wie z. B. Farbversuche, Windversuche und eine In-House-Validierung. Im Dezember 2004 wurde die erste Serie der Streichversuche mit insgesamt 32 Jobs von acht Probanden durchgeführt, im Februar 2005 folgte die zweite Serie mit ebenfalls 32 Jobs. Bei beiden Serien wurde jeweils die Exposition von Propiconazol ermittelt. Nach einer Voruntersuchung der Ergebnisse dieser beiden Streichserien wurde ein neuer Versuchsplan aufgestellt, welcher im Mai 2005 mit denselben Probanden und insgesamt 16 Jobs zur Ermittlung der Exposition bei Tolyfluanid ausgeführt wurde. Die Ergebnisse der Voruntersuchungen und der Hauptstudie sind in (1), (2) und (3) bereits zusammengefasst.

In der hier eingangs referierten Ergänzungsstudie sollte geprüft werden, ob das Modell, das in der Hauptstudie spezifiziert wurde, auch auf andere Wirkstoffe derselben Produktart übertragbar ist oder ob es substanzspezifische Effekte gibt. Weiterhin sollten die Ergebnisse von Haupt- und Ergänzungsstudie verglichen und kombiniert werden, um eine noch präzisere Abschätzung der Effekte zu ermöglichen. Dazu wurde anhand eines neu erstellten Versuchsplans im März 2006 eine Serie mit zwei weiteren Wirkstoffen festgelegt. In dieser Serie 4 wurden acht Jobs mit einem Holzschutzmittel, welches IPBC enthält, und acht Jobs mit einem Permethrin enthaltenden Holzschutzmittel durchgeführt. Dabei wurden sechs der acht Probanden der Hauptstudie durch neue Probanden ersetzt.

Durchgeführt wurden die Experimente vom Materialprüfungsamt Brandenburg in Eberswalde, während Planung, Auswertung und Berichterstellung der Firma quo data GmbH oblagen. Finanziert wurde die Ergänzungsstudie durch das Bundesministerium für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft (BMLFUW), Wien.





## 2 Hintergrund

Die Exposition von Biozid-Produkten ist von den Bedingungen der Produkthanwendung abhängig, dabei können sich die Expositionsmengen um mehrere Größenordnungen unterscheiden. Eine valide Schätzung der Expositionsverteilung und insbesondere die Schätzung von Expositionsperzentilen muss die gesamte Bandbreite dieser Anwendungsbedingungen berücksichtigen. Dies kann mittels einer statistischen Stichprobe geschehen, der eine zufällige Auswahl der Bedingungen der Produkthanwendung zugrunde liegt. Mit einer solchen statistischen Stichprobe ist allerdings damit zu rechnen, dass

- sehr viele Messungen nötig sind, um einen repräsentativen Datensatz zu erhalten.
- die Population der im Experiment zugänglichen Versuchsbedingungen nicht repräsentativ für die Population der realen Versuchsbedingungen ist.
- die Versuchsbedingungen teilweise unbekannt sind, so dass die Reproduzierbarkeit der Daten fraglich erscheint.

Faktorielle Versuchspläne wirken diesen Schwierigkeiten entgegen:

- Die Menge aller möglichen Realisierungen wird systematisch in Untermengen geteilt (Stratifizierung), so dass eine bessere Reproduzierbarkeit erreicht wird.
- Die Einflussgrößen werden nur auf wenigen (oft zwei) Faktorstufen analysiert und so gewählt, dass der gesamte Parameterraum erfasst wird.
- Im Rahmen der statistischen Auswertung werden die relevanten Faktoren (z. B. Wind, Objekttyp, Pinselart etc.) identifiziert, und ein empirisches Modell für die Exposition kann abgeleitet werden.

Um repräsentative Ergebnisse zu erhalten, welche sich auch auf die Gesamtpopulation übertragen lassen, wurde der folgende probabilistische Ansatz in der Studie angewandt:

### 1. Erstellen eines faktoriellen Versuchsplans

- a. Faktoren auswählen
- b. Geeignete Faktorstufen festlegen
- c. Faktorstufenkombinationen entsprechend eines optimalen experimentellen Designs auswählen
- d. Randomisieren des Versuchsplans, um zeitliche Trends zu vermeiden

### 2. Auswahl der Probanden

Aus der Gesamtpopulation wird eine Subpopulation ausgewählt und durch stratified random sampling werden aus dieser Subpopulation die Probanden der Studie bestimmt.

### 3. Durchführen der Messung entsprechend dem Versuchsplan

### 4. Ableiten des empirischen Modells

Mittels multipler Regressions- und Varianzanalyse werden die Faktoren, welche einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Exposition eines jeden Körperbereiches haben, identifiziert. Gleichzeitig werden dabei die Schätzwerte für die Größe dieser Einflüsse und die zufälligen Fehler bestimmt.

### 5. Probabilistische Expositionsabschätzung

Die Faktoren – sofern sich diese als signifikant erwiesen – werden als zufällige Faktoren angesehen. Diese werden entsprechend ihrer Verteilung variiert. Falls diese Verteilungen

nicht bekannt sind, wird Normal- oder Gleichverteilung angenommen. Mit der parametrischen Bootstrapmethode können nun Realisierungen simuliert werden.

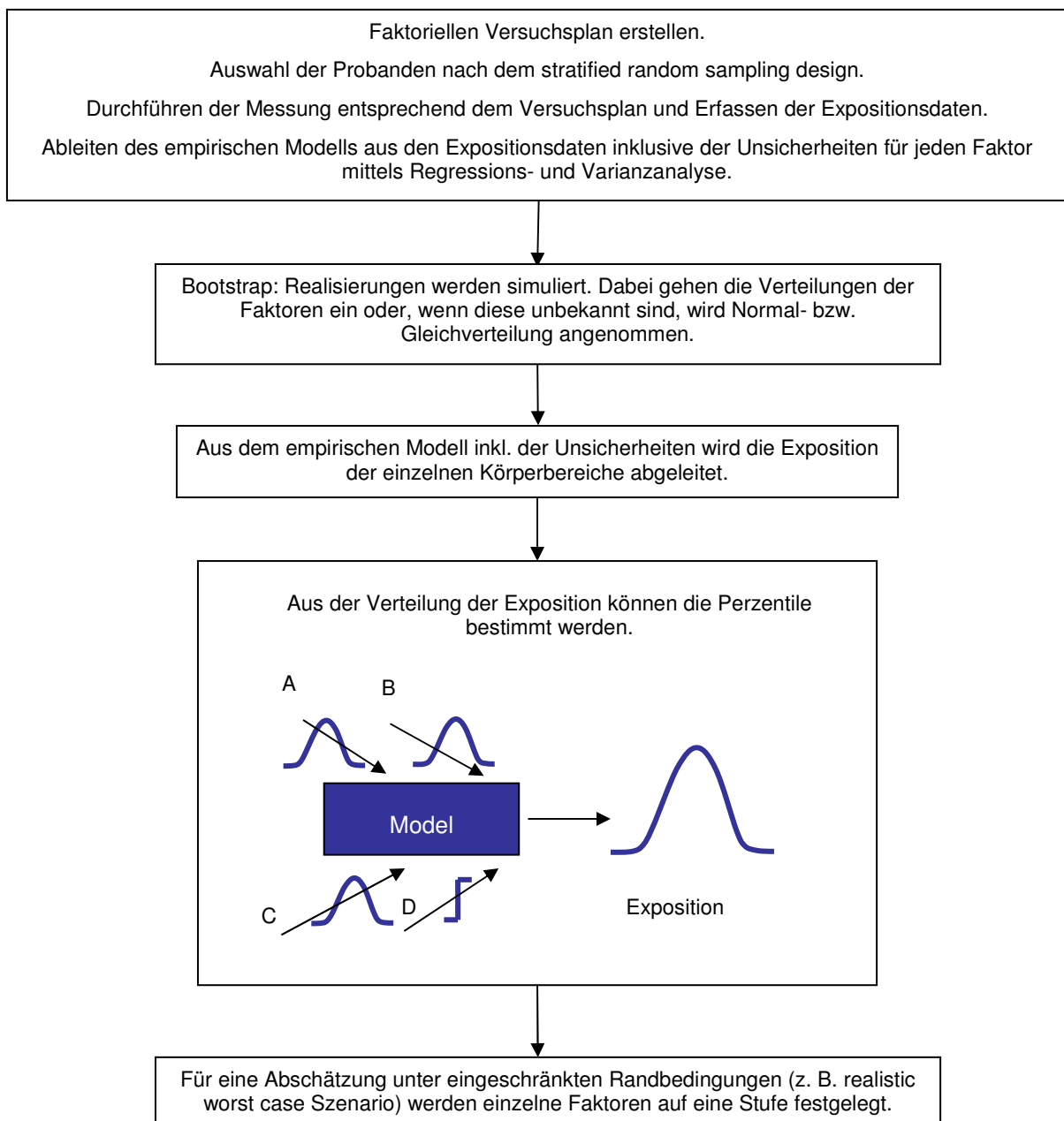
Aus dem empirischen Modell (einschließlich der ebenfalls bekannten Unsicherheiten) wird die Exposition für jede Realisierung bestimmt.

Aus der Verteilung der Exposition lassen sich Perzentilwerte ablesen. Diese Bootstrapmethode erlaubt auch die Bestimmung der 90 %-Konfidenzintervalle der Perzentile, dabei wird der Standardfehler des statistischen Modells mit in die Berechnung einbezogen.

Für eine Abschätzung unter eingeschränkten Randbedingungen werden einzelne Faktoren auf eine Stufe festgelegt.

In Abbildung 2-1 ist das Vorgehen graphisch dargestellt.

**Abbildung 2-1: Überblick des probabilistischen Ansatzes der Studie**



### 3 Überblick über Vorversuche und Ablauf der Studie

Das Anliegen der Studien war – beispielhaft für Holzschutzmittel – einen Weg aufzuzeigen, wie valide Daten zur Expositionsabschätzung von Biozid-Produkten erzeugt werden können. Anstelle von einzelnen Parametern (Mittelwerte, Perzentile,...) wird jede Variable durch die Verteilung ihrer Realisierungen modelliert. Das Ergebnis ist eine Charakterisierung der Variation und der Unsicherheit in der Expositionsabschätzung.

#### 3.1 Vorversuche

Im Vorfeld der Hauptstudie wurden während mehrerer Vorversuche und Projekttreffen potenzielle Faktoren, welche die Exposition beeinflussen, und sinnvolle Faktorstufen intensiv diskutiert und analysiert. Die Faktorstufen wurden so gewählt, dass aus den Ergebnissen der Studie ein repräsentatives empirisches Modell abgeleitet werden kann. Mittels einiger Vorversuche wurde geklärt, mit welchen Verbrauchsmengen zu rechnen ist, ob die experimentelle Anordnung praktikabel ist, insbesondere, ob die Messung der Begleitparameter in der vorgesehenen Weise realisiert werden kann und welche Zeit zum Streichen benötigt wird.

In einem seitens der MPA durchgeführten Farbversuch mit einer Holschutzlasur (Farbton: Palisander) zeigte sich, dass sich die für das Streichen vorgesehenen Zaunflächen (insgesamt 3,79 m<sup>2</sup>) innerhalb von ca. 30 Minuten streichen lassen (Demonstrationsversuch für Vorder- und Rückseite). Bei der visuellen Inspektion der verspritzten Farbe auf den Overalls war zu erkennen, dass teilweise extreme Unterschiede in der Verteilung auf den unterschiedlichen Flächen des Overalls festzustellen waren: Kaum Spritzer auf dem Rücken und den rückseitigen Partien der Extremitäten, dafür aber sehr starke Exposition im Bereich der Unterarme, des Brustbereiches und der Oberschenkel. Aus diesen Beobachtungen wurden jene Körperbereiche bestimmt, die in die Expositionsabschätzung einbezogen werden sollten.

In einem weiteren Vorversuch wurden die möglichen Faktorstufen für den Faktor Wind festgelegt. Auf Grund der starken raum-zeitlichen Schwankungen der Windstärke wurde entschieden, die in der Studie anzuwendende Windstärke nicht anhand einer gemessenen Windstärke festzulegen, sondern den Abstand des Windgenerators so festzulegen, dass der resultierende Wind von einer zufälligen Stichprobe von Personen als noch vertretbar angesehen wurde.

Hierzu wurde den insgesamt 16 Versuchspersonen – unabhängig voneinander – folgende Situation vorgestellt:

„Der Zaun muss gestrichen werden. In Frage kommt der heutige Samstag oder der in einer Woche. Es ist windig. Bis zu welcher Stärke des Windes würden Sie den Zaun streichen? Bitte beachten Sie, dass ein sehr kräftiger Wind Sie selbst oder die Umgebung durch Spritzer beeinträchtigen würde und darüber hinaus gegebenenfalls Partikel (Erde) auf die frisch gestrichenen Flächen wehen könnten! Allerdings wäre der nächste Samstag die letzte Möglichkeit und es könnten dann durchaus noch schlechtere Bedingungen herrschen, d.h. es besteht nur eine 50 %-Chance für bessere Verhältnisse.“

Der maximale Abstand des Lattenzaunes vor dem Windgenerator betrug 10 m. Die Windquelle war verschiebbar montiert, mit einem Mindestabstand zum Zaun von 5 m. Die Position der befragten Personen zum Windgenerator war mittig. Jede Person bekam einen Pinsel und ein Windband zur Visualisierung der Verhältnisse in die Hand. Die Einweisung erfolgte einzeln, ebenso die Befragung.

Es wurden folgende drei Fragen gestellt:

- Bis zu welcher Entfernung würden Sie keinesfalls streichen?
- Ab welcher Entfernung würden Sie in jedem Fall streichen?
- Bei welcher Entfernung würde Ihre Entscheidung umschlagen?

Das Ergebnis der Befragung war die minimal akzeptierte Entfernung (6,56 m) des Probanden vom Ventilator und das zugehörige Konfidenzintervall von 6,4 m bis 6,8 m. Diese minimal akzeptierte Distanz entspricht einer mittleren Windstärke von 0,5 bis 1,5 m/s und einem Gesamtmittelwert von 1 m/s. Bezüglich Alter, Geschlecht und Erfahrung (mit Streifarbeiten) wurde überprüft, ob eine Abhängigkeit zum Umschlagspunkt vorliegt. Es wurden jedoch keinerlei statistisch signifikante Effekte ermittelt. Dementsprechend kann davon ausgegangen werden, dass es eine generell akzeptierte maximale Windstärke gibt. Diese maximal akzeptierte Windstärke wurde als eine der zwei Faktorstufen des Faktors Wind festgelegt.

Weitere Details zu den durchgeführten Vorversuchen sind in den Anhängen A und B des Berichtes zur Hauptstudie (1) dokumentiert.

### 3.2 Auswahl von Wirkstoffen und Formulierungen

In den Studien wurden vier Formulierungen mit dem Wirkstoff Propiconazol sowie jeweils eine Formulierung mit den Wirkstoffen Tolyfluanid, IPBC bzw. Permethrin berücksichtigt. Die Einbeziehung der unterschiedlichen Wirkstoffe ermöglicht die Prüfung der Frage, ob die Exposition vom Wirkstoff selbst weitgehend unabhängig ist. Bei der Auswahl der Wirkstoffe und Formulierungen wurde die jeweilige Marktrelevanz berücksichtigt. Um die am Markt verfügbaren Produkte faktoriell charakterisieren zu können, wurde eine Reihe von potentiell relevanten Parametern, wie Dichte, Viskosität und Festkörperanteil, diskutiert. Zur faktoriellen Charakterisierung der Produkte als geeignet angesehen werden die beiden folgenden Parameter:

- Holzschutzmittel-Basis (HSM-Basis): lösemittelbasiert oder wasserbasiert
- Holzschutzmittel-Typ (HSM-Typ): Grundierung oder Lasur

In der Auswahl der Produkte wurden alle vier Faktorstufenkombinationen berücksichtigt. In Tabelle 3-1 sind die verwendeten Produkte aufgelistet.

**Tabelle 3-1: Übersicht über die in der Studie verwendeten Wirkstoffe**

Produkt	Wirkstoff	Basis	Typ	Wirkstoff- gehalt (Gew.-%)	Dichte bei 20 °C (g/cm <sup>3</sup> )	Viskosität (im 4 mm Auslaufbecher bei 20 °C) (s)	Festkör- peranteil (%)
1	Propiconazol	Wasser	Lasur	0,99	1,010	11,2	17,0
2	Propiconazol	Lösemittel	Lasur	1,00	0,920	19,0	39,0
3	Propiconazol	Wasser	Grundierung	1,04	1,020	11,0	15,0
4	Propiconazol	Lösemittel	Grundierung	1,00	0,825	11,0	10,0
5	Tolyfluanid	Lösemittel	Grundierung	0,70	0,820	12,0	11,0
6	Permethrin	Lösemittel	Grundierung	0,25	0,790	12,0	0,4
7	IPBC	Wasser	Grundierung	0,45	1,025	24,0	12,5

### 3.3 Auswahl der Probanden

Die Probanden wurden anhand folgender Kriterien ausgewählt:

- Mindestalter 18 Jahre,
- keine Professionisten, also z. B. keine Maler,
- guter Gesundheitszustand (aber nicht nur durchtrainierte Personen, sondern auch übergewichtige Personen),
- Interesse an Studie und Bereitschaft zur Kooperation.

Über Aushänge und durch persönliches Ansprechen wurden mögliche Probanden auf die Studie aufmerksam gemacht. Um noch zusätzliches Interesse zu wecken, gab es für Nichtmitarbeiter der MPA einen finanziellen Anreiz pro Job.

War seitens der angesprochenen Personen Interesse vorhanden und passten die Körperdaten in das durch die Faktoren und Faktorstufen vorgegebene Raster, wurde in einem persönlichen Gespräch ausführlich über Ziele und Ablauf der Studie sowie die verwendeten Holzschutzmittel informiert. Dabei standen die Holzschutzmittel in handelsüblicher Form zur Verfügung, so dass sich jeder Proband persönlich über Gebrauchsanweisungen, Warnhinweise und Inhaltsstoffe informieren konnte.

In diesem Gespräch wurde darauf hingewiesen, dass die Probanden jederzeit aus persönlichen Gründen ihre Teilnahme an der Studie abbrechen können. Es wurde aber versucht, die Wahrscheinlichkeit dafür gering zu halten. Des Weiteren wurde den Probanden zugesichert, dass aus Datenschutzgründen weder Name, Adresse, beruflicher Hintergrund oder Gesundheitszustand im Bericht genannt werden.

Entsprach der Gesundheitszustand den Kriterien, konnte der Proband nach einer Arbeitsschutz-, Sicherheits- und Vertraulichkeitsbelehrung in die Studie aufgenommen werden.

Ausschlusskriterien bezüglich des Gesundheitszustandes waren z. B.

- Erkrankungen der Haut (Psoriasis, Ekzeme, Schnittwunden),
- Schwangerschaft oder Stillzeit,
- Allergien gegenüber Haushaltschemikalien, Lösungsmitteln oder gegen Holzstaub,
- Ernste Atemwegserkrankungen (Asthma, Emphysem),
- Kein guter Allgemeinzustand.

Insgesamt wurden 14 Personen als Probanden in die Studie aufgenommen. Neben diesen standen vier weitere Probanden zur Verfügung, die bei Ausfall einen Probanden hätten ersetzen können. Alle Probanden sind aus der Umgebung von Eberswalde. In der folgenden Tabelle sind die in der Studie relevanten Daten der Probanden zusammengefasst.

**Tabelle 3-2: Übersicht über relevante Daten der Probanden der Hauptstudie (HS) und Ergänzungsstudie (ES)**

Proband	Geschlecht	Größe (cm)	BMI	Alter	Erfahrung	Teilnahme Studien
1	männlich	180	29,5	27	erfahren	HS+ES
2	männlich	178	24,0	42	unerfahren	HS
3	männlich	178	22,1	34	erfahren	HS+ES
4	männlich	186	18,8	18	unerfahren	HS
5	weiblich	170	24,0	24	erfahren	HS
6	weiblich	160	24,6	44	unerfahren	HS
7	weiblich	166	22,3	53	erfahren	HS
8	weiblich	170	20,4	43	unerfahren	HS
2*	männlich	176	27,8	26	unerfahren	ES
4*	männlich	180	21,6	18	unerfahren	ES
5**	weiblich	170	24,0	24	erfahren	ES
6*	weiblich	162	24,0	58	unerfahren	ES
7**	weiblich	166	22,3	53	erfahren	ES
8*	weiblich	173	21,7	23	unerfahren	ES

\*) Austausch der unerfahrenen Probanden der Hauptstudie durch neue unerfahrene Probanden

\*\*\*) Austausch der Probanden der Hauptstudie durch neue Probanden aus persönlichen Gründen

### 3.4 Ablauf der Experimente

Während der Experimente trugen die Versuchspersonen folgende Schutzkleidung: einen Schutanzug und einen Schuhüberzieher (beides Tyvek® spunbonded olefin derselben Charge), eine Maske (3M) sowie Handschuhe aus dünner, unbehandelter Baumwolle.

Die Jobs wurden in einer Versuchshalle (Fläche: 240 m<sup>2</sup>, Höhe: 7 m) des MPA in Eberswalde durchgeführt. In dieser Versuchshalle bestand die Möglichkeit einer Be- und Entlüftung. Der Wind wurde künstlich mittels eines Windgenerators erzeugt.

Als ein Experiment bzw. ein Job galt das Streichen eines Zaunsfeldes inklusive der Vorder- und Rückseite durch einen Probanden. Dem Probanden stand es offen, mit welcher Zaunseite er beginnen wollte. Während des Experiments wurde eine Vielzahl sekundärer Faktoren durch das Aufsichtspersonal erhoben (siehe Abschnitt 3.6). Ebenso wurden auffällige Ereignisse wie das Berühren des Zaunes während des Streichens, Verschütten des Holzschutzmittels etc. dokumentiert.

Zusätzlich wurden alle Jobs vollständig per Videokamera aufgezeichnet, so dass auch nachträglich etwaige Besonderheiten und Ausreißer überprüft werden konnten.

Nach jedem Job wurde die Schutzbekleidung gewechselt und die Halle für ca. 15 min gelüftet, während das Aufsichtspersonal die schon verwendete Kleidung für die Analyse vorbereitete.

Der Ablauf der Experimente und die Versuchsbedingungen wurden nicht geändert; sie waren für die Haupt- und die Ergänzungsstudie identisch.

### 3.5 Probenvorbereitung und analytische Methoden

Direkt nach Beendigung jedes einzelnen Jobs wurden die Arme, der Vorderteil der Beine und der Vorderteil des Körpers inkl. der Schultern aus den Overalls geschnitten. Diese Teile sowie die Handschuhe, das äußere Vlies der Maske und die Oberseite des Schuhüberzugs wurden in Glasflaschen mit Methanol extrahiert. Die Extraktion erfolgte durch 30-minütiges

Schütteln und eine 30-minütige Ultraschallbehandlung. Die zugegebene Menge an Methanol wurde durch die Größe der Kleiderstücke bestimmt (z. B. 130 ml für die Maske, 824 ml für die Arme). Ein Teil des Extraktes wurde mit LC-MS/MS auf Propiconazol, Tolyfluanid (inkl. des Metaboliten DMST), Permethrin bzw. IPBC untersucht. Für die Luftprobenahme wurde vorgereiniger Polyurethanschaum (ORBO<sup>TM</sup>-1000 PUF Cartridge) in Kombination mit einem Glasfaser-Filter eingesetzt. Die Flussrate der personengebundenen Luftprobenahme-Pumpe lag bei 3,3 Liter/Minute. Der PU-Schaum und der Glasfaser-Filter wurden mit Aceton extrahiert und das Extrakt gaschromatographisch untersucht (GC/MS).

Die Probenvorbereitung sowie der Methodenansatz der Analysen wurden nicht geändert; sie waren – abgesehen von der Identifizierung der verschiedenen Wirkstoffe – für die Haupt- und die Ergänzungsstudie identisch.

### 3.6 Beschreibung der ermittelten Sekundärfaktoren und der Expositionsdaten

Zusätzlich zu den primären Faktoren wurden die in Tabelle 3-3 aufgelisteten qualitativen und quantitativen Sekundärdaten erhoben. Da sich jedoch die Daten der Herzfrequenz bei der Auswertung der Hauptstudie als nicht signifikant erwiesen, wurde auf ihre Erhebung in der anschließenden Ergänzungsstudie verzichtet.

**Tabelle 3-3: Erhobene Sekundärdaten**

Daten	Einheit/Kategorie
Job-Nr.	
Datum	
Uhrzeit Anfang	
Uhrzeit Ende	
Händigkeit	links/rechts
Büchsenhaltung	Hand/Handfläche/Boden
Luftmessung	
Dauer	
Einwaage	g
Auswaage	g
Verbrauch	g
Verbrauch/m <sup>2</sup>	g/m <sup>2</sup>
Herzfrequenz zu Beginn	min <sup>-1</sup>
Herzfrequenz nach 5 min	min <sup>-1</sup>
Herzfrequenz nach 10 min	min <sup>-1</sup>
Herzfrequenz nach 15 min	min <sup>-1</sup>
Herzfrequenz nach 20 min	min <sup>-1</sup>
Herzfrequenz nach 25 min	min <sup>-1</sup>
Herzfrequenz am Ende	min <sup>-1</sup>
Eintauchfrequenz zwischen Minute 5–10	min <sup>-1</sup>
Eintauchfrequenz zwischen Minute 15–20	min <sup>-1</sup>
Eintauchfrequenz zwischen Minute 25–30	min <sup>-1</sup>
Anzahl Eintauchvorgänge	
Anzahl Eintauchvorgänge/min	min <sup>-1</sup>
Sorgfalt/Streicherergebnis	3 Bewertungsstufen: +, +/-, -
Tropfverluste	3 Bewertungsstufen: +, +/-, -
Geschwindigkeit	3 Bewertungsstufen: +, +/-, -
Dauer bis zum Seitenwechsel	min
Individuelle Angaben und Bemerkungen	Individuelle Angaben zur Verfahrensweise, zum Abstreichen des Pinsels und zur Behandlung von Tropfnasen etc.

Auf Basis der Sekundärdaten wurden für die Haupt- und die Ergänzungsstudie die Sekundärfaktoren, die in Tabelle 3-4 wiedergegeben sind, ermittelt (die Daten zur Herzfrequenz allerdings nur im Rahmen der Hauptstudie). Dabei können einige der Sekundärdaten (wie z. B. Einwaage, Auswaage, Verbrauch etc.) direkt als Sekundärfaktoren in die Analyse einbezogen werden, andere (z. B. Verbrauch pro min) wiederum werden aus den Sekundärdaten berechnet. Für die Sekundärfaktoren wurde im Rahmen der Hauptstudie eine statistische Auswertung durchgeführt. Dabei zeigte sich u.a. eine starke und statistisch signifikante Wirkung des Faktors „Verbrauch pro Eintauchvorgang“. Dieser Faktor wurde daher auch in der Gesamtauswertung der vier Serien beider Studien berücksichtigt.

**Tabelle 3-4: Ermittelte Sekundärfaktoren**

Daten	Einheit/Kategorie
Verbrauch in g	Der Verbrauch in g steht in direktem Zusammenhang zur Exposition.
Verbrauch in cm <sup>3</sup>	Der Verbrauch in cm <sup>3</sup> wird aus dem Verbrauch in g und der Dichte des verwendeten Holzschutzmittels in g/cm <sup>3</sup> bestimmt.
Verbrauch in g pro min	Der Verbrauch in g pro Minuten gibt an, welche Menge des HSM pro Minute aus der Dose entnommen wurde, entweder wie vorgesehen mit dem Pinsel oder auch durch unvorhergesehene Ereignisse wie Verschütten etc. Es handelt sich also um die Transportleistung.
Verbrauch in cm <sup>3</sup> pro min	Siehe Verbrauch in g pro min
Verbrauch in g pro Eintauchvorgang	Der Verbrauch in g pro Eintauchvorgang beschreibt, welche HSM-Menge mit dem Pinsel bei einmaligem Eintauchen transportiert wird.
Verbrauch in cm <sup>3</sup> pro Eintauchvorgang	Siehe Verbrauch in g pro Eintauchvorgang
Streichdauer in min	
Streichdauer pro Eintauchvorgang	Die Streichdauer pro Eintauchvorgang sollte davon abhängig sein, welche Menge des einzelnen HSM mit dem Pinsel aufgenommen wird und wie schnell der Proband das HSM verstreicht.
Anzahl Eintauchvorgänge	Die Anzahl der Eintauchvorgänge, die benötigt werden, um den Job zu realisieren.
Einwaage in g	Die Einwaage beschreibt die Menge des HSM, welche sich zu Beginn des Jobs in der Dose befindet. Die Einwaage sollte nur zufälligen Schwankungen unterliegen, ist jedoch deshalb relevant, weil auf Grund möglicher Abstreifeffekte auch die Exposition davon abhängig sein könnte.
Auswaage in g	Die Auswaage beschreibt die Menge des HSM, welche sich am Ende des Jobs in der Dose befindet. Die Auswaage ist einerseits abhängig vom Verbrauch, andererseits auch eine potenzielle Einflussgröße für die Exposition.
Veränderung der Herzfrequenz in min <sup>-1</sup>	Wenn man davon ausgeht, dass durch das Streichen eine gewisse körperliche Belastung verursacht wird, sollte die mittlere Herzfrequenz während des Streichens ansteigen. Um dies zu messen, wurden die ermittelten Pulsdaten zeitlich regressiert und die Veränderung der Herzfrequenz zwischen Anfangszeitpunkt und Endzeitpunkt anhand der zugehörigen Trendlinie ermittelt.

Grundlage der statistischen Auswertungen bildet die Exposition der folgenden Körperbereiche als Variable verwendet: Gesicht (Mundschutz), Arme, Corpus (vorn), Beine (vorn), Hände, Füße. In Tabelle 3-5 sind die Gesamtfläche der einzelnen Körperbereiche und die Fläche des analysierten Teils des Schutanzuges angegeben, da für einige Körperbereiche nur die Teilflächen gemessen wurden, die laut den Vorversuchen auch mögliche Expositionsflächen sind.



Die Gesamtfläche des Gesichtes beträgt 650 cm<sup>2</sup>, und die Angabe der Exposition in µg bezog sich auf diese Fläche. Der für die Expositionsmessung relevante Teil des Schutzanzuges (Mundschutz) beträgt jedoch nur 182 cm<sup>2</sup>, daher wurden die Expositionsdaten für das Gesicht im Nachhinein mit dem Faktor 650/182 multipliziert.

**Tabelle 3-5: Analyseflächen und Gesamtflächen der Körperbereiche**

Körperbereich	Fläche des analysierten Teils des Schutzanzuges (cm <sup>2</sup> )	Gesamtfläche des jeweiligen Körperbereiches (cm <sup>2</sup> )
Gesicht	182 (Mundschutz)	650
Arme	4120 (vollständig)	4120
Corpus	>3550 (Vorderseite und Schultern)*	7100
Beine	>3100 (Vorderseite)*	6200
Hände	820 (vollständig)	820
Füße	1310 (Oberseite der Überzieher)*	1310

\*) Tatsächlich wurden nur die Teilflächen gemessen, die laut den Vorversuchen auch mögliche Expositionsflächen sind



## 4 Beschreibung des experimentellen Designs

### 4.1 Beschreibung der primären Faktoren und der Faktorstufen

Für die Untersuchung der Expositionsmengen aus der Hauptstudie wurden die primären Faktoren und die Faktorstufen benutzt, die vorher in Vorversuchen auf Relevanz überprüft wurden. In der anschließenden Ergänzungsstudie wurden keinerlei Änderungen an den Faktoren und Faktorstufen vorgenommen. Diese sind in Tabelle 4-1 bis Tabelle 4-3 dargestellt.

**Tabelle 4-1: In der Studie berücksichtigte primäre Faktoren (Teil 1)**

Faktor	+	-	Beschreibung
Wind	windig	windstill	Wind bläst senkrecht gegen den Zaun, d.h. während einer Hälfte des Jobs herrscht Gegenwind, und während der anderen Hälfte des Jobs herrscht Rückenwind.  Der gewählte Abstand zum Windgenerator wurde so festgelegt, dass damit jene Windgeschwindigkeit erreicht wird, welche von allen 16 befragten Probanden im Durchschnitt als die maximal akzeptierte Windgeschwindigkeit aufgefasst wird, bei der sie noch einen Zaun streichen würden.  Der Abstand zum Windgenerator betrug 6,56 m, dies entspricht ca. 1 m/s
Ermüdung	ja (Streichen eines 2. Zaunfeldes, nach Wechseln des Overalls)	nein (Streichen eines 1. Zaunfeldes)	Die beiden nacheinander zu bearbeitenden Zaunfelder werden jeweils separat analysiert und ausgewertet; es handelt sich somit um unterschiedliche Jobs.
Pinsel	lang (7 cm lange Borsten)	Kurz (5 cm lange Borsten)	Die Pinsel unterscheiden sich nur in der Länge der Borsten, nicht aber in der Länge des Schafes.
Zauntyp	Lattenzaun (senkrechte, gehobelte Latten, Zaunfläche: 3,79 m <sup>2</sup> )	Jägerzaun (45°-halbrunde Latten, Rundung gefräst, Schnittfläche sägerauh, Zaunfläche: 3,49 m <sup>2</sup> )	Der Jägerzaun repräsentiert filigranere Hölzer.  Der Lattenzaun ist ein Substitut für flächenhaftes Streichen.  Die Zäune waren so befestigt, dass teilweise auch über Kopf bzw. in Kopfhöhe gestrichen werden musste.

### 4.2 Struktur der Studien

In den beiden hier vorgestellten Studien wurden zunächst in zwei Serien Ende 2004 (Serie 1) und Anfang 2005 (Serie 2) jeweils 32 Jobs durchgeführt, bei denen insgesamt neun primäre Faktoren hinsichtlich ihres Effektes auf die Wirkstoff-Exposition bei vier Propiconazol-Produkten untersucht wurden. In einer weiteren Serie (Serie 3) folgten im Frühjahr 2005 weitere 16 Jobs, mit denen die Exposition des Wirkstoffes Tolyfluanid geprüft wurde, und schließlich erfolgten – im Rahmen der Ergänzungsstudie – im Frühjahr 2006 nochmals 16 Jobs (Serie 4), mit denen die Wirkstoffe Permethrin und IPBC getestet wurden.

Tabelle 4-2: In der Studie berücksichtigte primäre Faktoren (Teil 2)

Faktor	+	-	Beschreibung
schnell versus sorgfältig	schnell (Priorität: Schnelligkeit geht vor Sauberkeit)	sorgfältig (Priorität: Sauberkeit geht vor Schnelligkeit)	Auf der Stufe „-“ erhalten die 50 % „saubersten Probanden“ eine Prämie. Gemessen wird die Sauberkeit unter Einbeziehung der Körperexposition, der Bodenexposition, der Abdeckung des gestrichenen Holzes und der gleichmäßigen Verteilung auf dem Holz.  Auf der Stufe „+“ erhalten die 50 % „schnellsten Probanden“ eine Prämie. Gemessen wird die Schnelligkeit anhand der benötigten Zeit unter gewissen Mindestvoraussetzungen an die Sauberkeit.
Geschlecht	männlich	weiblich	
BMI (Personenfaktor)	$\geq 24$ („übergewichtig“)	$< 24$ („nicht übergewichtig“)	In der Gruppe der übergewichtigen Versuchspersonen lag der BMI nur in wenigen Fällen über $25 \text{ kg/m}^2$ . Daher wurde die Grenze, welche Übergewichtigkeit markiert, bei $24 \text{ kg/m}^2$ angesetzt.  Es ist zu beachten, dass der BMI als qualitative Größe aufgefasst wird.
Körpergröße in cm	groß	klein	Geschlechtsabhängiges Kriterium: Mann: $< 180 \text{ cm} = -1$ ; $\geq 180 \text{ cm} = +1$ Frau: $< 170 \text{ cm} = -1$ ; $\geq 170 \text{ cm} = +1$  Es ist zu beachten, dass die Körpergröße als qualitative Größe aufgefasst wird, in dem Sinne „eher groß – eher klein“.
Erfahrung	erfahren	unerfahren	Ein Proband, der privat (nicht professionell!) schon mehrmals Zäune gestrichen hatte, wird als erfahren betrachtet. Ein Proband, der noch nie einen Zaun gestrichen hat bzw. das Streichen schon lange zurückliegt, wird als unerfahren betrachtet. Für die Serie 4 wurden die unerfahrenen Probanden der ersten drei Serien durch andere unerfahrene Probanden ersetzt.
Basis	Wasser	Lösemittel	Basis des verwendeten HSM
Typ	Lasur	Grundierung	Typ des verwendeten HSM

### 4.3 Versuchspläne der Serien 1 und 2

Für die Durchführung der Serien 1 und 2 standen insgesamt 64 Jobs zur Verfügung. Bei getrennter Betrachtung der vier untersuchten Holzschutzmittel hätten also 16 Jobs je Holzschutzmittel untersucht werden können. Diese 16 Jobs hätten bei separater Untersuchung der einzelnen Faktoren nicht ausgereicht, um auch nur zwei Jobs je Faktor zu untersuchen. Diese Jobs hätten zudem eine nur geringe Aussagekraft gehabt, da einerseits eine Untersuchung von Wechselwirkungen nicht möglich gewesen wäre, andererseits die zufälligen Schwankungen der Expositionsmessungen einigermaßen sichere Aussagen bezüglich faktorieller Effekte unmöglich gemacht hätten. Hinzu kommt, dass zugleich die zufälligen Schwankungen der Expositionsmengen hätten untersucht werden müßten, was noch zusätzliche, aufwändige Untersuchungen erforderlich gemacht hätte. Um mit konventionellen Untersuchungsmethoden, in denen immer nur ein Faktor variiert wird, eine brauchbare Abschätzung

der faktoriellen Effekte zu erzielen, wären je Faktor und Produkt mindestens 32 Jobs erforderlich gewesen, in Summe also:

$$32 \text{ Jobs} \times 9 \text{ Faktoren} \times 4 \text{ Produkte} = 1152 \text{ Jobs}$$

Dieser hohe Aufwand kann nur durch eine mehrfaktorielle Vorgehensweise vermieden werden. Orthogonale Versuchspläne sind hierfür am besten geeignet, da sie bei minimalem Versuchsaufwand ein Maximum an Information bezüglich faktorieller Effekte liefern.

Da die typische Variabilität der Expositionsmengen bei einem GSD von 3 bis 6 liegt, wurde ein Ansatz mit 32 Jobs gewählt, um eine möglichst geringe statistische Unsicherheit (d.h. enge Vertrauensbänder) gewährleisten zu können. Diese 32 Jobs können auf unterschiedliche Produkte verteilt werden, sofern gewährleistet ist, dass die Expositionseffekte nicht je nach Produkt gänzlich andere sind.

Bei den in den beiden Serien 1 und 2 realisierten Versuchsplänen, die in Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5 dargestellt sind, handelt es sich jeweils um orthogonale Versuchspläne. Auch die Kombination der beiden Versuchspläne ist wiederum ein orthogonaler Versuchsplan. Ob es sich jeweils um einen orthogonalen Versuchsplan handelt, kann man daran erkennen, dass für je zwei Faktorstufen alle möglichen Faktorstufenkombinationen jeweils gleich häufig vorkommen. So tritt zum Beispiel die Kombination „erfahren“ und „schnell“ bei beiden Serien jeweils achtmal auf, ebenso wie zum Beispiel die Kombination „unerfahren“ und „schnell“ oder „unerfahren“ und „sauber“. Darüber hinaus sind die beiden Versuchspläne so konzipiert, dass auch noch eine ganze Reihe von Wechselwirkungen zwischen diesen Faktoren genau erfasst werden kann. So sind z. B. alle 32 möglichen Kombinationen der je zwei Faktorstufen der fünf Faktoren „Erfahrung“, „Ermüdung“, „Wind“, „Schnell“ und „Zauntyp“ in beiden Versuchsplänen enthalten, und dies bedeutet, dass auch die zugehörigen Wechselwirkungen separat ausgewertet werden können.

Es ist kein Zufall, dass alle diese Kombinationen vorkommen: Insgesamt gibt es  $2^{11} = 2048$  verschiedene Kombinationen, von denen hier nur zweimal 32 Kombinationen ausgewählt wurden.

Beide Versuchspläne zeichnen sich zusätzlich dadurch aus, dass die Reihenfolge der Jobs weitgehend randomisiert ist, d. h. die Untersuchungen wurden nicht in einer systematischen Reihenfolge durchgeführt, sondern – soweit wie möglich – in zufälliger Anordnung, um zu vermeiden, dass etwaige zeitliche Trends zu einer Verzerrung faktorieller Effekte hätten führen können.

#### 4.4 Versuchsplan der Serie 3

Um zu prüfen, inwieweit das Expositionsmodell – unter Einbeziehung weiterer Untersuchungen – auf andere Wirkstoffe übertragen werden kann, wurde eine weitere Serie von Streichversuchen unter Verwendung des Wirkstoffs Tolyfluorid durchgeführt. Es sollten die gleichen neun primären Faktoren – wie in den ersten beiden Serien – hinsichtlich ihrer Expositionseffekte überprüft werden. Dazu standen in Serie 3 insgesamt 16 Jobs zur Verfügung, welche von denselben acht Probanden der Serien 1 und 2 durchgeführt wurden.

Bei dem in dieser Serie realisierten Versuchsplan, der in Tabelle 4-6 dargestellt ist, handelt es sich wieder um einen Versuchsplan mit randomisierter Reihenfolge der Jobs. Die Orthogonalität des Versuchsplans ist bis auf die Faktoren Basis und Typ des Holzschutzmittels ebenfalls gegeben.

**Tabelle 4-3: In der Studie berücksichtigte primäre Faktoren (Teil 3)**

Faktor	Faktorstufen	Beschreibung
Serie	1 ... 4 (Serie 1: Nov 04 bis Dez 04, Serie 2: Feb 05 bis März 05, Serie 3: Mai 05, Serie 4: März 06)	Es sollte überprüft werden, ob zwischen den Serien signifikante Unterschiede festgestellt werden können.
Probanden-Job	1 ... 8 (je nach Serie: 1-8 bei Serien 1+2, 1-2 bei Serien 3+4)	Jeder der acht Probanden hatte (je nach Serie) bis zu acht Zaunfelder in einer festgelegten Reihenfolge zu streichen. Probanden-Job ordnet einem Job den Platz in der jeweiligen Reihenfolge zu. Probanden-Job = 1 entspricht somit dem ersten durchgeführten Job, Probanden-Job = 8 dem achten durchgeführten Job des jeweiligen Probanden. Der Faktor Probanden-Job charakterisiert somit den individuellen zeitlichen Trend bei der Exposition, verursacht durch zunehmende Routine oder Veränderung der Motivation.
Proband	1 ... 8 (1 = Proband 1, 2 = Proband 2, ..., 8 = Proband 8)	Um systematische, probandenspezifische Effekte zu erfassen, erfolgt zusätzlich die Einbeziehung des qualitativen Faktors „Proband“.  Hierbei ist zu beachten, dass sich die Probanden 2, 4, 5, 6, 7 und 8 der Serien 1-3 von den Probanden der Serie 4 unterscheiden.
Job	1 ... 64 (Serien 1+2), 1T ... 16T (Serie 3), J1 ... J16 (Serie 4)	Die Reihenfolge der Jobs sollte in einem regulär durchgeführten Experiment keine Rolle spielen. Um dies zu überprüfen, erfolgte die Einbeziehung des Faktors „Job“.

#### 4.5 Versuchsplan der Serie 4 (Ergänzungsstudie)

Um schließlich zu ermitteln, ob die Expositionsmenge vom Wirkstoff selbst als unabhängig angesehen werden kann, wurde abschließend eine Serie von Streichversuchen unter Verwendung der Wirkstoffe IPBC und Permethrin durchgeführt. Es sollten die gleichen neun primären Faktoren wie in den ersten drei Serien hinsichtlich ihrer Expositionseffekte überprüft werden. Dazu standen in der Serie 4 jeweils acht Jobs für ein Holzschutzmittel mit Permethrin und acht Jobs für ein IPBC enthaltendes Holzschutzmittel zur Verfügung. Diese Jobs wurden von zwei Probanden, die auch an den ersten drei Studien teilgenommen hatten, und von sechs neuen Probanden durchgeführt.

Der in der Serie 4 realisierte Versuchsplan (siehe Tabelle 4-7) stellt ebenfalls einen randomisierten Versuchsplan dar, welcher – abgesehen vom Faktor Typ des Holzschutzmittels – orthogonal ist.

Tabelle 4-4: Versuchsplan Serie 1 (November – Dezember 2004)

Datum	Proband	Probanden-Job	Geschlecht	BMI	Größe	Erfahrung	Ermüdung	Wind	Schnell	Zauntyp	Pinself	HSM-Basis	HSM-Typ
24.11.2004	1	1	Mann	>=24	>=180	erfahren	nein	ja	nein	Jäger	lang	Wasser	Grundierung
24.11.2004	1	2	Mann	>=24	>=180	erfahren	ja	ja	ja	Latten	lang	Wasser	Lasur
14.12.2004	1	3	Mann	>=24	>=180	erfahren	nein	nein	ja	Latten	kurz	Lösemittel	Grundierung
06.12.2004	1	4	Mann	>=24	>=180	erfahren	ja	nein	nein	Jäger	kurz	Lösemittel	Lasur
07.12.2004	2	1	Mann	>=24	<180	unerfahren	nein	nein	nein	Jäger	lang	Lösemittel	Lasur
07.12.2004	2	2	Mann	>=24	<180	unerfahren	ja	nein	ja	Latten	lang	Lösemittel	Grundierung
08.12.2004	2	3	Mann	>=24	<180	unerfahren	nein	ja	ja	Latten	kurz	Wasser	Lasur
08.12.2004	2	4	Mann	>=24	<180	unerfahren	ja	ja	nein	Jäger	kurz	Wasser	Grundierung
13.12.2004	3	1	Mann	<24	<180	erfahren	nein	ja	ja	Jäger	lang	Lösemittel	Lasur
13.12.2004	3	2	Mann	<24	<180	erfahren	ja	ja	nein	Latten	lang	Lösemittel	Grundierung
15.12.2004	3	3	Mann	<24	<180	erfahren	nein	nein	nein	Latten	kurz	Wasser	Lasur
15.12.2004	3	4	Mann	<24	<180	erfahren	ja	nein	ja	Jäger	kurz	Wasser	Grundierung
08.12.2004	4	1	Mann	<24	>=180	unerfahren	nein	nein	ja	Jäger	lang	Wasser	Grundierung
08.12.2004	4	2	Mann	<24	>=180	unerfahren	ja	nein	nein	Latten	lang	Wasser	Lasur
14.12.2004	4	3	Mann	<24	>=180	unerfahren	nein	ja	nein	Latten	kurz	Lösemittel	Grundierung
14.12.2004	4	4	Mann	<24	>=180	unerfahren	ja	ja	ja	Jäger	kurz	Lösemittel	Lasur
13.12.2004	5	1	Frau	>=24	>=170	erfahren	nein	ja	nein	Latten	lang	Lösemittel	Lasur
13.12.2004	5	2	Frau	>=24	>=170	erfahren	ja	ja	ja	Jäger	lang	Lösemittel	Grundierung
16.12.2004	5	3	Frau	>=24	>=170	erfahren	nein	nein	ja	Jäger	kurz	Wasser	Lasur
16.12.2004	5	4	Frau	>=24	>=170	erfahren	ja	nein	nein	Latten	kurz	Wasser	Grundierung
07.12.2004	6	1	Frau	>=24	<170	unerfahren	nein	nein	nein	Latten	lang	Wasser	Grundierung
07.12.2004	6	2	Frau	>=24	<170	unerfahren	ja	nein	ja	Jäger	lang	Wasser	Lasur
09.12.2004	6	3	Frau	>=24	<170	unerfahren	nein	ja	ja	Jäger	kurz	Lösemittel	Grundierung
09.12.2004	6	4	Frau	>=24	<170	unerfahren	ja	ja	nein	Latten	kurz	Lösemittel	Lasur
09.12.2004	7	1	Frau	<24	<170	erfahren	nein	ja	ja	Latten	lang	Wasser	Grundierung
09.12.2004	7	2	Frau	<24	<170	erfahren	ja	ja	nein	Jäger	lang	Wasser	Lasur
10.12.2004	7	3	Frau	<24	<170	erfahren	nein	nein	nein	Jäger	kurz	Lösemittel	Grundierung
10.12.2004	7	4	Frau	<24	<170	erfahren	ja	nein	ja	Latten	kurz	Lösemittel	Lasur
24.11.2004	8	1	Frau	<24	>=170	unerfahren	nein	nein	ja	Latten	lang	Lösemittel	Lasur
24.11.2004	8	2	Frau	<24	>=170	unerfahren	ja	nein	nein	Jäger	lang	Lösemittel	Grundierung
06.12.2004	8	3	Frau	<24	>=170	unerfahren	nein	ja	nein	Jäger	kurz	Wasser	Lasur
06.12.2004	8	4	Frau	<24	>=170	unerfahren	ja	ja	ja	Latten	kurz	Wasser	Grundierung

Tabelle 4-5: Versuchsplan Serie 2 (Februar – März 2005)

Datum	Proband	Probanden-Job	Geschlecht	BMI	Größe	Erfahrung	Ermüdung	Wind	Schnell	Zauntyp	Pinself	HSM-Basis	HSM-Typ
18.02.2005	2	5	Mann	>=24	<180	unerfahren	nein	nein	nein	Latten	lang	Lösemittel	Lasur
18.02.2005	2	6	Mann	>=24	<180	unerfahren	ja	nein	ja	Jäger	lang	Lösemittel	Grundierung
23.02.2005	2	7	Mann	>=24	<180	unerfahren	nein	ja	ja	Jäger	kurz	Wasser	Lasur
23.02.2005	2	8	Mann	>=24	<180	unerfahren	ja	ja	nein	Latten	kurz	Wasser	Grundierung
28.02.2005	1	5	Mann	>=24	>=180	erfahren	nein	nein	ja	Jäger	kurz	Lösemittel	Grundierung
28.02.2005	1	6	Mann	>=24	>=180	erfahren	ja	nein	nein	Latten	kurz	Lösemittel	Lasur
17.02.2005	1	7	Mann	>=24	>=180	erfahren	ja	ja	ja	Jäger	lang	Wasser	Lasur
17.02.2005	1	8	Mann	>=24	>=180	erfahren	nein	ja	nein	Latten	lang	Wasser	Grundierung
15.02.2005	3	5	Mann	<24	<180	erfahren	nein	ja	ja	Latten	lang	Lösemittel	Lasur
15.02.2005	3	6	Mann	<24	<180	erfahren	ja	ja	nein	Jäger	lang	Lösemittel	Grundierung
01.03.2005	3	7	Mann	<24	<180	erfahren	nein	nein	nein	Jäger	kurz	Wasser	Lasur
01.03.2005	3	8	Mann	<24	<180	erfahren	ja	nein	ja	Latten	kurz	Wasser	Grundierung
23.02.2005	4	5	Mann	<24	>=180	unerfahren	nein	nein	ja	Latten	lang	Wasser	Grundierung
23.02.2005	4	6	Mann	<24	>=180	unerfahren	ja	nein	nein	Jäger	lang	Wasser	Lasur
28.02.2005	4	7	Mann	<24	>=180	unerfahren	nein	ja	nein	Jäger	kurz	Lösemittel	Grundierung
28.02.2005	4	8	Mann	<24	>=180	unerfahren	ja	ja	ja	Latten	kurz	Lösemittel	Lasur
17.02.2005	5	5	Frau	>=24	>=170	erfahren	nein	ja	nein	Jäger	lang	Lösemittel	Lasur
17.02.2005	5	6	Frau	>=24	>=170	erfahren	ja	ja	ja	Latten	lang	Lösemittel	Grundierung
24.02.2005	5	7	Frau	>=24	>=170	erfahren	nein	nein	ja	Latten	kurz	Wasser	Lasur
24.02.2005	5	8	Frau	>=24	>=170	erfahren	ja	nein	nein	Jäger	kurz	Wasser	Grundierung
16.02.2005	6	5	Frau	>=24	<170	unerfahren	nein	nein	nein	Jäger	lang	Wasser	Grundierung
16.02.2005	6	6	Frau	>=24	<170	unerfahren	ja	nein	ja	Latten	lang	Wasser	Lasur
22.02.2005	6	7	Frau	>=24	<170	unerfahren	nein	ja	ja	Latten	kurz	Lösemittel	Grundierung
22.02.2005	6	8	Frau	>=24	<170	unerfahren	ja	ja	nein	Jäger	kurz	Lösemittel	Lasur
16.02.2005	7	5	Frau	<24	<170	erfahren	nein	ja	ja	Jäger	lang	Wasser	Grundierung
16.02.2005	7	6	Frau	<24	<170	erfahren	ja	ja	nein	Latten	lang	Wasser	Lasur
21.02.2005	7	7	Frau	<24	<170	erfahren	nein	nein	nein	Latten	kurz	Lösemittel	Grundierung
21.02.2005	7	8	Frau	<24	<170	erfahren	ja	nein	ja	Jäger	kurz	Lösemittel	Lasur
22.02.2005	8	5	Frau	<24	>=170	unerfahren	nein	nein	ja	Jäger	lang	Lösemittel	Lasur
22.02.2005	8	6	Frau	<24	>=170	unerfahren	ja	nein	nein	Latten	lang	Lösemittel	Grundierung
25.02.2005	8	7	Frau	<24	>=170	unerfahren	nein	ja	nein	Latten	kurz	Wasser	Lasur
25.02.2005	8	8	Frau	<24	>=170	unerfahren	ja	ja	ja	Jäger	kurz	Wasser	Grundierung



**Tabelle 4-6: Versuchsplan Serie 3 (Mai 2005)**

Datum	Proband	Probanden- Job	Geschlecht	BMI	Größe	Erfahrung	Ermüdung	Wind	Schnell	Zauntyp	Pinsel	HSM-Basis	HSM-Typ
10.05.2005	1	1	Mann	>=24	>=180	erfahren	nein	ja	ja	Jäger	kurz	Lösemittel	Grundierung
10.05.2005	1	2	Mann	>=24	>=180	erfahren	ja	ja	ja	Latten	lang	Lösemittel	Grundierung
10.05.2005	2	1	Mann	>=24	<180	unerfahren	nein	ja	nein	Jäger	lang	Lösemittel	Grundierung
10.05.2005	2	2	Mann	>=24	<180	unerfahren	ja	ja	nein	Latten	kurz	Lösemittel	Grundierung
09.05.2005	3	1	Mann	<24	<180	erfahren	nein	nein	nein	Latten	kurz	Lösemittel	Grundierung
09.05.2005	3	2	Mann	<24	<180	erfahren	ja	nein	nein	Jäger	lang	Lösemittel	Grundierung
10.05.2005	4	1	Mann	<24	>=180	unerfahren	nein	nein	ja	Latten	lang	Lösemittel	Grundierung
10.05.2005	4	2	Mann	<24	>=180	unerfahren	ja	nein	ja	Jäger	kurz	Lösemittel	Grundierung
09.05.2005	5	1	Frau	>=24	>=170	erfahren	nein	nein	nein	Jäger	lang	Lösemittel	Grundierung
09.05.2005	5	2	Frau	>=24	>=170	erfahren	ja	nein	nein	Latten	kurz	Lösemittel	Grundierung
11.05.2005	6	1	Frau	>=24	<170	unerfahren	nein	nein	ja	Jäger	kurz	Lösemittel	Grundierung
11.05.2005	6	2	Frau	>=24	<170	unerfahren	ja	nein	ja	Latten	lang	Lösemittel	Grundierung
09.05.2005	7	1	Frau	<24	<170	erfahren	nein	ja	ja	Latten	lang	Lösemittel	Grundierung
09.05.2005	7	2	Frau	<24	<170	erfahren	ja	ja	ja	Jäger	kurz	Lösemittel	Grundierung
11.05.2005	8	1	Frau	<24	>=170	unerfahren	nein	ja	nein	Latten	kurz	Lösemittel	Grundierung
11.05.2005	8	2	Frau	<24	>=170	unerfahren	ja	ja	nein	Jäger	lang	Lösemittel	Grundierung

**Tabelle 4-7: Versuchsplan Serie 4 (März 2006), lösemittelbasiertes HSM = Permethrin, wasserbasiertes HSM = IPBC**

Datum	Proband	Probaden-Job	Geschlecht	BMI	Größe	Erfahrung	Ermüdung	Wind	Schnell	Zauntyp	Pinsel	HSM-Basis	HSM-Typ
22.03.2006	1	2	Mann	>=24	>=180	erfahren	ja	ja	nein	Latten	lang	Lösemittel	Grundierung
23.03.2006	2	2	Mann	>=24	<180	unerfahren	ja	nein	ja	Latten	lang	Lösemittel	Grundierung
20.03.2006	3	2	Mann	<24	<180	erfahren	ja	ja	ja	Jäger	kurz	Lösemittel	Grundierung
21.03.2006	4	2	Mann	<24	>=180	unerfahren	ja	nein	nein	Jäger	kurz	Lösemittel	Grundierung
23.03.2006	5	1	Frau	>=24	>=170	erfahren	nein	nein	ja	Jäger	lang	Lösemittel	Grundierung
21.03.2006	6	1	Frau	>=24	<170	unerfahren	nein	ja	nein	Jäger	lang	Lösemittel	Grundierung
21.03.2006	7	1	Frau	<24	<170	erfahren	nein	nein	nein	Latten	kurz	Lösemittel	Grundierung
22.03.2006	8	1	Frau	<24	>=170	unerfahren	nein	ja	ja	Latten	kurz	Lösemittel	Grundierung
22.03.2006	1	1	Mann	>=24	>=180	erfahren	nein	nein	nein	Jäger	kurz	Wasser	Grundierung
23.03.2006	2	1	Mann	>=24	<180	unerfahren	nein	ja	ja	Jäger	kurz	Wasser	Grundierung
20.03.2006	3	1	Mann	<24	<180	erfahren	nein	nein	ja	Latten	lang	Wasser	Grundierung
21.03.2006	4	1	Mann	<24	>=180	unerfahren	nein	ja	nein	Latten	lang	Wasser	Grundierung
23.03.2006	5	2	Frau	>=24	>=170	erfahren	ja	ja	ja	Latten	kurz	Wasser	Grundierung
21.03.2006	6	2	Frau	>=24	<170	unerfahren	ja	nein	nein	Latten	kurz	Wasser	Grundierung
21.03.2006	7	2	Frau	<24	<170	erfahren	ja	ja	nein	Jäger	lang	Wasser	Grundierung
22.03.2006	8	2	Frau	<24	>=170	unerfahren	ja	nein	ja	Jäger	lang	Wasser	Grundierung

## 5 Auswertung der Ergänzungsstudie

Die Auswertung der Ergänzungsstudie erfolgte in mehreren Schritten. Zunächst wurden die jeweils acht Experimente mit Permethrin und IPBC der Serie 4 getrennt ausgewertet. Diese Auswertung umfasste jeweils eine explorative Analyse der Expositionsdaten und eine Untersuchung der Einflüsse der primären Faktoren auf die Expositionsmengen. Die Ergebnisse der Einzelanalysen wurden danach auf signifikante Unterschiede hin untersucht. Da sich keinerlei signifikanten Unterschiede zeigten, konnten die Expositionsdaten der Serie 4 zusammengefasst werden und eine wirkstoffübergreifende Auswertung erfolgen. Die so ermittelten Modelle für die Exposition der einzelnen Körperteile wurden im letzten Schritt mit den Modellen der Hauptstudie, also den Modellen der Serien 1 bis 3 verglichen, um festzustellen, ob die Expositionsdaten aller Experimente – unabhängig vom Wirkstoff – kombiniert werden können.

### 5.1 Auswertung der Experimente mit dem Wirkstoff Permethrin der Serie 4

#### 5.1.1 Explorative Analyse der Expositionsmesswerte

Im Folgenden werden eine Reihe deskriptiver Informationen zu den gemessenen Expositionsdaten bezüglich des Wirkstoffes Permethrin zusammengestellt. In Tabelle 5-1 sind für alle acht Jobs, in denen Permethrin gemessen wurde, Mittelwerte, Mediane, Minima und Maxima sowie das geometrische Mittel (GM) und die geometrische Standardabweichung (GSD) der Expositionsmengen für alle Körperbereiche zusammengestellt. Die Werte beziehen sich sämtlich auf 1 m<sup>2</sup> gestrichene Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt.

Für die Exposition des Gesichtes standen sieben Messungen zur Verfügung, für die aller anderen Körperteile acht Messwerte.

**Tabelle 5-1: Verteilung der Expositionsmengen (in µg) bezogen auf 1 m<sup>2</sup> Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt, Serie 4 Permethrin**

Körperbereich	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	GM	GSD
Gesicht	9	6	<0,01	32,2	4,9	4,6
Arme	137	61	1,0	536,5	39,0	8,0
Corpus	18	19	0,8	44,6	8,4	5,1
Beine	122	58	1,9	553,2	25,9	9,3
Hände	1400	561	76,4	6638,2	583,3	4,2
Füße	78	73	2,0	172,7	36,6	5,3

Die Tabelle zeigt, dass die Schwankungen der Expositionsmessungen mindestens zwei Größenordnungen umfassen, teilweise sogar drei Größenordnungen erreichen. Entsprechend hoch liegt die geometrische Standardabweichung zwischen 4,2 und 9,3. Bezüglich der gesamten gemessenen Humanexposition weist die Exposition der Hände mit 83 % den höchsten Anteil (bezogen auf GM) auf, in deutlichem Abstand gefolgt von der Exposition der Arme mit 6 %, der Füße mit 5 % und der Beine mit 4 %. Die anteiligen Expositionsmengen des Gesichtes und des Corpus sind mit jeweils 1 % fast zu vernachlässigen.

#### 5.1.2 Untersuchung des Einflusses primärer Faktoren auf die Expositionsmenge

Bei der Modellierung wurde großes Gewicht auf möglichst unkorrelierte Schätzfunktionen sowie möglichst niedrige Standardfehler der Einzelkomponenten gelegt.

Sobald sich in der Analyse mehr als drei Faktoren als signifikant erwiesen, wurden schrittweise die Faktoren mit dem geringsten Einfluss entfernt, um eine Überanpassung des Mo-

dells zu vermeiden. Auf eine Einbeziehung und Untersuchung von Wechselwirkungen wurde auf Grund der zu geringen Messwertanzahl verzichtet.

Betrachtet wurde die logarithmierte Expositionsmenge in  $\mu\text{g}$  pro  $\text{m}^2$  Zaunfläche bezogen auf 1 % Wirkstoffgehalt. Dabei wurde ein 5 %-iges Signifikanzniveau verwendet.

Es ergaben sich im Wesentlichen folgende Resultate:

- Der Wind hat einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Expositionsmenge des Corpus und der Beine. Für beide Körperbereiche steigt bei Wind die Exposition auf das Zehn- bis Zwölfwache.
- Der Zauntyp hat nur auf die Exposition der Beine einen signifikanten Einfluss, diese ist zwölfmal höher, wenn ein Jägerzaun gestrichen wird.
- Der Faktor Ermüdung beeinflusst signifikant die Exposition des Gesichtes und der Beine. In beiden Fällen scheint die Exposition sieben- bis neunmal größer zu sein, wenn der Proband **nicht** ermüdet ist. Dies entspricht nicht dem erwarteten Ergebnis, es ist aber zu beachten, dass der Faktor Ermüdung auf Grund des Versuchsplans mit dem Faktor Geschlecht des Probanden sowie mit weiteren Wechselwirkungen vermengt ist. Es kann hier also nicht geklärt werden, ob bzw. welcher der beiden Faktoren einen signifikanten Einfluss hat.
- Es konnte kein statistisch signifikanter Einfluss der primären Faktoren auf die Exposition der Arme, Hände und Füße festgestellt werden.

In Tabelle 5-2 sind die Faktorstufen für die maximalen Expositionsmengen jedes Körperbereiches dargestellt.

**Tabelle 5-2: Faktorstufen für maximale Expositionsmengen (in  $\mu\text{g}$ ) bezogen auf 1  $\text{m}^2$  Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt, Serie 4 Permethrin**

Körperbereich	Zauntyp	Wind
Gesicht	-	-
Arme	-	-
Corpus	-	windig
Beine	Jägerzaun	windig
Hände	-	-
Füße	-	-

## 5.2 Auswertung der Experimente mit dem Wirkstoff IPBC der Serie 4

### 5.2.1 Explorative Analyse der Expositionsmesswerte

Im folgenden Abschnitt sind deskriptive Informationen zu den gemessenen Expositionsdaten bezüglich des Wirkstoffes IPBC zusammengestellt. Tabelle 5-3 fasst für alle acht Jobs, in denen IPBC gemessen wurde, Mittelwerte, Mediane, Minima und Maxima sowie das geometrische Mittel (GM) und die geometrische Standardabweichung (GSD) der Expositionsmengen für alle Körperbereiche zusammen. Diese Werte beziehen sich auf 1  $\text{m}^2$  Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt.

Für jeden Körperbereich standen jeweils acht Messwerte zur Verfügung.

**Tabelle 5-3: Verteilung der Expositionsmengen (in  $\mu\text{g}$ ) bezogen auf 1 m<sup>2</sup> Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt, Serie 4 IPBC**

Körperbereich	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	GM	GSD
Gesicht	29	5	1,4	116,8	8,1	5,5
Arme	136	28	4,3	670,0	30,6	7,4
Corpus	39	7	3,4	182,1	13,2	4,5
Beine	88	46	0,6	340,3	18,1	12,3
Hände	895	89	27,7	6323,0	137,0	6,0
Füße	104	83	3,8	282,7	39,7	5,7

Wiederum umfassen die Schwankungen der Expositionsmesswerte mindestens zwei Größenordnungen und erreichen teilweise sogar drei Größenordnungen. Die geometrische Standardabweichung liegt entsprechend hoch zwischen 4,5 und 12,3. Die auf den Händen gemessene Expositionsmenge weist mit 56 % den höchsten Anteil bezüglich der gesamten gemessenen Humanexposition (bezogen auf GM) auf, mit deutlichem Abstand folgen die Füße mit 16 % und die Arme mit 13 %. Die anteilige Exposition der Beine mit 7 %, des Corpus mit 5 % und des Gesichtes 3 % sind im Vergleich dazu fast zu vernachlässigen.

Eine Aussage über die statistische Verteilung der Messwerte ist aufgrund der geringen Messwertanzahl nicht möglich. Es sind jedoch keine auffälligen Abweichungen erkennbar.

Betrachtet man die Untersuchungsprotokolle und wertet die Videos aus, kann man vermuten, dass es sich bei einigen der Messwerte um Ausreißer handelt. So berührte beispielsweise Proband 8 während des Streichens den Zaun. Allerdings treten derartige Ereignisse in unregelmäßigen zeitlichen Abständen immer wieder auf, so dass eine Eliminierung dieser Ausreißer als nicht geboten erscheint. Daher wurde auf die Eliminierung von Ausreißern gänzlich verzichtet.

### 5.2.2 Untersuchung des Einflusses primärer Faktoren auf die Expositionsmenge

Bei der Modellierung wurde darauf geachtet, möglichst unkorrelierte Schätzfunktionen und niedrige Standardfehler der Einzelkomponenten zu erhalten.

Erwiesen sich in der Analyse mehr als drei Faktoren als signifikant, wurden die Faktoren mit dem geringsten Einfluss schrittweise entfernt, um eine Überanpassung des Modells zu vermeiden. Aufgrund der geringen Messwertanzahl, wurde auf eine Einbeziehung und Untersuchung von Wechselwirkungen verzichtet.

Betrachtet wurde die logarithmierte Expositionsmenge in  $\mu\text{g}$  bezogen auf 1 m<sup>2</sup> Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt. Dabei wurde ein 5 %-iges Signifikanzniveau verwendet. Es ergaben sich folgende Resultate:

Die Schnelligkeit des Streichens hat einen signifikanten Einfluss auf die Exposition des Gesichtes, der Arme und des Corpus. Für diese drei Körperbereiche steigt die Exposition auf das 6- bis 15-fache, wenn schnell gearbeitet werden soll.

Die Ermüdung beeinflusst signifikant die Exposition des Gesichtes und des Corpus. Diese scheint auf das 5-fache zu steigen, wenn der Proband ermüdet ist. Es ist aber zu beachten, dass der Faktor Ermüdung aufgrund des Versuchsplans mit dem Faktor Geschlecht des Probanden sowie mit weiteren Wechselwirkungen vermenget ist. Es kann hier also nicht geklärt werden, ob bzw. welcher der beiden Faktoren einen signifikanten Einfluss hat. Auf dem 1 %-Niveau ist der Effekt nicht mehr signifikant.

Es konnte kein statistisch signifikanter Einfluss der primären Faktoren auf die Exposition der Beine, Hände und Füße festgestellt werden.

In Tabelle 5-4 sind die Faktorstufen für die maximalen Expositionsmengen jedes Körperbereiches dargestellt.

**Tabelle 5-4: Faktorstufen für maximale Expositionsmengen (in  $\mu\text{g}$ ) bezogen auf  $1\text{m}^2$  Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt, Serie 4 IPBC**

Körperbereich	Schnelligkeit
Gesicht	schnell
Arme	schnell
Corpus	schnell
Beine	-
Hände	-
Füße	-

### 5.3 Vergleich der Modelle für Permethrin und IPBC der Serie 4

Für jeden Körperbereich wurden die zuvor bestimmten statistisch signifikanten Effekte beider Wirkstoffe (siehe Abschnitte 5.1.2 und 5.2.2) auf signifikante Unterschiede untersucht. Für den Vergleich wurde analog zur Auswertung der Hauptstudie der Welch-Test auf der Basis der Schätzwerte und Standardfehler ausgeführt. War ein Faktor nur im Modell eines Wirkstoffes signifikant, so wurde das Modell für den anderen Wirkstoff um diesen Faktor erweitert. Betrachtet wurde die logarithmierte Expositionsmenge in  $\mu\text{g}$  pro  $\text{m}^2$  Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt.

Es zeigten sich keine wesentlichen Abweichungen zwischen den Modellen der beiden Wirkstoffe. Lediglich für die Körperbereiche Gesicht, Corpus und Beine konnte ein signifikanter Unterschied für den Faktor Ermüdung festgestellt werden. Da dieser Faktor mit dem Faktor Geschlecht vermischt ist und auf dem aussagekräftigeren 1 %-igen Signifikanzniveau nicht mehr signifikant ist, wird auf eine weitere Untersuchung verzichtet.

Da Permethrin in einem lösemittelbasierten, IPBC jedoch in einem wasserbasierten Holzschutzmittel enthalten ist, und sich die Basis des Holzschutzmittels in den Serien 1 bis 3 für einige Körperbereiche als signifikant erwies, wurde für diese Körperbereiche zusätzlich noch eine Basiskorrektur der Konstanten durchgeführt. Dabei konnte in keinem Fall ein signifikanter Unterschied zwischen den Konstanten festgestellt werden.

### 5.4 Wirkstoffübergreifende Analyse der Experimente mit Permethrin und IPBC der Serie 4

Hauptaugenmerk bei der Modellierung lag wieder auf möglichst unkorrelierten Schätzfunktionen sowie möglichst niedrigen Standardfehlern der Einzelkomponenten.

Mögliche zweifaktorielle Wechselwirkungen wurden in die Analyse einbezogen. Erschien jedoch eine Wechselwirkung aus fachlicher Sicht nicht plausibel oder waren beide beteiligten Faktoren einzeln nicht signifikant, so wurde auf eine weitere Einbeziehung und Untersuchung der Wechselwirkung verzichtet.

Betrachtet wurde die logarithmierte Expositionsmenge in  $\mu\text{g}$  pro  $\text{m}^2$  Zaunfläche bezogen auf 1 % Wirkstoffgehalt. Dabei wurde ein 5 %-iges Signifikanzniveau verwendet.

Es ergaben sich im Wesentlichen folgende Resultate:

- Der Faktor Schnelligkeit hat einen signifikanten Einfluss auf die Exposition des Gesichtes, der Arme und der Beine. Für alle drei Körperbereiche steigt die Exposition auf das fünf- bis achtfache, wenn der Job schnell durchgeführt wird.
- Der Zauntyp beeinflusst die Exposition der Arme statistisch signifikant, diese ist für einen Jägerzaun etwa 9-mal größer als für einen Lattenzaun.
- Lediglich die Exposition der Arme wird zusätzlich noch vom Wind beeinflusst. Weht während des Streichens Wind, so steigt die Exposition der Arme auf das vier- bis fünffache an.
- Für die Exposition des Gesichtes, der Arme und der Beine stellte sich auch der Faktor Geschlecht als signifikant heraus. Demnach erzielten weibliche Probanden eine 3- bis 13-fach höhere Exposition als ihre männlichen Kollegen. Diese Wirkung des Faktors Geschlecht auf die Expositionsmenge erscheint wenig plausibel, so dass davon auszugehen ist, dass die tatsächliche Ursache eher in der Gruppe der Wechselwirkungen zu finden ist, mit denen auf Grund des Designs des Versuchsplans der Faktor Geschlecht vermengt ist: Zauntyp\*Pinsel, Ermüdung\*Basis oder Schnelligkeit\*Größe. Nur die erstgenannte Wechselwirkung erscheint plausibel: Für einen Lattenzaun kann ein längerer Pinsel wesentlich besser geeignet sein als für einen Jägerzaun. Möglicherweise liegt auch eine Kombination von verschiedenen Effekten vor, wobei auch ein zufälliger Personeneffekt eine gewisse Rolle gespielt haben kann. Da eine genaue Spezifizierung nicht möglich ist, bleibt der genannte Effekt im Folgenden unberücksichtigt, d.h. die entsprechende Variabilität der Exposition wirkt sich nicht über eine spezifizierte Einflussgröße, sondern über eine vergrößerte Zufallsstreuung aus.
- Für die Exposition des Gesichtes ergibt sich ein signifikanter Effekt für die beiden miteinander vermengten Wechselwirkungen Schnelligkeit\*Basis und Zauntyp\*Erfahrung. Die erstgenannte Wechselwirkung erscheint nicht plausibel, und da weder der Zauntyp noch die Erfahrung als Haupteffekte signifikant sind, werden diese Wechselwirkungen nicht in das Modell einbezogen.
- Die Wechselwirkung Wind\*Basis erweist sich für die Exposition der Beine als signifikant. Danach ist die Exposition der Beine für das lösemittelbasierte Holzschutzmittel (Wirkstoff Permethrin) bei Wind größer als bei Windstille, hingegen nimmt die Exposition der Beine für das wasserbasierte Holzschutzmittel (Wirkstoff IPBC) zu, wenn kein Wind weht. Dieser Effekt steht im Widerspruch zu allen bisherigen Ergebnissen und ist unplausibel. Daher wird diese Wechselwirkung nicht in das Modell einbezogen. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass es auf Grund der Vielzahl vorgenommener statistischer Tests notwendigerweise zu einer ganzen Reihe von unsinnigen, jedoch statistisch signifikanten Testergebnissen kommen muss. Bei einem Signifikanzniveau von 5 % ergeben sich bei sechs Körperbereichen und acht Faktoren insgesamt 48 statistische Tests, von denen ca. zwei- bis drei (=5 %) statistisch signifikante, aber unsinnige Resultate liefern dürften. Auf dem aussagekräftigeren 1 %-Niveau sollten sich hingegen nur noch bei 0 bis 1 Tests unsinnige statistisch signifikante Resultate ergeben.
- Vergleicht man die Modelle der gemeinsamen Auswertungen mit denen der Einzelauswertungen für jeden Wirkstoff, so zeigt sich, dass keine weiteren signifikanten Faktoren auftreten.
- Es konnte kein statistisch signifikanter Einfluss der primären Faktoren auf die Exposition des Corpus, der Hände und der Füße festgestellt werden.

In Tabelle 5-5 sind die Faktorstufen für die maximalen Expositionsmengen jedes Körperbereiches dargestellt.

**Tabelle 5-5: Faktorstufen für maximale Expositionsmengen (in µg) bezogen auf 1 m<sup>2</sup> Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt, Serie 4 (Permethrin und IPBC)**

Körperbereich	Zauntyp	Wind	Schnelligkeit
Gesicht	-	-	schnell
Arme	Jägerzaun	windig	schnell
Corpus	-	-	-
Beine	-	-	-
Hände	-	-	-
Füße	-	-	schnell

## 5.5 Vergleich der Modelle für Serie 4 mit dem Modell der Serien 1 bis 3

### 5.5.1 Vorgehen

Um die Modelle der Serie 4 mit den Modellen der Serien 1 bis 3 zu vergleichen, wurden für jeden Körperbereich die zuvor bestimmten statistisch signifikanten Effekte (siehe Abschnitt 5.4 und (1)) auf signifikante Unterschiede untersucht. Dafür wurde der Welch-Test auf der Basis der Schätzwerte und Standardfehler ausgeführt. War ein Faktor nur in einem Modell signifikant, so wurde das andere Modell zunächst um diesen Faktor erweitert.

Für Serie 4 wurden die Modelle ohne den Faktor Geschlecht verwendet. Da in einigen Modellen der Serien 1 bis 3 der die Motivation beschreibende Faktor Probanden-Job signifikant war, und da dieser in den Modellen der Serie 4 nicht in sinnvoller Weise einbezogen werden konnte, wurden die Konstanten der Modelle der Serien 1 bis 3 für den Vergleich zunächst korrigiert, um ein vergleichbares Ergebnis zu ermöglichen. Für die Konstanten der Modelle aus den Serien 1 bis 3 musste weiterhin noch eine Typkorrektur durchgeführt werden, da sich der Typ des Holzschutzmittels dort für mehrere Körperbereiche als signifikant erwies, in Serie 4 aber nur eine Grundierung und keine Lasur verwendet wurde.

Betrachtet wurde die logarithmierte Expositionsmenge in µg pro m<sup>2</sup> Zaunfläche bezogen auf 1 % Wirkstoffgehalt.

### 5.5.2 Ergebnisse

Es zeigten sich keine wesentlichen Abweichungen zwischen den Modellen der Serien 1 bis 3 und der Serie 4. Lediglich für die Arme konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich des Faktors Schnelligkeit und für die Hände bezüglich des Faktors Größe festgestellt werden. Bei der Beurteilung dieser Resultate ist allerdings auch zu berücksichtigen, dass in beiden Fällen nur bei einem von sechs Körperbereichen eine signifikante Differenz festgestellt werden konnte. Das hier zugrunde gelegte formale Signifikanzniveau liegt bei 5 %. Praktisch wurde dieser Test jedoch sechsmal durchgeführt, so dass die Wahrscheinlichkeit für eine falsch positive Entscheidung (d.h. für die Entscheidung, dass ein signifikanter Unterschied vorliegt, obwohl dies nicht der Fall ist) bei mindestens einer der sechs untersuchten Körperbereiche bei  $1 - 0,95^6 = 0,26$ , also bei 26 %, liegt. Deshalb kann dem Wert der Teststatistik für den Schnelligkeitseffekt bei der Arm-Exposition und für den Größeneffekt bei der Hand-Exposition nicht allzu viel Bedeutung beigemessen werden.

Für die Expositionsmodelle der Arme und der Füße ist zusätzlich noch ein signifikanter Unterschied zwischen den Konstanten feststellbar. Es zeigte sich aber, dass sich die Konstanten nicht mehr signifikant unterscheiden, wenn keine Probanden-Job-Korrektur durchgeführt wird. Diese Probanden-Job-Korrektur impliziert die Annahme, dass im Verlauf der Studie die Expositionswerte immer weiter ansteigen, während bei einer neuen Studie diese Expositionswerte zu Beginn wieder sehr niedrig liegen. Weil die Serie 4 aus nur 16 Jobs bestand, die Serien 1 und 2 hingegen aus 64 Jobs, bedeutet dies, dass in Serie 4 die Exposition im Mittel



deutlich unterhalb der Exposition in den Serien 1 und 2 liegen sollte. Dass dies nicht der Fall ist, spricht nicht gegen das verwendete Modell und die darin festgelegten Einflussfaktoren, sondern nur dafür, dass die dem Faktor Probanden-Job zugrunde liegende Motivationskurve nicht einfach durch einen reproduzierbaren linearen Zusammenhang erklärt werden kann. Vielmehr ist davon auszugehen, dass in jeder Serie und in Abhängigkeit von den jeweiligen Rahmenbedingungen eine kontinuierliche Zunahme oder Abnahme der Exposition zu verzeichnen ist, die dann zu unterschiedlichen Effekten des Faktors Probanden-Job führt. Um diesen Zusammenhang besser zu verstehen, bietet es sich an, bei Expositionsuntersuchungen die Motivationskurve der Probanden z. B. durch Interviews genauer zu untersuchen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die neuen Expositionsdaten im Einklang mit den alten Modellen stehen und die Ergebnisse der Hauptstudie sich im Wesentlichen bestätigen. Abweichungen, die sich auf die Unterschiedlichkeit in den Wirkstoffen zurückführen ließen, sind nicht festzustellen. Das Modell sollte daher auch auf andere Wirkstoffe anwendbar sein.

In Tabelle 5-6 und Tabelle 5-7 sind die Faktorstufen der maximalen Expositionsmenge für Serie 4 bzw. für Serien 1 bis 3 für alle Körperbereiche zusammengefasst. Es ist zu erkennen, dass in Serie 4 keine zusätzlichen Faktoren einen signifikanten Einfluss auf die Exposition hatten, und dass sich die Faktorstufen der maximalen Exposition von denen der Serien 1 bis 3 nicht unterscheiden.

**Tabelle 5-6: Faktorstufen für maximale Expositionsmengen (in µg) bezogen auf 1 m<sup>2</sup> Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt, Serie 4**

Körperbereich	Zauntyp	Wind	Schnelligkeit
Gesicht	-	-	schnell
Arme	Jägerzaun	windig	schnell
Corpus	-	-	-
Beine	-	-	-
Hände	-	-	-
Füße	-	-	schnell

**Tabelle 5-7: Faktorstufen für maximale Expositionsmengen (in µg) bezogen auf 1 m<sup>2</sup> Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt, Serien 1 bis 3**

Körperbereich	Zauntyp	Wind	Schnelligkeit	Basis	Erfahrung	Körpergröße
Gesicht	Jägerzaun	windig	schnell	Wasser	-	-
Arme	Jägerzaun	windig	schnell	Wasser	unerfahren	-
Corpus	Jägerzaun	windig	schnell	Wasser	-	-
Beine	Jägerzaun	windig	schnell	Wasser	-	-
Hände	Jägerzaun	-	schnell	-	unerfahren	klein
Füße	Jägerzaun	windig	schnell	Wasser	-	-



## 6 Gesamtauswertung der Haupt- und Ergänzungsstudie

Nachdem die Modelle der Ergänzungsstudie (Serie 4) mit den Modellen der Hauptstudie (d.h. mit den Modellen der kombinierten Auswertung der Serien 1 bis 3) verglichen wurden und keine signifikanten Unterschiede bezüglich der faktoriellen Effekte feststellbar waren, können die Expositionsdaten der Haupt- und der Ergänzungsstudie für eine zeit- und wirkstoffübergreifende Auswertung kombiniert werden.

Dafür erfolgte zunächst wieder eine explorative Analyse der Expositionsdaten und danach eine Analyse der Einflüsse der primären Faktoren auf die Expositionsmengen. Dabei wurden auffällige Wechselwirkungen auf Plausibilität geprüft und zusätzliche Auswertungen bezüglich der verschiedenen Wirkstoffe und des Faktors Probanden-Job durchgeführt.

Als Ergebnis erhält man – analog zur Hauptstudie – ein statistisches Modell für die dermale Gesamtexposition als Summe der Modelle der einzelnen Körperteile auf der Basis der Expositionsdaten aller vier Serien.

### 6.1 Explorative Analyse der Expositionsmesswerte

Die folgende Tabelle fasst die deskriptiven Parameter Mittelwert, Median, Maximum und Minimum sowie das geometrische Mittel (GM) und die geometrische Standardabweichung (GSD) jedes Körperbereiches für die Gesamtheit aller Expositionsdaten, d.h. für alle 96 Jobs der Serien 1 bis 4, zusammen. Dafür standen 95 Messwerte für das Gesicht und 96 Messwerte für die übrigen Körperteile zur Verfügung. Alle Werte beziehen sich auf 1m<sup>2</sup> Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt.

**Tabelle 6-1: Verteilung der Expositionsmengen (in µg) bezogen auf 1 m<sup>2</sup> Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt, Serien 1 bis 4**

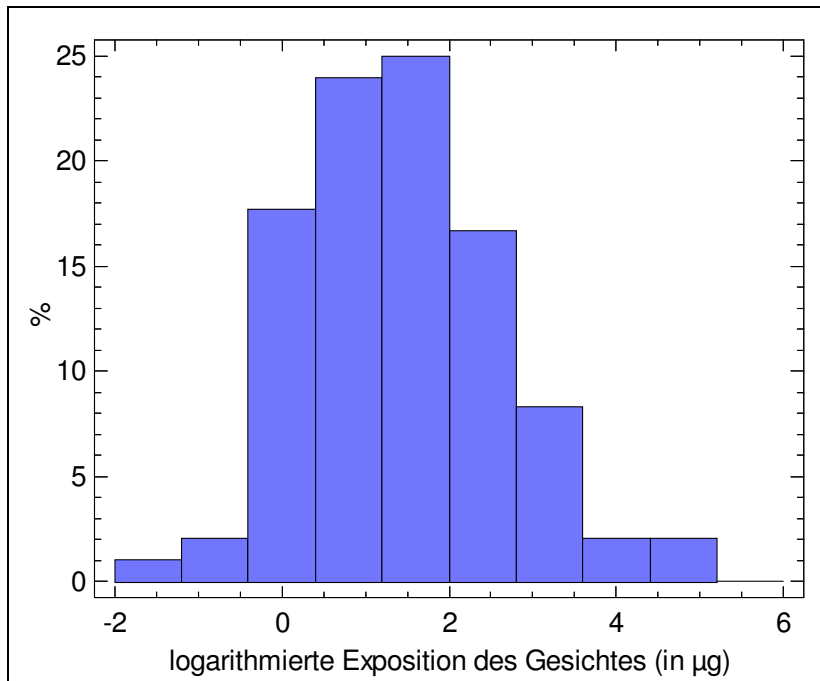
Körperbereich	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	GM	GSD
Gesicht	9	4	0,0	116,8	4,1	3,3
Arme	57	20	1,0	670,0	22,2	4,1
Corpus	28	10	0,5	318,4	10,6	4,2
Beine	47	17	0,6	553,2	16,1	4,7
Hände	772	187	12,2	6638,2	211,7	5,2
Füße	50	16	0,8	498,5	19,8	4,1

Es ist zu sehen, dass die Schwankungen der Expositionsmessungen wiederum zwei bis drei Größenordnungen umfassen. Die geometrische Standardabweichung liegt zwischen 3,3 und 5,2. Bezüglich der gesamten gemessenen Humanexposition weist die auf den Händen gemessene Expositionsmenge mit 74 % den höchsten Anteil (bezogen auf GM) auf, in deutlichem Abstand gefolgt von den Armen mit 8 %, den Füßen mit 7 %, den Beinen mit 6 % und dem Corpus mit 4 %. Die anteilige Exposition des Gesichtes ist mit 1 % fast vernachlässigbar. Zugleich weisen die hohen, bei den Händen gemessenen Expositionsmengen auch die höchste Variabilität auf. Eine mögliche Erklärung für diesen Zusammenhang könnte darin bestehen, dass die die Hände exponierenden Tröpfchen möglicherweise deutlich größer sind als die auf die anderen Körperbereiche treffenden Tröpfchen.

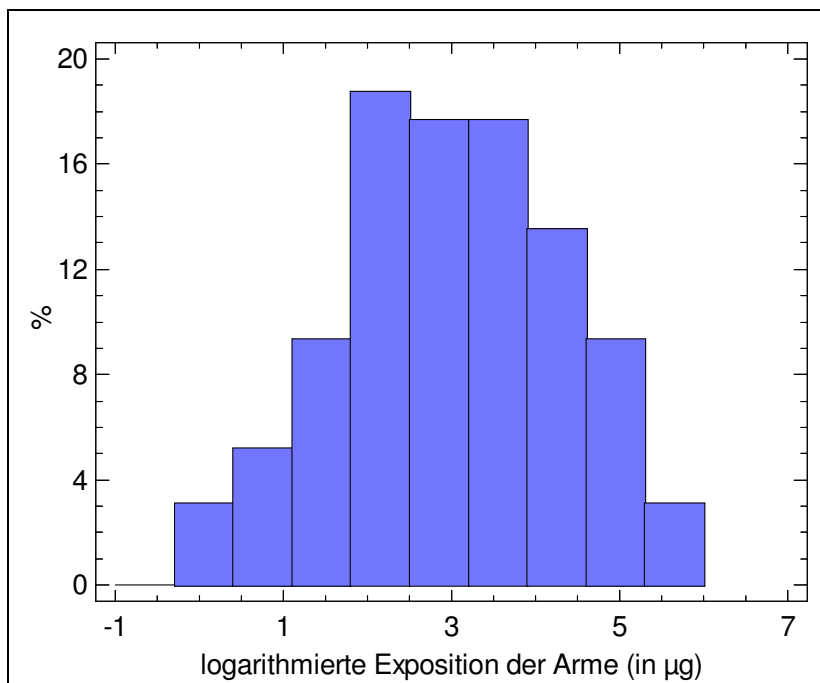
Durch die starken Unterschiede der Expositionsmengen in den verschiedenen Jobs wird die Frage nach etwaigen Ausreißern aufgeworfen. Daher wird die Verteilung der Expositionsmengen in den folgenden Abbildungen in Form von Histogrammen für die relativen Häufigkeiten der logarithmierten Werte je 1m<sup>2</sup> Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt dargestellt.

Des Weiteren wurde ein  $\chi^2$ -Test durchgeführt, mit welchem geprüft sollte, ob die logarithmierten Expositionsdaten einer Normalverteilung folgen.

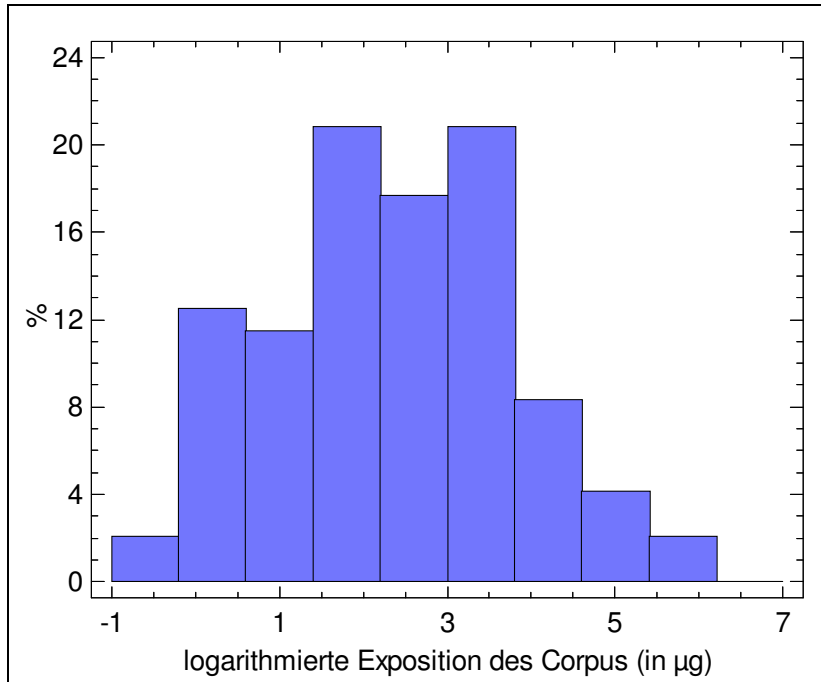
**Abbildung 6-1: Histogramm der logarithmierten Expositionsmenge (in  $\mu\text{g}$ ) des Gesichtes bezogen auf  $1 \text{ m}^2$  Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt, Serien 1-4**



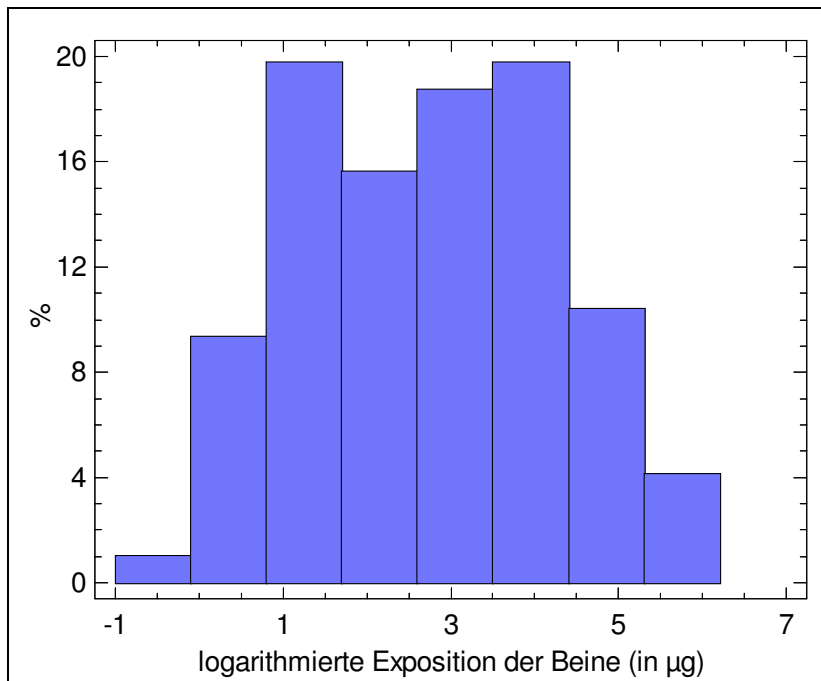
**Abbildung 6-2: Histogramm der logarithmierten Expositionsmenge (in  $\mu\text{g}$ ) der Arme bezogen auf  $1 \text{ m}^2$  Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt, Serien 1-4**



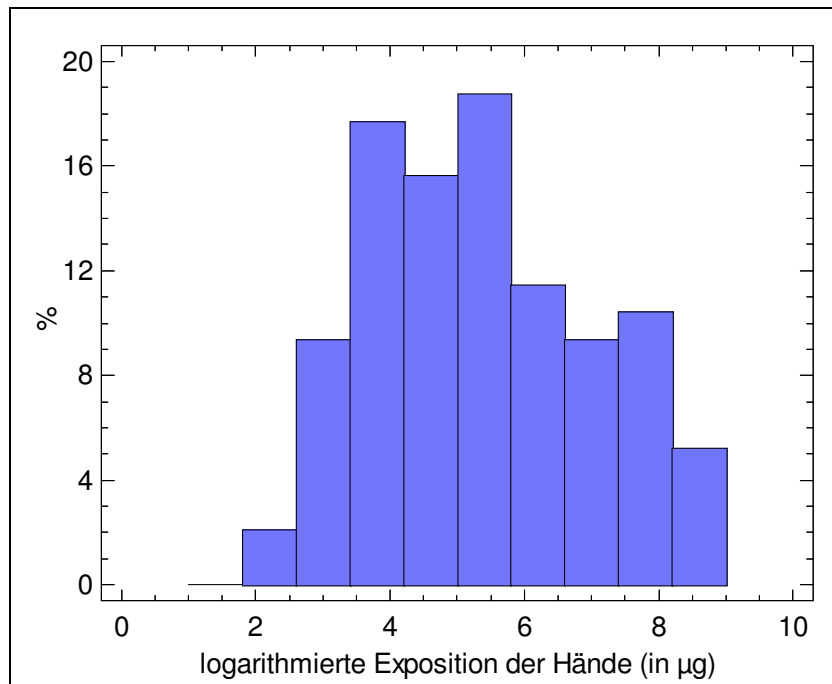
**Abbildung 6-3: Histogramm der logarithmierten Expositionsmenge (in  $\mu\text{g}$ ) des Corpus bezogen auf 1  $\text{m}^2$  Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt, Serien 1-4**



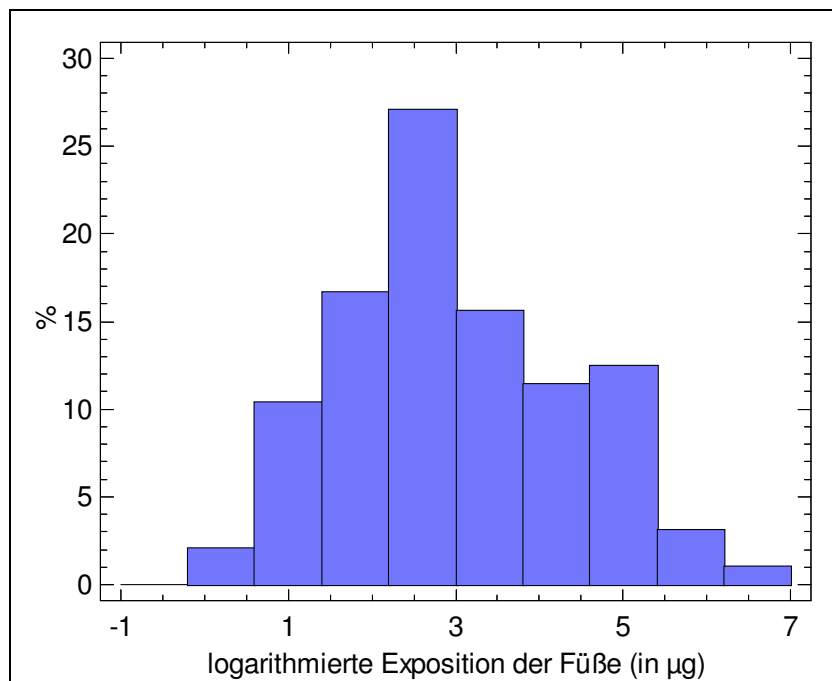
**Abbildung 6-4: Histogramm der logarithmierten Expositionsmenge (in  $\mu\text{g}$ ) der Beine bezogen auf 1  $\text{m}^2$  Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt, Serien 1-4**



**Abbildung 6-5: Histogramm der logarithmierten Expositionsmenge (in  $\mu\text{g}$ ) der Hände bezogen auf  $1\text{m}^2$  Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt, Serien 1-4**



**Abbildung 6-6: Histogramm der logarithmierten Expositionsmenge (in  $\mu\text{g}$ ) der Füße bezogen auf  $1\text{m}^2$  Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt, Serien 1-4**



Die Verteilungen der Expositionswerte der einzelnen Körperbereiche weisen auf keine auffälligen Ausreißer hin. Vielmehr sind die Daten näherungsweise mit der Annahme der Log-Normalverteilung vereinbar. Auf der Basis des  $\chi^2$ -Tests wird die Hypothese einer Normalverteilung nicht abgelehnt. Teilweise zeigt sich ein Ansatz zu einer bimodalen Verteilung, d.h. zu einer Verteilung mit zwei Gipfeln. Derartige Verteilungen sind für faktorielle Experimente mit ausgeprägten faktoriellen Effekten typisch.

## 6.2 Untersuchung des Einflusses primärer und sekundärer Faktoren auf die Expositionsmenge

### 6.2.1 Vorgehen

Bei der Modellierung wurde wieder großes Gewicht auf möglichst unkorrelierte Schätzfunktionen sowie möglichst niedrige Standardfehler der Einzelkomponenten gelegt.

Um sowohl feste als auch zufällige Faktoren zu berücksichtigen, wurde ein gemischtes lineares Modell angenommen. Feste Faktoren sind z. B. die Primärfaktoren, wohingegen ein Serieneffekt oder ein Probandeneffekt als zufällig angesehen werden.

Bei den festen Effekten wurde zusätzlich noch zwischen personenabhängigen (Geschlecht, Größe, BMI, Erfahrung) und personenunabhängigen Effekten unterschieden. Das Modell ist im Detail im Bericht „Humanexposition bei Holzschutzmitteln – Mathematisch-probabilistische Modellierung“ (1) beschrieben.

Außerdem wurden mögliche zweifaktorielle Wechselwirkungen in die Analyse einbezogen. Dafür wurden zunächst potenzielle Wechselwirkungen auf Signifikanz und Plausibilität überprüft. Erschien eine Wechselwirkung aus fachlicher Sicht nicht plausibel oder waren beide beteiligten Faktoren einzeln nicht signifikant, so wurde auf eine weitere Einbeziehung und Untersuchung der Wechselwirkung verzichtet.

Für die Serien 1 und 2 wurde der Faktor Probanden-Job in die Analyse einbezogen, da für diese beiden Serien mit acht Jobs je Proband in der Hauptstudie ein signifikanter Anstieg der Exposition mehrerer Körperbereiche verzeichnet werden konnte. Dies ließ sich auf eine mit jedem Job abnehmende Motivation zurückführen. In den Serien 3 und 4 wurden jedoch nur jeweils zwei Jobs von jedem Probanden ausgeführt, und da insbesondere in Serie 4 einige der Probanden der ersten beiden Serien durch neue Probanden ersetzt wurden, wurde auf eine Einbeziehung dieses Faktors in den Serien 3 und 4 verzichtet.

Zur Überprüfung eines Serieneffektes – stellvertretend für einen Motivationseffekt, einen Wirkungseffekt oder einen Formulierungseffekt – wurde der Faktor Serie in das Modell für die kombinierte Auswertung einbezogen.

Es ist zu beachten, dass die Kombination der Versuchspläne der vier Serien bezüglich der Faktoren Typ und Basis des Holzschutzmittels keinen orthogonalen Versuchsplan mehr darstellt, da in Serie 3 nur eine lösemittelbasierte Grundierung verwendet wurde und in Serie 4 ebenfalls beide Produkte Grundierungen waren. Bezüglich der anderen Faktoren ist jedoch die Orthogonalität nach wie vor gegeben.

In Serie 3 ist der Faktor Schnelligkeit mit den individuellen Personen vermengt. Entweder musste eine Person immer schnell oder immer sorgfältig arbeiten. Um diese Vermengung zu korrigieren, wurden für die Untersuchung aller Serien die Faktorstufen des Faktors Schnelligkeit korrigiert: In Serie 3 wurde der Faktor vollständig auf Null gesetzt, in den drei anderen Serien wurde die Kodierung -1 = sauber und +1 = schnell beibehalten.

Die Auswertungen wurden für die logarithmierte Expositionsmenge in  $\mu\text{g pro m}^2$  Zaunfläche bezogen auf 1 % Wirkstoffgehalt durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurden 5 % angenommen.

### 6.2.2 Ergebnisse

- Auf die Höhe der Exposition des Gesichtes haben der Zauntyp, der Wind, die Schnelligkeit und die Basis des Holzschutzmittels einen signifikanten Einfluss. Dieses Gesamtergebnis entspricht auch dem Ergebnis aus der Hauptstudie. Für den Faktor Schnelligkeit zeigte sich, dass sich der Einfluss gegenüber der Hauptstudie verstärkt hat; für die übrigen Faktoren bestätigen die Stärke und die Richtung der Effekte die Ergebnisse der Hauptstudie. Bei einem Jägerzaun ist die Expositionsmenge 2,8-mal größer als bei einem Lattenzaun. Bei der vorgegebenen maximalen Windstärke ist sie 2,3-mal größer als bei Windstille. Wird nicht sorgfältig, sondern schnell gearbeitet, führt dies zu einer Verdoppelung der Expositionsmenge. Für die Basis des Holzschutzmittels gilt: Wird ein wasserbasiertes Holzschutzmittel verwendet, so steigt die Exposition gegenüber einem lösemittelbasierten Holzschutzmittel auf das 1,8-fache an.

Außerdem stellt sich die Wechselwirkung Zauntyp\*Pinsel als signifikant heraus. Diese kann man sich folgendermaßen erklären: Mit einem langen Pinsel kann ein Lattenzaun wesentlich besser gestrichen werden als mit einem kurzen Pinsel, während bei einem Jägerzaun ein langer Pinsel ungeeignet ist.

- Für die Höhe der Exposition der Arme sind der Zauntyp, der Wind, die Schnelligkeit, die Basis des Holzschutzmittels und der Probanden-Job signifikant. Abgesehen vom Faktor Erfahrung, welcher sich in der Hauptstudie auch als signifikant erwiesen hatte, entsprechen alle übrigen Effekte den Ergebnissen der Hauptstudie. Dass dieser personenbezogene Faktor Erfahrung nun keinen signifikanten Einfluss mehr auf die Exposition der Arme hat, liegt an dem weiterentwickelten Modell zur Berechnung der t-Werte. In der Hauptstudie wurde ein einfaches lineares Modell angenommen, wohingegen nunmehr ein erweitertes Modell betrachtet wurde, mit welchem insbesondere die personenbezogenen Effekte berücksichtigt werden konnten.

Bei einem Jägerzaun ist die Expositionsmenge 4-mal größer als bei einem Lattenzaun. Bei der vorgegebenen maximalen Windstärke ist sie 3-mal größer als bei Windstille. Wird schnell gearbeitet, so ist die Expositionsmenge doppelt so groß, als wenn sorgfältig gearbeitet werden soll; und für ein Holzschutzmittel auf Wasserbasis ist sie ebenfalls doppelt so groß wie für ein lösemittelbasiertes Holzschutzmittel.

In den Serien 1 und 2 stieg die Exposition der Arme mit jedem Job um ca. 10 % an. Auch der Verbrauch je Eintauchvorgang (in g) hat einen signifikanten Einfluss. Steigt dieser um 1 %, so steigt die Exposition der Arme um 1,27 %.

Weiterhin stellte sich die Wechselwirkung Zauntyp\*Pinsel als signifikant heraus. Aufgrund der großen Flächen des Lattenzaunes lässt sich dieser möglicherweise besser mit einem langen Pinsel streichen als mit einem kurzen Pinsel, wohingegen ein langer Pinsel für einen Jägerzaun wegen der komplizierteren Struktur eher ungeeignet ist.

- Wie schon in der Hauptstudie beobachtet, haben die Faktoren Zauntyp, Wind, Schnelligkeit und Basis des Holzschutzmittels einen signifikanten Einfluss auf die Exposition des Corpus. Dabei entspricht die Größenordnung des Einflusses aller genannten Faktoren nahezu der in der Hauptstudie beobachteten Größenordnung. Bei der vorgegebenen maximalen Windstärke steigt die Exposition auf das 3-fache gegenüber Windstille. Bei einem Jägerzaun ist die Expositionsmenge ebenfalls 3-mal größer als bei einem Lattenzaun. Für ein Holzschutzmittel auf Wasserbasis ist sie 2,5-mal größer als bei einem lösemittelbasierten Holzschutzmittel, und wird schnell gearbeitet, so steigt die Expositionsmenge auf das Doppelte gegenüber einem sorgfältigen Arbeiten. Auch der Verbrauch je Eintauchvorgang (in g) hat einen signifikanten Einfluss. Steigt dieser um 1 %, so steigt die Exposition des Corpus um 1,03 %.



Der Probanden-Job hat keinen signifikanten Einfluss auf die Exposition des Corpus, es konnten auch keine signifikanten Niveauunterschiede zwischen den verschiedenen Serien festgestellt werden.

- Die Höhe der Exposition der Beine wird signifikant durch den Wind, den Zauntyp, die Basis des Holzschutzmittels, die Schnelligkeit und den Probanden-Job beeinflusst. Dies entspricht weitgehend den in der Hauptstudie ermittelten Faktoren mit signifikantem Einfluss, nur der Typ des Holzschutzmittels hat nun keinen signifikanten Einfluss mehr. Für die anderen Faktoren können sowohl Größe als auch Richtung der Effekte bestätigt werden. Bei der vorgegebenen maximalen Windstärke ist die Exposition der Beine 4-mal größer als bei Windstille. Bei einem Jägerzaun steigt die Expositionsmenge ebenfalls auf das 4-fache gegenüber einem Lattenzaun. Für ein Holzschutzmittel auf Wasserbasis ist sie doppelt so groß wie bei einem lösemittelbasierten Holzschutzmittel. Bei schnellem Arbeiten verdoppelt sich die Expositionsmenge gegenüber sorgfältigem Arbeiten ebenfalls.

Für die Serien 1 und 2 erweist sich der Probanden-Job als signifikant: Mit jedem Job des Probanden steigt die Exposition der Beine um 16 % an.

Des Weiteren hat die Wechselwirkung Basis\*Typ des Holzschutzmittels einen signifikanten Einfluss auf die Expositionsmenge der Beine. Dies war auch schon in der Auswertung der Hauptstudie aufgefallen. Es zeigt sich, dass die Exposition – wie auch schon in der Hauptstudie – am größten bei der Verwendung einer wasserbasierten Lasur ist und am kleinsten bei der Verwendung einer lösemittelbasierten Lasur. Dabei ist allerdings zu beachten, dass die vier verwendeten Formulierungen sich nicht nur in Bezug auf den Typ und die Basis unterscheiden, so dass der ermittelte Effekt unter Umständen auch auf andere Parameter der Formulierung (wie z. B. Viskosität, Festkörperanteil) zurückzuführen sein könnte.

Signifikante Niveauunterschiede zwischen den verschiedenen Serien konnten nicht festgestellt werden.

- Auf die Höhe der Exposition der Hände haben der Zauntyp, die Schnelligkeit und die Basis des Holzschutzmittels einen signifikanten Einfluss. In der Hauptstudie erwies sich die Basis des Holzschutzmittels nicht als signifikant; zusätzlich zu den genannten Faktoren zeigten jedoch die Erfahrung und die Körpergröße einen signifikanten Einfluss. Dass diese personenbezogenen Faktoren nun keinen signifikanten Einfluss mehr auf die Exposition der Hände haben, ist auf das weiterentwickelte Modell zur Berechnung der t-Werte zurückzuführen. Im Gegensatz zur Hauptstudie wurde kein einfaches lineares Modell angenommen, sondern ein erweitertes Modell, mit welchem insbesondere die personenbezogenen Effekte berücksichtigt werden konnten.

Für den Faktor Zauntyp verringert sich der Einfluss geringfügig, für den Faktor Schnelligkeit jedoch ergeben sich dieselben Resultate bezüglich der Größe und der Richtung des Effekts. Bei einem Jägerzaun ist die Expositionsmenge 5,5-mal größer als bei einem Lattenzaun. Bei schnellem Arbeiten verdoppelt sich die Expositionsmenge gegenüber sorgfältigem Arbeiten. Auch bei der Verwendung eines lösemittelbasierten Holzschutzmittels steigt die Exposition der Hände – im Gegensatz zu einigen anderen Körperbereichen – auf das Doppelte an.

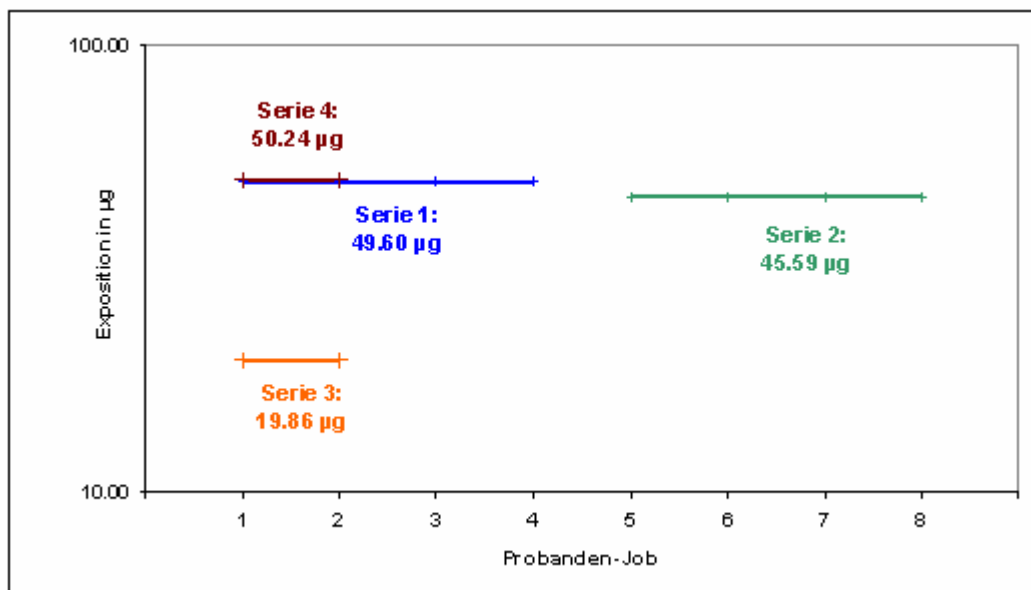
Die Expositionsmenge ist auch durch den Verbrauch je Eintauchvorgang (in g) bestimmt. Steigt dieser um 1 %, so steigt die Exposition der Hände um 1,47 %.

Der Probanden-Job erweist sich nicht als signifikant, es kann jedoch ein signifikanter Niveauunterschied der mittleren Exposition zwischen den einzelnen Serien bzw. Wirkstoffen festgestellt werden: die mittlere Expositionsmenge der Serie 3, d.h. der Versuche mit dem Wirkstoff Tolyfluonid, ist signifikant kleiner als die mittlere Expositionsmengen der Serien

1, 2 und 4. Als Ursache hierfür kommen neben den Wirkstoffen und den Formulierungen auch zeitlich bedingte Faktoren wie Motivation und Zuwachs an Erfahrung.

Die folgende Abbildung stellt die mittlere Expositionsmenge der einzelnen Serien graphisch in Abhängigkeit vom Probanden-Job dar. Da der Probanden-Job keinen signifikanten Einfluss auf die mittlere Exposition der Hände hat, ist diese für alle Probanden-Jobs konstant. Der Niveauunterschied der Serie 3 ist deutlich zu erkennen.

**Abbildung 6-7: Mittlere Expositionsmengen der Hände (in  $\mu\text{g}$ , bezogen auf 1  $\text{m}^2$  Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt) der einzelnen Serien in Abhängigkeit vom Probanden-Job (logarithmische Skalierung der linken Achse)**



- Für die Höhe der Exposition der Füße sind Zauntyp, Wind, Basis und Typ des Holzschutzmittels, Schnelligkeit, Ermüdung und der Probanden-Job signifikant. In der Hauptstudie hatten sich der Typ des Holzschutzmittels und die Ermüdung nicht als signifikant erwiesen; für die übrigen Faktoren entsprechen sowohl Größenordnung als auch Richtung der Effekte nahezu den Ergebnissen der Hauptstudie. Bei einem Jägerzaun ist die Expositionsmenge 2,8-mal größer als bei einem Lattenzaun. Bei der vorgegebenen maximalen Windstärke ist sie 2,7-mal so groß wie bei Windstille. Für ein Holzschutzmittel auf Wasserbasis ist sie doppelt so groß wie bei einem lösemittelbasierten Holzschutzmittel, bei der Verwendung einer Lasur steigt die Exposition auf das 1,5-fache gegenüber der Verwendung einer Grundierung an. Bei schnellem Arbeiten steigt die Expositionsmenge gegenüber sorgfältigem Arbeiten auf den doppelten Wert. In den Serien 1 und 2 steigt die Exposition der Füße mit jedem Job des Probanden um ca. 15 % an.

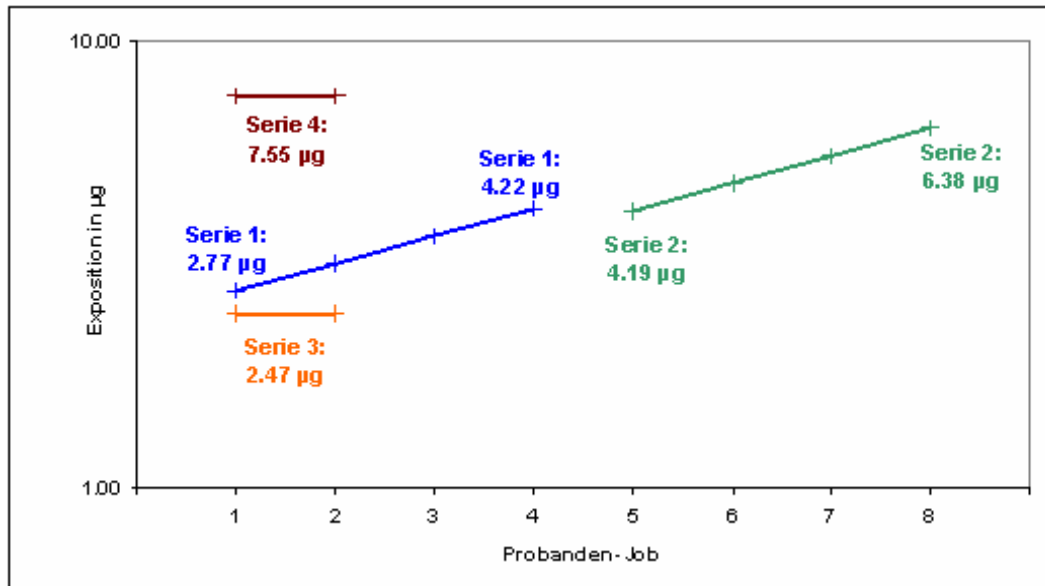
Auch der Verbrauch je Eintauchvorgang (in g) hat einen signifikanten Einfluss. Steigt dieser um 1 %, so steigt die Exposition der Füße um 1,55 %.

Es konnte ein signifikanter Niveauunterschied der mittleren Exposition zwischen den einzelnen Serien bzw. Wirkstoffen festgestellt werden: die mittlere Expositionsmenge der Serie 3, d.h. der Versuche mit dem Tolyfluanid enthaltenden Holzschutzmittel, ist signifikant kleiner als die mittlere Expositionsmengen der Serien 1, 2 und 4. Als Ursache hierfür kommen neben den Wirkstoffen und den Formulierungen auch zeitlich bedingte Faktoren wie Motivation und Zuwachs an Erfahrung.

Die folgende Abbildung stellt die mittlere Expositionsmenge der einzelnen Serien graphisch in Abhängigkeit vom Probanden-Job dar. Da für die Serien 3 und 4 der Faktor Pro-

banden-Job nicht betrachtet wurde, ist die mittlere Exposition für jeweils zwei Jobs dieser Serien konstant. Die mittlere Expositionsmenge für den ersten und den letzten Job einer Serie werden in der Graphik ebenfalls angegeben.

**Abbildung 6-8: Mittlere Expositionsmengen der Füße (in  $\mu\text{g}$ , bezogen auf 1 m<sup>2</sup> Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt) der einzelnen Serien in Abhängigkeit vom Probanden-Job (logarithmische Skalierung der linken Achse)**



### 6.2.3 Untersuchung der Wechselwirkungen

Für die Exposition einiger Körperteile erwiesen sich auch eine Reihe von Wechselwirkungen als signifikant, sie wurden aber wegen unzureichender Plausibilität nicht in den Modellen belassen. Da insgesamt mehr als 200 Tests durchgeführt wurden, ist schon aus Gründen der Wahrscheinlichkeitsrechnung davon auszugehen, dass bei ca. zehn dieser Tests (5 %) statistisch signifikante Resultate ermittelt werden, obwohl tatsächlich kein Effekt vorliegt.

### 6.2.4 Untersuchung des Holzschutzmittelverbrauchs je Eintauchvorgang

Da sich für einige Körperteile gezeigt hatte, dass der Holzschutzmittelverbrauch je Eintauchvorgang (in g) einen signifikanten Einfluss auf die Exposition hat, wurde in einer weiteren Auswertung überprüft, welche primären Faktoren wiederum einen Einfluss auf diesen sekundären Faktor haben. Es zeigte sich, dass für die Serien 1 und 2 der Probanden-Job den Verbrauch (in g) je Eintauchvorgang signifikant beeinflusst, und dass auch der Typ des Holzschutzmittels und die Wechselwirkung aus Typ und Basis des Holzschutzmittels einen signifikanten Einfluss haben. Demnach steigt der Verbrauch (in g) je Eintauchen in den Serien 1 und 2 mit jedem Job um 2,6 %. Der starke Effekt der Wechselwirkung aus Typ und Basis des Holzschutzmittels wird möglicherweise durch die spezifischen Formulierungen hervorgerufen, welche sich nicht nur hinsichtlich Typ und Basis unterscheiden, sondern auch in Bezug auf andere physikalische und chemische Eigenschaften. Die Bestimmung der eigentlichen Ursache für die Wechselwirkung ist jedoch nicht möglich (dafür wären speziell hergestellte Formulierungen notwendig). Daher wurden nun die Faktoren Typ und Basis des Holzschutzmittels durch den neuen Faktor „Formulierung“ ersetzt. Dieser Faktor ist ein zufälliger Faktor und ordnet jeder der vier Formulierungen der Serien 1 und 2, der einen Formulierung der Serie 3 und den zwei Formulierungen der Serie 4 eine Faktorstufe zu. Die folgende Tabelle zeigt den mittleren Verbrauch je Eintauchvorgang (in g) für jede der sieben in der Stu-

die verwendeten Formulierungen sowie den individuellen Einfluss dieser 7 Formulierungen auf den Verbrauch je Eintauchen (in g). Offenbar ist ein deutlicher Einfluss der „Formulierung“ auf die Verbrauchsmengen festzustellen, der sich auch in Bezug auf eine unterschiedliche Exposition niederschlägt. Die höchsten Verbrauchsmengen ergeben sich mit der auf Permethrin basierenden Formulierung (Formulierung 6), der geringste Verbrauch mit der lösemittelhaltigen, auf Propiconazol basierenden Lasur (Formulierung 2). Mit Formulierung 6 ergibt sich ein Verbrauch, der im Mittel um 79 % höher ist als mit Formulierung 2. In weiteren Analysen wird der Faktor „Formulierung“ entweder auf den individuellen Effekt der jeweiligen Formulierung gesetzt (siehe letzte Spalte in Tabelle 6-2) bzw. falls die Formulierung unbekannt ist, wird der Faktor als normalverteilte Zufallsvariable mit Mittelwert Null und Standardabweichung 0,19 (empirische Standardabweichung der sieben verwendeten Formulierungen) aufgefasst.

**Tabelle 6-2: Mittlerer Holzschutzmittelverbrauch je Eintauchvorgang (in g) der sieben Formulierungen der Studie und deren Effekt auf die Höhe des Holzschutzmittelverbrauchs je Eintauchvorgang (in g)**

Formulierung	Basis	Typ	Wirkstoff	Mittlerer Verbrauch je Eintauchvorgang (g)	Einfluss der Formulierung auf den Verbrauch je Eintauchvorgang (logarithmierte Skala)
1	Wasser	Lasur	Propiconazol	3,09	0,11
2	Lösemittel	Lasur	Propiconazol	2,23	-0,22
3	Wasser	Grundierung	Propiconazol	2,65	-0,05
4	Lösemittel	Grundierung	Propiconazol	3,23	0,15
5	Lösemittel	Grundierung	Tolyfluanid	3,20	0,14
6	Lösemittel	Grundierung	Permethrin	3,99	0,36
7	Wasser	Grundierung	IPBC	2,60	-0,07

### 6.2.5 Modell

Analog zur Auswertung der Hauptstudie wird das Modell der dermalen Gesamtexposition (in  $\mu\text{g}$  bezogen auf  $1\text{m}^2$  Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt) aus den Expositionsmodellen der einzelnen Körperbereiche abgeleitet. Nichtsignifikante Faktoren sind hierbei kursiv dargestellt. Das Modell für den logarithmierten Verbrauch je Eintauchvorgang (in g) wird in einem zweiten Schritt in das Modell für die dermale Gesamtexposition eingesetzt.

Gesamtexposition/Flächeneinheit [ $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ] =	
$4,26 * \exp\{-0,51 * \text{Zauntyp} + 0,41 * \text{Wind} + 0,34 * \text{Schnelligkeit} + 0,30 * \text{Basis} - 0,26 * \text{Zauntyp} * \text{Pinsel} - 0,13 * \text{Pinsel}\} * \log\text{N}(0;0,87^2)$	Gesicht <sup>1</sup>
$+ 3,82 * \exp\{0,56 * \text{Wind} - 0,53 * \text{Zauntyp} + 0,47 * \text{Basis} + 0,32 * \text{Schnelligkeit} + 1,03 * \ln(\text{Verbrauch je Eintauchen [in g]}) * \log\text{N}(0;0,99^2)$	Corpus
$+ 5,92 * \exp\{-0,68 * \text{Zauntyp} + 0,53 * \text{Wind} + 0,34 * \text{Schnelligkeit} + 0,32 * \text{Basis} - 0,19 * \text{Zauntyp} * \text{Pinsel} + 0,34 * \text{Probanden-Job} + 1,27 * \ln(\text{Verbrauch je Eintauchen [in g]}) + 0,08 * \text{Pinsel}\} * \log\text{N}(0;0,81^2)$	Arme
$+ 49,40 * \exp\{-0,85 * \text{Zauntyp} + 0,35 * \text{Schnelligkeit} - 0,32 * \text{Basis} + \text{Serieneffekt} + 1,47 * \ln(\text{Verbrauch je Eintauchen [in g]}) * \log\text{N}(0;1,21^2)$	Hände
$+ 17,11 * \exp\{0,73 * \text{Wind} - 0,69 * \text{Zauntyp} + 0,37 * \text{Basis} + 0,30 * \text{Schnelligkeit} + 0,31 * \text{Basis} * \text{Typ} + 0,53 * \text{Probanden-Job} + 0,17 * \text{Typ}\} * \log\text{N}(0;1,07^2)$	Beine
$+ 4,53 * \exp\{-0,51 * \text{Zauntyp} + 0,50 * \text{Wind} + 0,33 * \text{Basis} + 0,20 * \text{Typ} + 0,35 * \text{Schnelligkeit} + 0,14 * \text{Ermüdung} + 0,49 * \text{Probanden-Job} + \text{Serieneffekt} + 1,55 * \ln(\text{Verbrauch je Eintauchen [in g]}) * \log\text{N}(0;0,77^2)$	Füße

<sup>1</sup> Das Expositionsmodell für das Gesicht der Serien 1 bis 3 musste nachträglich korrigiert werden, da sich die Expositionswerte nicht auf das gesamte Gesicht ( $650\text{cm}^2$ ), sondern nur auf die analysierte Fläche der Maske ( $182\text{cm}^2$ ) bezogen. Da bei der Gesamtauswertung die Korrektur vor der statistischen Analyse durchgeführt wurde, kann sich die hier angegebene Konstante leicht von der Konstanten aus der Hauptstudie unterscheiden.

=	$4,26 * \exp\{-0,51 * \text{Zauntyp} + 0,41 * \text{Wind} + 0,34 * \text{Schnelligkeit} + 0,30 * \text{Basis} - 0,26 * \text{Zauntyp} * \text{Pinsel} - 0,13 * \text{Pinsel}\} * \log N(0;0,87^2)$	Gesicht <sup>1</sup>
+	$3,82 * \exp\{0,56 * \text{Wind} - 0,53 * \text{Zauntyp} + 0,47 * \text{Basis} + 0,32 * \text{Schnelligkeit} + 1,03 * [1,07 + 0,09 * \text{Probanden-Job} + \text{Formulierungseffekt} + N(0;0,38^2)]\} * \log N(0;0,99^2)$	Corpus
+	$5,92 * \exp\{-0,68 * \text{Zauntyp} + 0,53 * \text{Wind} + 0,34 * \text{Schnelligkeit} + 0,32 * \text{Basis} - 0,19 * \text{Zauntyp} * \text{Pinsel} + 0,34 * \text{Probanden-Job} + 1,27 * [1,07 + 0,09 * \text{Probanden-Job} + \text{Formulierungseffekt} + N(0;0,38^2)] + 0,08 * \text{Pinsel}\} * \log N(0;0,81^2)$	Arme
+	$49,40 * \exp\{-0,85 * \text{Zauntyp} + 0,35 * \text{Schnelligkeit} - 0,32 * \text{Basis} + \text{Serieneffekt} + 1,47 * [1,07 + 0,09 * \text{Probanden-Job} + \text{Formulierungseffekt} + N(0;0,38^2)]\} * \log N(0;1,21^2)$	Hände
+	$17,11 * \exp\{0,73 * \text{Wind} - 0,69 * \text{Zauntyp} + 0,37 * \text{Basis} + 0,30 * \text{Schnelligkeit} + 0,31 * \text{Basis} * \text{Typ} + 0,53 * \text{Probanden-Job} + 0,17 * \text{Typ}\} * \log N(0;1,07^2)$	Beine
+	$4,53 * \exp\{-0,51 * \text{Zauntyp} + 0,50 * \text{Wind} + 0,33 * \text{Basis} + 0,20 * \text{Typ} + 0,35 * \text{Schnelligkeit} + 0,14 * \text{Ermüdung} + 0,49 * \text{Probanden-Job} + \text{Serieneffekt} + 1,55 * [1,07 + 0,09 * \text{Probanden-Job} + \text{Formulierungseffekt} + N(0;0,38^2)]\} * \log N(0;0,77^2)$	Füße

#### Legende zur Erklärung der Faktoren:

<b>Zauntyp</b>	Setzt man für den Faktor Zauntyp eine -1 ein, so entspricht dies dem Jägerzaun oder einem vergleichbar komplizierten Objekt; setzt man jedoch +1 ein, so steht dieser Wert für einen Lattenzaun oder ein vergleichbares Objekt; für Objekte, deren Komplexität zwischen Jäger- und Lattenzaun angesiedelt ist, kann entsprechend ein Wert zwischen -1 und +1 eingesetzt werden.
<b>Wind</b>	-1 steht für Arbeiten ohne Wind; +1 steht für Arbeiten mit Wind; auch hier kann entsprechend den Gegebenheiten ein Wert zwischen -1 und +1 eingesetzt werden.
<b>Schnelligkeit</b>	Setzt man für den Faktor Schnelligkeit eine -1, so entspricht dies einem sehr sorgfältigen Arbeiten; die +1 hingegen steht für schnelles Arbeiten; es kann ebenfalls wieder ein Wert zwischen -1 und +1 eingesetzt werden.
<b>Basis</b>	Einsetzen einer -1 entspricht einem lösemittelbasierten Holzschutzmittel; +1 einem wasserbasierten Holzschutzmittel.
<b>Pinsel</b>	Setzt man für den Faktor Pinsel eine -1 ein, so entspricht dies einem Pinsel mit kurzen Borsten. Eine +1 hingegen entspricht einem Pinsel mit langen Borsten.
<b>Typ</b>	Der Wert -1 steht für eine Grundierung; der Wert +1 steht für die Lasur.
<b>Ermüdung</b>	Der Wert -1 steht für einen ausgeruhten Probanden (Zustand im ersten von zwei hintereinander ausgeführten Jobs eines Probanden); die +1 hingegen steht für einen ermüdeten Probanden (Zustand im zweiten von zwei hintereinander ausgeführten Jobs eines Probanden); es kann auch ein Wert zwischen -1 und +1 eingesetzt werden.
<b>Probanden-Job</b>	Für die Serien 1 und 2 variiert dieser Faktor zwischen -1 und +1, wobei der jeweilige Wert von der individuellen Befindlichkeit und der Motivation des Probanden abhängig ist: bei hoher Motivation liegt der Wert bei -1, bei geringer Motivation bei +1. Für die Serien 3 und 4 wird ein mittleres Niveau angenommen, in diesem Fall gilt Probanden-Job=0.
<b>Formulierungseffekt</b>	Der Formulierungseffekt ist eine Variable, die entweder mit Hilfe einer geeigneten Datengrundlage geschätzt werden kann. Im speziellen Fall ist dies nur für die sieben in der Studie verwendeten Formulierungen möglich, die Schätzwerte für deren Effekte sind in der letzten Spalte von Tabelle 6-2 zusammengefasst oder der Formulierungseffekt wird als normalverteilte Zufallsvariable mit Mittelwert Null und Standardabweichung 0,19 (empirische Standardabweichung der sieben verwendeten Formulierungen) modelliert.

**Serieneffekt  
(Hände)**

Serieneffekt = 0 für Serie 1  
 Serieneffekt = -0,08 für Serie 2  
 Serieneffekt = -0,92 für Serie 3  
 Serieneffekt = 0,02 für Serie 4

Da der Serieneffekt keiner spezifischen Ursache zugeordnet werden kann, muss angenommen werden, dass es sich um einen zeitlich variablen Zufallseffekt handelt. Die Verteilung dieses Zufallseffektes wird als normalverteilte Zufallsvariable mit Mittelwert Null und Standardabweichung 0,47 (empirische Standardabweichung der 4 Serien) modelliert.

**Serieneffekt  
(Füße)**

Serieneffekt = 0 für Serie 1  
 Serieneffekt = -0,15 für Serie 2  
 Serieneffekt = -0,61 für Serie 3  
 Serieneffekt = 0,51 für Serie 4

Da der Serieneffekt keiner spezifischen Ursache zugeordnet werden kann, muss angenommen werden, dass es sich um einen zeitlich variablen Zufallseffekt handelt. Die Verteilung dieses Zufallseffektes wird als normalverteilte Zufallsvariable mit Mittelwert Null und Standardabweichung 0,46 (empirische Standardabweichung der 4 Serien) modelliert.

**logN(a;b),  
N(a;b)**

bezeichnen die log-Normalverteilung bzw. Normalverteilung mit den Parametern a und b

### 6.2.6 Zusammenfassung

Wie schon in der Hauptstudie beobachtet, wird die Expositionshöhe der verschiedenen Körperbereiche wesentlich durch den Zauntyp, die Windstärke, die Schnelligkeit und durch die Formulierung bestimmt.

In Tabelle 6-3 sind die signifikanten Faktoren (zum Signifikanzniveau  $\alpha=5\%$ ), die den größten Einfluss auf die Expositionen haben, mit den Faktorstufen zusammengefasst, welche für eine höhere Exposition verantwortlich sind.

Der Zauntyp und die Schnelligkeit haben auf die Exposition aller Körperteile einen signifikanten Einfluss. Dabei ist die Exposition größer, wenn ein Jägerzaun gestrichen wird bzw. wenn schnell gearbeitet werden soll.

Auch die Basis des Holzschutzmittels erweist sich für alle Körperbereiche als signifikant. Sieht man von den Händen ab, steigt die Exposition, wenn ein wasserbasiertes Holzschutzmittel verwendet wird. Für die Exposition der Hände zeigt sich gerade ein umgekehrter Effekt, hier steigt die Exposition, wenn ein lösemittelbasiertes Holzschutzmittel verwendet wird. Dieser Effekt war auch schon in der Hauptstudie zu beobachten, jedoch war er dort statistisch nicht signifikant.

Der Wind hat auf die Exposition aller Körperbereiche außer den Händen einen Einfluss. Sie steigt, wenn bei Wind gearbeitet wird.

Auch die Motivation der Probanden – ausgedrückt mit dem Faktor Probanden-Job – hat zumindest in den Serien 1 und 2 einen Einfluss auf die Expositionshöhe des Gesichtes, der Arme, Beine und Füße. Mit jedem Job ist ein Anstieg der Exposition um 10–17 % zu verzeichnen.

Der Typ des Holzschutzmittels zeigte einen signifikanten Einfluss auf die Exposition der Füße: Sie steigt an, wenn eine Lasur verwendet wird. Dabei ist allerdings zu beachten, dass dieser Zusammenhang nur für die vier Propiconazol-Produkte überprüft werden konnte, nicht jedoch für die anderen Produkte auf Basis anderer Wirkstoffe.

Die Ermüdung hat lediglich auf die Exposition der Füße einen signifikanten Einfluss, für einen ermüdeten Probanden ist die Exposition höher als für einen nicht ermüdeten Probanden.

**Tabelle 6-3: Faktorstufen der maximalen Expositionsmenge (in µg) bezogen auf 1 m<sup>2</sup> Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt, Serien 1 bis 4**

Körperbereich	Zauntyp	Wind	Schnelligkeit	Basis	Typ	Ermüdung
Gesicht	Jägerzaun	windig	schnell	Wasser	-	-
Arme	Jägerzaun	windig	schnell	Wasser	-	-
Corpus	Jägerzaun	windig	schnell	Wasser	-	-
Beine	Jägerzaun	windig	schnell	Wasser	-	-
Hände	Jägerzaun	-	schnell	Lösemittel	-	-
Füße	Jägerzaun	windig	schnell	Wasser	Lasur	ermüdet

Außerdem stellte sich die Wechselwirkung Zauntyp\*Pinzel für die Körperbereiche Gesicht und Arme als signifikant heraus. Demzufolge ist die Expositionsmenge beider Körperteile für einen Lattenzaun, der mit einem langen Pinzel gestrichen wird, am geringsten, während sie für einen Jägerzaun, der mit einem langen Pinzel gestrichen wird, am größten ist.

Die Wechselwirkung Typ\*Basis des Holzschutzmittels hat einen signifikanten Einfluss auf die Exposition der Beine; die höchste Exposition ergibt sich mit einer wasserbasierten Lasur, die geringste mit einer lösemittelbasierten Lasur.

Der logarithmierte Holzschutzmittelverbrauch je Eintauchvorgang (in g) erwies sich für folgende Körperteile als signifikant: die Exposition der Arme, Hände, Füße und des Corpus steigt, wenn der Verbrauch je Eintauchen steigt.

Die kombinierte Auswertung aller vier Serien zeigte für die Hände und die Füße einen statistisch signifikanten Serieneffekt: Für Serie 3, in der das Produkt 5 mit dem Wirkstoff Tolyfluanid verwendet wurde, ist in den genannten Körperbereichen eine statistisch signifikant niedrigere Expositionsmenge festzustellen. Für diese niedrigeren Expositionsmengen kommen unterschiedliche Ursachen in Betracht, die aufgrund der nur teilweise orthogonalen Struktur des Versuchsplanes nicht weiter differenziert werden können: So ist es denkbar, dass hierfür der Wirkstoff (Tolyfluanid) oder die Formulierung von Produkt 5 verantwortlich ist. Genauso ist jedoch auch denkbar, dass die Ursache für die niedrigeren Expositionsmengen darin liegt, dass die acht Probanden durch die aufwändigen Serien 1 und 2 erheblich an Erfahrung gewonnen hatten und durch den zeitlichen Abstand wieder besser motiviert an die Arbeit gingen. Die in Serie 4 wieder höheren Expositionsmengen könnten sich daraus erklären, dass vier der acht ursprünglichen Probanden nicht mehr als unerfahren gelten konnten und daher durch vier neue Probanden ersetzt werden mussten. Da zwei der übrigen vier Probanden ebenfalls nicht mehr zur Verfügung standen, mussten auch diese ersetzt werden. Weil die Ursache des Serieneffektes von Serie 3 nicht geklärt werden kann, wird dieser in der Auswertung gesondert berücksichtigt. Dabei wird aus Gründen der Modellsystematik auch der Serieneffekt der übrigen Serien mit angegeben.





## 7 Schlussfolgerungen

Die Studien zur Ermittlung der Humanexposition bei der Anwendung von Holzschutzmitteln zeigen, dass durch Verwendung faktorieller Versuchspläne mit vergleichsweise geringem Aufwand valide Expositionsabschätzungen für unterschiedliche Holzschutzmittel und unterschiedliche Szenarien möglich sind.

In der nach der Hauptstudie durchgeführten Ergänzungsstudie sollte geprüft werden, ob das Modell, das in der Hauptstudie spezifiziert wurde, auch auf andere Wirkstoffe derselben Produktart übertragbar ist oder ob es substanzspezifische Effekte gibt. Im Falle vergleichbarer Modelle der Expositionsdaten sollten außerdem die Ergebnisse beider Studien kombiniert werden, um eine noch präzisere Abschätzung der Effekte zu ermöglichen. Um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu kontrollieren, wurde für die Ergänzungsstudie mit den beiden Wirkstoffen eine eigene statistische Auswertung durchgeführt. Für die Berechnung der faktoriellen Effekte wurden die Ergebnisse der Ergänzungsstudie und der Hauptstudie in einer Gesamtauswertung zusammengefasst. Der besondere Vorteil einer solchen zusammenfassenden Planung und Auswertung besteht darin, dass wesentlich geringere Messunsicherheiten und eine sehr hohe Validität der Expositionswerte erzielt werden. Außerdem lassen sich – vergleichbare Expositionsmodelle vorausgesetzt – die erzielten Ergebnisse auch auf andere Holzschutzmittelwirkstoffe übertragen.

Es zeigte sich, dass die Modelle der Expositionsdaten der beiden Wirkstoffe IPBC und Permethrin im Einklang mit den Modellen für die Wirkstoffe Propiconazol und Tolyfluanid aus der Hauptstudie stehen und die Ergebnisse der Hauptstudie bestätigen. In der Ergänzungsstudie erweisen sich keine zusätzlichen Faktoren als signifikant, und die Faktorstufen der maximalen Exposition unterscheiden sich nicht von denen der Hauptstudie.

Die Ergebnisse der statistischen Analysen zeigen im Wesentlichen die aus der Hauptstudie erwarteten Resultate. Darüber hinaus konnte mit den zusätzlichen Ergebnissen nachgewiesen werden, dass die Verbrauchsmengen (je Eintauchvorgang) einen signifikanten Einfluss auf die Expositionshöhe haben, und dass die Verbrauchsmengen von der jeweiligen Formulierung abhängig sind. Zusätzlich lässt sich für einige Körperbereiche auch ein direkter Serieneffekt nachweisen, der entweder auf den Wirkstoff, die Formulierung oder andere, zeitabhängige Faktoren zurückzuführen ist. Die Stärke dieses Effektes erscheint allerdings sehr begrenzt.

Die statistischen Modelle für die verschiedenen Körperteile erklären die beobachteten Messergebnisse:

- mit einem korrigierten  $R^2$  über 50 % für die primären und sekundären Faktoren,
- mit signifikanten Einflüssen folgender Faktoren
  - Komplexität des Objekts (in den Experimenten exemplarisch als Zauntypen dargestellt): höhere Komplexität führt zu einer größeren Exposition.
  - Wind: die Windgeschwindigkeit ist hoch korreliert mit der Exposition.
  - Geschwindigkeit des Streichens: da durchweg ein klarer, statistisch signifikanter Effekt festgestellt werden konnte, kann angenommen werden, dass individuelle Unterschiede zwischen den Probanden teilweise durch systematische Effekte aufgrund von geeigneten Vorgaben im Experiment (schnelles oder sorgfältiges Arbeiten) erklärt werden können.
  - Motivation des Probanden: mit nachlassender Motivation ist ein Anstieg der Exposition zu verzeichnen.

- Typ und Basis der Formulierung: geringer Einfluss.
- Holzschutzmittelverbrauch je Eintauchvorgang (in g): eine Zunahme des Verbrauchs je Eintauchvorgang (in g) führt zu einer Zunahme der Exposition; der Verbrauch je Eintauchvorgang (in g) selbst ist abhängig von der Formulierung und der Motivation des Probanden.

Sechs Einflussfaktoren sind gar nicht oder nur in Ausnahmefällen relevant: Es handelt sich dabei um das Geschlecht, den BMI, die Körpergröße, die Erfahrung, den Pinseltyp sowie den Ermüdungsfaktor.

Auf der Basis des hier vorgestellten Modells für die Gesamtexposition können nun mittels eines probabilistischen Modells die Expositionspersentile mitsamt der zugehörigen Konfidenzintervalle bestimmt werden. Die Berechnung dieser Persentile hängt naturgemäß vom jeweiligen Verbrauch, und dieser wiederum von der verwendeten Formulierung ab. Ist der Verbrauch für eine Formulierung bekannt (wie bei den sieben Formulierungen der Studie), kann der entsprechende Verbrauchswert direkt verwendet werden. Ansonsten ist – für Formulierungen mit unbekanntem Verbrauchswerten – eine Normalverteilung mit Mittelwert Null und Standardabweichung 0,19 anzusetzen.

Da außerdem für die Exposition von Händen und Füßen ein Serieneffekt festzustellen ist, sollte auch dieser Effekt bei der Ermittlung der Persentile berücksichtigt werden. Dieser Serieneffekt kann als Normalverteilung mit Mittelwert 0 und den Standardabweichungen 0,47 (Hände) und 0,46 (Füße) modelliert werden.

Ein Wirkstoffeffekt oder ein über die Abgrenzung von Typ und Basis hinausgehender Formulierungseffekt ist in den Studien nicht festzustellen. Gleichwohl ist jedoch festzuhalten, dass sich hinter dem o.g. Serieneffekt ein Formulierungseffekt oder ein Wirkstoffeffekt verbergen könnte. Dass eine spezifische Zuordnung zu Formulierung oder Wirkstoff nicht möglich ist, liegt letztlich daran, dass in der Studie nur käuflich zu erwerbende Produkte verwendet werden sollten. Dies führte dazu, dass ein Wechsel des Wirkstoffs immer mit einem Wechsel der Formulierung einhergeht.

Da der Holzschutzmittelverbrauch je Eintauchvorgang (in g) eine wichtige Rolle bei der Erklärung der Expositionshöhe spielt, könnten weitere Untersuchungen dieses Faktors in Abhängigkeit von der Formulierung sinnvoll sein, um den Formulierungseffekt besser verstehen zu können. Die in der vorliegenden Gesamtstudie verwendeten sieben verschiedenen Formulierungen haben sich nicht nur bezüglich des Typs (Lasur oder Grundierung) und der Basis (Wasser oder Lösemittel) stark unterschieden, sondern haben auch Unterschiede bezüglich anderer Eigenschaften, wie Viskosität, Festkörperanteil etc. aufgewiesen, die ebenfalls den Verbrauch beeinflussen könnten.

Weiterhin ergeben sich folgende Schlussfolgerungen:

- Diese Studien können als Vorlage dienen, um die Humanexposition gegenüber Holzschutzmitteln für spezifische Szenarien (Schnelligkeit, Windverhältnisse, Erfahrung, Formulierung, Wirkstoff etc.) abzuschätzen. Dabei können auch Expositionsabschätzungen für Wirkstoffe und Formulierungen vorgenommen werden, die experimentell in diesen Studien nicht untersucht wurden.
- Sollten in Zukunft weitere experimentelle Untersuchungen zur Exposition gegenüber Holzschutzmitteln vorgenommen werden, lassen sich deren Ergebnisse in das Modell integrieren, sofern die Bedingungen, unter denen diese Untersuchungen durchgeführt werden, genau dokumentiert werden.

- 
- Mit Hilfe eines faktoriellen Ansatzes ist es möglich, die erforderliche Anzahl an Messungen um 50–90 % gegenüber konventionellen Methoden zu reduzieren. Hohe Einsparungsmöglichkeiten ergeben sich insbesondere dann, wenn mehrere unterschiedliche Formulierungen einbezogen werden.
  - Die in diesem Bericht vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf die Exposition pro m<sup>2</sup> Zaunfläche. Die Daten könnten aber ebenso z. B. zur Bestimmung der Perzentile für die Exposition pro Stunde oder für die Exposition pro verbrauchte HSM-Menge genutzt werden.
  - Die Ergebnisse können auch genutzt werden, um Effekte der Einflussgrößen auf andere sekundäre Größen, wie z. B. das Verbrauchsvolumen an Holzschutzmitteln, zu untersuchen.



## 8 Literaturverzeichnis

- (1) Uhlig, S., Antoni, S., Bäuml, G. und Scholz, M. (quo data Dresden), Wegner, R. und Bornkessel, C. (MPA Eberswalde), Fassold, E. und Drs, E. (UBA Wien), Lingk, W., Reifenstein, H. und Westphal, D. (BfR Berlin), Plattner, E. (BMLFUW Wien) (2005)  
Abschlussbericht „Humanexposition bei Holzschutzmitteln – Bericht zu der Auswertung der Hauptstudie“, Auftraggeber: BfR Berlin und BMLFUW Wien.
- (2) Uhlig, S., Antoni, S., Bäuml, G. und Scholz, M. (quo data Dresden), Wegner, R. und Bornkessel, C. (MPA Eberswalde), Fassold, E. und Drs, E. (UBA Wien), Lingk, W., Reifenstein, H. und Westphal, D. (BfR Berlin), E.Plattner (BMLFUW Wien) (2005)  
Summary report „Human Exposure to Wood Preservatives“, Auftraggeber: BfR Berlin und BMLFUW Wien.
- (3) Uhlig S., Antoni S., Bäuml G. und Scholz M. (quo data Dresden), Wegner, R. und Bornkessel, C. (MPA Eberswalde), Fassold, E. und Drs, E. (UBA Wien), Lingk, W., Reifenstein, H. und Westphal, D. (BfR Berlin), Plattner, E. (BMLFUW Wien) (2005)  
Addendum to the summary report “Human Exposure to Wood Preservatives”, Auftraggeber: BfR Berlin und BMLFUW Wien.
- (4) Roff, M.W. (1996) Dermal exposure of amateur or non-occupational users to wood-preserved fluids by brushing outdoors. *Ann. occup. Hyg.* Vol. 41, No.3, pp 297-311
- (5) Schneider, K., Hassauer, M., Ottmanns, J., Schuhmacher-Wolz, U., Elmshäuser, E., Mosbach-Schulz, O. (2004)  
Wahrscheinlichkeitsrechnung als Hilfsmittel zur Wirkungsabschätzung bei Arbeitnehmern. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, FB 1012
- (6) Lingk, W., Reifenstein, H., Westphal, D., Plattner, E. (Hrsg.) (2006)  
Humanexposition bei Holzschutzmitteln – Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben. Report: Uhlig, S., Antoni, S., Bäuml, G., Scholz, M. BfR Wissenschaft 03/2006.



## 9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1: Überblick des probabilistischen Ansatzes der Studie	10
Abbildung 6-1: Histogramm der logarithmierten Expositionsmenge (in $\mu\text{g}$ ) des Gesichtes bezogen auf $1 \text{ m}^2$ Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt, Serien 1-4	36
Abbildung 6-2: Histogramm der logarithmierten Expositionsmenge (in $\mu\text{g}$ ) der Arme bezogen auf $1 \text{ m}^2$ Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt, Serien 1-4	36
Abbildung 6-3: Histogramm der logarithmierten Expositionsmenge (in $\mu\text{g}$ ) des Corpus bezogen auf $1 \text{ m}^2$ Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt, Serien 1-4	37
Abbildung 6-4: Histogramm der logarithmierten Expositionsmenge (in $\mu\text{g}$ ) der Beine bezogen auf $1 \text{ m}^2$ Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt, Serien 1-4	37
Abbildung 6-5: Histogramm der logarithmierten Expositionsmenge (in $\mu\text{g}$ ) der Hände bezogen auf $1 \text{ m}^2$ Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt, Serien 1-4	38
Abbildung 6-6: Histogramm der logarithmierten Expositionsmenge (in $\mu\text{g}$ ) der Füße bezogen auf $1 \text{ m}^2$ Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt, Serien 1-4	38
Abbildung 6-7: Mittlere Expositionsmengen der Hände (in $\mu\text{g}$ , bezogen auf $1 \text{ m}^2$ Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt) der einzelnen Serien in Abhängigkeit vom Probanden-Job (logarithmische Skalierung der linken Achse)	42
Abbildung 6-8: Mittlere Expositionsmengen der Füße (in $\mu\text{g}$ , bezogen auf $1 \text{ m}^2$ Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt) der einzelnen Serien in Abhängigkeit vom Probanden-Job (logarithmische Skalierung der linken Achse)	43





## 10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1: Übersicht über die in der Studie verwendeten Wirkstoffe	12
Tabelle 3-2: Übersicht über relevante Daten der Probanden der Hauptstudie (HS) und Ergänzungsstudie (ES)	14
Tabelle 3-3: Erhobene Sekundärdaten	15
Tabelle 3-4: Ermittelte Sekundärfaktoren	16
Tabelle 3-5: Analyseflächen und Gesamtflächen der Körperbereiche	17
Tabelle 4-1: In der Studie berücksichtigte primäre Faktoren (Teil 1)	19
Tabelle 4-2: In der Studie berücksichtigte primäre Faktoren (Teil 2)	20
Tabelle 4-3: In der Studie berücksichtigte primäre Faktoren (Teil 3)	22
Tabelle 4-4: Versuchsplan Serie 1 (November – Dezember 2004)	23
Tabelle 4-5: Versuchsplan Serie 2 (Februar – März 2005)	24
Tabelle 4-6: Versuchsplan Serie 3 (Mai 2005)	25
Tabelle 4-7: Versuchsplan Serie 4 (März 2006), lösemittelbasiertes HSM = Permethrin, wasserbasiertes HSM = IPBC	26
Tabelle 5-1: Verteilung der Expositionsmengen (in $\mu\text{g}$ ) bezogen auf 1 $\text{m}^2$ Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt, Serie 4 Permethrin	27
Tabelle 5-2: Faktorstufen für maximale Expositionsmengen (in $\mu\text{g}$ ) bezogen auf 1 $\text{m}^2$ Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt, Serie 4 Permethrin	28
Tabelle 5-3: Verteilung der Expositionsmengen (in $\mu\text{g}$ ) bezogen auf 1 $\text{m}^2$ Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt, Serie 4 IPBC	29
Tabelle 5-4: Faktorstufen für maximale Expositionsmengen (in $\mu\text{g}$ ) bezogen auf 1 $\text{m}^2$ Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt, Serie 4 IPBC	30
Tabelle 5-5: Faktorstufen für maximale Expositionsmengen (in $\mu\text{g}$ ) bezogen auf 1 $\text{m}^2$ Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt, Serie 4 (Permethrin und IPBC)	32
Tabelle 5-6: Faktorstufen für maximale Expositionsmengen (in $\mu\text{g}$ ) bezogen auf 1 $\text{m}^2$ Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt, Serie 4	33
Tabelle 5-7: Faktorstufen für maximale Expositionsmengen (in $\mu\text{g}$ ) bezogen auf 1 $\text{m}^2$ Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt, Serien 1 bis 3	33
Tabelle 6-1: Verteilung der Expositionsmengen (in $\mu\text{g}$ ) bezogen auf 1 $\text{m}^2$ Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt, Serien 1 bis 4	35
Tabelle 6-2: Mittlerer Holzschutzmittelverbrauch je Eintauchvorgang (in g) der sieben Formulierungen der Studie und deren Effekt auf die Höhe des Holzschutzmittelverbrauchs je Eintauchvorgang (in g)	44
Tabelle 6-3: Faktorstufen der maximalen Expositionsmenge (in $\mu\text{g}$ ) bezogen auf 1 $\text{m}^2$ Zaunfläche und 1 % Wirkstoffgehalt, Serien 1 bis 4	47



## Human exposure to biocidal products

### 11 Introduction

The study “Human Exposure to Wood Preservatives” has been initiated on the request of the BMLFUW Vienna (Bundesministerium für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft) and the BfR Berlin (Bundesinstitut für Risikobewertung) in order to point out a way – exemplarily for wood preservatives – how data in a validated form can be produced for the exposure estimation for biocidal products. The validity of data is - as it has been made clear in the European Commission Report “Technical Notes for Guidance: Human exposure to biocidal products – Guidance on exposure estimation” – a substantial requirement in order to be able to evaluate risks for human health through the use of biocidal products or as a consequence thereof, adequately. However, exposure studies are rare, in particular studies concerning the dermal exposure; the majority of the available studies are based on only a small number of data points, which lets the validity of the exposure estimation to appear questionable.

To generate statistically valid data without factorial variation requires a very high number of single experiments and subjects.

The main study – realized between 2003 and 2005 – ought to demonstrate on the basis of a factorial statistical design developed by quo data GmbH, Dresden, that already with comparable few factorial experiments, a sufficient statistical certainty can be achieved. Fewer experiments cause fewer costs and permit thereby the economically compatible development of exposure studies. The factorial design selected is especially important, because it makes it possible to determine the necessary high percentile values (90–99 %) with sufficient statistical certainty. To the contrary, the presently available exposure studies permit only the calculation of comparatively low percentiles.

For the main study, initially, an evaluation of already available exposure studies for wood preservatives and a set of preliminary experiments, e.g. colour experiments, wind experiments and an in-house-validation, were carried out and statistically evaluated between September 2003 and November 2004.

In December 2004, the first series of the brushing experiments with 32 jobs by 8 subjects took place, followed by the second series with 32 jobs in February 2005. Both series were performed with Do-It-Yourself wood preservative formulations containing Propiconazole. After a preliminary evaluation of the results of these two series, a new experimental design for a Do-It-Yourself wood preservative containing Tolyfluanid was set up; this was completed in May 2005 with the same subjects and altogether 16 jobs.

The results of the main study are summarised in (1), (2) and (3).

The intention of the additional study presented here was to verify if the statistical model derived in the main study can be transferred to different substances of the same class or if there are substance-specific effects. Additionally, the result of the main study should be confirmed and the results of both studies should be combined in order to allow an even more precise assessment of the effects.

Therefore a fourth series with two new substances was carried out according to a new factorial design in March 2006. In this series, 8 jobs for a wood preservative containing IPBC and also 8 jobs with a wood preservative containing Permethrin were carried out. Six out of the eight subjects of the main study have been replaced by new subjects.

The experiments were carried out by the MPA Eberswalde (Materialprüfanstalt), while planning and evaluation of the data were accomplished by the company quo data GmbH. In several project meetings the available results were discussed in detail and the further procedure was coordinated with experts of BfR, BMLFUW and UBA Vienna (Umweltbundesamt GmbH).

## 12 Background

The actual exposure depends on many influencing factors. Valid data representing the exposure has to take into account all possible realisations of these factors. When measuring exposure in a randomised way, the following limitations show up:

- Many realisations are necessary.
- Available realisations may not agree with the distribution of the ones possible; therefore, the data are not valid.
- Boundary conditions are unknown; therefore, the data are not reproducible.

A factorial statistical design offers ways to counteract these limitations:

- The realisations have to be divided systematically into subsets (stratification); thereby the data become reproducible.
- The influencing factors have to be analysed at only a small number of levels (often two) and these levels are selected in the form that the complete parameter range is covered; thereby the data become valid.
- With statistical analysis the relevant influencing factors are revealed and an empirical model for the exposure estimation can be derived.

To derive representative results that also can be transposed to the overall population, the general probabilistic assessment approach as described in the following was applied in the study.

### 1. Define the factorial design

- a. Select factors.
- b. Select appropriate factor levels.
- c. Select factor level combinations according to principles of optimal experimental design.
- d. Randomise the experimental design in order to avoid time trends.

### 2. Select subjects

From the overall population a random subpopulation was being selected. By stratified random sampling the subjects of the experiments were being selected from this subpopulation.

### 3. Carrying out of the experiments according to the factorial design

### 4. Derive empirical model

Identify factors that have a statistically significant influence on the exposure of every part of the body and derive the estimates of these effects as well as the respective random errors by analysis of variance and multiple regression analysis.

### 5. Probabilistic exposure assessment

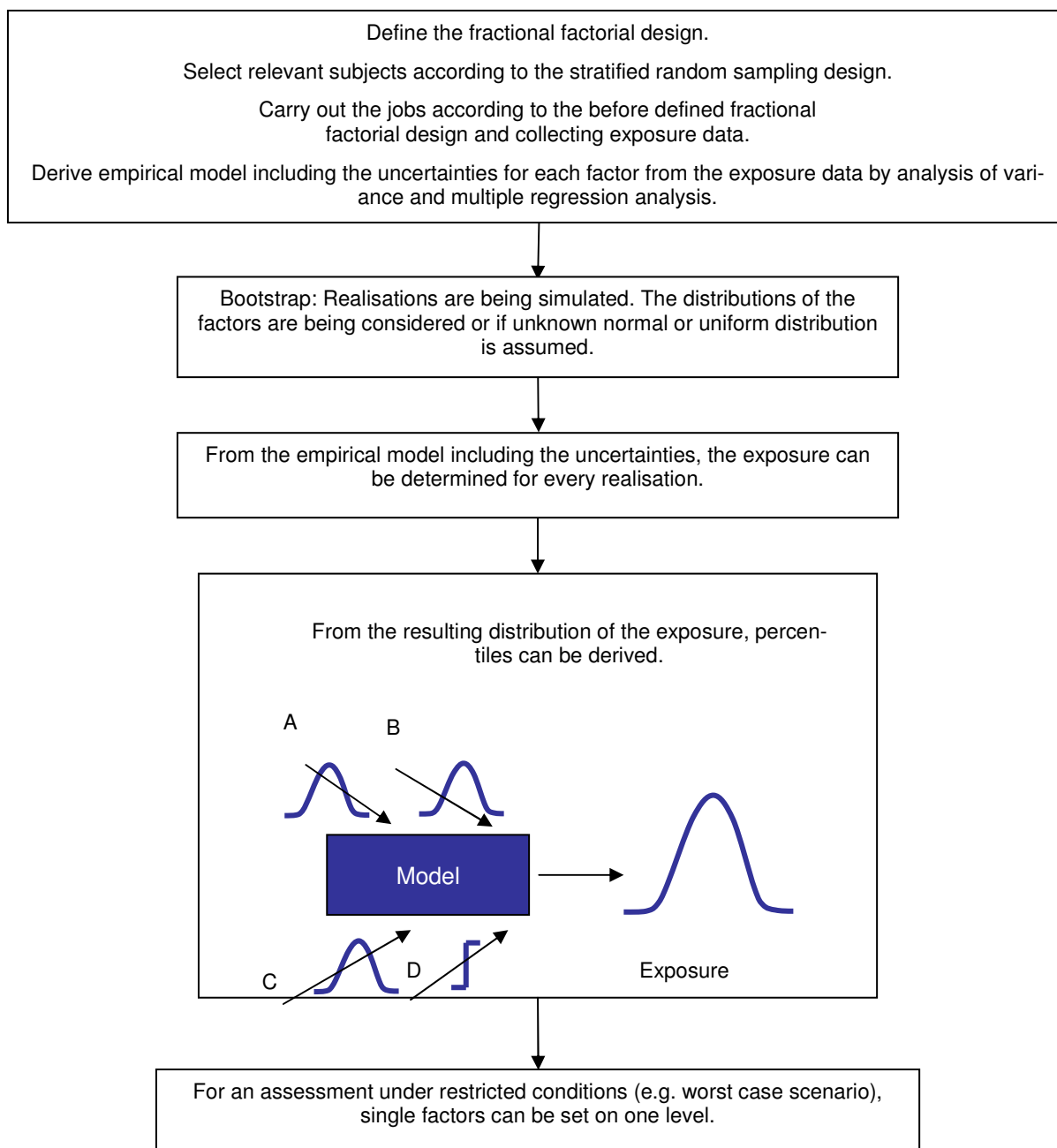
With the Bootstrap method multiple replications of the input parameters and measured exposure data are being created that together represent an adequate copy of their distributions.

In particular this means for calculating the percentiles, the factors – provided that they have a statistically significant influence – are being understood as random factors. They are varied according to their distribution. Their distributions are approximated by appropriate normal or uniform distributions. With the parametrical bootstrap method realisations are being simulated.

From the empirical model including the known distribution of each factor, the exposure for every realisation is being determined. From the resulting distribution of the exposure, the percentiles can be derived. This bootstrap method also allows for the calculation of the 90 % confidence intervals of the percentiles (taking into account the standard error of the statistical model applied). For an assessment under restricted conditions (e.g. worst case scenario), single factors can be set on one level.

A graphical overview is given in Figure 12-1.

**Figure 12-1: Overview of the probabilistic assessment approach**



## 13 Overview of preliminary tests and outline of the study

The object of the study is to point out a way – exemplarily for wood preservatives – how data in a validated form can be produced for the exposure estimation for biocidal products.

Instead of single parameters (means, percentiles) each variable is modelled by the distribution of its realisations in the population of interest. The result is the characterisation of variation and uncertainty in the exposure assessment.

### 13.1 Preliminary tests

In several meetings and extensive preliminary tests, potential factors influencing the exposure and reasonable factor levels have been intensively discussed and analysed. Factor levels were selected according to the criterion of representativeness, i.e. the levels were chosen so that from the results of the study a representative empirical model can be derived.

Within several preliminary tests it has been surveyed which amounts of used wood preservatives can be expected, how long one job will take, if the experimental arrangements are feasible and if measuring the secondary data can be realised in the way it was planned.

In a colour experiment carried out by the MPA Eberswalde with a glaze (colour rosewood) it was observed that the fence surface intended to be brushed within one job (3.79 m<sup>2</sup> total) can be brushed in 30 minutes (demonstration experiment, front side and back side of fence). When surveying the distribution of sprayed wood preservative on the overall visually, it could be determined that the amount of wood preservative differs very much for different parts of the overall: almost no wood preservative on the back and reverse sides of the extremities, but a large amount of wood preservatives on forearms, chest and thighs. From these observations, the body parts for the exposure estimation were determined.

In another preliminary test, possible factor levels for factor wind were determined. Due to the strong variations of wind strength regarding time and space, it has been decided not to determine the wind strength used in the study based on a measured wind strength but based on the maximum distance between fence and wind generator that is still accepted by randomly picked subjects. Therefore 16 subjects were introduced separately to the following situation:

“The fence needs to be brushed. This can be done on today’s Saturday or on next Saturday. It is windy. Up to which wind strength would you brush the fence? Please be aware that a strong wind can impair you and the surroundings by splashes of wood preservatives and furthermore soil particles could be blown onto the freshly brushed surface. However, next Saturday is the last possibility to brush the fence and there is the chance that there will be even worse conditions, i.e. there is only a 50 % chance for better conditions.”

The maximum distance between fence and wind generator was 10 m. The wind generator itself was moveably installed with a minimum distance of 5 m. The position of the interviewed subject was central with regard to the wind generator. Every subject received a brush and a ribbon in order to visualize the wind. The introduction of the subjects as well as the interview took place separately.

The following three questions were asked:

- Up to which distance wouldn’t you brush at all?
- Beginning from which distance would you brush in any case?
- At what distance does your decision if to brush or not change?

The result of the interview was the minimum accepted distance (6.56 m) between the subject and the wind generator and the corresponding confidence interval of 6.40 m to 6.80 m. This minimum accepted distance corresponds to a mean wind strength of 0.5 to 1.5 m/s with an overall mean of 1 m/s. Regarding age, sex, and experience (with brushing jobs) no statistically significant influence on the change point could be detected. Therefore it is assumed that there is a generally accepted maximum wind strength. This maximum accepted wind strength was defined as one of the two factor levels of the factor wind. The other factor level was set to “no wind”.

For more details on the preliminary tests please refer to the appendices A and B of (1).

### 13.2 Selection of formulations and active substances

In this study, four different wood preservative formulations containing Propiconazole and one wood preservative formulation for each of the active substances Tolyfluanid, Permethrin and IPBC were used. The consideration of additional active substances enables to verify if the exposure is largely independent of the substance. For the selection of the substances and formulations the respective relevance on the market has been considered. To characterize the products available on the market, a number of relevant parameters as density, viscosity and solid body content have been discussed. For the factorial characterization the following two parameters have been regarded as reasonable:

- base of wood preservative: spirit-based or water-based
- type of wood preservative: primer or glaze.

The following table lists the wood preservative used in the study.

**Table 13-1: Used products with important parameters**

Product	Active substance	Base	Type	Content of active substance (%)	Density at 20 °C (in g/cm <sup>3</sup> )	Viscosity in 4 mm flow-cup at 20 °C (s)	Solid body Content (%)
1	Propiconazole	water-based	glaze	0.99	1.010	11.2	17
2	Propiconazole	spirit-based	glaze	1.00	0.920	19	39
3	Propiconazole	water-based	primer	1.04	1.020	11	15
4	Propiconazole	spirit-based	primer	1.00	0.825	11	10
5	Tolyfluanid	spirit-based	primer	0.70	0.820	12	11
6	Permethrin	spirit-based	primer	0.25	0.790	12	0.4
7	IPBC	water-based	primer	0.45	1.025	24	12.5

### 13.3 Selection of subjects

Subjects were selected according to the following criteria:

- Minimum age 18 years;
- Non-professional user, i.e. no painter or the like;
- Good state of health (though not only well exercised, but also overweight persons);
- Interest in study and willingness to cooperate.

By putting up notices about the study and by approaching people personally, the attention of potential subjects was called to the study. To arouse additional interest, a financial incentive per job was offered to people not working at the Materialprüfanstalt Eberswalde.

If there was interest on the side of the approached people and if the body attributes met the requirements of the factors and factor levels, they were invited for a personal interview in



which the intention and the proceeding of the study as well as the used wood preservatives were explained in detail. Hereby, the wood preservatives were available to the potential subjects in the commercially obtainable form so that they could inform themselves about ingredients and warning notices.

In this interview, it was pointed out that every subject can cancel the participation in the study due to personal reasons at any time. However, it was tried to keep the probability for this event very small.

The subjects were ensured that neither name, address, occupational background nor state of health are mentioned in the report, although all of this data was collected and is contained in the study files.

If the state of health met the criteria, the subjects were accepted for the study after special instructions regarding safety at work and confidentiality.

The exclusion criteria regarding the state of health were, e.g.

- Skin conditions (e.g. psoriasis, eczema, cuts or abrasions);
- Pregnancy or lactation;
- Allergies to household chemical-based products, solvents or wood powder;
- Severe respiratory disorders (e.g., moderate or severe asthma, emphysema);
- Not in generally good health.

Besides the 8 subjects of the study, 4 additional persons were available that could have replaced a subject if necessary. In all steps, the ethical principles of the Helsinki Declaration for research involving human subjects were taken into account.

At present all subjects are living in the surrounding area of Eberswalde. In Table 13-2 all data relevant in the study are summarised.

**Table 13-2: Subjects of the study**

Subject	Sex	Size (cm)	BMI	Age	Experience	Participation Series
1	male	180	29.5	27	experienced	1-4
2	male	178	24	42	inexperienced	1-3
3	male	178	22.1	34	experienced	1-4
4	male	186	18.8	18	inexperienced	1-3
5	female	170	24	24	experienced	1-4
6	female	160	24.6	44	inexperienced	1-3
7	female	166	22.3	53	experienced	1-4
8	female	170	20.4	43	inexperienced	1-3
2*	male	176	27.8	26	inexperienced	4
4*	male	180	21.6	18	inexperienced	4
5**	female	170	24	24	experienced	4
6*	female	162	24.0	58	inexperienced	4
7**	female	166	22.3	53	experienced	4
8*	female	173	21.7	23	inexperienced	4

\*) inexperienced subjects of series 1-3 were replaced in series 4 by other inexperienced subjects

\*\*\*) subjects of series 1-3- had to be replaced by other subjects in series 4 due to personal reasons

### 13.4 Course of experiments

During the experiments the subjects wore the following protective clothing: overall and shoe cover (both Tyvek® spunbonded olefin from the same batch), mask (3M), and cotton gloves of thin untreated cotton. The jobs were carried out in a testing hall (area: 240m<sup>2</sup>; height: 7m) of the MPA Eberswalde with the possibility of ventilation between the jobs, since concerning the dermal exposure of the body, not the mist but the drops of the wood preservative are playing a decisive role, the results from the experiments in the testing hall with huge dimensions can be transposed to confined places. The wind was generated artificially by a ventilator.

As one experiment or one job the brushing of a fence including front and back side by one subject is considered. The subject could decide independently with which side to start. During an experiment, a multitude of secondary factors have been surveyed by the observers (see section 13.6). Also noticeable incidents as touching the fence during brushing or spilling the wood preservative have been documented as well.

Additionally, every job was recorded on video in order to be able to detect individual brushing performance attitudes and potential outliers retrospectively.

After a job, the protective clothing has been changed and testing hall has been aired for about 15 minutes, while the study personnel prepared the used clothing for the chemical analysis.

The course of the experiments as well as the experimental design have not been changed and remained the same for all four series.

### 13.5 Sample preparation and analytical methods

Immediately after each job the arms, the front of the legs and the front of the corpus including the shoulders were cut off from the overalls. These overall-parts, the gloves, the outer fleece of the mask and the top side of shoe covers were transferred into glass bottles. After adding methanol these pieces were extracted by shaking for 30 minutes and by sonicating for 30 minutes. The added amount of methanol depended on the size of clothing parts (130 ml for mask to 824 ml for arms). An aliquot of the extraction solvent was analysed for Propiconazole, Tolyfluanid (including the metabolite DMST), Permethrin and IPBC respectively, with high performance liquid chromatography (LC-MS/MS). Precleaned polyurethane foam (OR-BOTM-1000 PUF Cartridge) in combination with a glass fiber filter were used as air sampling media. The flow of the personal air sampling pump was 3.3 litre/min. The PU foam and the glass fiber filter were extracted with acetone and the extract was analysed by gas chromatography (GC-MS).

Sample preparation and analytical methods have not been changed and remained the same – except for the different active substances – for all four series.

### 13.6 Description of surveyed secondary factors and measured exposure data

In addition to the primary factors, qualitative and quantitative secondary data has been collected. In Table 13-3 these data are listed.

Since the data regarding the heart rate did not prove to be significant in the analysis of the main study, an investigation of it was waived in the additional study.

**Table 13-3: Collected secondary data**

Data	Unit/Category
Job-No.	
Date	
Time of beginning	
Time of end	
Handedness	left/right
Holding sample canister	hand/palm/floor
Duration	min
Initial weight	g
Output weight	g
Consumption	g
Consumption/m <sup>2</sup>	g/m <sup>2</sup>
Heart rate at the beginning	min-1
Heart rate after 5 mins	min-1
Heart rate after 10 mins	min-1
Heart rate after 15 mins	min-1
Heart rate after 20 mins	min-1
Heart rate after 25 mins	min-1
Heart rate at the end	min-1
Frequency of dipping brush into sample between minutes 5 and 10	min-1
Frequency of dipping brush into sample between minutes 15 and 20	min-1
Frequency of dipping brush into sample between minutes 25 and 30	min-1
Number of dippings	
Number of dippings per minute	min-1
Accuracy/Brushing outcome	3 levels of assessment: +, +/-, -
Drip loss	3 levels of assessment: +, +/-, -
Speed	3 levels of assessment: +, +/-, -
Duration until changing fence sides	min
Individual remarks	individual remarks to procedure, wiping off the brush etc.

Based on the secondary data, secondary factors as described in Table 13-4 could be derived (however, data regarding the heart rate has been surveyed in the main study only). Some of the secondary data (e.g. initial weight, output weight, consumption) can be directly included in the analyses as secondary factors, others (e.g. consumption per min) need to be calculated from the secondary data at first.

Within the analyses of the main study, a statistical analysis of these secondary factors was carried out as well. Within the analysis of the combined data of all four studies, the influence of the secondary factors on the exposure was not analysed any further. However, this could be done any time. Therefore it has to be kept in mind that the change of the heart rate per minute is not available for all jobs since in series 4 the heart rate was not collected anymore.

**Table 13-4: Derived secondary factors**

Data	Unit/Category
Consumption in g	The consumption in g is directly connected to the exposure.
Consumption in cm <sup>3</sup>	
Consumption in g per min	The consumption in g per minute indicates which amount of wood preservative is transported per minute. This transport should have no direct influence on the exposure.
Consumption in cm <sup>3</sup> per min	
Consumption in g per dipping of brush	Consumption in g per dipping of brush describes which amount of wood preservative is transported for one dipping of the brush into the sample.
Consumption in cm <sup>3</sup> per dipping of brush into sample	
Duration of brushing in minutes	
Duration of brushing per dipping of brush	Duration of brushing per dipping of brush into sample should depend on the amount of wood preservative is taken up by the brush and how fast the subject applies the sample.
Number of dippings of brush into sample	
Initial weight in g	The initial weight should underlie only random variation, however it may be relevant, because the exposure could depend on it caused by possible effects of wiping off the brush.
Output weight in g	The output weight depends on the consumption and is also a potential parameter influencing the exposure.
Changing of heart rate in min-1	If it is assumed that brushing causes a certain physical strain, the mean heart rate should increase while brushing. To measure this effect, a temporal trend of the pulse is specified and the changing of the heart rate between beginning and end is calculated.

Basis of the statistical analysis are the exposure data of the following parts of the body: face (mask), arms, corpus (front side), legs (front side), hands, feet. In Table 13-5, the total areas of the single parts of the body and the area of the analysed parts of the clothing are given, since for some parts of the body only the subarea – which in the preliminary experiments proved to be a potential exposure area – has been analysed.

The total area of the face which is relevant for the exposure estimation is 650 cm<sup>2</sup>, since the analysed part of the mask is only 182 cm<sup>2</sup>, the exposure data for the faces are multiplied by the factor 650/182.

**Table 13-5: Analysis and total areas of body parts**

Part of body	Area of analysed parts of clothing (cm <sup>2</sup> )	Total area of body part (cm <sup>2</sup> )
Face	182 (mask)	650
Arms	4120 (complete)	4120
Corpus	>3550 (front side and shoulders)*	7100
Legs	>3100 (front side)*	6200
Hands	820 (complete)	820
Feet	1310 (upside)*	1310

\*) Indeed only the parts that proved to be possible exposure areas were analysed.

## 14 Description of the experimental design

### 14.1 Description of primary factors and factor levels

For the analysis of the exposure amounts, the primary factors and factor levels which has been surveyed for relevance within the preliminary tests are used. In the additional study these factors and the respective factor levels have not been changed but remained the same as in the main study. All primary factors analysed are listed in Table 12-1 to Table 12-3.

**Table 14-1: Primary factors considered in study (part 1)**

Factor	+	-	Description
Wind	Windy	no wind	<p>Wind was blowing vertically to the fence, i.e. during the first part of the job tail wind was applied, while in the second part of the job head wind was provided.</p> <p>The distance between fence and wind generator was chosen so that the wind speed, which was accepted by 16 subjects as the maximum wind speed at which they would still brush a fence, is obtained.</p> <p>The distance between fence and wind generator was 6.5 m which corresponds to about 1.2 m/s of wind speed.</p>
Exhaustion	yes (brushing of a 2 <sup>nd</sup> fence after changing the clothing)	no (brushing of the 1 <sup>st</sup> fence)	Every subject had to brush two fences in a row with only changing the overall in-between (in order to do a separate examination of the exposure of both jobs). Not the changing of the overall is considered as being exhausting, but the fact the subject already brushed a fence.
Brush	long (7 cm bristles)	short (5 cm bristles)	A brush with bristles of 5 cm (short) and a brush with bristles of 7 cm (long) were used for the two factor levels. The length of the shaft of the brushes did not differ.
Object type	Lattice fence (vertical pickets which are flat and planed, area: 3.79 m <sup>2</sup> )	Trellis fence (semi-circular pickets which are milled and the cutting is raspy. These pickets are arranged in a 45° angle and result in a rhombical pattern. Area: 3.49 m <sup>2</sup> )	<p>A trellis fence represents an object difficult to handle and a lattice fence is a substitute for a laminar object.</p> <p>Brushing also takes place in head level and overhead.</p>

Table 14-2: Primary factors considered in study (part 2)

Factor	+	-	Description
Speediness vs. neatness	speedily	neatly	The neatness was measured by the exposure and the quality of the brushing; the speed was measured by the time needed under certain requirements of neatness. To give an incentive to speed up or work as neatly as possible, a bonus was promised for the 50 % most neatly done jobs and to the 50 % speediest ones.
Sex	male	female	
BMI	$\geq 24$ („overweight“)	$< 24$ („not overweight“)	In the group of overweight subjects, the BMI rarely exceeded 25 kg/m <sup>2</sup> . Therefore the limit between overweight and not overweight was set to 24 kg/m <sup>2</sup> . It has to be noted that the BMI is considered as a qualitative factor. It was included in order to see if subjects with a high BMI exhaust faster and therefore cause a higher exposure.
Size in cm	tall	small	The size was regarded as depending on the sex. For male subjects $\leq 180$ cm was considered as being small and $> 180$ cm as being tall. For female subjects $\leq 170$ cm was considered as being small and $> 170$ cm as being tall.
Experience	experienced	inexperienced	A subject that had privately brushed fences several times before (no professional-user!) is being considered as experienced while a subject that has never brushed a fence before or only brushed a smaller object a long time ago is being considered as inexperienced. For series 4 the inexperienced subjects of series 1-3 have been replaced.
Base	water-based	spirit-based	Base of the used wood preservative
Type	glaze	primer	Type of the used wood preservative

Table 14-3: Primary factors considered in study (part 3)

Factor	Factor levels	Description
Series	Series 1 ... 4 (Series 1: Nov 04 to Dec 04, Series 2: Feb 05 to March 05, Series 3: May 05, Series 4: March 06)	It should be examined if there are significant differences between the series.
Job of the subject	1 ... 8 (depending on series: 1-8 for Series 1+2 1-2 for Series 3+4)	Every of the 8 subjects had to brush up to 8 fences (depending on the series) in a determined order. The factor Job of the subject assigns the respective number within this order. Job of the subject = 1 therefore corresponds to the first job that was carried out by one subject, while Job of the subject = 8 corresponds to the eighth job carried out by one subject. This factor characterizes the individual temporal trend of exposure, caused by an increasing routine or changing of motivation.
Subject	1 ... 8 (1 = Subject 1, 2 = Subject 2, ..., 8 = Subject 8)	In order to detect systematic, subject-specific effects, additionally the qualitative factor Subject is included in the analyses.  Thereby it has to be noted that the subjects 2, 4, 5, 6, 7 and 8 of series 1-3 differ from the subjects in series 4.
Job	1 ... 64 (series 1+2) 1T ... 16T (series 3) J1 ... J16 (series 4)	In a regular experiment, the order of the jobs should play no role at all. To verify this, the factor Job is included in the analyses.

## 14.2 Structure of the study

In the study presented here, firstly two series with 32 jobs each have been carried out in the end of 2004 (series 1) and the beginning of 2005 (series 2), in which 9 primary factors were analysed for their effects on the exposure to four different wood preservatives containing Propiconazole. In a third series in spring 2005, 16 jobs were carried out in which the exposure to a wood preservatives containing Tolyfluanid was analysed and eventually – within the framework of the additional study – in spring 2006 a fourth series with altogether 16 jobs with wood preservatives containing Permethrin and IPBC has been accomplished.

## 14.3 Experimental factorial design of series 1 and 2

For the realization of series 1 and 2 altogether 64 jobs were available. In separate analyses of the 4 considered wood preservatives, 16 jobs per wood preservative could have been analysed. For a separate analysis of the single factors, these 16 jobs would have provided not even a sufficient basis for the analysis of two jobs per factor. Additionally, these jobs exhibit a small significance only, since on one hand an analysis of interactions is impossible and on the other hand, random deviations of the exposure amounts would have made statistically reliable conclusions regarding factorial effects impossible as well.

Furthermore, the random deviations of the exposure amounts should be analysed at the same time which would have required additional, complex analyses. To receive a reasonable estimation of the factorial effects by conventional methods, i.e. by varying only one factor at a time, at least 32 jobs would be necessary for each factor and product, therefore in total

$$32 \text{ jobs} \times 9 \text{ factors} \times 4 \text{ products} = 1152 \text{ jobs.}$$

These great expenses can only be avoided by a multifactorial proceeding. Therefore, orthogonal experimental designs are the most suitable, since for a minimum experimental effort they provide a maximum of information regarding factorial effects.

Since the typical variability of exposure and loss data varies between a GSD of 3 and 6, 32 jobs should be realized in order to guarantee a small statistical uncertainty (i.e. narrow confidence intervals). These 32 jobs can be spread over different wood preservatives, if it is warranted that the exposure effects are not entirely different between the wood preservatives.

The experimental designs realized in series 1 and 2, as presented in Table 12-4 and Table 12-5, are orthogonal designs. Also the combination of both experimental designs is an orthogonal design. An orthogonal design exhibits for two factors exactly the same number of all possible factor level combinations. The factor level combination “experienced” and “speedily”, e.g., appears 8 times in each of the two series, the same applies for the factor level combination “inexperienced” and “speedily” or “inexperienced” and “neatly”. Additionally, both experimental designs are planned so that a number of interactions between the factors can be detected precisely. For example all 32 possible combinations of the two factor levels of the 5 factors Experience, Exhaustion, Wind, Speediness and Object type are contained in both experimental designs and this also allows analysing related interactions separately.

It is also no coincidence that all of these combinations occur: in total there are  $2^{11} = 2048$  different combinations, from which only 2 times 32 combinations were selected according to their relevance.

**Table 14-4: Experimental design of series 1 (November – December 2004)**

Date	Subject	Job of subject	Sex	BMI	Size	Experience	Exhaustion	Wind	Speediness	Object-type	Brush	Base	Type
24.11.2004	1	1	male	>=24	>=180	experienced	no	yes	no	trellis	long	water	primer
24.11.2004	1	2	male	>=24	>=180	experienced	yes	yes	yes	lattice	long	water	glaze
14.12.2004	1	3	male	>=24	>=180	experienced	no	no	yes	lattice	short	spirit	primer
06.12.2004	1	4	male	>=24	>=180	experienced	yes	no	no	trellis	short	spirit	glaze
07.12.2004	2	1	male	>=24	<180	inexperienced	no	no	no	trellis	long	spirit	glaze
07.12.2004	2	2	male	>=24	<180	inexperienced	yes	no	yes	lattice	long	spirit	primer
08.12.2004	2	3	male	>=24	<180	inexperienced	no	yes	yes	lattice	short	water	glaze
08.12.2004	2	4	male	>=24	<180	inexperienced	yes	yes	no	trellis	short	water	primer
13.12.2004	3	1	male	< 24	<180	experienced	no	yes	yes	trellis	long	spirit	glaze
13.12.2004	3	2	male	< 24	<180	experienced	yes	yes	no	lattice	long	spirit	primer
15.12.2004	3	3	male	< 24	<180	experienced	no	no	no	lattice	short	water	glaze
15.12.2004	3	4	male	< 24	<180	experienced	yes	no	yes	trellis	short	water	primer
08.12.2004	4	1	male	< 24	>=180	inexperienced	no	no	yes	trellis	long	water	primer
08.12.2004	4	2	male	< 24	>=180	inexperienced	yes	no	no	lattice	long	water	glaze
14.12.2004	4	3	male	< 24	>=180	inexperienced	no	yes	no	lattice	short	spirit	primer
14.12.2004	4	4	male	< 24	>=180	inexperienced	yes	yes	yes	trellis	short	spirit	glaze
13.12.2004	5	1	female	>=24	>=170	experienced	no	yes	no	lattice	long	spirit	glaze
13.12.2004	5	2	female	>=24	>=170	experienced	yes	yes	yes	trellis	long	spirit	primer
16.12.2004	5	3	female	>=24	>=170	experienced	no	no	yes	trellis	short	water	glaze
16.12.2004	5	4	female	>=24	>=170	experienced	yes	no	no	lattice	short	water	primer
07.12.2004	6	1	female	>=24	<170	inexperienced	no	no	no	lattice	long	water	primer
07.12.2004	6	2	female	>=24	<170	inexperienced	yes	no	yes	trellis	long	water	glaze
09.12.2004	6	3	female	>=24	<170	inexperienced	no	yes	yes	trellis	short	spirit	primer
09.12.2004	6	4	female	>=24	<170	inexperienced	yes	yes	no	lattice	short	spirit	glaze
09.12.2004	7	1	female	< 24	<170	experienced	no	yes	yes	lattice	long	water	primer
09.12.2004	7	2	female	< 24	<170	experienced	yes	yes	no	trellis	long	water	glaze
10.12.2004	7	3	female	< 24	<170	experienced	no	no	no	trellis	short	spirit	primer
10.12.2004	7	4	female	< 24	<170	experienced	yes	no	yes	lattice	short	spirit	glaze
24.11.2004	8	1	female	< 24	>=170	inexperienced	no	no	yes	lattice	long	spirit	glaze
24.11.2004	8	2	female	< 24	>=170	inexperienced	yes	no	no	trellis	long	spirit	primer
06.12.2004	8	3	female	< 24	>=170	inexperienced	no	yes	no	trellis	short	water	glaze
06.12.2004	8	4	female	< 24	>=170	inexperienced	yes	yes	yes	lattice	short	water	primer



**Table 14-5: Experimental design of series 2 (February – March 2005)**

Date	Subject	Job of subject	Sex	BMI	Size	Experience	Exhaustion	Wind	Speediness	Object-type	Brush	Base	Type
24.11.2004	1	1	male	>=24	>=180	experienced	no	yes	no	trellis	long	water	primer
24.11.2004	1	2	male	>=24	>=180	experienced	yes	yes	yes	lattice	long	water	glaze
14.12.2004	1	3	male	>=24	>=180	experienced	no	no	yes	lattice	short	spirit	primer
06.12.2004	1	4	male	>=24	>=180	experienced	yes	no	no	trellis	short	spirit	glaze
07.12.2004	2	1	male	>=24	<180	inexperienced	no	no	no	trellis	long	spirit	glaze
07.12.2004	2	2	male	>=24	<180	inexperienced	yes	no	yes	lattice	long	spirit	primer
08.12.2004	2	3	male	>=24	<180	inexperienced	no	yes	yes	lattice	short	water	glaze
08.12.2004	2	4	male	>=24	<180	inexperienced	yes	yes	no	trellis	short	water	primer
13.12.2004	3	1	male	< 24	<180	experienced	no	yes	yes	trellis	long	spirit	glaze
13.12.2004	3	2	male	< 24	<180	experienced	yes	yes	no	lattice	long	spirit	primer
15.12.2004	3	3	male	< 24	<180	experienced	no	no	no	lattice	short	water	glaze
15.12.2004	3	4	male	< 24	<180	experienced	yes	no	yes	trellis	short	water	primer
08.12.2004	4	1	male	< 24	>=180	inexperienced	no	no	yes	trellis	long	water	primer
08.12.2004	4	2	male	< 24	>=180	inexperienced	yes	no	no	lattice	long	water	glaze
14.12.2004	4	3	male	< 24	>=180	inexperienced	no	yes	no	lattice	short	spirit	primer
14.12.2004	4	4	male	< 24	>=180	inexperienced	yes	yes	yes	trellis	short	spirit	glaze
13.12.2004	5	1	female	>=24	>=170	experienced	no	yes	no	lattice	long	spirit	glaze
13.12.2004	5	2	female	>=24	>=170	experienced	yes	yes	yes	trellis	long	spirit	primer
16.12.2004	5	3	female	>=24	>=170	experienced	no	no	yes	trellis	short	water	glaze
16.12.2004	5	4	female	>=24	>=170	experienced	yes	no	no	lattice	short	water	primer
07.12.2004	6	1	female	>=24	<170	inexperienced	no	no	no	lattice	long	water	primer
07.12.2004	6	2	female	>=24	<170	inexperienced	yes	no	yes	trellis	long	water	glaze
09.12.2004	6	3	female	>=24	<170	inexperienced	no	yes	yes	trellis	short	spirit	primer
09.12.2004	6	4	female	>=24	<170	inexperienced	yes	yes	no	lattice	short	spirit	glaze
09.12.2004	7	1	female	< 24	<170	experienced	no	yes	yes	lattice	long	water	primer
09.12.2004	7	2	female	< 24	<170	experienced	yes	yes	no	trellis	long	water	glaze
10.12.2004	7	3	female	< 24	<170	experienced	no	no	no	trellis	short	spirit	primer
10.12.2004	7	4	female	< 24	<170	experienced	yes	no	yes	lattice	short	spirit	glaze
24.11.2004	8	1	female	< 24	>=170	inexperienced	no	no	yes	lattice	long	spirit	glaze
24.11.2004	8	2	female	< 24	>=170	inexperienced	yes	no	no	trellis	long	spirit	primer
06.12.2004	8	3	female	< 24	>=170	inexperienced	no	yes	no	trellis	short	water	glaze
06.12.2004	8	4	female	< 24	>=170	inexperienced	yes	yes	yes	lattice	short	water	primer

In addition, each experimental design was randomized, i.e. the jobs are not carried out in a systematic order, but – if possible – in a random order. Thereby, possible time trends which may cause a bias of factorial effects can be avoided.

#### **14.4 Experimental factorial design of series 3**

In order to check, if the exposure model – by including further analyses – can be transferred to other active substances, an additional series of brushing jobs with wood preservatives containing the active substance Tolyfluanid was carried out. The same nine primary factors as used in the first two series were analysed for their factorial effects on the exposure. Therefore, 16 jobs were available, which were carried out by the same subjects from series 1 and 2.

Again, the experimental design of series 3 – which is presented in Table 14-6 – is a design with a randomized order of the jobs. It is also an orthogonal design – except for the factors Base and Type of wood preservative.

#### **14.5 Experimental factorial design of series 4 (additional study)**

In order to verify if the exposure does not depend on the active substance, eventually a series of brushing jobs with wood preservatives containing Permethrin and wood preservatives containing IPBC was carried out. The same 9 primary factors as in series 1-3 were analysed for their effects on the exposure. Therefore in series 4, 8 jobs for the wood preservatives containing Permethrin and 8 jobs for the wood preservatives containing IPBC were available. These jobs were carried out by 2 subjects of series 1-3 and 6 newly recruited subjects.

The experimental design realised in series 4 (see Table 12-7) is also a randomised design, which is orthogonal except for the factor Type.

**Table 14-6: Experimental design of series 3 (May 2005)**

Date	Subject	Job of subject	Sex	BMI	Size	Experience	Exhaustion	Wind	Speediness	Object type	Brush	Base	Type
10.05.2005	1	1	male	>=24	>=180	experienced	no	yes	yes	trellis	short	spirit	primer
10.05.2005	1	2	male	>=24	>=180	experienced	yes	yes	yes	lattice	long	spirit	primer
10.05.2005	2	1	male	>=24	<180	inexperienced	no	yes	no	trellis	long	spirit	primer
10.05.2005	2	2	male	>=24	<180	inexperienced	yes	yes	no	lattice	short	spirit	primer
09.05.2005	3	1	male	<24	<180	experienced	no	no	no	lattice	short	spirit	primer
09.05.2005	3	2	male	<24	<180	experienced	yes	no	no	trellis	long	spirit	primer
10.05.2005	4	1	male	<24	>=180	inexperienced	no	no	yes	lattice	long	spirit	primer
10.05.2005	4	2	male	<24	>=180	inexperienced	yes	no	yes	trellis	short	spirit	primer
09.05.2005	5	1	female	>=24	>=170	experienced	no	no	no	trellis	long	spirit	primer
09.05.2005	5	2	female	>=24	>=170	experienced	yes	no	no	lattice	short	spirit	primer
11.05.2005	6	1	female	>=24	<170	inexperienced	no	no	yes	trellis	short	spirit	primer
11.05.2005	6	2	female	>=24	<170	inexperienced	yes	no	yes	lattice	long	spirit	primer
09.05.2005	7	1	female	<24	<170	experienced	no	yes	yes	lattice	long	spirit	primer
09.05.2005	7	2	female	<24	<170	experienced	yes	yes	yes	trellis	short	spirit	primer
11.05.2005	8	1	female	<24	>=170	inexperienced	no	yes	no	lattice	short	spirit	primer
11.05.2005	8	2	female	<24	>=170	inexperienced	yes	yes	no	trellis	long	spirit	primer

**Table 14-7: Experimental design of series 4 (March 2006), spirit-based wood preservative = Permethrin, water-based wood preservative = IPBC**

Date	Subject	Job of subject	Sex	BMI	Size	Experience	Exhaustion	Wind	Speediness	Object type	Brush	Base	Type
22.03.2006	1	2	male	>=24	>=180	experienced	yes	yes	no	lattice	long	spirit	primer
23.03.2006	2	2	male	>=24	<180	inexperienced	yes	no	yes	lattice	long	spirit	primer
20.03.2006	3	2	male	<24	<180	experienced	yes	yes	yes	trellis	short	spirit	primer
21.03.2006	4	2	male	<24	>=180	inexperienced	yes	no	no	trellis	short	spirit	primer
23.03.2006	5	1	female	>=24	>=170	experienced	no	no	yes	trellis	long	spirit	primer
21.03.2006	6	1	female	>=24	<170	inexperienced	no	yes	no	trellis	long	spirit	primer
21.03.2006	7	1	female	<24	<170	experienced	no	no	no	lattice	short	spirit	primer
22.03.2006	8	1	female	<24	>=170	inexperienced	no	yes	yes	lattice	short	spirit	primer
22.03.2006	1	1	male	>=24	>=180	experienced	no	no	no	trellis	short	water	primer
23.03.2006	2	1	male	>=24	<180	inexperienced	no	yes	yes	trellis	short	water	primer
20.03.2006	3	1	male	<24	<180	experienced	no	no	yes	lattice	long	water	primer
21.03.2006	4	1	male	<24	>=180	inexperienced	no	yes	no	lattice	long	water	primer
23.03.2006	5	2	female	>=24	>=170	experienced	yes	yes	yes	lattice	short	water	primer
21.03.2006	6	2	female	>=24	<170	inexperienced	yes	no	no	lattice	short	water	primer
21.03.2006	7	2	female	<24	<170	experienced	yes	yes	no	trellis	long	water	primer
22.03.2006	8	2	female	<24	>=170	inexperienced	yes	no	yes	trellis	long	water	primer

## 15 Analysis of the additional study

The analysis of the additional study was carried out in several steps: at first the 8 jobs with Permethrin and the 8 jobs with IPBC of series 4 were analysed separately. This analysis consisted of an explorative analysis of the exposure data and an analysis of the influence of primary factors on the exposure amounts. The results of separate analyses were then surveyed for significant differences. Since no significant differences could be detected, the exposure data of series 4 could be combined and an active-substance-comprehensive analysis was carried out. In the last step, the statistical models for the exposure of the different body parts derived from this analysis were compared to the statistical models of the main study, i.e. the statistical models for series 1 to 3, in order to survey if the exposure data of all experiments can be combined regardless which active substance was used.

### 15.1 Analysis of the experiments for the active substance Permethrin of series 4

#### 15.1.1 Explorative analysis of exposure amounts

In this section, descriptive information on the measured exposure data is summarised. In Table 15-1, arithmetic means, medians, minima and maxima as well as the geometric mean (GM) and the geometric standard deviation (GSD) for the exposure data of each part of the body for all 8 jobs within which Permethrin was analysed are presented. All values refer to 1 m<sup>2</sup> fence surface and 1 % contents of active substance.

For the face only 7 measurement values and for all other parts of the body 8 measurement values were available.

**Table 15-1: Distribution of exposure (in µg, for 1 m<sup>2</sup> fence surface and 1 % content of active substance), series 4 – Permethrin**

Part of body	Mean	Median	Minimum	Maximum	GM	GSD
Face	9	6	<0.01	32.2	4.9	4.6
Arms	137	61	1.0	536.5	39.0	8.0
Corpus	18	19	0.8	44.6	8.4	5.1
Legs	122	58	1.9	553.2	25.9	9.3
Hands	1400	561	76.4	6638.2	583.3	4.2
Feet	78	73	2.0	172.7	36.6	5.3

It can be seen that the variation of the exposure data comprises at least 2 orders of magnitude and sometimes even 3 orders of magnitude. Accordingly, the geometric standard deviation exhibits high values between 4.2 and 9.3.

Relative to the total body exposure, the hands show the highest share with 83 % (based on the geometric mean). With a clear distance, the arms with 6 %, the feet with 5 % and the legs with 4 % and the corpus with 4 % are following. The relative exposure of corpus and face with 1 % are almost negligible.

#### 15.1.2 Statistical analysis of the influence of primary factors on the exposure amounts

A detailed analysis of the dependence of the exposure amounts of different parts of the body on the primary factors is presented in Appendix, section 1.

The special interest in modelling was to obtain preferably uncorrelated estimating functions as well as preferably small standard errors of the single components.

In order to avoid an overfitting of the models, factors with the smallest influences were gradually removed, if more than 3 factors proved to be statistically significant. No interactions were included in the statistical model due to the small number of measurement values available.

All analyses refer to the logarithmized amount of exposure in  $\mu\text{g}$  for 1  $\text{m}^2$  of fence surface and for a content of the active substance Permethrin of 1 %. The level of significance is 5 %.

The following results were obtained:

- Wind has a statistically significant influence on the exposure of the corpus and the legs, for both parts of the body the exposure increases significantly when wind is blowing during the brushing. The exposure is between 10 and 12 times higher when wind is blowing.
- The Object type only has a significant influence on the exposure of the legs, there the exposure is 12 times higher for a trellis fence.
- The Exhaustion of the subject has a statistically significant influence on the exposure of the face and the legs. In both cases, the exposure is 7 to 9 times higher when the subject is not exhausted. This does not coincide with the results expected. However, it has to be noted that the Exhaustion of the subject is confounded with the factor Sex of the subject as well as with other interactions. Therefore it cannot definitely be verified which of the two factors has a significant influence.
- No significant influence of the primary factors on the exposure of the arms, hands and feet could be detected.

In Table 15-2 the factor levels responsible for the maximum exposure for each part of the body are summarised.

**Table 15-2: Factor levels of the maximum exposure amount (in  $\mu\text{g}$ , for 1  $\text{m}^2$  fence surface and 1 % content of active substance), series 4 – Permethrin**

Body part	Object type	Wind
Face	-	-
Arms	-	-
Corpus	-	windy
Legs	trellis	windy
Hands	-	-
Feet	-	-

## 15.2 Analysis of the experiments for the active substance IPBC of series 4

### 15.2.1 Explorative analysis of exposure amounts

In this section descriptive information on the measured exposure data is summarised. In Table 13-3, arithmetic means, medians, minima and maxima as well as the geometric mean (GM) and the geometric standard deviation (GSD) for the exposure data of each part of the body for all 8 jobs within which IPBC was analysed are presented. All values refer to 1  $\text{m}^2$  fence surface and 1 % contents of active substance.

For each part of the body 8 measurement values were available.

**Table 15-3: Distribution of exposure (in  $\mu\text{g}$ , for 1  $\text{m}^2$  fence surface and 1 % content of active substance), series 4 – IPBC**

Part of body	Mean	Median	Minimum	Maximum	GM	GSD
Face	29	5	1.4	116.8	8.1	5.5
Arms	136	28	4.3	670.0	30.6	7.4
Corpus	39	7	3.4	182.1	13.2	4.5
Legs	88	46	0.6	340.3	18.1	12.3
Hands	895	89	27.7	6323.0	137.0	6.0
Feet	104	83	3.8	282.7	39.7	5.7

It can be seen that the variation of the exposure data is similar to the variation in the other series. Accordingly, the geometric standard deviation exhibits high values between 4.5 and 12.3.

Relative to the total body exposure, the hands show the highest share with 56 % (based on the geometric mean). With a clear distance, the feet with 16 %, the arms with 13 %, and the legs with 7 % and the corpus with 5 % are following. The relative exposure of the face with 3 % is almost negligible.

Because of the small number of measurement values, it is not possible to make a conclusion about the distribution. However, no noticeable discrepancies can be seen.

According to the protocols and the videos of the jobs, several measurement values can be considered as outliers. Subject 8, for example, touched the fences during the experiment. However, these kinds of incidents may happen in irregular temporal intervals and an elimination of these outliers does not appear to be demanded. Therefore, an elimination of outliers has entirely been waived.

### 15.2.2 Statistical analysis of the influence of primary factors on the exposure amounts

A detailed analysis of the dependence of the exposure amounts of different parts of the body on the primary factors is presented in Appendix, section 2.

The special interest in modelling was to obtain preferably uncorrelated estimating functions as well as preferably small standard errors of the single components.

In order to avoid an overfitting of the models, factors with the smallest influences were gradually removed, if more than 3 factors proved to be statistically significant. No interactions were included in the statistical model due to the small number of measurements values available.

All analyses refer to the logarithmized amount of exposure in  $\mu\text{g}$  for 1  $\text{m}^2$  of fence surface and for a content of the active substance IPBC of 1 %. The level of significance is 5 %.

The following results were obtained:

- Speediness has a statistically significant influence on the exposure of the face, the arms and the corpus, for all three parts of the body the exposure is 6 to 15 times higher when the subject is supposed to speed up while brushing.
- The Exhaustion of the subject has a statistically significant influence on the exposure of the face and the corpus. In both cases, the exposure is 5 times higher when the subject is exhausted. However, it has to be noted that the Exhaustion of the subject is confounded with the Sex of the subject as well as with other interactions. Therefore it cannot definitely be verified which of the two factors has a significant influence. On a significance level of 1 %, this effect is not statistically significant anymore.

- No significant influence of the primary factors on the exposure of the legs, hands and feet could be detected.

In Table 13-4 the factor levels responsible for the maximum exposure for each part of the body are summarised.

**Table 15-4: Factor levels of the maximum exposure amount (in  $\mu\text{g}$ , for 1  $\text{m}^2$  fence surface and 1 % content of active substance), series 4 – IPBC**

Body part	Speediness
Face	speedily
Arms	speedily
Corpus	speedily
Legs	-
Hands	-
Feet	-

### 15.3 Comparison of models for Permethrin and IPBC of series 4

For every part of the body, the statistically significant effects for both active substances as obtained in the independent analyses before (see sections 15.1.2 and 15.2.2) are analysed for significant differences. As in the main study, the Welch test has been carried out for comparing the effects.

If a factor proved to be significant in a model of only one the two active substances, the model for the other active substance was extended by this factor.

All values refer to the exposure amount in  $\mu\text{g}$  for 1  $\text{m}^2$  of fence surface and 1 % content of active substances, additionally all data have been logarithmized.

A detailed analysis of the models for every part of the body is presented in Appendix, section 3.

No fundamental differences between the two models of the different active substances could be observed. Merely for the body parts face, corpus and legs a significant difference for the factor Exhaustion could be observed. Since this factor is confounded with the factor Sex and also since at the significance level of 1 % this factor is not significant anymore, a further analysis can be waived at first.

Since Permethrin is contained in a spirit-based wood preservative, while IPBC is contained in a water-based wood preservative and since in series 1 to 3 the Base of the wood preservative proved to be significant for several parts of the body, for these parts a correction of the constant with respect to the different bases has been carried out. Thereby in no case the difference between the constants became significant.



#### 15.4 Active substance comprehensive analysis of the experiments with Permethrin and IPBC in series 4

A detailed analysis of the dependence of the exposure amounts of different parts of the body on the primary factors is presented in Appendix, section 4.

The special interest in modelling was to obtain preferably uncorrelated estimating functions as well as preferably small standard errors of the single components.

Additionally, two-factor interactions were included in the analysis. If an interaction did not appear to be plausible from a professional point of view or if both of the two involved main effects proved individually to be non-significant, the interaction has not been analysed any further.

All analyses refer to the logarithmized amount of exposure in  $\mu\text{g}$  for  $1\text{ m}^2$  of fence surface and for a content of the active substance of 1 %. The level of significance is 5 %.

The following results were obtained:

- Speediness has a statistically significant influence on the exposure of the face, the arms and the feet, for all three parts of the body the exposure is 5 to 8 times higher when the job is carried out speedily.
- The factor Object type only has a significant influence on the exposure of the arms, the exposure is 9 times higher for a trellis fence.
- Additionally the factor Wind has a statistically significant influence on the exposure of the arms, the exposure is between 4 and 5 times higher when wind is blowing during the brushing.
- For the exposure of the face, the arms and the legs also the factor Sex proved to have a significant influence on the exposure. According to this, a female subject receives a 3 to 13 times higher exposure than a male subject. This effect of the factor Sex on the exposure seems to be quite unexplainable, it can therefore be assumed that the actual cause might be found in the interactions which are – according to the experimental design – confounded with the factor Sex: Object type\*Brush, Exhaustion\*Base or Speediness\*Size.

The first interaction seems to be reasonable: a longer brush appears to be more convenient for brushing a lattice fence than for brushing a trellis fence.

Also there is the possibility of a combination of different effects, whereby also a random subject-specific effect could have played a role. Since an exact specification is not possible, the mentioned effect will stay unconsidered in the following, i.e. the respective variability of the exposure will only have an impact via the residual standard deviation.

- For the exposure of the face, the interaction Speediness\*Base which is confounded with the interaction Object type\*Experience proved to have a significant influence. Since the first interaction does not appear to be plausible and since neither Object type nor Experience itself are statistically significant, these interactions are not included in the model.
- The interaction Wind\*Base proved to have a significant influence on the exposure of the legs. According to this effect, the legs' exposure for the spirit-based wood preservative (active substance Permethrin) would be larger when wind is blowing instead of no wind at all, whereas for the water-based wood preservative (active substance IPBC) the legs' exposure decreases with an increasing wind. This effect disagrees with all previous results and is implausible. Therefore this interaction will not be included in the model.

- It has to be noted that caused by the multitude of statistical tests, necessarily several meaningless but statistically significant results will occur. At a significance level of 5 %, 6 parts of the body and 8 factors, yield in 48 statistical tests of which 2–3 (=5 %) may provide significant but meaningless results. At the more meaningful significance level of 1 %, only 0 to 1 tests should provide meaningless but statistically significant results. However at the lower significance level only very strong factorial effects can be detected.
- Comparing the significant factors in the models for the combined analysis with the ones of the single analyses for each active substance, it can be seen that no additional effects occur.
- No statistically significant influences of the primary factors on the exposure of the corpus, hands and feet could be determined.

In Table 15-5 the factor levels responsible for the maximum exposure for each part of the body are summarised.

**Table 15-5: Factor levels of the maximum exposure amount (in µg, for 1 m<sup>2</sup> fence surface and 1 % content of active substance), series 4 (Permethrin and IPBC)**

Series 4	Object type	Wind	Speediness
Face	-	-	speedily
Arms	trellis	windy	speedily
Corpus	-	-	-
Legs	-	-	-
Hands	-	-	-
Feet	-	-	speedily

## 15.5 Comparison of the models of series 4 with the models of series 1-3

### 15.5.1 Proceeding

In order to compare the models of series 4 with the models of series 1-3, for every part of the body, the statistically significant effects for both active substances – as obtained in the independent analyses before – were analysed for significant differences. For the comparison of the effects, the Welch test was carried out. If a factor proves to be significant in only one of the models, the other model will be extended by this factor.

For series 4, the models without the factor Sex were used, since this factor can be assumed as a random subject-specific effect. Since in several models of series 1-3 the factor Job of the subject – which describes the motivation of the subject – proved to be significant and since in series 4 this factor was in not included in the analysis in a reasonable way, the constants of the model of series 1-3 have to be corrected in order to allow for a comparable result. Additionally, a correction of the constants of the models of series 1-3 with respect to the types of the wood preservatives was carried out, since there the Type proved to be significant for several parts of the body, while in series 4 only a primer but no glaze was used.

All results refer to the logarithmized exposure amounts in µg for 1 m<sup>2</sup> of fence surface and 1 % content of active substances. A detailed analysis of the models for every part of the body is presented in Appendix, section 5.

### 15.5.2 Results

No fundamental differences between the models of series 1-3 and of series 4 could be observed. Only in case of the exposure of the arms, the factor Speediness and in case of the hands, the factor Size exhibited significant differences.

When assessing these results, it also needs to be considered that for both cases only one of the six parts of the body exhibit a significant difference. The assumed formal significance level for the analysis is 5 %. In practice every test has been carried out 6 times, hence the probability for a false positive decision (i.e. a decision that a significant difference exists, although, this is not true) for at least one of the analysed parts of the body is  $1-0.95^6=0.26$  and thus equals 26 %. Therefore, there should not be attached too much importance to the test statistics of the Speediness effect for the exposure of the arms and of the Size effect for the exposure of the hands.

For the exposure models of the arms and feet an additional significant difference in the constants could be detected. However, these differences appeared to be not significant anymore if no correction with respect to the factor Job of the subject has been made.

This correction implies the assumption that the exposure amounts increase during the course of the study, while in a new study the exposure amounts are smaller again in the beginning. Since in series 4 only 16 jobs were carried out, whereas in series 1 and 2 there were 64 jobs in total, the mean exposure in series 4 should be significantly below the mean exposure in series 1 and 2. If this is not the case, it does not mean that the assumed statistical model with the specified influence factors is not reasonable, but it might imply that the motivation curve underlying the factor Job of the subject cannot simply be described as a linear relationship. For a better understanding of this relationship, it appears reasonable to analyse the motivation curve more closely in future exposure studies e.g. by interviews of the subjects.

Altogether it can be said that the new exposure data are consistent with the models and that the results of the main study can largely be verified. Deviations caused by the different active substances cannot be specified. Therefore the model should be applicable to other active substances.

In Table 15-6 and Tabelle 13-7 the factor levels responsible for the maximum exposure for every part of the body are summarised for series 4 and series 1-3, respectively.

It can be seen that no additional factors exhibited a significant influence on the exposure in series 4 and also that the factor levels of the maximum exposure do not differ between series 4 and series 1-3.

**Table 15-6: Factor levels of the maximum exposure amount (in  $\mu\text{g}$ , for 1 m<sup>2</sup> fence surface and 1 % content of active substance), series 4 (Permethrin and IPBC)**

Body parts	Object type	Wind	Speediness
Face	-	-	speedily
Arms	trellis	windy	speedily
Corpus	-	-	-
Legs	-	-	-
Hands	-	-	-
Feet	-	-	speedily

**Table 15-7: Factor levels of the maximum exposure amount (in  $\mu\text{g}$ , for 1 m<sup>2</sup> fence surface and 1 % content of active substance), series 1-3 (Propiconazole and Tolyfluanid)**

Body parts	Object type	Wind	Speediness	Base	Experience	Size
Face	trellis	windy	speedily	water	-	-
Arms	trellis	windy	speedily	water	inexperienced	-
Corpus	trellis	windy	speedily	water	-	-
Legs	trellis	windy	speedily	water	-	-
Hands	trellis	-	speedily	-	inexperienced	small
Feet	trellis	windy	speedily	water	-	-

## 16 Combined analysis of main study and additional study

After comparing the exposure models of the additional study (series 4) with the exposure models of the main study (i.e. with the models for the combined analysis of series 1 to 3) and verifying that no significant differences regarding the factorial effects can be observed, the exposure data of the main and the additional study can be combined for a time-comprehensive and active substance-comprehensive analysis.

Therefore again at first an explorative analysis of the exposure data was carried out and afterwards the influence of primary factors on the exposure amounts was analysed. Noticeable interactions have been surveyed for plausibility and additional analyses regarding active substance and the factor Job of the subject were carried out.

Analogous to the main study, a statistical model for the total dermal exposure is obtained which equals the sum of the models of each analysed single part of the body based on all four series.

### 16.1 Explorative analysis of exposure amounts

The following Table 16-1 summarises the descriptive parameters arithmetic mean, median, minimum and maximum as well as the geometric mean (GM) and the geometric standard deviation (GSD) of each part of the body for the entirety of the exposure data, i.e. for all 96 jobs of series 1 to 4. For the face 95 measurement values and for all other parts of the body 96 measurement values were available. All values refer to 1 m<sup>2</sup> fence surface and 1 % contents of active substance.

**Table 16-1: Distribution of exposure (in µg, for 1 m<sup>2</sup> fence surface and 1 % content of active substance), series 1 to 4**

Part of body	Mean	Median	Minimum	Maximum	GM	GSD
Face	9	4	0.0	116.8	4.1	3.3
Arms	57	20	1.0	670.0	22.2	4.1
Corpus	28	10	0.5	318.4	10.6	4.2
Legs	47	17	0.6	553.2	16.1	4.7
Hands	772	187	12.2	6638.2	211.7	5.2
Feet	50	16	0.8	498.5	19.8	4.1

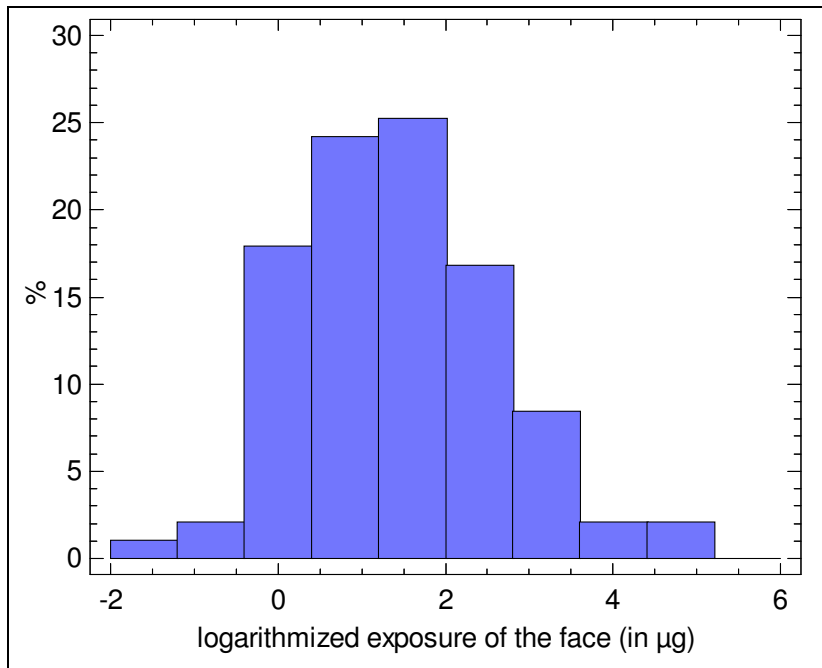
It can be seen that the variation of the exposure data again comprises 2-3 orders of magnitude. The geometric standard deviation lies between 3.3 and 5.2.

Relative to the total body exposure, the hands show the highest share with 74 % (based on the GM). With a clear distance, the arms with 8 %, the feet with 7 % and the legs with 6 % and the corpus with 4 % are following. The relative exposure of corpus and face with 1 % are almost negligible. At the same time, the high exposure amounts of the hands exhibit the largest variability as well. One possible explanation could be that the size of the drops hitting the hands may be clearly larger than the drops hitting the other parts of the body.

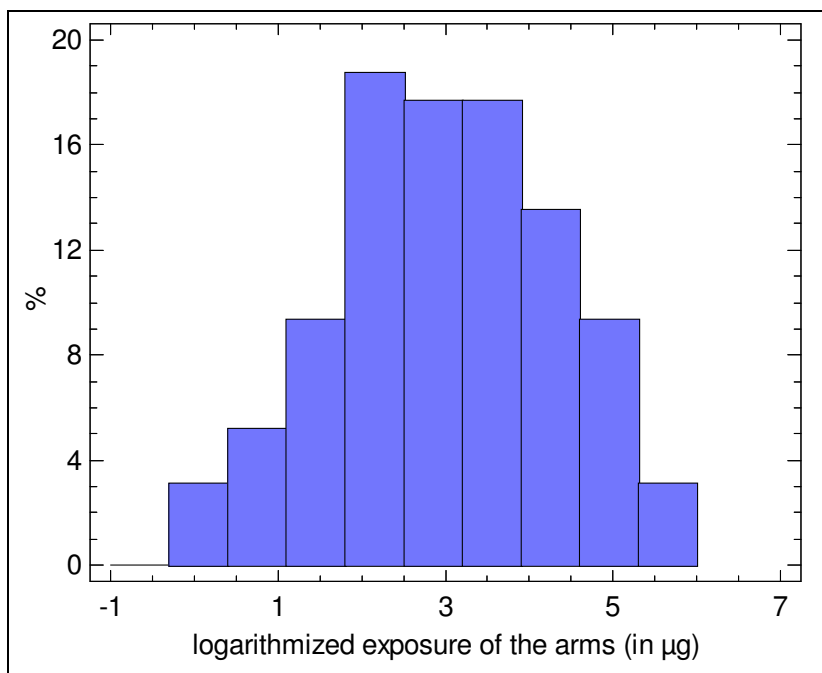
The large differences between the exposure amounts for different jobs raise the question if there are potential outliers. Therefore the distribution of the measurement values are presented as histograms for the relative frequencies of the logarithmized values referring to 1 m<sup>2</sup> fence surface and 1 % contents of active substance.

Additionally,  $\chi^2$ -tests were carried out with which it can be checked if the logarithmized exposure data follow a normal distribution. Details on the  $\chi^2$ -tests are summarised in Appendix, section 6.1.

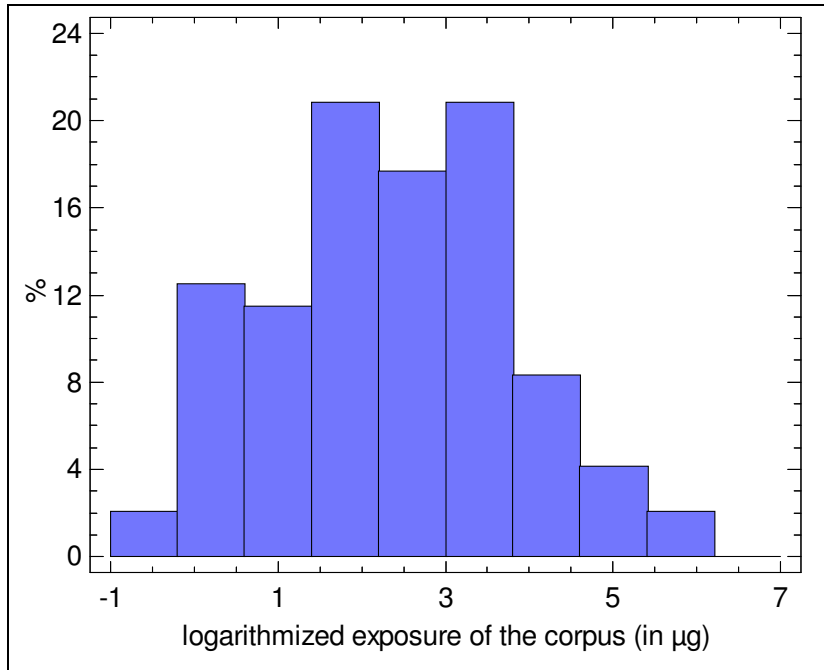
**Figure 16-1: Histogram of logarithmized exposure (in  $\mu\text{g}$ , for 1 m<sup>2</sup> fence surface and 1 % content of active substance), series 1 to 4**



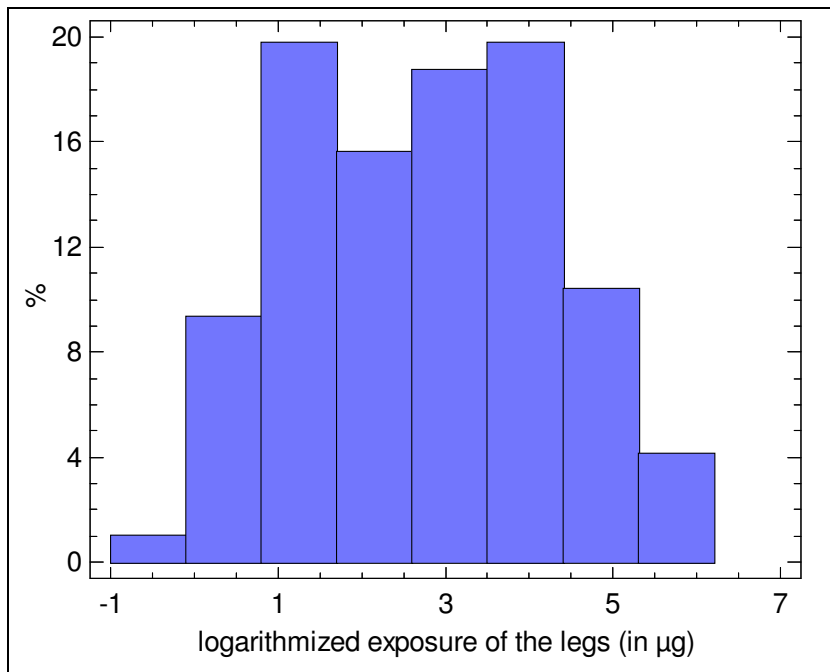
**Figure 16-2: Histogram of logarithmized exposure (in  $\mu\text{g}$ , for 1 m<sup>2</sup> fence surface and 1 % content of active substance), series 1 to 4**



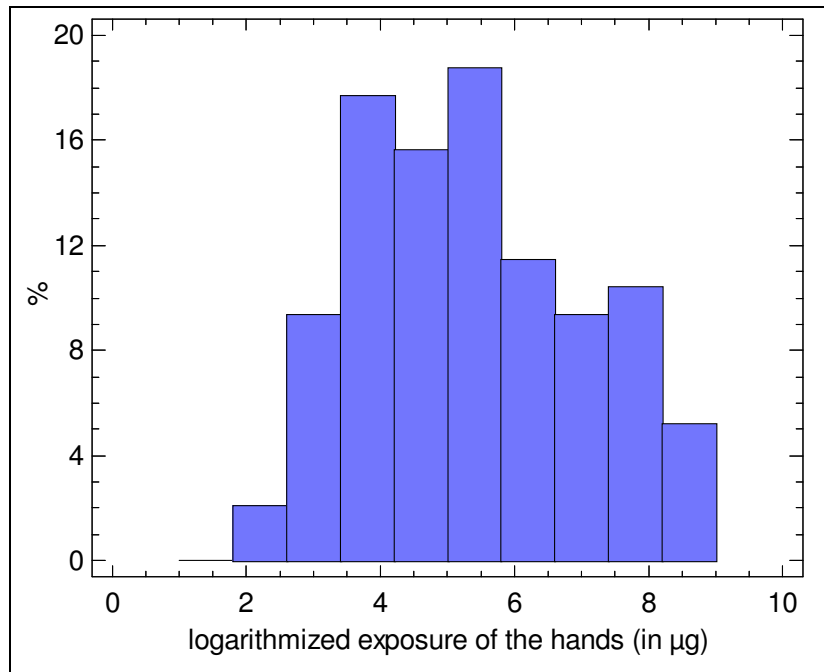
**Figure 16-3: Histogram of logarithmized exposure (in  $\mu\text{g}$ , for 1  $\text{m}^2$  fence surface and 1 % content of active substance), series 1 to 4**



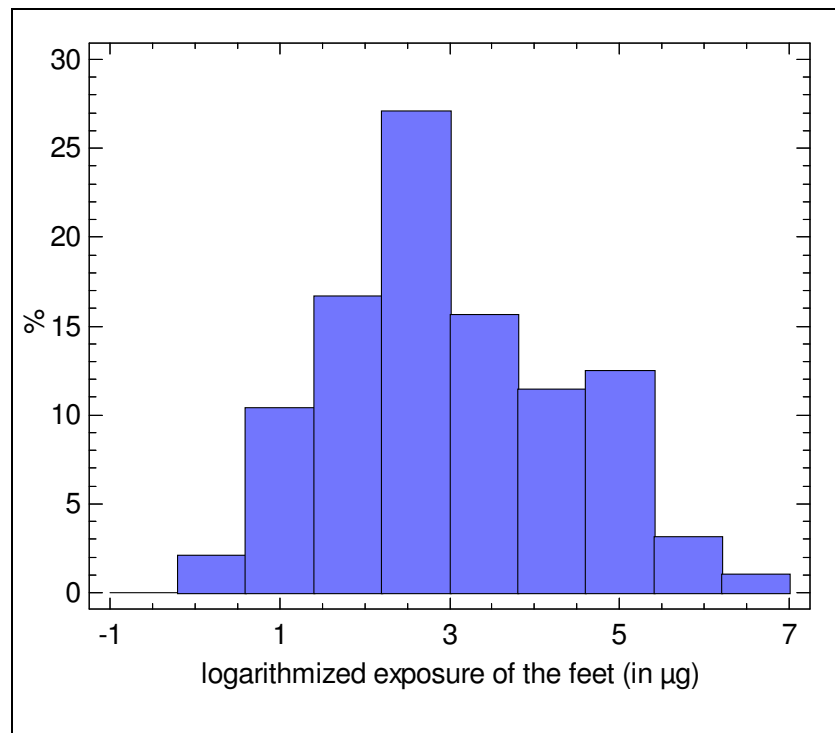
**Figure 16-4: Histogram of logarithmized exposure (in  $\mu\text{g}$ , for 1  $\text{m}^2$  fence surface and 1 % content of active substance), series 1 to 4**



**Figure 16-5: Histogram of logarithmized exposure (in  $\mu\text{g}$ , for 1 m<sup>2</sup> fence surface and 1 % content of active substance), series 1 to 4**



**Figure 16-6: Histogram of logarithmized exposure (in  $\mu\text{g}$ , for 1 m<sup>2</sup> fence surface and 1 % content of active substance), series 1 to 4**





The distributions of the exposure data of the single body parts show no potential outliers. In fact, the data are approximately consistent with the assumed log-normal distribution.

Based on the  $\chi^2$  tests, the hypothesis of a normal distribution cannot be rejected. To some extent, bimodal distributions, i.e. distributions with two peaks, can be observed. These kinds of distributions are quite typical for factorial experiments with distinctive factorial effects.

## **16.2 Analysis of the influence of primary and secondary factors on the exposure amounts**

### **Proceeding**

A detailed analysis of the dependence of the exposure amounts of different parts of the body on the primary factors is presented in Appendix, section 6.2.

The special interest in modelling was to obtain preferably uncorrelated estimations as well as preferably small standard errors of the single components.

In order to take subject specific and therefore random effects (Sex, Size, BMI and Experience) into account, corrected t values were applied for determining significant factors in the combined analysis of all four series. Details on the proceeding for calculating these corrected t values are presented in Appendix, section 6.2.2.

Additionally, two-factor interactions were included in the analysis. Therefore possible interactions have been tested on significance and plausibility. If an interaction did not appear to be plausible from a professional point of view or if none of the two involved main effects proved to be significant, the interaction has not been analysed any further.

For series 1 and 2, the factor Job of the subject has been included in the analyses, since for these two series with 8 jobs per subject a significant increase of the exposure amount for several parts of the body could be observed. This effect could be attributed to the motivation decreasing with each job to be carried out. However, in series 3 and 4 only 2 jobs were carried out by one subject, and since additionally in series 4 some of the subjects were replaced by new subjects, for these two series the factor Job of the subject was not included in the analyses.

In order to survey a series effect – representing a motivation effect, an active substance effect or a formulation effect – the factor Series was included in the model for the combined analysis.

It has to be noted that regarding the factors Base and Type of the wood preservative the combination of the experimental designs of all 4 series is no orthogonal design anymore, since in series 3 only a spirit-based primer was used and in series 4 both products were primers as well. Regarding the other factors, the experimental design remains orthogonal.

In series 3, the factor Speediness is confounded with the individual subjects. One subject had either to do both jobs neatly or both jobs speedily. To correct this confounding, the factor Speediness has been corrected for the combined analyses: in series 3 it is completely set to 0, while for the remaining series the definition of Speediness has been maintained -1 = neatly and +1 = speedily.

The factor Subject cannot be analysed separately since the subjects 2, 4, 5, 6, 7 and 8 in series 1-3 were different than in series 4; in series 4 on one hand the inexperienced subjects were replaced by new inexperienced subjects and on the other hand two experienced subjects could not participate anymore due to personal matters.

All analyses refer to the logarithmized amount of exposure in  $\mu\text{g}$  for  $1 \text{ m}^2$  of fence surface and 1 % content of the active substances. As the level of significance 5 % are assumed.

### 16.2.1 Results

- For the exposure of the face, the factors Object type, Wind, Speediness and Base of the wood preservative prove to be statistically significant. This overall result coincides with the result from the main study. For the factor Speediness – compared to the main study – an intensification of the effect can be observed; for the remaining factors the intensity and the tendency verify the results from the main study. When brushing a trellis fence, the exposure is about 2.8 times higher than for a lattice fence. At the maximum specified wind strength, the exposure of the faces is 2.3 times higher than for no wind at all. If not working neatly but speedily, the exposure is twice as much. For the Base of the wood preservative the following holds: when a water-based wood preservative is used, the exposure is 1.8 times higher than for a spirit-based wood preservative.

Additionally the interaction Object type\*Brush proves to be significant. This interaction may be explained as follows: a lattice fence can be brushed considerably easier with a long brush than with a short brush due to the large surface. While for a trellis fence a long brush seems to be unsuitable, because of the complicated structure.

- For the exposure of the arms, the factors Object type, Wind, Speediness, Base of the wood preservative and Job of the subject prove to be significant. Besides the factor Experience which proved to be significant in the main study, all remaining effects coincide with the results of the main study. The fact that the subject specific factor Experience has no significant influence on the exposure of the arms anymore results from the advanced statistical model for the calculation of the t values. In the main study, a simple linear model has been assumed while in the combined analysis an extended model has been considered with which particularly subject specific and therefore random effects can be taken into account.

When brushing a trellis fence, the exposure is about 4 times higher than for a lattice fence. The exposure of the arms is about 3 times higher at the maximum wind strength compared to no wind at all. If working speedily the exposure is twice as much as for a neatly done job. Also if a water-based wood preservative is used, the exposure is 2 times higher than for a spirit-based wood preservative.

In series 1 and 2, the exposure of the arms was increasing by 10 % with each job. Also the logarithmized consumption of wood preservative per dipping (in g) proves to have a significant influence: if this consumption increases by 1 %, the exposure of the arms increases by 1.27 %.

Additionally, the interaction Object type\*Brush proves to be significant. Because of the larger surfaces of the lattice fence, brushing might be considerably easier with a long brush than with a short brush, whereas for a trellis fence a long brush seems to be unsuitable because of the complicated structure.

- As already observed in the main study, the factors Object type, Wind, Speediness and Base of the wood preservative influence the exposure of the corpus significantly. The intensities of these effects correspond almost completely to the intensities specified in the main study. The exposure of the corpus is about 3 times higher at the maximum wind strength compared to no wind at all. When brushing a trellis fence, the exposure is also 3 times higher than when brushing a lattice fence. The exposure of the corpus is 2.5 times higher for a water-based wood preservative when compared to a spirit-based wood preservative. And if working speedily it is twice as much as for a neatly done job. Also the

logarithmized consumption of wood preservative per dipping (in g) proves to have a significant influence: if this consumption increases by 1 %, the exposure of the corpus increases by 1.03 %.

- The factor Job of the subject did not prove to have a significant influence on the exposure of the legs, also no significant differences between the mean exposure levels of the series could be observed.
- The exposure amount of the legs is significantly influenced by the factors Wind, Object type, Base of wood preservative, Speediness and Job of the subject. To a large extent, this coincides with the significant factors obtained in the main study. The only difference is that the factor Type of wood preservative does not prove to be significant anymore. For the remaining factors, intensities and tendencies from the main study can be verified. The exposure of the legs is 4 times higher at the maximum wind speed compared to a situation with no wind at all. When brushing a trellis fence, the exposure amount is also 4 times higher than when brushing a lattice fence. For a water-based wood preservative the exposure is twice as much as for a spirit-based wood preservative, which also holds for a job that is carried out speedily compared to a neatly done job.

For series 1 and 2, the factor Job of the subject proved to be statistically significant: the exposure of the legs increases by 16 % with each job of one subject.

Furthermore, the interaction Base\*Type of wood preservative has a significant influence on the exposure amount of the legs. This influence has already been observed in the main study. It shows that – as in the main study – the exposure is the highest for a water-based glaze and the smallest for a spirit-based glaze. However, it has to be noted that the four formulations used in the study do not only differ in base and type, so that the determined effect might be caused by different formulation parameters (e.g. viscosity, solid body content). Significant differences between the levels of the series could not be observed.

- The exposure amount of the hands is significantly influenced by the Object type, Speediness and Base of wood preservative. In the main study, the Base of wood preservative did not prove to be significant; in addition to the mentioned significant factors, also Experience and Size showed a significant influence. The fact that these subject-specific factors have no significant influence on the exposure of the hands anymore, results from the advanced statistical model for the calculation of the t values. In the main study, a simple linear model has been assumed while in the combined analysis an extended model has been considered with which particularly subject-specific and therefore random effects can be taken into account.

Compared to the main study, the influence of the factor Object type on the exposure amount slightly decreases while for the two other factors the same results regarding intensity and tendency are obtained. The exposure amount is 5.5 times higher than when brushing a lattice fence. If a job is carried out speedily, the exposure of the hands will be 2 times higher than for a neatly done job. For a spirit-based wood preservative, the exposure of the hands – in contrast to several other parts of the body – is twice as much as for a water-based wood preservative.

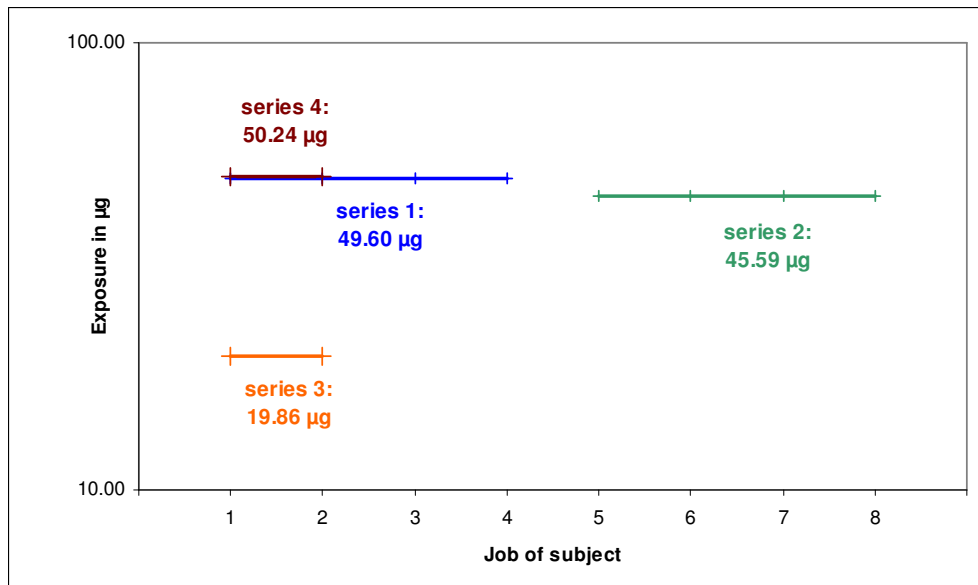
Also the logarithmized consumption of wood preservative per dipping (in g) proves to have a significant influence: if this consumption increases by 1 %, the exposure of the corpus increases by 1.47 %.

The Job of the subject does not prove to be statistically significant; however, a significant difference between the mean exposure levels of the series or the active substances, respectively, could be observed: the mean exposure in series 3, i.e. in the experiments with the wood preservative containing Tolyfluanid, is significantly smaller than the mean expo-

sure levels in series 1, 2 and 4. Besides the active substances and formulations, this might be caused by temporal factors as motivation and an increase of experience.

The following figure shows the mean exposure levels in each of the 4 series in dependence on the factor Job of the subject. Since this factor has no significant influence on the mean exposure of the hands, the exposure remains constant; however, the level difference of series 3 can clearly be seen.

**Figure 16-7: Mean exposure levels of the hands (in  $\mu\text{g}$ , for 1 m<sup>2</sup> fence surface and 1 % content of active substance) in all 4 series depending on the factor Job of the subject (logarithmic scale on left axis)**



- The following factors have a significant influence on the exposure amount of the feet: Object type, Wind, Base and Type of wood preservative, Speediness, Exhaustion and Job of subject. In the main study, the factors Type of wood preservative and Exhaustion did not prove to be significant; while the remaining factors almost agree in intensity and tendency with the results from the main study.

For a trellis fence, the exposure of the feet is 2.8 times higher than for a lattice fence, at the specified maximum wind speed, it is 2.7 times higher than at no wind at all.

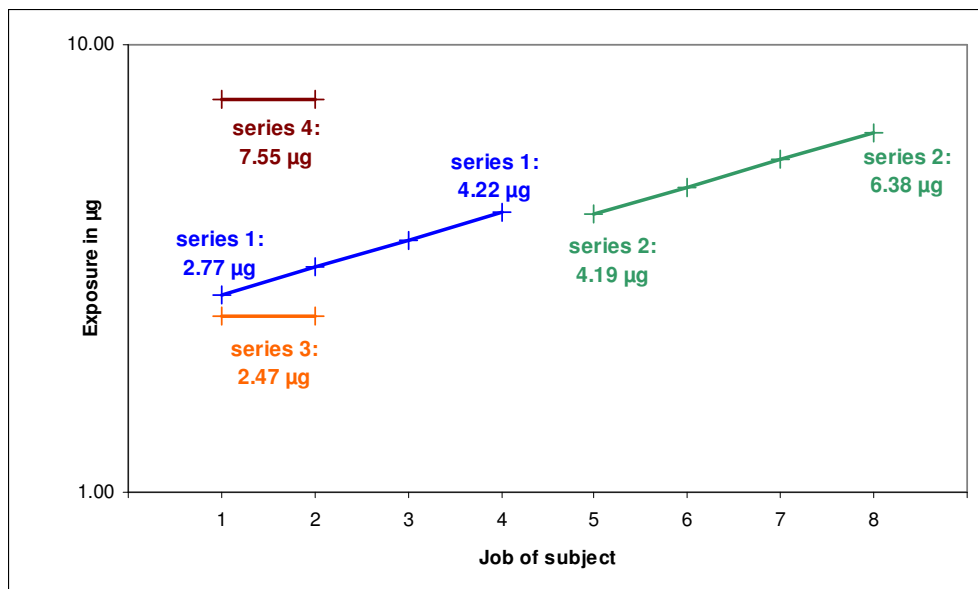
The exposure is twice as much for a water-based wood preservative compared to a spirit-based wood preservative. Also for a job carried out speedily, the exposure is 2 times higher than for a neatly done job. If a glaze is used instead of a primer, the exposure amount of the feet is 1.5 times higher.

Also the logarithmized consumption of wood preservative per dipping (in g) proves to have a significant influence: if this consumption increases by 1 %, the exposure of the corpus increases by 1.55 %.

In series 1 and 2, the exposure increased by 15 % with every job of one subject. Additionally, a significant difference between the mean exposure levels of the series, i.e. between the active substances: the mean exposure in series 3, i.e. in the experiments with the wood preservative containing Tolyfluonid, is significantly smaller than the mean exposure levels in series 1, 2 and 4. Besides the active substances and formulations, this might be caused by temporal factors as motivation and an increase of experience.

The following figure shows the mean exposure levels for the feet in each of the 4 series in dependence on the factor Job of the subject. Since the factor Job of the subject has not been considered in the analyses of series 3 and 4, the exposure remains constant for these two series. The mean exposure amount for the first and the last job of one series is specified as well.

**Figure 16-8: Mean exposure levels of the feet (in  $\mu\text{g}$ , for 1 m<sup>2</sup> fence surface and 1 % content of active substance) in all 4 series depending on the factor Job of the subject (logarithmic scale on left axis)**



### 16.2.2 Analysis of interactions

A series of interactions proved to have a significant influence on the exposure of several parts of the body, however, because of the insufficient plausibility, these interactions have not been maintained in the statistical models. Since more than 200 statistical tests have been carried out, it can be assumed – according to probability theory – that about 10 of these tests (5 %) show a statistically significant result although no effect is existent. More details can be found in Appendix, section 6.3.

### 16.2.3 Analysis of consumption of wood preservative per dipping

Since for some parts of the body a significant influence of the logarithmized consumption of wood preservative per dipping (in g) on the exposure could be detected, an analysis has been carried out in order to find out which of the primary factors have a significant influence on this consumption.

For series 1 and 2, the factor Job of the subject as well as the interaction between Base and Type of wood preservative proved to influence the logarithmized consumption of wood preservative per dipping (in g) significantly. Therefore, the consumption of wood preservative per dipping (in g) increases with every job of a subject by 2.6 %. The strong effect between Base and Type of wood preservative might be caused by the specific formulations which do not only differ regarding type and base, but also regarding other physical and chemical properties. A specification of the actual cause of the interaction is not possible (for this purpose specifically designed formulations would be necessary).

Therefore, the factors Type and Base of wood preservative were substituted by a new factor “Formulation”. This factor is a stochastic factor which assigns a factor level to each of the 4

formulations of series 1 and 2, to the formulation of series 3 and to the 2 formulations of series 4. The following table shows the mean consumption of wood preservative per dipping (in g) for each of the 7 formulations used in the study as well as the individual influence of these 7 formulations on the mean consumption of wood preservative per dipping (in g). Obviously, a noticeable influence of the formulation on the consumption amount can be observed which also affects the exposure amounts. The highest consumption amounts arise for the formulation with the active substance Permethrin (formulation 6), while the lowest consumption amount arises for a spirit-based glaze with the active substance Propiconazole (formulation 2). Formulation 6 yields a consumption which on average is about 79 % higher than the consumption yielding from formulation 2.

In further analyses the formulation factor will either be set to the influence which can be assigned to one of the used formulations in the study (see last column in Table 16-2) or – if the formulation is unknown – it will be considered as a normally distributed random variable with mean zero and standard deviation 0.19 (empirical standard deviation of seven formulations used in the study).

**Table 16-2: Mean consumption of wood preservative per dipping (in g) for seven formulations of the study and their effect on the Consumption of wood preservative per dipping (in g)**

Formulation	Base	Type	Active substance	Consumption of wood preservative per dipping (g)	Influence of the formulation on the Consumption of wood preservative per dipping (log scale)
1	water	glaze	Propiconazole	3.09	0.11
2	spirit	glaze	Propiconazole	2.23	-0.22
3	water	primer	Propiconazole	2.65	-0.05
4	spirit	primer	Propiconazole	3.23	0.15
5	spirit	primer	Tolyfluanid	3.20	0.14
6	spirit	primer	Permethrin	3.99	0.36
7	water	primer	IPBC	2.60	-0.07

#### 16.2.4 Model

On the analogy of the analysis of the main study, the statistical model for the total dermal exposure (in  $\mu\text{g}$ , for 1  $\text{m}^2$  fence surface and 1 % content of active substance) is derived from the exposure models of the single parts of the body. Non-significant factors are italicized. For more details on the models, the reader is referred to the Appendix, section 6.2.

In a second step, the model for the logarithmized consumption of wood preservative per dipping (in g) is inserted in the model for the total dermal exposure.

**Total exposure in µg/m<sup>2</sup> for 1 % content of active substance =**

4.26 * exp{ -0.51 * Object type + 0.41 * Wind + 0.34 * Speediness + 0.30 * Base - 0.26 * Object type * Brush - 0.13 * Brush} * logN(0;0.87 <sup>2</sup> )	Face <sup>2</sup>
+ 3.82 * exp{ 0.56 * Wind - 0.53 * Object type + 0.47 * Base + 0.32 * Speediness + 1.03 * ln(Consumption of per dipping [in g]) } * logN(0;0.99 <sup>2</sup> )	Corpus
+ 5.92 * exp{ -0.68 * Object type + 0.53 * Wind + 0.34 * Speediness + 0.32 * Base - 0.19 * Object type * Brush + 0.34 * Job of subject + 1.27 * ln(Consumption of per dipping [in g]) + 0.08 * Brush} * logN(0;0.81 <sup>2</sup> )	Arms
+ 49.40 * exp{ -0.85 * Object type + 0.35 * Speediness - 0.32 * Base + Series effect + 1.47 * ln(Consumption of per dipping [in g]) } * logN(0 ;1.21 <sup>2</sup> )	Hands
+ 17.11 * exp{ 0.73 * Wind - 0.69 * Object type + 0.37 * Base + 0.30 * Speediness + 0.31 * Basis*Type + 0.53 * Job of subject + 0.17 * Type } * logN(0;1.07 <sup>2</sup> )	Legs
+ 4.53 * exp{ -0.51 * Object type + 0.50 * Wind + 0.33 * Base + 0.20 * Type + 0.35 * Speediness + 0.14 * Exhaustion + 0.49 * Job of subject + Series effect + 1.55 * ln(Consumption of per dipping [in g]) } * logN(0 ;0.77 <sup>2</sup> )	Feet

= 4.26 * exp{ -0.51 * Object type + 0.41 * Wind + 0.34 * Speediness + 0.30 * Base - 0.26 * Object type * Brush - 0.13 * Brush} * logN(0;0.87 <sup>2</sup> )	Face <sup>2</sup>
+ 3.82 * exp{ 0.56 * Wind - 0.53 * Object type + 0.47 * Base + 0.32 * Speediness + 1.03 * [1.07 + 0.09 * Job of subject + Formulation effect + N(0;0.38 <sup>2</sup> )] } * logN(0;0.99 <sup>2</sup> )	Corpus
+ 5.92 * exp{ -0.68 * Object type + 0.53 * Wind + 0.34 * Speediness + 0.32 * Base - 0.19 * Object type * Brush + 0.34 * Job of subject + 1.27 * [1.07 + 0.09 * Job of subject + Formulation effect + N(0;0.38 <sup>2</sup> )] + 0.08 * Brush } * logN(0;0.81 <sup>2</sup> )	Arms
+ 49.40 * exp{ -0.85 * Object type + 0.35 * Speediness - 0.32 * Base + Series effect + 1.47 * [1.07 + 0.09 * Job of subject + Formulation effect + N(0;0.38 <sup>2</sup> )] } * logN(0 ;1.21 <sup>2</sup> )	Hands
+ 17.11 * exp{ 0.73 * Wind - 0.69 * Object type + 0.37 * Base + 0.30 * Speediness + 0.31 * Basis*Type + 0.53 * Job of subject + 0.17 * Type } * logN(0;1.07 <sup>2</sup> )	Legs
+ 4.53 * exp{ -0.51 * Object type + 0.50 * Wind + 0.33 * Base + 0.20 * Type + 0.35 * Speediness + 0.14 * Exhaustion + 0.49 * Job of subject + Series effect + 1.55 * [1.07 + 0.09 * Job of subject + Formulation effect + N(0;0.38 <sup>2</sup> )] } * logN(0 ;0.77 <sup>2</sup> )	Feet

**Explanation of the above factors:**

<b>Object type</b>	If -1 is inserted for the factor Object type, this corresponds to the trellis fence or an object which is comparably difficult to handle; while an inserted +1 corresponds to the lattice fence or a comparable object. Accordingly, for an object with a complexity between the trellis and the lattice fence, a value between -1 and +1 can be inserted.
<b>Wind</b>	-1 corresponds to brushing while no wind is going and +1 stands for brushing with strong wind. According to the circumstances, a value between -1 and +1 can be inserted.
<b>Speediness</b>	-1 corresponds to a more accurate brushing, while +1 corresponds to a fast brushing. Here as well a value between -1 and +1 can be inserted.
<b>Base</b>	Inserting a -1 corresponds to a spirit-based wood preservative, +1 to a water-based.

<sup>2</sup> The exposure model for the face in series 1-3 needed to be corrected retrospectively, since the exposure amounts do not refer to the total face (650 cm<sup>2</sup>) but only to the analysed surface of the mask (182 cm<sup>2</sup>). Since in combined analysis of the main study and the additional study, the correction has been carried out before the statistical analysis, the constant specified here might differ from the constant specified in the analyses of the main study.

<b>Brush</b>	Inserting a -1 corresponds to a brush with short bristles, +1 to a brush with long bristles.
<b>Type</b>	Substituting the Type by -1 corresponds to the primer while substituting it by +1 corresponds to the glaze.
<b>Exhaustion</b>	Inserting a -1 corresponds to a subject who is not exhausted (condition in the first of two jobs carried out consecutively); +1 stands for an exhausted subject (condition in the second of the two jobs). Here as well a value between -1 and +1 can be inserted.
<b>Job of the subject</b>	For series 1 and 2, this factor varies between -1 and +1, whereas the actual value appears to be highly correlated with the individual mood and motivation of the subject: -1 stands for a high and +1 for a low motivation.  For series 3 and 4 a mean motivation level is assumed and expressed by Job of the subject = 0.
<b>Formulation effect</b>	Is a variable which can either be estimated using an appropriate data base (in the present case this is only possible for the seven formulations used in the study, their estimates are listed in the last column of Table 16-2 or can be modelled as normally distributed with zero mean and standard deviation 0.19 (empirical standard deviation of the levels of the seven formulations).
<b>Series effect (hands)</b>	Effect of series = 0 for series 1 Effect of series = -0.08 for series 2 Effect of series = -0.91 for series 3 Effect of series = 0.02 for series 4  Since no specific cause can be assigned to the series effect, it can be assumed that this effect is a temporally variable random effect. The distribution of this random effect is modelled as normally distributed with zero mean and standard deviation 0.47 (empirical standard deviation of the levels of the 4 series).
<b>Series effect (feet)</b>	Effect of series = 0 for series 1 Effect of series = -0.15 for series 2 Effect of series = -0.61 for series 3 Effect of series = 0.51 for series 4  Since no specific cause can be assigned to the series effect, it can be assumed that this effect is a temporally variable random effect. The distribution of this random effect is modelled as normally distributed with zero mean and standard deviation 0.46 (empirical standard deviation of the levels of the 4 series).
<b>logN(a;b), N(a;b)</b>	Denote the log-normal or the normal distribution, resp., with parameters a and b.

### 16.2.5 Summary

As already observed in the main study, the exposure amount of the body parts is mainly determined by the factors Object type, Wind, Speediness and Formulation.

In Table 6-3, all statistically significant factors (significance level 5 %) which have the highest influence on the exposure amounts are summarised with the factor levels that cause the higher exposure amounts.

The factors Object type and Speediness have a significant influence on the exposure of all body parts. The exposure is higher when brushing a trellis fence or when the brushing is carried out speedily.

Also the Base of wood preservative proved to be significant for each part of the body. Except for the hands, the exposure is higher when a water-based wood preservative is used. For the exposure of the hands the contrary effect can be observed: the exposure amount of the hands is higher for a spirit-based wood preservative. This effect has already been observed in the analyses of the main study, however, there it did not prove to be statistically significant.



The factor Wind has a significant influence on the exposure amounts of each part of the body except for the hands. The exposure increases when wind is blowing during brushing.

Also the motivation of the subjects – expressed by the factor Job of the subject – has at least in series 1 and 2 a significant influence on the exposure amounts of the face, arms, legs and feet. With every job an increase of the exposure by 10 %-17 % can be observed.

The Type of the wood preservative showed a significant influence on the exposure of the feet: it is increasing if a glaze is used. However, it has to be noted that this relation could only be analysed for the 4 products containing Propiconazole but not for the products containing different active substances.

The factor Exhaustion has a significant influence on the exposure of the feet only; it is higher for an exhausted subject.

**Table 16-3: Factor levels of the maximum exposure amount (in µg, for 1 m<sup>2</sup> fence surface and 1 % content of active substance), series 1-4**

Body parts	Object type	Wind	Speediness	Base of wood preservative	Type of wood preservative	Exhaustion
Face	trellis	windy	speedily	water	-	-
Arms	trellis	windy	speedily	water	-	-
Corpus	trellis	windy	speedily	water	-	-
Legs	trellis	windy	speedily	water	-	-
Hands	trellis	-	speedily	spirit	-	-
Feet	trellis	windy	speedily	water	glaze	exhausted

Additionally, the interaction Object type\*Brush proved to be significant for the face and arms. According to this effect, for both body parts the exposure amount is the highest when a trellis fence is brushed with a long brush, whereas the exposure amount is the smallest when a lattice fence is brushed with a long brush.

The interaction Type\*Base of wood preservative has a significant influence on the exposure of the legs; it is the highest when a water-based glaze is used and the smallest when a spirit-based glaze is used.

The logarithmized consumption of wood preservative per dipping (in g) proved to be significant for the following parts of the body: the exposure of the arms, hands, feet and corpus increases when the consumption per dipping increases.

The combined analysis of all four series showed a statistically significant series effect for the hands and feet: for series 3, in which the product containing the active substance Tolyfluanid was used, a significantly lower exposure amount can be observed. For these lower exposure amounts several causes can be considered which cannot be differentiated any further due to the only partly orthogonal structure of the experimental design: it is possible that the active substance (Tolyfluanid) or the formulation of product 5 is responsible. Just as well, it is possible that the lower exposure amounts are caused by an increase of the subject's experience gained in the extensive series 1 and 2 and by a higher motivation level due to a longer period with no brushing experiments.

The again higher exposure amounts in series 4 might be explained by the fact that 4 of the eight original subjects could not be considered as inexperienced anymore and needed to be replaced by 4 new subjects. In addition, 2 of the remaining subjects needed to be replaced as well because they were not available anymore. Since the cause of the effect of series 3 could not be clarified, this effect is considered separately in the analyses. Hereby – due to reasons of model systematic – also the effects of the three other series are specified.



## 17 Conclusions

The studies regarding the determination of the dermal exposure to wood preservative formulations show that by the use of factorial statistical designs valid estimations of the exposure for different wood preservative formulations and for different scenarios are possible at a comparatively small experimental size and therefore also at small expense.

In order to examine the reproducibility of the results, a statistical analysis was performed separately for each of the two active substances of the additional study. For the calculation of factorial effects and corresponding indicative values, the results of the additional study and the main study were summarised in an overall evaluation. A particular benefit of such a summary of data consists of the fact that a substantially smaller uncertainty of measurements and a very high validity of the exposure values can be obtained. Additionally, the results obtained can – comparable exposure models provided – be transferred to other wood preservative formulations with the active substances.

The models for the exposure data for the two active substances IPBC and Permethrin coincide with the models for the active substances Propiconazole and Tolyfluanid from the main study and confirm the results from the main study.

In the additional study no other factors proved to have a significant influence on the exposure and the factor levels of the maximum exposure do not differ from the ones specified in the main study.

The results of the statistical analyses showed basically the results expected from the main study. Furthermore, with the additional results it could be proved that the consumption amounts (per dipping) have a significant influence on the exposure amounts and that the consumption amounts depend on the respective formulation. Additionally, for some of the body parts a series effect could be detected which can be attributed to either the active substance or to the formulation or to temporal factors. However, the strength of this effect appears to be strongly limited.

The statistical models for the different body parts explain the data observed:

- with an adjusted  $R^2$  over 50 % for primary and secondary factors,
- with significant contributions of
  - the complexity of the object (in the experiments exemplarily expressed as fence types): higher complexity of the object causes higher exposure,
  - the wind: wind speed is highly correlated with exposure,
  - the speediness of brushing: since a clear, statistically significant effect could be determined consistently, it can be concluded that individual differences between the subjects can partly be explained by systematic effects through suitable specifications (brushing speedily or neatly) in the experiment,
  - the motivation of a subject: with a decreasing motivation an exposure increase can be observed,
  - the type and base of formulations: relatively small influence,
  - the consumption of wood preservative per dipping (in g): an increase of the consumption per dipping (in g) results in an increase of the exposure; the consumption per dipping (in g) itself depends on the formulation and the motivation of the subject.

Six factors are not at all or only in exceptional cases relevant; this concerns the factors Sex, BMI, Size, Experience, Brush as well as Exhaustion.

Based on the model for the total exposure introduced here, exposure percentiles with the respective confidence intervals can be determined using a probabilistic model. The calculation of the percentiles naturally depends on the respective consumption which itself depends on the formulation used. In case the consumption for a formulation is known (as for the 7 formulations used in the study), the respective value can directly be employed. Else – for formulations with unknown consumption amounts – a normal distribution with mean zero and standard deviation 0.19 is applied. It should be noted however that this standard deviation is not very reliable: its confidence can be assessed within a bootstrap procedure.

Since an additional series effect could be detected for the exposure of the hands and feet, this effect should be taken into account when calculating percentiles. The series effect can be modelled as a normally distributed variable with mean zero and standard deviations 0.47 (hands) or 0.46 (feet).

Effects of the active substance or the formulation which are beyond the classification specified by type and base could not be detected in the studies. However, it has to be noted that a formulation effect or an effect caused by the active substance could hide behind the above mentioned series effect. A specific assignment of the series effect to the formulation or active substance is impossible, since one of the agreements in the study was to apply only purchasable products. Therefore a change of active substance is always accompanied by a change of formulation.

Since the consumption of wood preservative per dipping (in g) plays an important role in the explanation of the exposure amounts, further analyses of this factor in dependence on the formulation might be useful in order to understand the formulation effect better. The seven formulations used in the present studies did not only differ strongly regarding type (glaze or primer) or base (spirit or water), but also exhibited differences regarding other properties as viscosity, solid body content etc. which may also affect the consumption.

Further conclusions are as follows:

- These studies can serve as a guideline for assessing human exposure to wood preservatives for specific scenarios (speediness, wind conditions, experience, formulation, active substance etc.).
- In case of additional experimental analyses of the exposure to wood preservatives in the future, the obtained results could be integrated in the statistical model, provided that the conditions under which the experiments are carried out are documented accurately.
- Using a factorial approach, the number of measurements required can be reduced by 50-90 % compared to conventional approaches without factorial variation. A very high reduction of the number of measurements is possible if several formulations available are taken into account.
- The results presented in this report refer to the exposure per m<sup>2</sup> fence surface. However, the data may also be used in order to establish percentiles of the exposure per hour or of the exposure per cm<sup>3</sup> of wood preservative used.
- The results may also be used in order to study factorial effects on other secondary variables such as the volume of wood preservative used.

## 18 References

- (1) Uhlig, S., Antoni S., Bäuml, G. and Scholz, M. (quo data Dresden), Wegner, R. and Bornkessel, C. (MPA Eberswalde), Fassold, E. and Drs, E. (UBA Vienna), Lingk, W., Reifenstein, H. and Westphal, D. (BfR Berlin), Plattner, E. (BMLFUW Vienna) (2005) Final report „Humanexposition bei Holzschutzmitteln – Bericht zu der Auswertung der Hauptstudie“ Contracting authorities: BfR Berlin and BMLFUW Vienna.
- (2) Uhlig, S., Antoni, S., Bäuml, G. and Scholz, M. (quo data Dresden), Wegner, R. and Bornkessel, C. (MPA Eberswalde), Fassold, E. and Drs, E. (UBA Vienna), Lingk, W., Reifenstein, H. and Westphal, D. (BfR Berlin), Plattner, E. (BMLFUW Vienna) (2005) Summary report „Human exposure on wood preservatives“ Contracting authorities: BfR Berlin and BMLFUW Vienna.
- (3) Uhlig, S., Antoni, S., Bäuml, G. and Scholz, M. (quo data Dresden), Wegner, R. and Bornkessel, C. (MPA Eberswalde), Fassold, E. and Drs, E. (UBA Vienna), Lingk, W., Reifenstein, H. and Westphal, D. (BfR Berlin), Plattner, E. (BMLFUW Vienna) (2005) Addendum to the summary report Final report „Human exposure on wood preservatives“ Contracting authorities: BfR Berlin and BMLFUW Vienna.
- (4) Roff, M.W. (1996)  
Dermal exposure of amateur or non-occupational users to wood-preservative fluids by brushing outdoors. Ann. occup. Hyg. Vol. 41, No.3, pp 297-311
- (5) Schneider, K., Hassauer, M., Ottmanns, J., Schuhmacher-Wolz, U., Elmshäuser, E., Mosbach-Schulz, O. (2004)  
Wahrscheinlichkeitsrechnung als Hilfsmittel zur Wirkungsabschätzung bei Arbeitnehmern. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, FB 1012
- (6) Lingk, W., Reifenstein, H., Westphal, D., Plattner, E. (Hrsg.) (2006)  
Humanexposition bei Holzschutzmitteln – Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben. Report: Uhlig S., Antoni S., Bäuml G., Scholz M. BfR Wissenschaft 03/2006.



## 19 List of Figures

Figure 12-1: Overview of the probabilistic assessment approach	62
Figure 16-1: Histogram of logarithmized exposure (in $\mu\text{g}$ , for 1 $\text{m}^2$ fence surface and 1 % content of active substance), series 1 to 4	86
Figure 16-2: Histogram of logarithmized exposure (in $\mu\text{g}$ , for 1 $\text{m}^2$ fence surface and 1 % content of active substance), series 1 to 4	86
Figure 16-3: Histogram of logarithmized exposure (in $\mu\text{g}$ , for 1 $\text{m}^2$ fence surface and 1 % content of active substance), series 1 to 4	87
Figure 16-4: Histogram of logarithmized exposure (in $\mu\text{g}$ , for 1 $\text{m}^2$ fence surface and 1 % content of active substance), series 1 to 4	87
Figure 16-5: Histogram of logarithmized exposure (in $\mu\text{g}$ , for 1 $\text{m}^2$ fence surface and 1 % content of active substance), series 1 to 4	88
Figure 16-6: Histogram of logarithmized exposure (in $\mu\text{g}$ , for 1 $\text{m}^2$ fence surface and 1 % content of active substance), series 1 to 4	88
Figure 16-7: Mean exposure levels of the hands (in $\mu\text{g}$ , for 1 $\text{m}^2$ fence surface and 1 % content of active substance) in all 4 series depending on the factor Job of the subject (logarithmic scale on left axis)	92
Figure 16-8: Mean exposure levels of the feet (in $\mu\text{g}$ , for 1 $\text{m}^2$ fence surface and 1 % content of active substance) in all 4 series depending on the factor Job of the subject (logarithmic scale on left axis)	93





## 20 List of Tables

Table 13-1: Used products with important parameters	64
Table 13-2: Subjects of the study	65
Table 13-3: Collected secondary data	67
Table 13-4: Derived secondary factors	68
Table 13-5: Analysis and total areas of body parts	68
Table 14-1: Primary factors considered in study (part 1)	69
Table 14-2: Primary factors considered in study (part 2)	70
Table 14-3: Primary factors considered in study (part 3)	70
Table 14-4: Experimental design of series 1 (November – December 2004)	72
Table 14-5: Experimental design of series 2 (February – March 2005)	73
Table 14-6: Experimental design of series 3 (May 2005)	75
Table 14-7: Experimental design of series 4 (March 2006), spirit-based wood preservative = Permethrin, water-based wood preservative = IPBC	76
Table 15-1: Distribution of exposure (in $\mu\text{g}$ , for 1 $\text{m}^2$ fence surface and 1 % content of active substance), series 4 – Permethrin	77
Table 15-2: Factor levels of the maximum exposure amount (in $\mu\text{g}$ , for 1 $\text{m}^2$ fence surface and 1 % content of active substance), series 4 – Permethrin	78
Table 15-3: Distribution of exposure (in $\mu\text{g}$ , for 1 $\text{m}^2$ fence surface and 1 % content of active substance), series 4 – IPBC	79
Table 15-4: Factor levels of the maximum exposure amount (in $\mu\text{g}$ , for 1 $\text{m}^2$ fence surface and 1 % content of active substance), series 4 – IPBC	80
Table 15-5: Factor levels of the maximum exposure amount (in $\mu\text{g}$ , for 1 $\text{m}^2$ fence surface and 1 % content of active substance), series 4 (Permethrin and IPBC)	82
Table 15-6: Factor levels of the maximum exposure amount (in $\mu\text{g}$ , for 1 $\text{m}^2$ fence surface and 1 % content of active substance), series 4 (Permethrin and IPBC)	83
Table 15-7: Factor levels of the maximum exposure amount (in $\mu\text{g}$ , for 1 $\text{m}^2$ fence surface and 1 % content of active substance), series 1-3 (Propiconazole and Tolyfluanid)	84
Table 16-1: Distribution of exposure (in $\mu\text{g}$ , for 1 $\text{m}^2$ fence surface and 1 % content of active substance), series 1 to 4	85
Table 16-2: Mean consumption of wood preservative per dipping (in g) for seven formulations of the study and their effect on the Consumption of wood preservative per dipping (in g)	94
Table 16-3: Factor levels of the maximum exposure amount (in $\mu\text{g}$ , for 1 $\text{m}^2$ fence surface and 1 % content of active substance), series 1-4	97



**Bereits erschienene Hefte der Reihe BfR-Wissenschaft**

- 01/2004 Herausgegeben von L. Ellerbroek, H. Wichmann-Schauer, K. N. Mac  
Methoden zur Identifizierung und Isolierung von Enterokokken und deren  
Resistenzbestimmung  
€ 5,-
- 02/2004 Herausgegeben von M. Hartung  
Epidemiologische Situation der Zoonosen in Deutschland im Jahr 2002  
Übersicht über die Meldungen der Bundesländer  
€ 15,-
- 03/2004 Herausgegeben von A. Domke, R. Großklaus, B. Niemann, H. Przyrembel,  
K. Richter, E. Schmidt, A. Weißenborn, B. Wörner, R. Ziegenhagen  
Verwendung von Vitaminen in Lebensmitteln – Toxikologische und ernäh-  
rungsphysiologische Aspekte  
€ 15,-
- 04/2004 Herausgegeben von A. Domke, R. Großklaus, B. Niemann, H. Przyrembel,  
K. Richter, E. Schmidt, A. Weißenborn, B. Wörner, R. Ziegenhagen  
Verwendung von Mineralstoffen in Lebensmitteln – Toxikologische und ernäh-  
rungsphysiologische Aspekte  
€ 15,-
- 05/2004 Herausgegeben von M. Hartung  
Epidemiologische Situation der Zoonosen in Deutschland im Jahr 2003  
Übersicht über die Meldungen der Bundesländer  
€ 15,-
- 01/2005 Herausgegeben von A. Weißenborn, M. Burger, G.B.M. Mensink, C. Klemm,  
W. Sichert-Hellert, M. Kersting und H. Przyrembel  
Folsäureversorgung der deutschen Bevölkerung – Abschlussbericht zum For-  
schungsvorhaben  
€ 10,-
- 02/2005 Herausgegeben von R. F. Hertel, G. Henseler  
ERiK – Entwicklung eines mehrstufigen Verfahrens der Risikokommunikation  
€ 10,-
- 03/2005 Herausgegeben von P. Luber, E. Bartelt  
Campylobacteriose durch Hähnchenfleisch  
Eine quantitative Risikoabschätzung  
€ 5,-
- 04/2005 Herausgegeben von A. Domke, R. Großklaus, B. Niemann, H. Przyrembel,  
K. Richter, E. Schmidt, A. Weißenborn, B. Wörner, R. Ziegenhagen  
Use of Vitamins in Foods – Toxicological and nutritional-physiological aspects  
€ 15,-
- 01/2006 Herausgegeben von A. Domke, R. Großklaus, B. Niemann, H. Przyrembel,  
K. Richter, E. Schmidt, A. Weißenborn, B. Wörner, R. Ziegenhagen  
Use of Minerals in Foods – Toxicological and nutritional-physiological aspects  
€ 15,-

- 02/2006 Herausgegeben von A. Schulte, U. Bernauer, S. Madle, H. Mielke, U. Herbst, H.-B. Richter-Reichhelm, K.-E. Appel, U. Gundert-Remy  
Assessment of the Carcinogenicity of Formaldehyde – Bericht zur Bewertung der Karzinogenität von Formaldehyd  
€ 10,-
- 03/2006 Herausgegeben von W. Lingk, H. Reifenstein, D. Westphal, E. Plattner  
Humanexposition bei Holzschutzmitteln – Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben  
€ 5,-
- 04/2006 Herausgegeben von M. Hartung  
Epidemiologische Situation der Zoonosen in Deutschland im Jahr 2004  
Übersicht über die Meldungen der Bundesländer  
€ 15,-
- 05/2006 Herausgegeben von J. Zagon, G. Crnogorac, L. Kroh, M. Lahrssen-Wiederholt, H. Broll  
Nachweis von gentechnisch veränderten Futtermitteln – Eine Studie zur Anwendbarkeit von Verfahren aus der Lebensmittelanalytik  
€ 10,-
- 06/2006 Herausgegeben von A. Weißenborn, M. Burger, G.B.M. Mensink, C. Klemm, W. Sichert-Hellert, M. Kersting, H. Przyrembel  
Folic acid intake of the German population – Final report on the research project  
€ 10,-
- 01/2007 Herausgegeben von A. Epp, R. Hertel, G.-F. Böhl  
Acrylamid in Lebensmitteln – Ändert Risikokommunikation das Verbraucherverhalten?  
€ 5,-
- 02/2007 Herausgegeben von B. Niemann, C. Sommerfeld, A. Hembeck, C. Bergmann  
Lebensmittel mit Pflanzensterinzusatz in der Wahrnehmung der Verbraucher  
Projektbericht über ein Gemeinschaftsprojekt der Verbraucherzentralen und des BfR  
€ 5,-
- 03/2007 Herausgegeben von M. Hartung  
Epidemiologische Situation der Zoonosen in Deutschland im Jahr 2005  
Übersicht über die Meldungen der Bundesländer  
€ 15,-
- 04/2007 Herausgegeben von R. F. Hertel, G. Henseler  
ERiK – Development of a multi-stage risk communication process  
€ 10,-
- 05/2007 Herausgegeben von B. Niemann, C. Sommerfeld, A. Hembeck, C. Bergmann  
Plant sterol enriched foods as perceived by consumers  
Project report on a joint project of consumer advice centres and BfR  
€ 5,-

- 01/2008 Herausgegeben von A. Epp, R. Hertel, G.-F. Böl  
Formen und Folgen behördlicher Risikokommunikation  
€ 5,-
- 02/2008 Herausgegeben von T. Höfer, U. Gundert-Remy, A. Epp, G.-F. Böl  
REACH: Kommunikation zum gesundheitlichen Verbraucherschutz  
€ 10,-
- 03/2008 Herausgegeben von R. Zimmer, R. Hertel, G.-F. Böl  
BfR-Verbraucherkonferenz Nanotechnologie  
Modellprojekt zur Erfassung der Risikowahrnehmung bei Verbrauchern  
€ 5,-
- 04/2008 Herausgegeben von M. Hartung  
Erreger von Zoonosen in Deutschland im Jahr 2006  
Mitteilungen der Länder zu Lebensmitteln, Tieren, Futtermitteln und  
Umweltproben  
€ 15,-
- 05/2008 R. Zimmer, R. Hertel, G.-F. Böl  
Wahrnehmung der Nanotechnologie in der Bevölkerung  
Repräsentativerhebung und morphologisch-psychologische Grundlagenstudie  
€ 10,-
- 06/2008 Herausgegeben von T. Höfer, U. Gundert-Remy, A. Epp, G.-F. Böl  
REACH: Communication on Consumer Health Protection  
€ 10,-
- 07/2008 Herausgegeben von René Zimmer, Rolf Hertel, Gaby-Fleur Böl  
Risikowahrnehmung beim Thema Nanotechnologie  
Analyse der Medienberichterstattung  
€ 10,-

Die Hefte der Reihe BfR-Wissenschaft sind erhältlich beim:

Bundesinstitut für Risikobewertung  
Pressestelle  
Thielallee 88-92  
D-14195 Berlin

Fax: 030-8412 4970  
E-Mail: [pressestelle@bfr.bund.de](mailto:pressestelle@bfr.bund.de)