



Bestimmung von Schadstoffen und Schadstoffmetaboliten im Urin von 2- bis 6jährigen Kindern aus Nordrhein-Westfalen

Modul 3

Umweltphenole (Triclosan, Benzophe- non-3, Bisphenol A)

10. Mai 2017

Modul 1 (Hauptbericht): Phthalate, DINCH und Parabene

Modul 2: Glyphosat

Modul 3: Umweltphenole (Triclosan, Benzophenon-3, Bisphenol A)

Modul 4: Organophosphat Flammschutzmittel

Inhaltsverzeichnis

0 Zusammenfassung	5
1 Einleitung	7
1.1 Studienübersicht	7
1.2 Übersicht zu den untersuchten Schadstoffen	7
1.3 Ziel der Human-Biomonitoring- Studie	13
2 Methode	14
2.1 Studienplanung	14
2.2 Bestimmung Gehalte der Umweltphenole im Urin der ProbandInnen.....	14
2.3 Statistische Analyse / Berechnung der Expositionsdosis.....	15
3 Ergebnisse	17
3.1 Triclosan	17
3.1.1 Charakterisierung der HBM-Ergebnisse der Studiengruppe	17
3.1.2 Vergleich der Triclosan-Belastung im Urin der untersuchten Kinder der Jahre 2011/2012 und 2014/2015.....	17
3.1.3 Vergleich der gemessenen Belastungen mit gesundheitsbezogenen Bewertungs-kriterien	18
3.2 Benzophenon-3.....	18
3.2.1 Charakterisierung der HBM-Ergebnisse der Studiengruppe	18
3.2.2 Vergleich der Benzophenon-Belastung im Urin der untersuchten Kinder der Jahre 2011/2012 und 2014/2015.....	19
3.2.3. Vergleich der gemessenen Belastungen mit gesundheitsbezogenen Bewertungskriterien.....	19
3.3 Bisphenol A.....	20
3.3.1 Charakterisierung der HBM-Ergebnisse der Studiengruppe	20
3.3.2 Vergleich der BPA-Belastung im Urin der untersuchten Kinder der Jahre 2011/2012 und 2014/2015.....	21
3.3.3. Vergleich der gemessenen Belastungen mit gesundheitsbezogenen Bewertungskriterien.....	21
4 Diskussion	22
4.1 Triclosan	22
4.2 Benzophenone.....	24
4.3 Bisphenol A.....	27
4.4 Fazit.....	31
5 Literatur	32
6 ANHANG	36
6.1 Tabellen und Abbildungen	36
6.2 Expositionsabschätzung Benzophenon-3-haltiger Sonnenschutzmittel	37

Abkürzungsverzeichnis

ADI	täglich duldbare Aufnahme (<i>engl.</i> acceptable daily intake)
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BMI	Körpermasseindex (<i>engl.</i> Body-Mass-Index)
BPA	Bisphenol A
Bp-n	Benzophenon-n (n = 1, 2, 3, 4, 5, 8)
CDC	Zentren für Krankheitskontrolle und Prävention (<i>engl.</i> Centers for Disease Control and Prevention), Bundesbehörde der USA
HBM	Human-Biomonitoring
EFSA	Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (<i>engl.</i> European Food Safety Authority)
INCI	Internationale Nomenklatur für kosmetische Inhaltsstoffe (<i>engl.</i> International Nomenclature of Cosmetic Ingredients)
k.A.	keine Angabe
LANUV	Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen
LOQ	Bestimmungsgrenze (<i>engl.</i> Limit of Quantification)
MKULNV	Ministerium für Klimaschutz, Umwelt, Landwirtschaft, Natur- und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen
MoS	Margin of Safety
n	Anzahl
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey (ein Untersuchungsprogramm zur Beurteilung des Gesundheits- und Ernährungsstatus von Erwachsenen und Kindern in den Vereinigten Staaten)
NICNAS	National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (Regierungsstelle der australischen Regierung für industrielle Chemikalien)
NOAEL	Toxikologischer Endpunkt, höchste Dosis, bei der kein toxischer Effekt auftritt (<i>engl.</i> No Observed Adverse Effect Level)
KG	Körpergewicht
SCCP	Wissenschaftliche Ausschuss für Konsumgüter der EU-Kommission (<i>engl.</i> Scientific Committee on Consumer Products)
SCCS	Wissenschaftliche Ausschuss für Verbrauchersicherheit der EU-Kommission (<i>engl.</i> Scientific Committee on Consumer Safety)
SED	Systemische Expositionsdosis [μg Schadstoff / kg Körpergewicht]
TCS	Triclosan
(t)TDI	(temporäre) täglich erlaubte Aufnahme (<i>engl.</i> temporary tolerable daily intake)
UBA	Umweltbundesamt

0 Zusammenfassung

Verbrauchernahen Produkten werden eine Vielzahl von Stoffen zugesetzt, die jeweils mit den Anforderungen an eine bestimmte Eigenschaft des Produktes verbunden sind. Zu diesen Stoffen gehören zum Beispiel die Umweltphenole Triclosan, Benzophenone und Bisphenol A.

Triclosan (TCS) ist ein antibakterieller Wirkstoff, der gegen viele Typen von gram-positiven und gram-negativen Bakterien wirkt. Es wird in der EU größtenteils in kosmetischen Pflegeprodukten verwendet und im medizinischen Bereich vorrangig als Desinfektionsmittel eingesetzt. Benzophenone werden zum Produktschutz von unter anderem Duftstoffen, Farben und lichtempfindlichen Wirkstoffen in Parfüms, Seifen oder Kunststoffverpackungen eingesetzt. Sie schützen vor der Zerstörung durch UV-Strahlung und verlängern dadurch zum Beispiel die Lagerfähigkeit von kosmetischen Produkten. Benzophenone schützen dabei sowohl das Verpackungsmaterial als auch den Inhalt vor UV-Schäden. Darüber hinaus wurde Benzophenon-3 (Bp-3) über Jahrzehnte als UV-Filter (chemischer Lichtfilter) in Sonnenschutzmitteln und anderen Kosmetika eingesetzt. Bisphenol A (BPA) ist eine weitverbreitete Industriechemikalie, die zur Herstellung von Kunststoffen (Polycarbonaten) verwendet wird, die wegen ihrer Widerstandsfähigkeit gegenüber hohen Temperaturen und Schlägen sowie ihrer Transparenz als Werkstoff beliebt sind. Sie werden in zahlreichen Alltags- und Bedarfsgegenständen verwendet, wie zum Beispiel in wiederverwendbaren Lebensmittel- und Getränkebehältern.

Im Rahmen der HBM-Untersuchung „Bestimmung von Schadstoffen und Schadstoffmetaboliten im Urin von 2- bis 6jährigen Kindern aus Nordrhein-Westfalen“ wurde im Urin von 255 ProbandInnen der Gehalt an Triclosan, Benzophenon-3 und seinen Metaboliten Benzopheno-1 sowie Bisphenol A untersucht.

Für Triclosan wurden bei rund 20 % der untersuchten ProbandInnen Werte oberhalb der Bestimmungsgrenze von 1 µg/l gemessen. Das 95. Perzentil betrug 4,2 µg/l und das Maximum 127 µg/l. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Werten, die im Rahmen des ersten KiTa-Kinder-Querschnitts 2011/2012 ermittelt wurden. Dort konnten für rund 17 % der Urinproben Werte oberhalb der Bestimmungsgrenze von 1 µg/l gemessen werden. Das 95. Perzentil betrug 3,2 µg/l und das Maximum 55,6 µg/l. Auffällig ist lediglich ein leichter Anstieg in der Belastungshöhe der Hochbelasteten in den Jahren 2014/2015 im Vergleich zu den Jahren 2011/2012. Der Median liegt in beiden Untersuchungsjahren unterhalb der Bestimmungsgrenze. Alle gemessenen Urinkonzentrationen in der aktuellen Studie lagen deutlich unterhalb des HBM-I-Wertes für Kinder von 2 mg/l und es ist daher nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen.

Im Urin einiger Kinder konnten Benzophenon-3 (20 %) und sein postulierter Hauptmetabolit Benzophenon-1 (32 %) nachgewiesen werden. Für Benzophenon-3 betrug das 95. Perzentil 8,0 µg/l und das Maximum 92,8 µg/l. Für Benzophenon-1 betrug das 95. Perzentil 3,8 µg/l und das Maximum 57,5 µg/l. Die Mediane liegen jeweils unterhalb der Bestimmungsgrenze. Die gemessenen Konzentrationen lagen somit für beide Benzophenon-Derivate in ähnlichen Größenordnungen. Im Vergleich zu vorliegenden internationalen Studien wurden in der aktu-

ellen Untersuchung sehr geringe Gehalte ermittelt. Die in Deutschland vertriebenen Benzophenon-3-haltigen Produkte sind laut dem SCCP (2008) aus gesundheitlicher Sicht mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit als sicher einzuschätzen. Für Benzophenon-3 gibt es derzeit keine HBM- bzw. Referenzwerte und keinen TDI. Das SCCP (2008) kam in seiner „Opinion on Benzophenone-3“ zu dem Schluss, dass Sonnenschutzmittel, die 6 % Bp-3 enthalten kein Risiko für VerbraucherInnen darstellen. Für die gemessenen Urinkonzentrationen sind keine gesundheitlichen Auswirkungen als wahrscheinlich anzunehmen.

Bisphenol A wurde in nahezu allen Proben (95 %) oberhalb der Bestimmungsgrenze von 0,5 µg/l gemessen. Der Median betrug 2,3 µg/l und das 95. Perzentil 10,5 µg/l (Maximum 27,8 µg/l). Ein Vergleich der aktuellen Untersuchung mit nationalen und internationalen Studien zeigt, dass die Studienpopulationen (Kinder im Alter von 1-14 Jahren) im Mittel etwa gleich mit BPA belastet sind. Es lässt sich ein Trend verzeichnen, dass Studien neueren Datums etwas geringere Belastungen aufweisen als Studien von vor 10-15 Jahren. Ein Vergleich mit den Uringehalten, die im Rahmen des ersten KiTa-Kinder-Querschnitts 2011/2012 ermittelt wurden, zeigt, dass sich die BPA-Belastung im Mittel nicht signifikant unterscheidet. Auffällig ist lediglich ein leichter Rückgang in der Gruppe der Hochbelasteten in den Jahren 2014/2015 im Vergleich zu den Jahren 2011/2012. Die HBM-Kommission hat 2012 auf Basis eines TDI der EFSA einen HBM-I-Wert für Kinder abgeleitet, und diesen 2016 auf Basis des aktualisierten temporären TDI (t-TDI) überarbeitet. Alle gemessenen Urinkonzentrationen in der aktuellen Untersuchung lagen deutlich unterhalb dieses aktualisierten HBM-I-Wertes von 0,1 mg/l. Somit es ist daher nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen.

Alle drei Umweltphenole konnten im Rahmen der aktuellen Untersuchung im Urin der Kinder aus NRW quantitativ nachgewiesen werden. Mit gesundheitlichen Beeinträchtigungen aufgrund der gemessenen Belastungen bei den 2-6jährigen Kindern ist nicht zu rechnen. Durch kontinuierliches Human-Biomonitoring sollte beobachtet werden, ob die jeweiligen Trends sich fortsetzen.

1 Einleitung

1.1 Studienübersicht

Die Belastung des Körpers mit Schadstoffen kann über Human-Biomonitoring-Untersuchungen erfasst werden. Hierbei werden Schadstoffe beziehungsweise ihre Metaboliten in Körpermedien wie z.B. Urin oder Blut analytisch erfasst. Das Ergebnis kann dann mit statistisch abgeleiteten Referenzwerten oder mit wirkungsbezogenen Human-Biomonitoringwerten verglichen werden (HBM-Kommission, 2014). Darüber hinaus kann aus der gemessenen Konzentration im Körpermedium mit Hilfe von Informationen über den stoffspezifischen Metabolismus die externe Aufnahme eines Schadstoffes abgeschätzt werden. Diese geschätzte externe Aufnahme kann dann mit Beurteilungswerten verglichen werden, z.B. mit der täglichen duldbaren Aufnahme (*Acceptable Daily Intake*, ADI).

Im Hauptbericht¹ wurden bereits das Studienkonzept und die Feldphase beschrieben sowie die Ergebnisse zu den Untersuchungen der Belastung von 2- bis 6jährigen Kindern aus Nordrhein-Westfalen mit Phthalaten, DINCH (1,2-Cyclohexan-dicarbonsäure-diisononylester) und Parabenen vorgestellt. Im vorliegenden Modul 3 wurde die Belastung mit sogenannten Umweltphenolen (Triclosan, Benzophenonen und Bisphenol A) im Urin von 2- bis 6jährigen Kindern aus Nordrhein-Westfalen untersucht.

1.2 Übersicht zu den untersuchten Schadstoffen

Triclosan

Triclosan (5-Chlor-2-(2,4-dichlorphenoxy)phenol; Irgasan) ist ein antibakterieller Wirkstoff, der in kosmetischen Produkten, Hygieneprodukten, Reinigungsmitteln, Desinfektionsmitteln, Kleidung und Kunststoff-Produkten, auch solchen, die mit Lebensmitteln in Kontakt kommen, verwendet wird (SCCS 2010, BfR 2009).

Es wirkt gegen viele Typen von gram-positiven und gram-negativen Bakterien, einige Pilze, sowie den Malariaerreger *Plasmodium falciparum* und den Toxoplasmose-Erreger *Toxoplasma gondii*. Bei geringer Konzentration wirkt Triclosan bakteriostatisch, das heißt es hemmt das Wachstum von Bakterien, bei höherer Konzentration ist es bakteriozid, das heißt es tötet Bakterien ab (SCCS 2010). Es wird in der EU größtenteils in kosmetischen Pflegeprodukten verwendet. Hierzu zählen unter anderem Seifen, Duschgels, Deodorantien, und Zahnpasten sowie Mundwasser. Die maximal zulässige Triclosan-Konzentration liegt bei solchen Produkten bei 0,3 %. Seit Juli 2015 ist Triclosan in Kosmetikprodukten, die großflächig aufgetragen werden und auf der Haut verbleiben (z.B. Körperlotions) in der EU verboten. Im medizinischen Bereich wird Triclosan vorrangig als Desinfektionsmittel eingesetzt (BfR 2006, SCCS 2010), das beinhaltet unter anderem die Desinfektion von Haut und Wunden bei MRSA²-infizierten Patienten oder die Kontrolle des Wachstums von Zahnbelag und

¹ <http://www.lanuv.nrw.de/umwelt/umweltmedizin/umwelt-und-epidemiologie/bestimmung-von-schadstoffen-und-schadstoffmetaboliten/hauptbericht.pdf>

² Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*, gram-positives Bakterium

die Vermeidung von Zahnfleischentzündungen (Gingivitis). Für Desinfektions- und Reinigungsmittel gibt es eine empfohlene maximale Konzentration von 2 % Triclosan. Kunststoffprodukte, die mit Lebensmitteln in Kontakt kommen (z.B. Behältnisse, Schneidebrettchen) dürfen nach nationaler deutscher Gesetzgebung kein Triclosan mehr enthalten. Bei VerbraucherInnen spielen somit sowohl die orale als auch die dermale Aufnahme eine Rolle.

Bei oraler Aufnahme von Triclosan erfolgt eine schnelle und praktisch vollständige Absorption im Magen-Darm-Trakt, gefolgt von einem raschen First-Pass-Effekt³. Triclosan wird nahezu vollständig glucuronidiert bzw. sulfatiert und anschließend über den Urin ausgeschieden. Bei dermalen Aufnahme wurde eine Absorption von 3-7 % festgestellt, bei Aufnahme über die Schleimhaut zeigten Untersuchungen mit 0,2 % triclosanhaltiger Zahnpasta eine Resorptionsrate von 9-14 %. Auch bei dermalen Aufnahme wurde Triclosan zu Glucuronsäure- und Sulfatkonjugaten umgewandelt. Beim Menschen werden innerhalb von 72 Stunden etwa 87 % der aufgenommenen Dosis in Form der beiden Konjugate mit dem Urin ausgeschieden. Bei Nagern wurde ¹⁴C- beziehungsweise ³H-markiertes Triclosan vor allem in stark durchbluteten Organen und in Ausscheidungsorganen, im speziellen in Leber, Lunge, Niere, Magen-Darm-Trakt und Gallenblase wiedergefunden (NICNAS, 2009). Triclosan und seine Abbauprodukte konnten beim Menschen im Urin, Blutplasma und in Muttermilch nachgewiesen werden (Dhillon et al. 2015).

Triclosan ist nicht akut toxisch. Einige Studien deuten auf kein oder ein nur geringes hautreizendes Potential hin. Andere Studien zeigten insbesondere dann das Risiko von Hautirritationen, wenn die Haut bis zu 12 Stunden nach Triclosan-Exposition Sonnenlicht ausgesetzt ist (Phototoxizität). Tierversuche zeigten toxische Effekte auf die Niere, sowie einen Anstieg der Leberenzyme im Blutplasma und eine Hypertrophie der Leber (SCCP 2009). Beim Menschen konnte keiner dieser Effekte beobachtet werden. Es gibt vereinzelte Hinweise darauf, dass Triclosan Einfluss auf das Immunsystem nimmt. Die Studie von Clayton et al. (2011), die Daten des amerikanischen National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) der Jahre 2003-2006 auswertete, kam zu dem Ergebnis, dass bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) eine signifikante Korrelation zwischen höheren Triclosan-Gehalten (gemessen im Urin) und dem häufigeren Auftreten von Allergien und Heuschnupfen besteht.

Darüber hinaus weisen Tierversuche auf durch Triclosan ausgelöste hormonelle Störungen hin. So wurde bei Ratten ein Einfluss auf die Homöostase der Schilddrüsenhormone beobachtet. Zum Menschen liegen diesbezüglich keine Angaben vor. Es wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse der Ratten-Studie nicht auf den Menschen übertragbar sind (SCCS 2011).

Die Kommission Human-Biomonitoring hat 2015 auf Basis von Biomonitoring Äquivalenten⁴ einen HBM-I-Wert von 2 mg/l für Kinder und 3 mg/l für Erwachsene für Triclosan im Urin abgeleitet. Dieser Wert entspricht einem Vorsorgewert.

³ First-Pass-Effekt beschreibt die nahezu vollständige Extraktion eines Stoffes während der ersten Darmwand- bzw. Leberpassage aus dem systemischen Kreislauf. In der Leber werden dabei erhebliche Anteile des resorbierten Stoffes metabolisiert und eliminiert.

⁴ siehe Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring: Grundsatzpapier zur Ableitung von HBM-Werten, 2014

Da Triclosan im alltäglichen Gebrauch vor allem in niedrigen Konzentrationen verwendet wird, ist die Wahrscheinlichkeit von Resistenzbildungen bei Bakterien sehr hoch. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat schon 2006 gefordert, den Einsatz von Triclosan auf Kliniken und Arztpraxen zu beschränken (BfR 2006) und sprach sich zudem explizit dafür aus, die Verwendung von Triclosan in Lebensmittelbedarfsgegenständen nicht weiter zu erlauben (BfR 2009).

Benzophenon-3

Benzophenon und seine Derivate sind in Wasser schwerlösliche, semiflüchtige organische Verbindungen und werden aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften vorwiegend als UV-Blocker verwendet. Zum einem dienen sie dem Produktschutz von unter anderem Duftstoffen, Farben und lichtempfindlichen Wirkstoffen in Produkten wie Parfüms, Seifen oder Kunststoffverpackungen. Sie schützen vor der Zerstörung durch UV-Strahlung und verlängern dadurch beispielsweise die Lagerfähigkeit von kosmetischen Produkten. Benzophenone schützen dabei sowohl das Verpackungsmaterial als auch den Inhalt vor UV-Schäden. Zum anderen sind sie auch als Fotoinitiator für Farben und Lacke in der Verpackungsindustrie für Lebensmittel zugelassen.

Darüber hinaus finden sie auch Verwendung als UV-Filter (chemische Lichtfilter) in Sonnenschutzmitteln und anderen Kosmetika und sorgen für den Lichtschutz. Sie werden als Benzophenon-n gemäß INCI-Kennzeichnung auf den Produkten deklariert. Benzophenon-3 (Bp-3, Oxybenzon) wird seit mehr als 30 Jahren als UV-Filter eingesetzt. In der EU sind Bp-3 bis zu einer maximalen Konzentration von 10 % und Benzophenon-4 (Bp-4, Sulisobenzon) bis zu einer maximalen Konzentration von 5 % in Kosmetik- und Pflegeprodukten (Sonnenschutzmittel) als chemischer Lichtfilter zugelassen. Gemäß EU-Kosmetikverordnung muss Bp-3 ab einem Gehalt von größer als 0,5 % in kosmetischen Produkten zusätzlich mit den Worten „Enthält Benzophenon-3“ kenntlich gemacht werden (VO (EG) Nr. 1223/2009). Bei VerbraucherInnen spielt vorrangig die dermale Aufnahme von Bp-3 aus Kosmetik- und Pflegeprodukten eine Rolle.

In der vorliegenden Studie sollten Benzophenon-3 (Bp-3, Oxybenzon) und seine Metabolite Benzophenon-1 (Bp-1, 2,4-Dihydroxy-benzophenon), und Benzophenon-8 (Bp-8, Dioxybenzon) im Urin der KiTa-Kinder untersucht werden.

Benzophenon-Derivate können sowohl nach oraler als auch nach dermalen Aufnahme schnell resorbiert werden. Das SCCP geht in einer worst-case Annahme von einer dermalen Aufnahme von Bp-3 von rund 10 % aus (SCCP, 2008). Nach systemischer Absorption von Bp-3 findet Phase I und Phase II⁵ Metabolismus statt. Es wird *in-vivo* in drei Hauptmetabolite

⁵ Unter Fremdstoffmetabolismus versteht man enzymatisch katalysierte Umwandlungen von lipophilen Stoffen im Organismus unter Bildung von wasserlöslichen Produkten, die dann ausgeschieden werden können. Dabei wird nach Phase-I-Reaktionen und nach Phase-II-Reaktionen unterschieden. Phase-I-Reaktionen führen funktionale Gruppen in das lipophile Fremdstoffmolekül ein oder verändern allgemein das Molekül enzymatisch in einer Art und Weise, dass die Wasserlöslichkeit steigt (Funktionalisierungsreaktionen). In Phase-II-Reaktionen werden polare, negativ geladene körpereigene Moleküle an das lipophile Fremdstoffmolekül gebunden (Konjugationsreaktion). Durch diese Kopplung steigt die Wasserlöslichkeit des Fremdstoffs erheblich an.

umgewandelt: Bp-1, Bp-8 und 2,3,4-Trihydroxybenzophenon (THB) (SCCP 2006, Kim & Choi 2014, vergleiche Abb. 1). Daneben können im Menschen auch die Metabolite 4-Hydroxybenzophenon und Benzophenon-2 in einigen Proben nachgewiesen werden. Nach oraler Gabe konnte Bp-3 in den meisten Geweben in der Ratte nachgewiesen werden, mit den höchsten Konzentrationen in Leber und Niere. Genaue Daten zur Toxikokinetik im Menschen liegen nicht vor (Wang & Kannan 2013). Die Ausscheidung von Bp-3 als auch seiner Metabolite erfolgt hauptsächlich über den Urin sowohl frei als auch in Form von Glucuronsäure- und Sulfatkonjugaten. Bp-3 konnte beim Menschen im Urin, Blutplasma und in Muttermilch nachgewiesen werden (Kim & Choi, 2014).

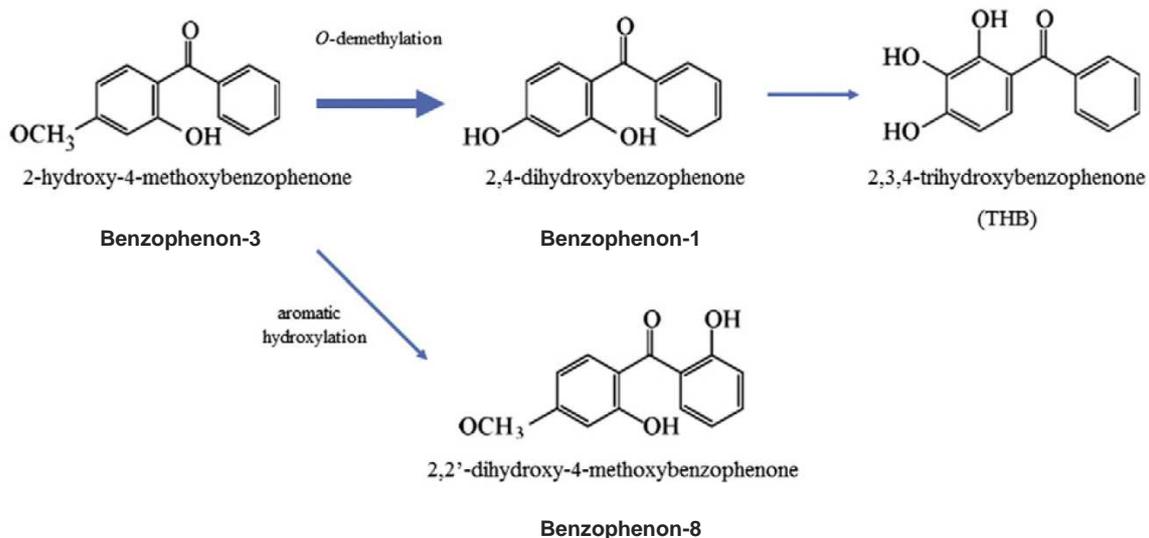


Abbildung 1: Metabolismus von Benzophenon-3 in Ratten (aus: Kim & Choi, 2014)

Bp-3 hat eine geringe akute Toxizität. Es ist nicht (photo)mutagen, (photo)gentoxisch oder teratogen. Bp-3 weist kein hautreizendes Potential auf, kann jedoch photoallergische Reaktionen auf der Haut auslösen. *In-vitro* Testsysteme konnten für Bp-3 eine schwache östrogene und antiandrogene Potenz aufzeigen. Bp-3 wird somit als potentieller endokriner Disruptor betrachtet.

Nach wiederholter oraler Gabe im Tierversuch traten Anzeichen für eine systemische Toxizität auf. Dazu gehörten eine reduzierte Nahrungsaufnahme, geringere Gewichtszunahme und Effekte auf die Niere und die Leber, die zum Teil von Veränderungen in den klinischen Parametern begleitet waren. Die Zunahme des Lebergewichts ohne histopathologische Veränderungen ist der sensitivste Endpunkt und wurde vom SCCP nicht *per se* als adverser Endpunkt angesehen, sondern vielmehr als ein Adaptionsprozess. Auf Basis der Studienlage wurde vom SCCP aus einer Rattenstudie ein NOAEL von 200 mg je kg Körpergewicht und Tag abgeleitet, der für die Abschätzung eines Margin of Safety⁶ verwendet wird (SCCP 2006, 2008). Das SCCP betrachtet einen Margin of Safety größer als 100 zwischen geschätzter menschlicher Aufnahme und dem NOAEL im Tierversuch als sicher.

⁶ „Margin of Safety“ (MoS): Quotient aus NOAEL im Tierversuch und geschätzter menschlicher Aufnahme

Bisphenol A

Bisphenol A (2,2-bis(hydroxyphenyl)-propan, BPA) ist eine weitverbreitete Industriechemikalie, die zur Herstellung von Polycarbonaten und Epoxidharzen verwendet wird (WHO 2011). Polycarbonate zählen zu den thermoplastischen Kunststoffen und sind wegen ihrer Widerstandsfähigkeit gegenüber hohen Temperaturen und Schlägen sowie ihrer Transparenz als Werkstoff beliebt. Sie werden in zahlreichen Alltags- und Bedarfsgegenständen verwendet, wie zum Beispiel in wiederverwendbaren Lebensmittel- und Getränkebehältern, oder in gewerblichen Anwendungen weiter verarbeitet (EFSA 2015). Epoxidharze weisen ebenfalls eine hohe thermische und chemische Belastbarkeit auf. Sie werden in erster Linie zur Oberflächenbeschichtung verwendet (EFSA 2015), beispielsweise zur Beschichtung von Konserven- und Getränkedosen (UBA 2010), oder zur Beschichtung und Renovierung von Wasserleitungen, als Lacke für Böden, in Klebstoffen sowie als Papier- und Pappbeschichtungen. Zusätzliche Nutzung findet BPA als Additiv zur Herstellung von PVC, als Ausgangsstoff in der Produktion von Flammschutzmitteln und als nicht-konjugiertes Monomer in Thermopapier für zum Beispiel Kassenbons oder Busfahrkarten (EFSA 2015). Daher umfassen Produkte, in denen BPA zur Herstellung eingesetzt wird, neben industriellen Anwendungen zahlreiche Alltags- und Bedarfsgegenstände. BPA-Derivate werden des Weiteren als Versiegelungsmittel zur Kariesprophylaxe der Molaren (Backenzähne) benutzt.

Es gibt zahlreiche gesetzliche Einschränkungen für die Verwendung von BPA. In der EU ist die Verwendung von BPA zur Herstellung von Säuglingsflaschen seit dem Jahr 2011 verboten. Weiterhin ist die Verwendung als Additiv oder Polymerproduktionshilfe in Lebensmittelkontaktmaterialien verboten, aber als Monomer oder Ausgangssubstanz für Lebensmittelkontaktmaterialien, wie für Polycarbonatbehälter oder -flaschen weiterhin eingeschränkt erlaubt mit einem spezifischen Migrationslimit von 0,6 mg BPA je kg Lebensmittel (EU Regulation No 321/2011 amending regulation No 10/2011). Zudem ist BPA in Kosmetika verboten und nur eingeschränkt in Spielzeug für Kinder unter 36 Monaten oder in Spielzeug, welches dafür vorgesehen ist in den Mund genommen zu werden, erlaubt mit einem spezifischen Migrationslimit von 0,1 mg BPA je Liter Testlösung (Richtlinie 2014/81/EU der Kommission). Einige europäische Länder haben zusätzliche Beschränkungen erlassen. In Dänemark, Schweden, Belgien und Frankreich ist die Verwendung von BPA in Lebensmittelkontaktmaterialien bzw. Verpackungsmaterialien für Baby- und Kleinkindnahrung verboten.

Die Hauptquelle für die Aufnahme von BPA stellt die Nahrung dar. Laut EFSA (2015) haben den größten Anteil an der BPA-Exposition Lebensmittel, die in Konservendosen abgepackt sind, sowie Fleisch- und Fischprodukte. Zweitwichtigste Quelle für die externe und interne Exposition zu BPA ist laut EFSA für Kinder von 3-10 Jahren Thermopapier. Für Kinder unter drei Jahren wird Staub als zweitwichtigster Expositionsfaktor angesehen. Die EFSA hat für die tägliche BPA-Aufnahme aus den verschiedenen Quellen einen Summenwert errechnet. Gemäß dieser aggregierten Expositionsschätzung nehmen Verbraucher täglich maximal zwischen etwa 1 und 1,5 Mikrogramm (μg) Bisphenol A pro Kilogramm (kg) Körpergewicht auf.

BPA wird nach oraler Aufnahme schnell und nahezu vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Bei dermalen Exposition von BPA über Thermopapier geht man von einer 10-prozentigen Absorption aus, während sie bei dermalen Exposition durch Kosmetikprodukte bei circa 50 % liegt (EFSA 2015b). Nach oraler BPA Aufnahme erfolgt im Menschen ein schneller *First-Pass*-Effekt. In der Leber wird der Großteil des aufgenommenen BPAs zu biologisch inaktiven Glucuronid- bzw. Sulfatkonjugaten metabolisiert und über den Urin ausgeschieden. Laut einer Studie von Völkel et al. (2002) beträgt die Halbwertszeit von BPA-Glucuronidkonjugaten im Menschen circa 6 Stunden.

BPA zeigt eine geringe akute Toxizität. In Langzeitstudien mit Ratten und Mäusen hatte BPA vornehmlich Effekte auf Niere und Leber. Von der EFSA werden diese Effekte als kritische Endpunkte für eine Risikobewertung der BPA-Toxizität angesehen. Weiterhin werden Einflüsse auf die männlichen und weiblichen Reproduktionsorgane und die Reproduktionsfähigkeit, z.B. verringerte Spermienanzahl, Schädigung der Prostata oder der Brustdrüse, Veränderungen in der Gehirnentwicklung, Verhaltensänderungen und metabolische Störungen wie Adipositas oder Typ-2-Diabetes beschrieben. Am häufigsten wird von Einflüssen auf Reproduktions- und Entwicklungsendpunkte berichtet. Die EFSA bestätigte 2015, dass hohe Dosen BPA reproduktionstoxisch sind.

Im Fokus der Wissenschaft stehen auch die sogenannten *Low Dose*⁷ Effekte von BPA. BPA zeigte in *in vitro* und *in vivo* Testsystemen hormonartige Wirkungen (östrogene, antiandrogene und anti-thyroidale) und wird auf Grund seiner östrogenen Wirkung häufig als endokriner Disruptor⁸ bezeichnet. BPA bindet an die intrazellulären Östrogenrezeptoren ER α und ER β mit einer ~1.000-10.000-fach schwächeren Affinität als endogene Östrogene wie das 17 β -Estradiol (WHO 2011). Die Relevanz der hormonellen und entwicklungstoxischen Wirkungen von BPA auf den Menschen ist noch unklar (HBM-Kommission 2012).

Die EFSA hat 2015 eine Re-Evaluierung der Risikobewertung von BPA veröffentlicht. Die täglich erlaubte Aufnahme (TDI) von 50 $\mu\text{g}/\text{kg KG}$ pro Tag wurde auf einen temporären TDI (t-TDI) von 4 $\mu\text{g}/\text{kg KG}$ pro Tag abgesenkt. Hierfür wurden unter anderem Unsicherheitsanalysen zu den *Low Dose* Effekten wegen des Fehlens von Studien mit geeigneten Dosis-Wirkungskurven durchgeführt mit dem Ziel, die niedrigste Dosis festzulegen, ab der das Auftreten solcher Effekte in Tierversuchen nicht mehr ausgeschlossen werden kann. Diese Dosis wurde dann bei der Festlegung des t-TDI mit einem zusätzlichen Sicherheitsfaktor berücksichtigt. Die tägliche Bisphenol-A-Aufnahme von VerbraucherInnen in der EU liegt derzeit laut EFSA-Schätzung mit maximal 1 bis 1,5 μg Bisphenol A pro Kilogramm Körpergewicht unter diesem t-TDI, also der Dosis, die ein Leben lang ohne Gesundheitsrisiko aufgenommen werden kann.

⁷ Low Dose Effekte – Niedrigdosis-Effekte beschreibt eine These, dass die schädliche Wirkung eines Stoffes nicht einer normalen Dosis-Wirkungs-Kurve unterliegt, sondern auch bei niedrigerer Konzentration, z.B. weit unterhalb des NO(A)EL-Wertes, zunehmen kann.

⁸ Endokriner Disruptor: eine exogene Substanz oder Mischung, welche die Funktion(en) des endokrinen System verändert und folglich adverse Gesundheitseffekte in einem intakten Organismus, seinen Nachkommen oder (Sub-)Populationen verursacht (*International Programme on Chemical Safety, IPCS 2002*)

Die Human-Biomonitoring-Kommission hat auf Basis dieses t-TDIs einen HBM-I-Wert für Kinder von 0,1 mg BPA (Summe an frei verfügbarem und konjugiertem BPA) je Liter Urin abgeleitet (HBM-Kommission 2012, aktualisiert 2016). Für Erwachsene wurde unter Berücksichtigung der körpertgewichtbezogenen Urinausscheidung ein HBM-I-Wert von 0,2 mg BPA je Liter Urin festgesetzt.

1.3 Ziel der Human-Biomonitoring- Studie

Ziel der hier durchgeführten Untersuchung war die Erfassung der Hintergrundbelastung von 2- bis 6jährigen Kindern aus Nordrhein-Westfalen mit den Umweltphenolen Triclosan, Bisphenol A und Benzophenonen. Hierzu wurden die Ausgangssubstanzen bzw. entsprechende Metabolite in Urinproben der Kinder analytisch untersucht. Unter Einbeziehung der in 2011/2012 erstmalig in NRW erhobenen Konzentrationen im Urin von Kindern der gleichen Altersgruppen kann ein erster zeitlicher Trend der Belastung mit diesen Schadstoffen abgeschätzt werden. Darüber hinaus sollten die im Urin gemessenen Werte gesundheitlichen Beurteilungskriterien gegenübergestellt werden.

2 Methode

2.1 Studienplanung

Die Studienplanung erfolgte in Abstimmung mit dem MKULNV und ist Teil der Zielvereinbarung 2014/2015. Das Studienkonzept, die studienvorbereitenden Tätigkeiten und die Feldphase sind ausführlich im Hauptbericht „*Bestimmung von Schadstoffen und Schadstoffmetaboliten im Urin von 2 bis 6-jährigen Kindern aus Nordrhein-Westfalen*“ (Modul 1) beschrieben.

Es wurden die Urine von KiTa-Kindern im Alter von 2-6 Jahren gesammelt. Die Feldphase fand im Dezember 2014 bis Mai 2015 statt. Dabei wurden Spoturine (überwiegend Morgenurine) gesammelt. Alle Urinproben wurden am Tag nach der Probenahme im Labor des LANUV bei -18°C tiefgefroren. Im Rahmen des vorliegenden Moduls 3 wurde der Urin der ProbandInnen auf verschiedene Umweltphenole hin untersucht. Anthropometrische Daten zu den ProbandInnen wurden mittels Fragebogen erhoben (s. Hauptbericht).

2.2 Bestimmung Gehalte der Umweltphenole im Urin der ProbandInnen

Die Analyse auf Triclosan, die Benzophenone 1, 3 und 8 sowie Bisphenol A erfolgte im Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität-Bochum (IPA), Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum.

Die Bestimmung der umweltrelevanten Phenole erfolgte nach Probenvorbereitung und online-Anreicherung über Stabilisotopenverdünnungsanalyse mittels HPLC-MS/MS parallel zu den ebenfalls analysierten Parabenen (siehe Hauptbericht). In der Probenvorbereitung wurden zu 300 μL Urin 300 μL Ammoniumacetatpuffer (1M; pH =5,0) und 6 μL β -Glucuronidase HP-2-Lösung gegeben, zur Hydrolyse der jeweiligen konjugierten Umweltphenol-Metaboliten. Weiterhin erfolgte eine Zugabe von 25 μL interner Standardlösung (isotopenmarkierte Analoge) für die spätere Quantifizierung. Nach einer Inkubation bei 37°C für 3,5 Stunden wurden die Proben eingefroren. Am darauffolgenden Tag wurden die Proben aufgetaut, bei $3500 \times g$ für 10 Minuten zentrifugiert, der Überstand in ein neues Glasvial überführt und zur Injektion ins HPLC-MS/MS-System bereitgestellt. Kalibrierstandards und Qualitätskontrollproben wurden analog zu den Realproben aufgearbeitet. Anhand spezifischer Fragmentationen-Übergänge wurde über Isotopenverdünnungsanalyse (Verhältnis der Peakintensitäten Analyt zu Isotopenstandard) quantifiziert. Die Bestimmungsgrenzen der einzelnen Analyten ergaben sich aus der 6-fachen Standardabweichung des Grundrauschens der Basislinie (Moos et al. 2014).

2.3 Statistische Analyse / Berechnung der Expositionsdosis

Die Deskriptive Statistik erfolgte mit Hilfe der Software SPSS Statistics (Version 23) der Firma IBM.

Berechnung der Expositionsdosis Triclosan

Die Berechnung der systemischen Expositionsdosis (SED, interne Dosis) und des Daily Intake (aufgenommene Tagesdosis) erfolgte nach Methoden des SCCP/SCCS (2009, 2011), der HBM-Kommission (2016) und von Health Canada, Environment Canada (2012) wie folgt:

$$SED \left(\frac{\mu g}{kg KG} \right) = \frac{\text{gemessene Konzentration } (\mu g/l) \times \text{Urinvolumen}(l)}{\text{Körpergewicht } (kg)}$$

$$\text{Daily Intake} \left(\frac{\mu g}{kg KG} \right) = \frac{SED \times 100 \%}{\text{Eliminationsrate } (\%)}$$

Dabei gilt:

- für das Urinvolumen je kg Körpergewicht und Tag wurde ein Faktor von 0,03 l Urin pro kg Körpergewicht und Tag verwendet. Eine Analyse des Urin-Volumens über 24 h (Teilkollektiv, n = 68) ergab, dass dieser Faktor eine konservative Annahme für das Urinvolumen pro Kg Körpergewicht und Tag ist. (Anhang A1, Bericht Modul 2)
- die orale Absorption für Triclosan beträgt 100 % (SCCP 2009), es gibt keine Anreicherung von Triclosan im Körper, und es wird nahezu vollständig zu Glucuronid- oder Sulfatkonjugaten metabolisiert.
- die Halbwertszeit (HWZ) der Elimination für oral aufgenommenes Triclosan beträgt 13 - 29h, daher wird näherungsweise die tägliche Aufnahme abgeschätzt.
- Zur Berücksichtigung der Variabilität in der Urinausscheidung von Triclosan zwischen Individuen wird als konservative Annahme ein Median für die renale Ausscheidung von 54 % verwendet, die in der Studie von Sandborgh-Englund et al. (2006) ermittelt wurde. Daher wurden die Werte um einen Faktor von 0,54 korrigiert, um der unvollständige Ausscheidung nach Exposition über verschiedenen Routen Rechnung zu tragen. Für Kinder gibt es begrenzte pharmakokinetische Daten. Das SCCP (2009) kam zu dem Schluss, dass die Eliminationsrate mit der der Erwachsenen vergleichbar ist (Health Canada, Environment Canada 2012).

Daraus ergibt sich für die Berechnung der systemischen Expositionsdosis und externen Dosis von Triclosan im vorliegenden Studienkollektiv:

$$SED \left(\frac{\mu g}{kg KG * d} \right) = \text{Gemessene Konzentration} \left(\frac{\mu g}{l} \right) \times 0,03 \left(\frac{l}{kg KG * d} \right)$$

$$\text{Daily Intake} \left(\frac{\mu g}{kg KG * d} \right) = SED \div 0,54$$

Berechnung der Expositionsdosis Bisphenol A

Die Berechnung der systemischen Expositionsdosis (SED, interne Dosis) und des Daily Intake (aufgenommene Tagesdosis) erfolgte nach Methoden der EFSA (2015) und der Human-Biomonitoring Kommission (2012) wie folgt:

$$SED \left(\frac{\mu g}{kg KG} \right) = \frac{\text{gemessene Konzentration } (\mu g/l) \times \text{Urinvolumen}(l)}{\text{Körpergewicht } (kg)}$$

$$\text{Daily Intake} \left(\frac{\mu g}{kg KG} \right) = \frac{SED \times 100 \%}{\text{Eliminationsrate } (\%)}$$

Dabei gilt:

- für das Urinvolumen je kg Körpergewicht und Tag wurde ein Faktor von 0,03 l Urin pro kg Körpergewicht und Tag verwendet. Eine Analyse des Urin-Volumens über 24h (Teilkollektiv, n = 68) ergab, dass dieser Faktor eine konservative Annahme für das Urinvolumen pro Kg Körpergewicht und Tag ist. (Anhang A1, Bericht Modul 2)
- die orale Absorption für Bisphenol A beträgt 100 % (EFSA 2015), es gibt keine Anreicherung von BPA im Körper, und es wird nahezu vollständig zu Glucuronid- oder Sulfatkonjugaten metabolisiert.
- die Halbwertszeit (HWZ) der Elimination für oral aufgenommenes Bisphenol A beträgt 2 - 6 h.
- Die Eliminationsrate beträgt 100 % (EFSA 2015).

Daraus ergibt sich für die Berechnung der systemischen Expositionsdosis und des Daily Intake (aufgenommenen Tagesdosis) von Bisphenol A im vorliegenden Studienkollektiv:

$$SED \left(\frac{\mu g}{kg KG * d} \right) = \text{Gemessene Konzentration} \left(\frac{\mu g}{l} \right) \times 0,03 \left(\frac{l}{kg KG * d} \right)$$

$$\text{Daily Intake} \left(\frac{\mu g}{kg KG * d} \right) = SED \div 1$$

3 Ergebnisse

3.1 Triclosan

3.1.1 Charakterisierung der HBM-Ergebnisse der Studiengruppe

Bei insgesamt 255 Kindern wurde der Triclosan-Gehalt im Urin bestimmt, wobei nur rund 20 % der gemessenen Werte oberhalb der Bestimmungsgrenze von 1 µg/l lagen. Die Werte, die unter der Bestimmungsgrenze lagen, fließen mit dem halben Wert der Bestimmungsgrenze in die Berechnung ein. Somit lagen fast alle statistischen Kenngrößen (Minimum, Median, 75. Perzentil) unterhalb der Bestimmungsgrenze. Das 95. Perzentil betrug 4,2 µg/l und das Maximum 127 µg/l (Tab.1).

Tabelle 1: Statistische Lagemaße der im Urin von 255 Kindern gemessenen Triclosan-Konzentrationen (TCS) im Jahr 2014/2015 (Werte kleiner Bestimmungsgrenze fließen mit dem halben Wert der Bestimmungsgrenze in die Berechnung ein)

	LOQ [µg/l]	n > LOQ	Min [µg/l]	P 25 [µg/l]	Median [µg/l]	P 75 [µg/l]	P 95 [µg/l]	Max [µg/l]	MW [µg/l]
TCS	1,0	51	< 1,0	< 1,0	< 1,0	< 1,0	4,2	127	1,9

Es besteht keine signifikante Korrelation zwischen Triclosan-Belastung und Alter, BMI oder Geschlecht des Kindes.

3.1.2 Vergleich der Triclosan-Belastung im Urin der untersuchten Kinder der Jahre 2011/2012 und 2014/2015

In den Urinproben von 252 Kindern, die im Rahmen des ersten KiTa-Kinder-Querschnitts 2011/2012 gewonnen worden waren, wurde im Nachgang auch der Triclosan-Gehalt bestimmt. Für rund 17 % der Urinproben wurden Werte oberhalb der Bestimmungsgrenze von 1 µg/l gemessenen. Auch in dieser Untersuchung lagen daher fast alle statistischen Kenngrößen (Minimum, Median, 75. Perzentil) unterhalb der Bestimmungsgrenze, das 95. Perzentil betrug 3,2 µg/l und das Maximum 55,6 µg/l (Tab. 2).

Tabelle 2: Statistische Lagemaße der im Jahr 2011/2012 im Urin von 252 Kindern aus NRW gemessenen Triclosan-Konzentrationen (TCS) (Werte kleiner Bestimmungsgrenze fließen mit dem halben Wert der Bestimmungsgrenze in die Berechnung ein)

	LOQ [µg/l]	n > LOQ	Min [µg/l]	P 25 [µg/l]	Median [µg/l]	P 75 [µg/l]	P 95 [µg/l]	Max [µg/l]	MW [µg/l]
TCS	1,0	51	< 1,0	< 1,0	< 1,0	< 1,0	3,2	55,6	1,3

Ein Vergleich der Untersuchungen der Spoturine für die verschiedenen Untersuchungsjahre zeigt, dass die Triclosan-Belastung sich nicht signifikant unterscheidet. Auffällig ist lediglich ein leichter Anstieg in der Belastungshöhe der Hochbelasteten in den Jahren 2014/2015 im Vergleich zu den Jahren 2011/2012. Dieser Anstieg ist aber nicht statistisch signifikant.

3.1.3 Vergleich der gemessenen Belastungen mit gesundheitsbezogenen Bewertungskriterien

Die Human Biomonitoring Kommission hat 2015 auf Basis von Biomonitoring Äquivalenten einen HBM-I-Wert für Kinder von 2 mg Triclosan pro Liter Urin abgeleitet. Alle gemessenen Urinkonzentrationen in der aktuellen Studie lagen deutlich (> Faktor 16) unterhalb des HBM-I-Wertes. Somit ist nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen.

3.2 Benzophenon-3

3.2.1 Charakterisierung der HBM-Ergebnisse der Studiengruppe

Bei insgesamt 255 Kindern wurden die Gehalte an Benzophenon-3 (Bp-3) und seinen Metaboliten Benzophenon-1 (Bp-1), und Benzophenon-8 (Bp-8) im Urin bestimmt. Für Bp-8 lagen alle Werte unterhalb der Bestimmungsgrenze von 0,5 µg/l und es konnte somit in keiner Urinprobe quantitativ bestimmt werden. Die statistischen Kenngrößen für Bp-1 und Bp-3 sind der Tabelle 3 zu entnehmen. Die Werte, die unter der Bestimmungsgrenze lagen, fließen mit dem halben Wert der Bestimmungsgrenze in die Berechnung ein.

Tabelle 3: Statistische Lagemaße der im Urin von 255 Kindern gemessenen Benzophenon-1 (Bp-1) und Benzophenon-3 (Bp-3) Konzentrationen im Jahr 2014/2015 (Werte kleiner Bestimmungsgrenze fließen mit dem halben Wert der Bestimmungsgrenze in die Berechnung ein)

	LOQ [µg/l]	n > LOQ	Min [µg/l]	P 25 [µg/l]	Median [µg/l]	P 75 [µg/l]	P 95 [µg/l]	Max [µg/l]	MW [µg/l]
Bp-1	0,5	82	< 0,50	< 0,50	< 0,50	0,64	3,8	57,5	1,12
Bp-3	2,0	51	< 2,0	< 2,0	< 2,0	< 2,0	8,0	92,8	2,65

Aufgrund des Anteils von Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze in Höhe von 32 % (Bp-1) bzw. 20 % (Bp-3) liegt ein Teil der statistischen Kenngrößen (Minimum, Median) unterhalb der Bestimmungsgrenze. Für Bp-3 betrug das 95. Perzentil 8,0 µg/l und das Maximum 92,8 µg/l. Für Bp-1 betrug das 95. Perzentil 3,8 µg/l und das Maximum 57,5 µg/l. Die gemessenen Konzentrationen lagen somit für beide Benzophenon-Derivate in ähnlichen Größenordnungen. Für Bp-3 wurden höhere Konzentrationen gemessen als für seinen Hauptmetaboliten Bp-1. Es besteht eine starke Korrelation zwischen Bp-3 und seinem Hauptmetaboliten Bp-1 (Abbildung A1 im Anhang).

Eine signifikante Korrelation zwischen der Bp-1- bzw. Bp-3-Belastung und dem Alter, BMI oder Geschlecht der untersuchten Kinder konnte nicht ermittelt werden. Zudem wurde der Einfluss des Zeitpunktes der Probenahme untersucht, um auszuschließen, dass an wärmeren und sonnenreicheren Monaten eine höhere Belastung durch die Verwendung von Sonnenschutzmitteln vorhanden ist. Es konnte jedoch ebenfalls keine Korrelation zwischen den Bp-3 Konzentrationen im Urin der Kinder und dem Zeitpunkt der Probenahme festgestellt werden.

3.2.2 Vergleich der Benzophenon-Belastung im Urin der untersuchten Kinder der Jahre 2011/2012 und 2014/2015

In den Urinproben, die im Rahmen des ersten KiTa-Kinder-Querschnitts 2011/2012 gewonnen worden waren, wurden im Nachgang zu den ursprünglichen Untersuchungen auch die Benzophenone Bp-1, Bp-3 und Bp-8 im Urin von 252 Kindern bestimmt. Die Bestimmungsgrenzen sind identisch zu denen des Jahres 2014/2015. Alle gemessenen Bp-8-Werte lagen auch hier unterhalb der BG und werden deshalb im Weiteren nicht mehr berücksichtigt. Quantifizierbare Bp-1 bzw. Bp-3-Gehalte fanden sich in 9 % bzw. 12 % der Proben. Die Verteilung der Messwerte zu Bp-1 und Bp-3 aus diesem Querschnitt findet sich in Tabelle 4. Für Bp-3 betrug das 95. Perzentil 4,1 µg/l und das Maximum 30,2 µg/l. Für Bp-1 betrug das 95. Perzentil 0,95 µg/l und das Maximum 6,7 µg/l⁹.

Tabelle 4: Statistische Lagemaße der im Jahr 2011/2012 im Urin von 252 Kindern aus NRW gemessenen Benzophenon-1 (Bp-1) und Benzophenon-3 (Bp-3) Konzentrationen (Werte kleiner Bestimmungsgrenze fließen mit dem halben Wert der Bestimmungsgrenze in die Berechnung ein)

	LOQ [µg/l]	n > LOQ	Min [µg/l]	P 25 [µg/l]	Median [µg/l]	P 75 [µg/l]	P 95 [µg/l]	Max [µg/l]	MW [µg/l]
Bp-1	0,5	23	< 0,50	< 0,50	< 0,50	< 0,50	0,95	6,7	0,37
Bp-3	2,0	31	< 2,0	< 2,0	< 2,0	< 2,0	4,1	30,2	1,6

Betrachtet man die Untersuchungen der Spoturine in den beiden Zeiträumen, so lässt sich feststellen, dass für die Untersuchung 2014/2015 in einer deutlich höheren Anzahl an Urinproben Benzophenon-Gehalte oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen werden konnten. Die gemessenen Konzentrationen liegen zwar in vergleichbaren Größenordnungen, jedoch wurden für den Untersuchungszeitraum 2014/2015 leicht höhere Konzentrationen für Bp-1 und Bp-3 (95. Perzentil, Maximum) verzeichnet.

3.2.3. Vergleich der gemessenen Belastungen mit gesundheitsbezogenen Bewertungskriterien

Für die Beurteilung von Benzophenon-Belastungen im Urin wurden bisher keine gesundheitlich orientierten Beurteilungskriterien (HBM-Werte, Referenzwerte) abgeleitet. Das SCCP (2006, 2008) hat auf Basis der Studienlage einen NOAEL von 200 mg je kg Körpergewicht und Tag aus einer Studie mit Ratten abgeleitet. Die Anwendung von Sonnenschutzmitteln mit einem maximalen Gehalt von 6 % Bp-3 wurde als sicher für den Verbraucher bewertet, da die abgeschätzte Margin of Safety zum NOAEL im Tierversuch größer als 100 ist (SCCP 2008). Auch die Verwendung als chemischer Lichtfilter zur Produktsicherung mit einem maximalen Gehalt an 0,5 % in allen kosmetischen Produkten stellt kein gesundheitliches Risiko

⁹ Aufgrund der geringen Anzahl an Proben > LOQ, keine Testung auf Signifikanz.

für Verbraucher dar. Ausgenommen hiervon ist eine mögliche (Photo-)Kontaktallergie¹⁰. Die in Deutschland vertriebenen Benzophenon-haltigen Produkte sind somit aus gesundheitlicher Sicht vermutlich als sicher einzuschätzen.

Für Bp-3 liegen keinen Daten zur Eliminationsrate vor, so dass eine Rückrechnung der gemessenen Urinkonzentrationen in eine aufgenommenen Dosis mit großen Unsicherheiten verknüpft ist. Zur Einordnung der gemessenen Urinkonzentrationen kann eine grobe Expositionsabschätzung auf Basis der vom SCCP als sicher eingeschätzten Anwendung von Sonnenschutzmitteln durchgeführt werden (Anhang 6.2). Berücksichtigt man die Daten zur Toxikokinetik nach dem derzeitigen Stand des Wissens (SCCP 2006, 2008), sowie Default Werte für einige anthropometrische Daten, so kann für die Anwendung eines 6 % Bp-3-haltigen Sonnenschutzmittels eine daraus resultierende theoretische maximale Urinkonzentration für 2- bis 6jährige Kinder ermittelt werden. Dabei ergibt sich für die Elimination des dermal aufgenommenen Bp-3 eine Urinkonzentration für die Summe aller Metabolite von rund 80 - 160 µg/l. Diese errechnete Urin-Konzentration ist um circa den Faktor 1000 höher als die gemessenen Konzentrationen in der aktuellen Untersuchung. Diese Abschätzung ist mit Unsicherheiten behaftet, aber selbst unter Berücksichtigung, dass nur ein Teil der möglichen Metabolite ermittelt wurde, liegen alle im Urin der 2- bis 6jährigen Kinder aus NRW gemessenen Werte deutlich unterhalb einer theoretisch maximalen Urinkonzentration. Gesundheitliche Wirkungen aufgrund der gemessenen Bp-3 und Bp-1 Urinkonzentrationen sind daher als nicht wahrscheinlich anzunehmen.

3.3 Bisphenol A

3.3.1 Charakterisierung der HBM-Ergebnisse der Studiengruppe

Bei insgesamt 255 Kindern wurde Bisphenol A (BPA) im Urin bestimmt, wobei vier Proben nicht auswertbar waren. Für nahezu alle Proben (95 %) wurden BPA-Gehalte oberhalb der Bestimmungsgrenze von 0,5 µg/l gemessen.

Tabelle 5: Statistische Lagemaße der im Urin von 251 Kindern gemessenen Bisphenol A (BPA)-Konzentrationen im Jahr 2014/2015 (Werte kleiner Bestimmungsgrenze fließen mit dem halben Wert der Bestimmungsgrenze in die Berechnung ein)

	LOQ [µg/l]	n > LOQ	Min [µg/l]	P 25 [µg/l]	Median [µg/l]	P 75 [µg/l]	P 95 [µg/l]	Max [µg/l]	MW [µg/l]
BPA	0,5	243	< 0,50	1,4	2,3	3,5	10,5	27,8	3,2

¹⁰ Eine Kontaktallergie ist eine allergische Reaktion, die auf den Hautbereich begrenzt ist, der einen direkten Kontakt mit dem Allergieauslöser hatte. Bei bestehender Sensibilisierung treten hier die allergischen Symptome wie Rötung, starker Juckreiz, Schwellung, Bläschen, nässender Ausschlag, Hautschuppung nach 24 bis 72 Stunden nach dem Kontakt mit dem Allergen auf. Theoretisch kann jeder natürliche oder künstliche Stoff zum Auslöser einer Allergie werden. Einige Substanzen wie bestimmte Metalle, Duftstoffe oder Konservierungsmittel treten besonders häufig als Allergene auf. Eine einmal erworbene Kontaktsensibilisierung ist nicht heilbar und bleibt zeitlebens bestehen.

Die Werte, die unter der Bestimmungsgrenze lagen, fließen mit dem halben Wert der Bestimmungsgrenze in die Berechnung ein. Die statistischen Kenngrößen sind in Tabelle 5 dargestellt. Der Median betrug 2,3 µg/l und das 95. Perzentil 10,5 µg/l.

Es besteht keine signifikante Korrelation zwischen der BPA-Belastung und dem Alter, BMI oder Geschlecht des Kindes.

3.3.2 Vergleich der BPA-Belastung im Urin der untersuchten Kinder der Jahre 2011/2012 und 2014/2015

In den Urinproben, die im Rahmen des ersten KiTa-Kinder-Querschnitts 2011/2012 gewonnen worden waren, wurde im Nachgang zu den ursprünglichen Untersuchungen auch der BPA-Gehalt bestimmt. Für 94 % der Proben wurden BPA-Gehalte oberhalb der Bestimmungsgrenze von 0,5 µg/l gemessen. Der Median betrug 2,4 µg/l und das 95. Perzentil 14,7 µg/l. Die statistischen Lagemaße können der Tabelle 6 entnommen werden.

Tabelle 6: Statistische Lagemaße der im Jahr 2011/2012 im Urin von 252 Kindern aus NRW gemessenen Bisphenol A Konzentrationen (Werte kleiner Bestimmungsgrenze fließen mit dem halben Wert der Bestimmungsgrenze in die Berechnung ein)

	LOQ [µg/l]	n > LOQ	Min [µg/l]	P 25 [µg/l]	Median [µg/l]	P 75 [µg/l]	P 95 [µg/l]	Max [µg/l]	MW [µg/l]
BPA	0,5	238	< 0,50	1,3	2,4	4,1	14,7	72,4	4,3

Ein Vergleich der Untersuchungen der Spoturine für die beiden Untersuchungsjahre zeigt, dass sich die BPA-Belastung im Mittel nicht signifikant unterscheidet (Mann-Whitney-U-Test). Auffällig ist lediglich ein leichter Rückgang in der Gruppe der Hochbelasteten in den Jahren 2014/2015 im Vergleich zu den Jahren 2011/2012 (Abbildung A2 im Anhang), was sich an den Werten für das 95. Perzentil und Maximum erkennen lässt.

3.3.3. Vergleich der gemessenen Belastungen mit gesundheitsbezogenen Bewertungskriterien

Die Human Biomonitoring Kommission hat 2012 auf Basis eines TDI der EFSA einen HBM-I-Wert für Kinder abgeleitet. Dieser HBM-I-Wert wurde 2016 auf Grundlage des aktualisierten temporären TDI (t-TDI) der EFSA (2015) von 4 µg/kg KG pro Tag auf einen Wert von 0,1 mg BPA pro Liter Urin abgesenkt. Alle gemessenen Urinkonzentrationen in der aktuellen Untersuchung lagen deutlich (> Faktor 3,6) unterhalb dieses aktualisierten HBM-I-Wertes. Somit ist nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen.

4 Diskussion

4.1 Triclosan

Zur Belastung von Kindern im Alter unter 6 Jahren mit Triclosan liegen derzeit sowohl national als auch international nur sehr wenige Daten vor. Ein Vergleich ist am besten mit den Daten der NRW-Untersuchung des LANUV aus den Jahren 2011/12 möglich. In beiden Untersuchungsreihen lag nur ein geringer Prozentsatz der gemessenen Werte oberhalb der Bestimmungsgrenze von 1 µg/l (2014/2015: 20 %, 2011/2012: 17 %) und der Median ist folglich unterhalb der Bestimmungsgrenze.

Ein Vergleich der Werte für das 95. Perzentil beider Messreihen zeigt, dass die Triclosan-Belastung sich nicht wesentlich voneinander unterscheidet (2014/2015: 4,2 µg/l, 2011/2012: 3,2 µg/l). Auffällig ist lediglich ein leichter Anstieg in der Belastungshöhe der Hochbelasteten in den Jahren 2014/2015 (Maximum 127 µg/l) im Vergleich zu den Jahren 2011/2012 (Maximum 55,6 µg/l).

Tabelle 7: Übersicht zu HBM-Studien zur Belastung mit Triclosan in Kindern

Veröffentlichung	Teilnehmer Anzahl, Altersklasse, Untersuchungsjahr, Land	n > LOQ [%]	Urin Konzentrationen [µg/l]			
			LOQ	Median	95. P.	Maximum
Frederiksen et al. (2014)	25 Probanden, 5-9 Jahre Untersuchungsjahr 2007, DK	100	0,06	0,63	670	955
Frederiksen et al. (2013)	143 Probanden, 6-11 Jahre Untersuchungsjahr 2011, Mutter-Kind-Studie, DK	79	0,06	0,46	271	1065
Casas et al. (2008)	30 Probanden, 4 Jahre Untersuchungsjahr 2005 -2006, ES	36,7	2,3	1,2	k.A.	k.A.
Wolff et al. (2007)	90 Mädchen, 6-11 Jahre Untersuchungsjahr 2004-2005, USA	67,8	2,27	7,2	k.A.	956
Calafat et al. (2008a)	NHANES USA, 6-11 Jahre Untersuchungsjahr 03/04, n = 314	74,6*	2,3	5,9	148	k.A.
CDC (2013, update 2015)	NHANES USA, 6-11 Jahre					
	Untersuchungsjahr 05/06, n = 356			10,3	246	k.A.
	Untersuchungsjahr 07/08, n = 389			9,8	296	k.A.
	Untersuchungsjahr 09/10, n = 415			9,9	200	k.A.
	Untersuchungsjahr 11/12, n = 396			5,0	184	k.A.
Aktuelles KiTa-Projekt (LANUV 2015)	255 Probanden, 2-6 Jahre Untersuchungsjahr 2014/2015, NRW	20	1,0	< 1,0	4,2	127

* 74,6 % für alle Altersklassen (n= 2517)

Ein Überblick zu den verfügbaren europäischen und US-amerikanischen Studien, in denen Triclosan im Urin von Kindern untersucht wurde, findet sich in Tabelle 7.

Ein Vergleich mit den vorliegenden Studien aus Dänemark und den USA für das 95. Perzentil bzw. das Maximum zeigt, dass die KiTa-Kinder in NRW deutlich weniger mit Triclosan belastet sind bzw. einer geringeren Triclosan-Exposition ausgesetzt sind. Im National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) kam es in den Untersuchungsjahren (2003/2004, 2005/2006, 2007/2008) für diese Altersgruppe der 6-11jährigen zunächst zu einem Anstieg in den Triclosan-Gehalten im Urin der Kinder, der sich dann wieder absenkte (2009/2010, 2011/2012). Das 95. Perzentil betrug 184 µg/l für das Untersuchungsjahr 2010/2011 (CDC 2013) und lag damit immer noch deutlich über dem 95. Perzentil der aktuellen Untersuchung von 4,2 µg/l.

Die Bestimmungsgrenze der aktuellen Untersuchung ist höher als die ermittelten Mediane der dänischen Studien, daher ist ein Vergleich des Medians für Triclosan ($< 1,0 \mu\text{g/l}$, LOQ) nicht möglich. Die Mediane der Ergebnisse aus den USA deuten analog zum 95. Perzentil und Maximum auf eine höhere Belastung der ProbandInnen mit Triclosan hin im Vergleich zu den KiTa-Kindern aus NRW.

Der Vergleich des HBM-I-Wertes für Kinder der Human-Biomonitoring Kommission (HBM-Kommission 2015) von 2 mg/l zeigte, dass alle gemessenen Urinkonzentrationen in der aktuellen Studie deutlich unterhalb dieses Wertes lagen und somit nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen ist.

Für Triclosan liegen außerdem von 2 Gremien toxikologische Beurteilungen vor. Das Scientific Committee on Consumer Products bzw. das Scientific Committee on Consumer Safety (SCCP/SCCS) basierte seine Margin of Safety (MoS) Betrachtungen zur Ableitung von Höchstmengen in Verbraucherprodukten auf einen NOAEL von 12 mg Triclosan pro kg Körpergewicht und Tag aus einer Langzeit-Rattenstudie (SCCP 2009, SCCS 2011). Als kritischer Endpunkt werden dabei die Haematotoxizität und veränderte absolute und relative Milzgewichte betrachtet. Das SCCS hält dabei einen MoS von 100 für akzeptabel. Die HBM-Kommission betrachtet die gleiche Studie als Schlüsselstudie zur Ableitung des HBM-I-Wertes.

Health Canada / Environment Canada (2012) haben auf Basis eines NOAEL von 25 mg Triclosan pro kg Körpergewicht und Tag aus Mausstudien eine tägliche duldbare Aufnahme (ADI, acceptable daily intake) von 0,08 mg Triclosan je kg Körpergewicht und Tag abgeleitet. Als kritischer Endpunkt werden dabei Effekte auf die Leber betrachtet. Es wurde ein Sicherheitsfaktor von 300 verwendet (jeweils 10 für Interspezies- und Intraspezies-Unterschiede und 3 für Mängel in der Datenbasis).

Die Daten zur Toxikokinetik von Triclosan im Menschen die von beiden Gremien genutzt wurden, erlaubten eine Rückrechnung auf die tägliche Aufnahme aus den gemessenen Urinkonzentrationen. Die Ergebnisse sind für das 95. Perzentil und den maximalen Wert der Triclosanbelastung des Urins in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Berechnung der Triclosan-Aufnahme

Statistische Kenngröße	Triclosan-Konzentration im Urin [$\mu\text{g/l}$]	Systemische Expositionsdosis SED [$\mu\text{g} / \text{kg KG}$]	Daily Intake [$\mu\text{g} / \text{kg KG}$]	Margin of Safety [NOAEL = 12 mg / kg KG]	Ausschöpfung des ADI [0,08 mg / kg KG]
95. Perzentil	4,2	0,126	0,233	51502	0,29 %
Maximum	127	3,81	7,05	1702	8,8 %

Ein Vergleich der Daten zeigt dabei, dass die in der vorliegenden Untersuchung berechneten täglichen Triclosan-Aufnahmen den ADI maximal nur zu 8,8 % ausschöpfen und dabei eine MoS von minimal 1702 vorliegt. Somit sind auf Grundlage des ADI's bzw. des angestrebten MoS des SCCP/SCCS für die gemessenen Triclosan-Gehalte im Urin der 2-6jährigen Kinder keine gesundheitlichen Auswirkungen zu erwarten.

Unabhängig von möglichen Auswirkungen auf die Gesundheit bei Expositionen gegenüber sehr hohen Triclosan-Gehalten rät das BfR aufgrund des Risikos der Resistenzbildung vom häuslichen Gebrauch Triclosan-haltiger Produkte ab. Triclosan wird oft in sehr niedrigen Konzentrationen verwendet, ohne einen hygienischen Vorteil zu erreichen, der nicht auch mit herkömmlichen Reinigungsmaßnahmen zu erzielen wäre. Niedrige Dosierung des Stoffes in Produkten des täglichen Bedarfs könnte zu einer vermehrten Selektion resistenter Erreger führen, die aufgrund der niedrigen Dosierung nicht abgetötet werden (BfR 2006, SCCS 2010).

4.2 Benzophenone

Es gibt keine vergleichbare nationale oder internationale Studie zur Bp-3-Belastung von KiTa-Kindern. Ein Vergleich der Bp-3-Daten aus den beiden Untersuchungsjahren in NRW zeigt, dass in beiden Messreihen nur ein geringer Prozentsatz der gemessenen Werte oberhalb der Bestimmungsgrenze von 1 $\mu\text{g/l}$ lag (2014/2015: 20 %, 2011/2012: 12 %), somit ist der jeweils ermittelte Median unterhalb der Bestimmungsgrenze. Es konnte jedoch ein Anstieg für die Bp-3-Belastung für das Untersuchungsjahr 2014/2015 verzeichnet werden. Ein Vergleich der Werte für das 95. Perzentil beider Messreihen (2014/2015: 8,0 $\mu\text{g/l}$, 2011/2012: 4,1 $\mu\text{g/l}$) verdeutlicht diesen Anstieg ebenso wie ein Vergleich der gemessenen Maxima (2014/2015: 92,8 $\mu\text{g/l}$, 2011/2012: 30,2 $\mu\text{g/l}$).

Ein Überblick zu den verfügbaren europäischen und US-amerikanischen Studien, in denen der Bp-3-Gehalt im Urin von Kindern untersucht wurde, findet sich in Tabelle 9.

Tabelle 9: Übersicht zu HBM-Studien zur Belastung mit Benzophenon-3 in Kindern

Veröffentlichung	Teilnehmer Anzahl, Altersklasse, Untersuchungsjahr, Land	n > LOQ [%]	Urin Konzentrationen [µg/l]			
			LOQ	Median	95. P.	Maximum
Krause et al. (2016)	DK 3-5 Jahre, Untersuchungsjahr 2013					
	Winter, n = 42 (Morgenurin)	95,2	0,28	2,03	86,2	183
	Sommer, n = 35 (Morgenurin)	97,1	0,28	4,61	288	335
Frederiksen et al. (2014)	25 Probanden, 5-9 Jahre Untersuchungsjahr 2007, DK	90	0,07	1,61	53,1	54,1
Frederiksen et al. (2013)	143 Probanden, 6-11 Jahre Untersuchungsjahr 2011, Mutter-Kind-Studie, DK	97	0,07	1,8	40	885
Casas et al. (2008)	30 Probanden, 4 Jahre Untersuchungsjahr 2005 -2006, ES	96,7	0,4	1,9	k.A.	k.A.
Wolff et al. (2007)	90 Mädchen, 6-11 Jahre Untersuchungsjahr 2004-2005, USA	86	0,34	14,7	k.A.	26700
Calafat et al. (2008b)	NHANES USA, 6-11 Jahre Untersuchungsjahr 03/04, n = 314	96,8*	0,34	17,2	227	k.A.
CDC (2013, update 2015)	NHANES USA, 6-11 Jahre					
	Untersuchungsjahr 05/06, n = 356			19,4	852	k.A.
	Untersuchungsjahr 07/08, n = 389			17,2	1410	k.A.
	Untersuchungsjahr 09/10, n = 415			14,6	1570	k.A.
	Untersuchungsjahr 11/12, n = 396			13,2	657	k.A.
Aktuelles KiTa-Projekt (LANUV 2015)	255 Probanden, 2-6 Jahre Untersuchungsjahr 2014/2015, NRW	20	2,0	< 2,0	8,0	92,8

* 96,8 % für alle Altersklassen (n= 2517)

Der Vergleich mit den Studien aus Europa und den USA zeigt, dass die hier untersuchten KiTa-Kinder bezogen auf das 95. Perzentil bzw. das Maximum in NRW deutlich geringer mit Bp-3 belastet sind bzw. einer geringeren Bp-3-Exposition ausgesetzt sind. Diese Unterschiede können zum einen durch das Alter der Kinder bedingt sein, zum anderen aber auch durch die Verwendung von für die jeweiligen Regionen typischen Pflegeprodukte bzw. deren Anwendungshäufigkeit. Auffällig ist, dass eine aktuelle eigene Recherche (2015/2016) der gängigsten Sonnenschutzmittel in Deutschland ergab, dass Bp-3 nicht mehr auf den Produkten deklariert ist und somit nicht mehr als chemischer Lichtschutz vor UVA und UVB-Strahlung verwendet wird. Dennoch ist ein Einsatz zur Produktsicherung wahrscheinlich.

Ein Vergleich des Medians für Bp-3 (< 2,0 µg/l, LOQ) ist mit den anderen europäischen Studien nicht möglich, da die Bestimmungsgrenze der aktuellen Untersuchung höher ist als die

ermittelten Mediane der europäischen Studien. Die Mediane der Ergebnisse aus den USA deuten ebenfalls auf eine höhere Belastung der ProbandInnen mit Bp-3 hin im Vergleich zu den KiTa-Kindern aus NRW.

Es gibt keine nationale Vergleichsstudie für die Belastung mit Bp-1 bei Kindern. In der dänischen Studie von Krause et al. (2016) wurde neben Bp-3 auch Bp-1 im Morgenurin von 3-5-jährigen Kindergarten-Kindern untersucht. In den Proben, die im Sommer gesammelt wurden ($n = 35$), wurden für 32 Kinder (91 %) Bp-1-Gehalte oberhalb der Bestimmungsgrenze ($0,25 \mu\text{g/l}$) gemessen, mit einem Median von $2,43 \mu\text{g/l}$ und einem 95. Perzentil von $67 \mu\text{g/l}$. Einen besseren Vergleich stellen die Urinproben dar, die in den Wintermonaten gesammelt wurden ($n = 42$). Hier wurden für 33 Kinder (79 %) Bp-1-Gehalte oberhalb der Bestimmungsgrenze im Morgenurin gemessen. Der Median betrug $0,99 \mu\text{g/l}$ und das 95. Perzentil $47,2 \mu\text{g/l}$. Die Urinproben wurden jeweils im Jahr 2013 gesammelt und es wurden deutlich höhere Bp-1-Gehalte gemessen, als in der aktuellen Untersuchung aus NRW.

In einer Untersuchung von Asimakopoulos et al. (2014) wurde bei 100 ProbandInnen (Alter 2,5-87 Jahre) aus Griechenland unter anderem der Gehalt an Bp-1 im Urin bestimmt. In 78 % der Proben wurden Gehalte oberhalb der Bestimmungsgrenze ($1 \mu\text{g/l}$) ermittelt, mit einem Median von $1,8 \mu\text{g/l}$ und einem Maximum vom $1117 \mu\text{g/l}$. Bp-3 wurde in dieser Studie nicht gemessen, dafür Bp-8, Bp-2 und 4-Hydroxybenzophenon.

Die gemessenen Konzentrationen für Bp-3 und Bp-1 in der aktuellen Untersuchung liegen in vergleichbaren Größenordnungen zueinander, aber es gibt Unterschiede in dem Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze. Dieser Unterschied ist in den jeweiligen Bestimmungsgrenzen begründet. Bp-3 kann erst ab einer Konzentration von $2 \mu\text{g/l}$ quantitativ nachgewiesen werden, während Bp-1 bereits ab einer Konzentration von $0,5 \mu\text{g/l}$ quantifiziert werden konnte.

Die Profile der Bp-3 Metabolite im menschlichen Urin deuten darauf hin, dass die Demethylierung zu Bp-1 den Hauptstoffwechselweg darstellt (Wang und Kannan, 2013). In einer US-amerikanischen Studie konnte bereits bei Frauen ($n = 625$ aus Utah und Kalifornien) eine positive Korrelation ($\beta = 0,59$, $r = 0,92$) zwischen Bp-3 und Bp-1-Konzentrationen in Urinproben gefunden werden mit hohen Bp-1-Gehalten (Kunisue et al., 2012). In der aktuellen Untersuchung konnte eine Korrelation von Bp-3 und seinem postulierten Hauptmetaboliten Bp-1 bestätigt werden. Andere Bp-Metabolite beispielsweise Bp-2 und 4-Hydroxybenzophenon wurden in der vorliegenden Studie nicht untersucht, bzw. konnten im Falle von Bp-8 nicht nachgewiesen werden. Eine Belastung mit Bp-1 kann nicht nur über die Verstoffwechslung von Bp-3 entstehen, sondern auch über direkte Aufnahme aus externen Quellen verursacht werden. Darüber hinaus konnten sowohl Bp-3 als auch Bp-1 in den letzten Jahren ubiquitär in Umweltproben nachgewiesen werden (Kim & Choi 2014). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in der aktuellen Untersuchung keine gesundheitlich relevanten Konzentrationen von Bp-3 und Bp-1 im Urin der KiTa-Kinder gemessen wurden und der Nachweis in keinem Zusammenhang mit der Verwendung eines bestimmten Produktes oder einer Produktkategorie gesehen werden kann.

Die in der EU vertriebenen Benzophenon-haltigen Produkte sind nach Auffassung des Scientific Committee on Consumer Products (SCCP 2008) aus gesundheitlicher Sicht unbedenklich. Das SCCP stützt seine Einschätzung auf Berechnung einer Margin of Safety, die größer als 100 ist für die Anwendung von Bp-3 als chemischer Lichtschutzfilter (max. 6 %) in Sonnenschutzmitteln sowie für die Anwendung zur Produktsicherung (max. 0,5 %) in allen kosmetischen Produkten. Für Bp-3 liegen keine Daten zur Eliminationsrate vor, so dass eine Rückrechnung der gemessenen Urinkonzentrationen in eine aufgenommene Dosis mit großen Unsicherheiten verknüpft wäre. Zur Einordnung der gemessenen Urinkonzentrationen wurde parallel eine grobe Expositionsabschätzung auf Basis der vom SCCP als sicher eingeschätzten Anwendung von Sonnenschutzmitteln und den Daten zur Toxikokinetik nach derzeitigem Stand des Wissen (SCCP 2006, 2008) durchgeführt (Anhang 6.2). Die errechneten theoretisch maximalen Urinkonzentration lagen deutlich (Faktor 1000) über den in der vorliegenden Studie gemessenen Gehalten. Diese Einschätzung unterliegt auch gewissen Unsicherheiten z.B. zur dermalen Resorption von Bp-3, oder der Exposition von Benzophenonen aus anderen Quellen. Zudem gibt es derzeit noch keine Daten zu den quantitativen Anteilen der einzelnen Benzophenon-Metaboliten. Dennoch sind gesundheitliche Auswirkungen für die im Rahmen dieser Studie festgestellten Bp-3/Bp-1 Urinkonzentrationen bei den 2- bis 6jährigen Kindern aus NRW als nicht wahrscheinlich anzunehmen.

Derzeit liegt von keinem nationalen oder internationalen Gremium eine Risikobewertung für Benzophenon-3 vor, in welcher eine erlaubte Tagesdosis, oder ein HBM-Wert abgeleitet wurde.

4.3 Bisphenol A

Um die gemessenen BPA-Urinkonzentrationen in der aktuellen Studienpopulation mit Untersuchungsergebnissen aus Regionen ähnlicher Lebensweise zu vergleichen, wurden nationale, europäische und US-amerikanische HBM-Studien herangezogen.

In diesen Studien waren BPA-Uringehalte für Kinder im Alter von 1-14 Jahren verfügbar. Die Ergebnisse der Studien sind in Tabelle 10 zusammengefasst. Die Detektionsrate von BPA ist zwischen den Studien vergleichbar hoch und auch die Bestimmungsgrenzen liegen in vergleichbaren Größenordnungen. Ein Vergleich der Mediane aller Studien mit der aktuellen Untersuchung zeigt, dass die Studienpopulationen im Mittel etwa gleich mit BPA belastet sind. Es lässt sich ein Trend verzeichnen, dass Studien neueren Datums etwas geringere Belastungen aufweisen als Studien von vor 10-15 Jahren.

Tabelle 10: Übersicht zu HBM-Studien zu Bisphenol-A im Urin von Kindern

Veröffentlichung	Teilnehmer Anzahl, Altersklasse, Untersuchungs- jahr, Land	n > LOQ [%]	Urin Konzentrationen [µg/l]			
			LOQ	Median	95. P.	Maximum
Becker et al. (2009)	599 Probanden, 3-14 Jahre (GerES IV) Untersuchungsjahr 2003-2006, DE	99	0,15	2,7	14,0	205
	Altersgruppe 3 -5 jährige, n = 137			3,5	22,9	205
	Altersgruppe 6 -8 jährige, n = 145			2,8	15,4	110
Kasper-Sonnenberg et al. (2012)	104 Probanden, 6-8 Jahre (Duisburg) Untersuchungsjahr 2007-2009, DE	100	0,10	2,3	9,7	50,5
Frederiksen et al. (2014)	25 Probanden, 5-9 Jahre Untersuchungsjahr 2007, DK	88	0,12	2,3	9,0	10,1
Frederiksen et al. (2013)	143 Probanden, 6-11 Jahre Untersuchungsjahr 2011, Mutter-Kind-Studie, DK	93	0,12	1,7	7,9	822
Covaci et al. (2014) DEMOCOPHES	Untersuchungsjahr 11/12, 5-12 Jahre					
	Belgien, n = 125	97	0,2	2,3	13,4	445
	Dänemark, n =142	91	0,12	1,7	7,9	822
	Luxemburg, n = 59	53	1,0	1,4	8,3	18,5
	Schweden, n= 97	100	0,15	1,3	6,2	32,4
	Spanien, n = 118	96	0,20	1,9	9,8	21,6
	Slovenien, n = 112	93	0,11	3,3	18,9	31,4
Casas et al. (2008)	30 Probanden, 4 Jahre Untersuchungsjahr 2005 -2006, ES	97	0,40	4,2	k.A.	k.A.
Calafat et al. (2008c) CDC (2013, update 2015)	NHANES USA, 6-11 Jahre					
	Untersuchungsjahr 03/04, n = 314	93*	0,40	3,7	16,0	k.A.
	Untersuchungsjahr 05/06, n = 356			2,7	22,8	k.A.
	Untersuchungsjahr 07/08, n = 389			2,4	13,4	k.A.
	Untersuchungsjahr 09/10, n = 415			1,7	13,4	k.A.
Untersuchungsjahr 11/12, n = 396	1,5			8,7	k.A.	
Wolff et al. (2007)	90 Mädchen, 6-11 Jahre Untersuchungsjahr 2004-2005, USA	94	0,36	1,8	k.A.	54,3
Aktuelles KiTa-Projekt (LANUV 2015)	251 Probanden, 2-6 Jahre Untersuchungsjahr 2014/2015, NRW	95	0,5	2,3	10,5	27,8

* 93 % für alle Altersklassen (n= 2517)

Der Median der aktuellen Untersuchung liegt bei 2,3 µg/l während im GerES IV¹¹ des UBAs ein Median von 3,5 µg/l für die 3-5-jährigen Kinder (Untersuchungsjahr 2003-2006) gemessen wurde (Becker et al. 2009). Das spiegelt sich auch in den Untersuchungen im Rahmen des NHANES wieder. Hier konnte über einen Zeitraum von 9 Jahren in fünf aufeinanderfolgenden Messkampagnen ein kontinuierlicher Rückgang verzeichnet werden. Auch ein Vergleich des 95. Perzentil bzw. des Maximums der nationalen und internationalen Studien mit den KiTa-Kindern aus NRW zeigt, dass sie in etwa ähnlich hoch mit BPA belastet bzw. ähnlichen BPA-Expositionen ausgesetzt sind.

Auf Basis der Daten des Kinderumweltsurveys 2003-2006 hat die Human Biomonitoring Kommission 2012 einen Referenzwert (RV₉₅) für 3- bis 5-jährige Kinder in Höhe von 30 µg BPA je Liter Urin abgeleitet. Gemäß der Human Biomonitoring Kommission kann dieser RV₉₅ verwendet werden, um höhere und vermeidbare Expositionen zu identifizieren und eine Expositionsminimierung zu veranlassen. Alle in der aktuellen Untersuchung gemessenen Urin-Gehalte liegen unterhalb dieses Referenzwertes, der auf Daten aus Deutschland von vor 10 Jahren basiert.

In der aktuellen Untersuchung an 2-6-jährigen Kindern konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Alter festgestellt werden. Becker et al. (2009) beobachteten im Kinder-Umwelt Survey (KUS) signifikante Unterschiede zwischen Kindern im Alter von 3-14 Jahren. Die höchsten Werte zeigten dort im Mittel 3-5-jährige Kinder (3,5 µg/l), gefolgt von 6-8-jährigen Kindern (2,7 µg/l), 9-11-jährigen Kindern (2,2 µg/l) und 12-14-jährigen Kindern (2,4 µg/l). Frederiksen et al. (2013) erfassten signifikant höhere BPA-Konzentrationen für 6-10-jährige Kinder im Vergleich zu 11-16-jährigen und 17-21-jährigen Studienteilnehmern. In einer Studie von Kasper-Sonnenberg et al. (2014) wurde die BPA-Exposition von Kindern der Duisburger Geburtskohorten-Studie im Alter von 6-7 Jahren und erneut im Alter von 8-9 Jahren gemessen. Die Autoren fanden zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied (P50 2,30 µg/l zu 2,04 µg/l) und vermuteten, dass eine Altersabhängigkeit erst bei der Betrachtung größerer Altersspannen sichtbar wird.

Durch die Verwendung von BPA zur Herstellung von Kunststoffen und Kunstharzen, die für eine Vielzahl von Alltags- und Bedarfsgegenständen genutzt werden, sind Verbraucher und Verbraucherinnen ubiquitär gegenüber BPA exponiert. Dabei ist die Exposition gegenüber BPA zum einem davon abhängig wie hoch der Restgehalt des Ausgangsstoffes BPA im Endprodukt ist und zum anderem ob aus diesem Endprodukt ein Übergang von BPA z.B. zum Lebensmittel vorhanden ist. Die EFSA führte eine aggregierte Expositionsschätzung für BPA durch (EFSA 2015). In dieser schätzte sie die gesamte interne Exposition aus den Lebensgewohnheiten der Bevölkerung und der BPA-Konzentration aus oralen (Lebensmittel, Staub, Spielzeug), dermalen (Thermopapier, Kosmetika) und inhalativen (Luft) Expositionsquellen für verschiedene Altersgruppen. Für 3-10-jährige Kinder, die gegenüber durchschnittlichen Mengen von BPA exponiert sind, errechnet sich für Nahrungsmittel ein Anteil von 82 % der BPA-Exposition und von 18 % aus allen anderen Quellen außer Nahrungsmitteln

¹¹ GerES IV: Deutschen Umweltstudie zur Gesundheit von Kindern, Untersuchungsjahr 2003-2006, ehemals Kinder-Umwelt-Survey (KUS), *engl.* **German Environmental Survey for Children.**

(Staub, Thermopapier, Kosmetika). Thermopapier ist von diesen anderen Quellen für 3-10-jährige Kinder die wichtigste Expositionsquelle für BPA (~83 %).

Auf der Grundlage der täglich erlaubten Aufnahme (TDI) der EFSA (2015) wurde mittels Daten zur Toxikokinetik im Menschen eine korrespondierende Konzentration des Stoffes oder seines Metaboliten in Blut oder Urin abgeschätzt und auf dieser Basis ein HBM-I-Wert abgeleitet (HBM-Kommission 2012, 2016). Dieser HBM-Wert wurde von der HBM-Kommission im Rahmen der Neubewertungen durch die EFSA (2015) umgehend angepasst. Die täglich erlaubte Aufnahme (TDI) von 50 µg/kg KG pro Tag wurde auf einen temporären TDI (t-TDI) von 4 µg/kg KG pro Tag abgesenkt (EFSA 2015). Folglich wurde der HBM-I-Wert für Kinder von 1,5 mg BPA je Liter Urin auf 0,1 mg BPA pro Liter Urin abgesenkt (HBM-Kommission 2016). Alle gemessenen Urinkonzentrationen in der aktuellen Untersuchung lagen deutlich (> Faktor 3,6) unterhalb dieses aktualisierten HBM-I-Wertes.

Unter Berücksichtigung der körperrgewichtbezogenen Urinausscheidung (Faktor: 0,03 l Urin pro kg Körpergewicht und Tag) konnte für die Urinkonzentrationen der aktuellen Untersuchung zusätzlich die tägliche Aufnahme abgeschätzt werden (Tab.11).

Tabelle 11: Berechnung der Bisphenol A-Aufnahme

Statistische Kenngröße	Bisphenol A Konzentration im Urin [µg/l]	Systemische Expositions-dosis SED [µg / kg KG]	Daily Intake [µg / kg KG]
95. Perzentil	10,5	0,32	0,32
Maximum	27,8	0,83	0,83

Die tägliche Aufnahme beträgt bezogen auf die maximal gemessene Konzentration rund 0,83 µg BPA je kg Körpergewicht und Tag. Ein Vergleich mit der geschätzten täglichen Aufnahme der EFSA für eine *hohe* Exposition gegenüber BPA für diese Altersgruppe von etwa 1,26 µg BPA pro Kilogramm (kg) Körpergewicht zeigt, dass die 2-6-jährigen Kinder in der aktuellen Untersuchung etwas geringeren BPA-Expositionen ausgesetzt sind. Die aggregierte Expositionsschätzung für die Exposition gegenüber *durchschnittlichen* BPA-Expositionen ergibt für 3-10jährige Kinder eine tägliche Aufnahme von rund 0,35 µg BPA je kg Körpergewicht und Tag (EFSA 2015). Dies entspricht in etwa der errechneten täglichen Aufnahme von rund 0,32 µg BPA je kg Körpergewicht und Tag bezogen auf das 95. Perzentil der gemessenen Urin-Konzentrationen der aktuellen Untersuchung. Folglich kann der Hintergrund der BPA-Belastung der KiTa-Kinder in NRW über das Modell der EFSA gut abgeschätzt werden und es sind keine zusätzlichen Quellen als wahrscheinlich anzunehmen. Es bleibt abzuwarten inwieweit die zahlreichen gesetzlichen Einschränkungen für die Verwendung von BPA eine signifikante Absenkung der BPA-Belastung in den Kindern aus NRW erwirken.

4.4 Fazit

Im Auftrag des MKULNV wurde im Rahmen der HBM-Untersuchung „Bestimmung von Schadstoffen und Schadstoffmetaboliten im Urin von 2- bis 6jährigen Kindern aus Nordrhein-Westfalen“ der Urin von KiTa-Kindern bezüglich einer Exposition gegenüber den Umweltphenolen Triclosan, Benzophenon-1 und -3 sowie Bisphenol A untersucht. Der Einsatz dieser Stoffe in verbrauchernahen Produkten ist sehr vielfältig und mit dem Wunsch nach einer bestimmten Eigenschaft des Produktes verbunden (antibakterielle Wirkung, UV-Blocker, Widerstandsfähigkeit). Bei insgesamt 255 Kindern wurde der Gehalt an diesen Stoffen beziehungsweise ihren Metaboliten im Urin bestimmt.

Es konnten für alle 3 Stoffe Gehalte im Urin oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen werden. Quantitative Urin-Gehalte oberhalb der Bestimmungsgrenze wurden für Triclosan in rund 20 %, für Benzophenon-3 in 20 % beziehungsweise für seinen Metaboliten Benzophenon-1 in 32 % und für Bisphenol A in 95 % der Proben gemessen. Somit konnten für alle Stoffe statistische Kenngrößen (95. Perzentil) ermittelt und mit anderen Studien verglichen werden.

Zur Belastung von Kindern im Alter unter 6 Jahren mit Triclosan und Benzophenon-3 liegen derzeit sowohl national als auch international nur sehr wenige Daten vor. Ein Vergleich mit den Daten, die im Rahmen des ersten KiTa-Kinder-Querschnitts 2011/2012 ermittelt wurden, zeigt, dass sich die Werte für die beiden Untersuchungsjahre nicht signifikant unterscheiden. Auffällig ist für beide Stoffe lediglich ein leichter Anstieg in der Belastungshöhe der Hochbelasteten in den Jahren 2014/2015. Für Bisphenol A konnte dagegen ein leichter Rückgang in der Belastungshöhe der Hochbelasteten in den Jahren 2014/2015 verzeichnet werden. Im Allgemeinen ist die gemessene BPA-Belastung in der aktuellen Untersuchung vergleichbar mit den Ergebnissen aus HBM-Studien, die mit Kindern im Alter von 1-14 Jahren in Regionen mit ähnlicher Lebensweise (Europa, USA, Kanada) durchgeführt wurden.

Ein Vergleich mit den jeweils gewählten Beurteilungsmaßstäben zeigt, dass mit keinen gesundheitliche Beeinträchtigungen aufgrund der gemessenen Belastungen bei den 2-6jährigen Kindern aus NRW für keines der 3 Umweltphenole zu rechnen ist. Darüber hinaus zeigt die Untersuchung vor allem im Zusammenhang mit den Berichten zu Modul 1, 2 und 4 (Phthalate, DINCH, Parabene, Glyphosat und Organophosphat-Flammschutzmittel), dass die Kinder einer Vielzahl von Stoffen insbesondere im Niedrigdosisbereich ausgesetzt sind.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die jeweiligen Trends für die drei Umweltphenole weiter beobachtet werden sollten. Kinder im Alter < 6 Jahren gelten als besonders empfindliche Bevölkerungsgruppe gegenüber Umweltschadstoffen. Kontinuierlich durchgeführte Human-Biomonitoring-Untersuchungen (in Abständen von drei bis vier Jahren) bei KiTa-Kindern stellen ein effektives Instrument zur Erfassung aktueller Belastungen mit Umweltschadstoffen dar.

5 Literatur

- Asimakopoulos AG, Thomaidis NS, Kannan K, 2014. Widespread occurrence of bisphenol A diglycidyl ethers, p-hydroxybenzoic acid esters (parabens), benzophenone type-UV filters, triclosan, and triclocarban in human urine from Athens, Greece. *Sci Total Environ.* 470-471:1243-9.
- Becker K, Göen T, Seiwert M, Conrad A, Pick-Fuß H, Müller J, Wittassek M, Schulz C, Kolossa-Gehring M, 2009. GerES IV: phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German children. *Int J Hyg Environ Health* 212 (6):685–692.
- BfR – Bundesinstitut für Risikobewertung, 2006. Triclosan nur im ärztlichen Bereich anwenden, um Resistenzbildungen vorzubeugen. Stellungnahme Nr. 030/2006 des BfR vom 08. Mai 2006
- BfR – Bundesinstitut für Risikobewertung, 2009. BfR unterstützt Verwendungsverbot von Triclosan in Lebensmittelbedarfsgegenständen. Stellungnahme Nr. 031/2009 des BfR vom 12. Juni 2009
- Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL, 2008a. Urinary concentrations of triclosan in the U.S. population: 2003-2004. *Environ Health Perspect.* 116(3):303-7.
- Calafat AM, Wong LY, Ye X, Reidy JA, Needham LL, 2008b. Concentrations of the sunscreen agent benzophenone-3 in residents of the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003--2004. *Environ Health Perspect.* 116(7):893-7.
- Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL, 2008c. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ Health Perspect* 116(1):39–44.
- Casas L, Fernández MF, Llop S, Guxens M, Ballester F, Olea N, Irurzun MB, Rodríguez LS, Riaño I, Tardón A, Vrijheid M, Calafat AM, Sunyer J; INMA Project, 2011. Urinary concentrations of phthalates and phenols in a population of Spanish pregnant women and children. *Environ Int.* 37(5):858-66.
- CDC – Centers for Disease Control and Prevention, 2013. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.
http://www.cdc.gov/biomonitoring/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Feb2015.pdf
- Clayton EMR, Todd M, Dowd JB, Aiello AE, 2011. The Impact of Bisphenol A and Triclosan on Immune Parameters in the U.S. Population, NHANES 2003–2006. *Environ Health Perspect.* 119 (3).
- Covaci A, Den Hond E, Geens T, Govarts E, Koppen G, Frederiksen H, Knudsen LE, Mørck TA, Gutleb AC, Guignard C, Cocco E, Horvat M, Heath E, Kosjek T, Mazej D, Tratnik JS, Castaño A, Esteban M, Cutanda F, Ramos JJ, Berglund M, Larsson K, Jönsson BA, Biot P, Casteleyn L, Joas R, Joas A, Bloemen L, Sepai O, Exley K, Schoeters G, Angerer J, Kolossa-Gehring M, Fiddicke U, Aerts D, Koch HM, 2014. Urinary BPA measurements in children and mothers from six European member states: Overall results and determinants of exposure. *Environ Res.* 141:77-85.

Dhillon GS, Kaur S, Pulicharla R, Kaur Brar S, Cledón M, Verma M, Surampalli RY, 2015. Triclosan: Current Status, Occurrence, Environmental Risks and Bioaccumulation Potential. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 12:5657-5684.

EC – European Commission, 02.04.2011. Commission implementing regulation (EU) No 321/2011 of 1 April 2011 amending regulation (EU) No 10/2011 as regards the restriction of use of bisphenol A in plastic infant feeding bottles. *OJ L* 87 (1).
eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011R0321&from=EN

EC – European Commission, 15.01.2011. Commission regulation (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food. *OJ L* 12 (1). eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011R0010&qid=1429207931246&from=EN

EC – European Commission, 24.06.2014. Commission directive 2014/81/EU of 23 June 2014 amending appendix C of annex II to directive 2009/48/EC of the European Parliament and of the council on the safety of toys, as regards bisphenol A. *OJ L* 183 (49).
eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014L0081&from=EN

EFSA – European Food Safety Authority, 2015a. Scientific opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Executive summary. *EFSA Journal* 13 (1): 3978.

EFSA – European Food Safety Authority, 2015b. Scientific opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Part I - Exposure assessment. *EFSA Journal* 13 (1):3978.

EFSA – European Food Safety Authority, 2015c. Scientific opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Part II - Toxicological assessment and risk characterisation. *EFSA Journal* 13 (1): 3978.

Frederiksen H, Jensen TK, Jørgensen N, Kyhl HB, Husby S, Skakkebæk NE, Main KM, Juul A, Andersson AM, 2014. Human urinary excretion of non-persistent environmental chemicals: an overview of Danish data collected between 2006 and 2012. *Reproduction* 147(4):555-65.

Frederiksen H, Nielsen JK, Mørck TA, Hansen PW, Jensen JF, Nielsen O, Andersson AM, Knudsen LE, 2013: Urinary excretion of phthalate metabolites, phenols and parabens in rural and urban Danish mother-child pairs. In: *Int J Hyg Environ Health* 216 (6): 772–783.

HBM-Kommission – Kommission Human-Biomonitoring, 2012. Stoffmonographie Bisphenol A (BPA) - Referenz- und Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte für BPA im Urin. Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsbl* 55:1215–1231.

HBM-Kommission – Kommission Human-Biomonitoring, 2014. Grundsatzpapier zur Ableitung von HBM-Werten. Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsbl* 57:138–147.

HBM-Kommission – Kommission Human-Biomonitoring, 2016. Aktuelle Human-Biomonitoring-Werte. Quelle: Umweltbundesamt.
https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/377/bilder/tabelle_hbm-werte_stand_09_09_2015_0.jpg

HBM-Kommission – Kommission Human-Biomonitoring, 2015. Factsheet Triclosan – Derivation of the HBM value for Triclosan based on BE – documentation. Factsheet der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes.

https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/378/dokumente/factsheet_triclosan.pdf

Health Canada, Environment Canada, 2012. Triclosan, Preliminary Assessment, Chemical Abstracts Service Registry Number 3380-34-5.

http://www.ec.gc.ca/ese-ees/6EF68BEC-5620-4435-8729-9B91C57A9FD2/Triclosan_EN.pdf

Kasper-Sonnenberg M, Koch HM, Wittsiepe J, Brüning T, Wilhelm M, 2014. Phthalate metabolites and bisphenol A in urines from German school-aged children: results of the Duisburg birth cohort and Bochum cohort studies. *Int J Hyg Environ Health* 217 (8): 830–838.

Kasper-Sonnenberg M, Wittsiepe J, Koch HM, Fromme H, Wilhelm M, 2012. Determination of bisphenol a in urine from mother-child pairs-results from the duisburg birth cohort study, Germany. *J Toxicol Environ Health* 75 (8-10):429–437.

Kim S, Choi K, 2014. Occurrences, toxicities, and ecological risks of benzophenone-3, a common component of organic sunscreen products: a mini-review. *Environ Int.* 70:143-57.

Krause M, Andersson AM, Skakkebaek NE, Frederiksen H, 2016. Exposure to UV filters during summer and winter in Danish kindergarten children. *Environ Int.* pii: S0160-4120(16)30765-6. doi: 10.1016/j.envint.2016.11.011. [Epub ahead of print]

Kunisue T, Chen Z, Buck Louis GM, Sundaram R, Hediger ML, Sun L, Kannan K, 2012. Urinary concentrations of benzophenone-type UV filters in U.S. women and their association with endometriosis. *Environ Sci Technol.* 46(8):4624-32.

Moos RK, Angerer J, Wittsiepe J, Wilhelm M, Brüning T, Koch HM, 2014. Rapid determination of nine parabens and seven other environmental phenols in urine samples of German children and adults. *Int J Hyg Environ Health.* 217(8):845-53.

NICNAS – National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, 2009. Priority Existing Chemical Assessment Report No. 30. Triclosan. Australian Government. Department of Health and Aging.

http://www.nicnas.gov.au/_data/assets/pdf_file/0017/4391/PEC_30_Triclosan_Full_Report_PDF.pdf

Nordic Exposure Group Project 2011. Existing Default Values and Recommendations for Exposure Assessment. *TemaNord* 2012:505. <http://dx.doi.org/10.6027/TN2012-505>

Sandborgh-Englund G, Adolfsson-Erici M, Odham G, Ekstrand J, 2006. Pharmacokinetics of triclosan following oral ingestion in humans. *J Toxicol Environ Health* 69:1861–1873.

SCCP – Scientific Committee on Consumer Products, 2006. Opinion on Benzophenon-3 (COLIPA n° S38). SCCP/1069/06.

SCCP – Scientific Committee on Consumer Products, 2008. Opinion on Benzophenon-3 (COLIPA n° S38). SCCP/1201/08. European Commission 2009.

SCCP – Scientific Committee on Consumer Products, 2009. Opinion on Triclosan (COLIPA n° P32). SCCP/1192/08. European Commission 2009.

SCCS – Scientific Committee on Consumer Safety, 2010. Opinion on Triclosan (COLIPA n° P32) - Antimicrobial Resistance. SCCP/1251/09. European Union 2010.

SCCS – Scientific Committee on Consumer Safety, 2011. Opinion on Triclosan (COLIPA n° P32) – Addendum to the SCCP Opinion on Triclosan (SCCP/1192/08). SCCS/1414/11. European Union 2011.

UBA – Umweltbundesamt, 2010. Bisphenol A - Massenchemikalie mit unerwünschten Nebenwirkungen. Hg. v. UBA.

www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/publikation/long/3782.pdf

Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 30. November 2009 über kosmetische Mittel (Neufassung). OJ L 342 (59).

Völkel W, Colnot T, Csanády GA, Filsner JG, Dekant W, 2002. Metabolism and kinetics of bisphenol A in humans at low doses following oral administration. *Chem Res Toxicol* 15 (10): 1281–1287.

Wang L, Kannan K, 2013. Characteristic profiles of benzophenone-3 and its derivatives in urine of children and adults from the United States and China. *Environ Sci Technol.* 47(21):12532-8.

Wolff MS, Teitelbaum SL, Windham G, Pinney SM, Britton JA, Chelimo C, Godbold J, Biro F, Kushi LH, Pfeiffer CM, Calafat AM, 2007. Pilot study of urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols in girls. *Environ Health Perspect.* 115(1):116-21.

WHO – World Health Organization, 2011. Toxicological and Health Aspects of Bisphenol A. Report of Joint FAO/WHO Expert Meeting 2–5 November 2010 and Report of Stakeholder Meeting on Bisphenol A 1st November 2010, Ottawa, Canada.

6 ANHANG

6.1 Abbildungen

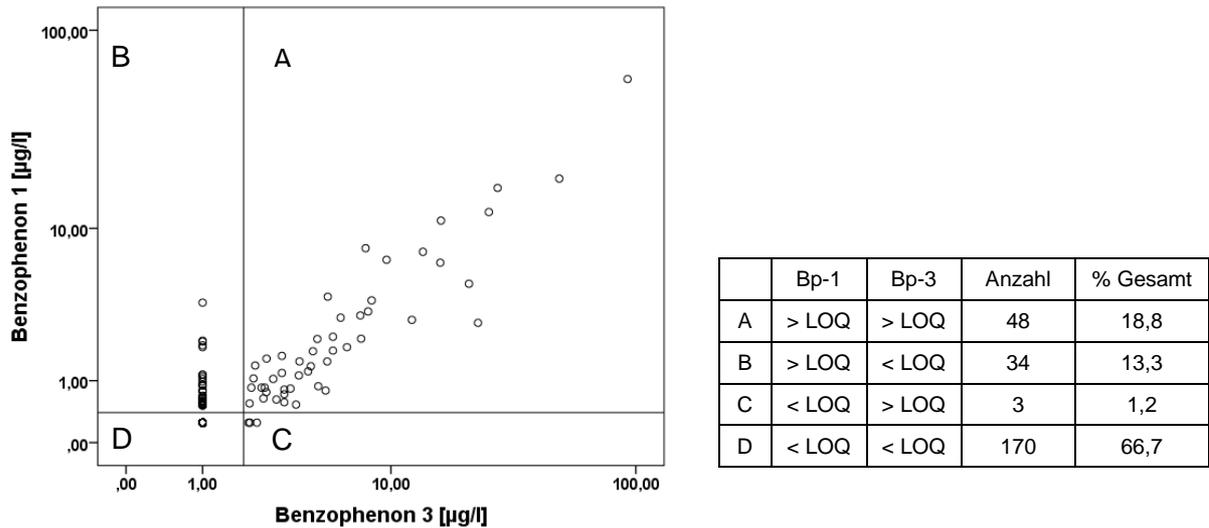


Abbildung A1: Streudiagramm der Urinkonzentrationen in µg/l von Benzophenon-3 gegen Benzophenon-1. Die Werte sind logarithmisch skaliert. Die Werte wurden in 4 Gruppen eingeteilt, je nachdem ob für ein oder beide Benzophenone ein Wert oberhalb der jeweiligen Bestimmungsgrenze (LOQ, Bp-3: 2,0 µg/l, Bp-1: 0,5 µg/l) gemessen wurde. Die Anzahl sowie die prozentualen Anteile an der Grundgesamtheit der Proben für die 4 Gruppen sind in der nebenstehenden Tabelle angegeben.

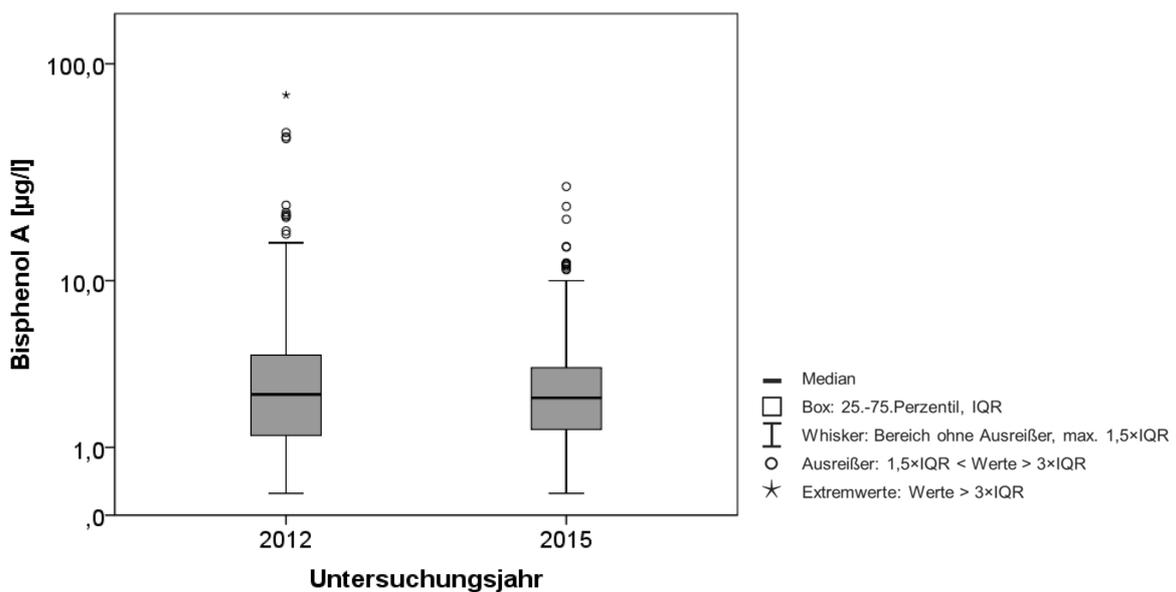


Abbildung A2: Box-Whisker-Plot der Bisphenol A Urinkonzentrationen in µg/l für die beiden Untersuchungsjahre 2011/ 2012 und 2014/2015. Die Werte sind logarithmisch skaliert. Werte kleiner Bestimmungsgrenze (0,5 µg/l) fließen mit dem halben Wert der Bestimmungsgrenze in die Berechnung ein, das entspricht in diesem Falle dem Minimum-Whisker.

6.2 Expositionsabschätzung Benzophenon-3-haltiger Sonnenschutzmittel

Grobe Abschätzung der theoretisch maximalen Benzophenon-Urinkonzentration nach Anwendung von Sonnenschutzmitteln, die 6 % Benzophenon-3 enthalten.

Das SCCP (2008) kam seiner „Opinion on Benzophenone-3“ zu dem Schluss, dass Sonnenschutzmittel, die 6 % Bp-3 enthalten (die höchste Konzentration, die in Produkten in Europa verwendet wird) kein Risiko für VerbraucherInnen darstellt. Berücksichtigt man die Daten zur Toxikokinetik nach dem derzeitigen Stand des Wissens, sowie Default Werte für die Menge der anzuwendenden Sonnencreme und für einige anthropometrische Daten, so kann in einer ersten groben Abschätzung eine theoretische Urinkonzentration für die KiTa-Kinder errechnet werden.

$$\text{Externe Dosis (mg)} = \text{Menge Sonnenmilch} \left(\frac{\text{mg}}{\text{cm}^2} \right) \times \text{Körperoberfläche (cm}^2) \times \% \text{ Gehalt Bp3} / 100\%$$

$$\text{Interne Dosis} \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg KG}} \right) = \frac{\text{externe Dosis (mg)} \times \% \text{ dermale Absorption} / 100\%}{\text{Körpergewicht (kg)}}$$

$$\text{Urinkonzentration} \left(\frac{\text{mg}}{\text{l}} \right) = \frac{\text{interne Dosis} \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg KG}} \right) \times \% \text{ Elimination} / 100\% \times \text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Urinvolumen (l)}}$$

$$\text{Urinkonzentration} \left(\frac{\text{mg}}{\text{l}} \right) = \frac{\text{interne Dosis} \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg KG}} \right) \times 1}{0,03 \left(\frac{\text{l}}{\text{kg KG}} \right)}$$

Dabei gilt:

- Die KiTa-Kinder sind zwischen 27 und 98 Monate alt (Median: 59 Monate), das Körpergewicht liegt zwischen 10 und 33 kg (Median: 19 kg) (Projektbericht, Modul 1)
- Empfohlen wird eine Verwendung von 2 mg Sonnencreme je cm² Haut. Bei einer angenommenen Körperoberfläche von 0,76 m² (3-6 Jahre, Nordic Exposure Group Project 2011) entspricht das etwa 15 g Sonnencreme pro Anwendung auf der gesamten Körperoberfläche. Beim Spielen in der Sonne werden etwa nur 50 % der Körperoberfläche eingecremt, bzw. sind direktem Sonnenlicht ausgesetzt, das entspricht etwa 7,5 g Sonnencreme pro Anwendung
- Die höchste Konzentration an Bp-3, die in Produkten in Europa verwendet wird (SCCP 2008), sind 6 %. Bei der geschätzten Menge an Sonnencreme entspricht das einer Externen Dosis von 0,45 bzw. 0,9 g Bp-3 pro Anwendung
- die dermale Absorption für Benzophenon beträgt 9,9 % (SCCP 2008, Mittelwert + 2 Standardabweichungen), es gibt keine Anreicherung von Benzophenon im Körper. Somit beträgt die resorbierte Menge an Bp-3 rund 45 bzw. 90 mg.
- Bei einem Körpergewicht von 19 kg, entspricht das einer internen Dosis von 2,4 bzw. 4,7 mg Bp-3 pro kg Körpergewicht.
- Bp-3 wird nahezu vollständig als Summe von Bp-3 und Bp1 frei oder in Form von Glucuronid- oder Sulfatkonjugaten ausgeschieden.
- für das Urinvolumen je kg Körpergewicht und Tag wurde ein Faktor von 0,03 l Urin pro kg Körpergewicht und Tag verwendet. Eine Analyse des Urin-Volumens über 24h (Teilkollektiv, n = 68) ergab, dass dieser Faktor eine konservative Annahme für das Urinvolumen pro Kg Körpergewicht und Tag ist. (Anhang A1, Bericht Modul 2)
- Daher ergibt sich für eine 100 % Elimination des dermal aufgenommenen Bp-3 eine Urinkonzentration für die Summe aller Metabolite von 80 mg/l bzw. 157 mg/l.