



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

Bericht zum 3. Querschnitt (2017/18)

Hauptbericht

Modul 1 (Weichmacher)

Der vorliegende Projektbericht wurde im Auftrag des Ministeriums für Umwelt, Landwirtschaft, Natur- und Verbraucherschutz (MULNV) des Landes Nordrhein-Westfalen erstellt.

Unser herzlicher Dank gilt allen Kindern und ihren Eltern für die Teilnahme an dieser Studie. Ganz besonders danken wir auch den Leitungen und Mitarbeitern/innen der Kindertagesstätten, die uns bei der Gewinnung der Probanden/innen unterstützt haben.

Konzeption, Durchführung der Feldphase, Auswertung und Berichterstellung: LANUV

Analytik:

- Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IPA)
- Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit Bayern (LGL)

Vorbemerkung:

Im Auftrag des Ministeriums für Umwelt, Landwirtschaft, Natur- und Verbraucherschutz (MULNV) des Landes Nordrhein-Westfalen untersucht das Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz (LANUV) in regelmäßigen Abständen die interne Schadstoffbelastung von Vorschulkindern aus Nordrhein-Westfalen. Der vorliegende Bericht fasst die Ergebnisse der dritten Querschnittsuntersuchung (2017/2018) zusammen. Die Ergebnisse der ersten und zweiten Querschnittsuntersuchung aus den Jahren 2011/2012 und 2014/2015 sind auf den Internetseiten des LANUV unter Umwelt und Epidemiologie¹ veröffentlicht.

Ziel der Untersuchungen ist es, die Belastungssituation von Kindern im Vorschulalter gegenüber verschiedensten Schadstoffen u.a. aus verbrauchernahen Produkten zu erfassen und soweit möglich auch gesundheitlich zu bewerten.

Die Ergebnisse des dritten Untersuchungsquerschnitts werden in drei Modulen berichtet. Der Hauptbericht (Modul 1) umfasst die Beschreibung der Feldphase sowie die Ergebnisse zur Belastungshöhe der Kinder mit Phthalaten, DINCH und Terephthalaten. In weiteren Berichtsmodulen werden die Ergebnisse zu Umweltphenolen, Parabenen, Isothiazolinonen und Pestiziden berichtet.

Modul 1 (Hauptbericht): Phthalate, DINCH und Terephthalate

Modul 2: Umweltphenole, Isothiazolinone und Parabene

Modul 3: Pestizide

¹ <https://www.lanuv.nrw.de/umwelt/umweltmedizin/umwelt-und-epidemiologie/>

0. Zusammenfassung

Weichmacher werden Kunststoffen zugesetzt, um sie weich und biegsam zu machen. Durch ihre breite Anwendung in verschiedenen Produkten und aufgrund ihrer chemischen Struktur können Weichmacher in Wasser, Luft, Staub, Boden und Lebensmittel migrieren und in den menschlichen Körper gelangen. Die Belastung des Menschen mit Weichmachern kann mit Hilfe von HBM²-Studien erfasst werden. Über die Belastung von Kindern unter 6 Jahren liegen außer den eigenen Untersuchungen (Querschnitt 2011/12 und 2014/15) vergleichsweise wenige Informationen vor.

Im Auftrag des Ministeriums für Umwelt, Landwirtschaft, Natur- und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen wurde in den Jahren 2017/18 der Urin von 251 Kindern im Alter von 2 bis 6 Jahren auf ausgewählte Weichmacher untersucht. Die Untersuchungen stellen eine Fortsetzung der in den Jahren 2011/12 und 2014/15 begonnenen HBM-Studien zur Erfassung der Belastungshöhe nordrhein-westfälischer Kinder mit Weichmachern dar. In dem vorliegenden Berichtsmodul wurden 11 Metaboliten aus der Gruppe der Phthalat-Weichmacher untersucht. Zusätzlich wurde die Belastung mit den sogenannten „neuen“ Weichmachern DINCH (2 Metaboliten) und DEHTP (4 Metaboliten) erfasst. Diese „neuen“ Weichmacher werden von der Industrie vermehrt als Ersatz für Weichmacher verwendet, die als toxikologisch bedenklicher bewertet werden.

Ziel dieser Untersuchung ist es, die aktuelle Belastungssituation nordrhein-westfälischer Kinder mit Weichmachern zu erfassen und soweit möglich auch gesundheitlich zu bewerten. Darüber hinaus stehen nunmehr HBM-Daten aus den Querschnitten 2011/12, 2014/15 und 2017/18 zu Verfügung, so dass die Belastungshöhe mit Weichmachern im zeitlichen Verlauf bewertet werden kann.

Von den insgesamt 11 analysierten Phthalat-Metaboliten konnten 6 in nahezu allen Urinproben gemessen werden. Die höchsten Belastungen finden sich für den Phthalat-Metaboliten Mono-iso-butylphthalat (MiBP) mit einem Wert von 206 µg/l für das 95. Perzentil. In Vergleich dazu liegen die Messwerte aller anderen gemessenen Phthalat-Metaboliten für das 95. Perzentil um Faktor 3 bis 34 niedriger. Bei Betrachtung der Konzentration der Phthalat-Metaboliten im zeitlichen Verlauf ergibt sich für Mono-Ethylphthalat (MEP), Mono-n-butylphthalat (MnBP), Mono-Benzylphthalat (MBzP) und 5-oxo-Mono-(2-ethylhexyl)phthalat (oxo-MEHP) eine statistisch signifikante Abnahme der Belastung beim Vergleich der Querschnitte 2014/15 mit dem aktuellen Querschnitt 2017/18. Besonders hervorzuheben ist hierbei der Metabolit MBzP. Die mediane Belastung der Studienpopulation reduzierte sich von 8 µg/l (2014/15) auf Werte kleiner der Bestimmungsgrenze von 2,5 µg/l (2017/18) bei gleichzeitiger Halbierung der Proben mit Messwerten oberhalb der Bestimmungsgrenze (88 % vs. 38 %). Die Belastung mit den Phthalat-Metaboliten 5OH-Mono-(2-ethylhexyl)phthalat (OH-MEHP) und MiBP hat sich im Vergleich zum Querschnitt 2014/15 nicht wesentlich reduziert. Es handelt sich hierbei um die Metaboliten der Phthalate Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) und Di-iso-butylphthalat (DiBP), die aufgrund ihrer reproduktionstoxischen Eigenschaften als besonders kritisch angesehen werden. Das gesundheitliche Bewertungskriterium in Höhe von 160 µg/l wurde für MiBP im

² Human-Biomonitoring (HBM)

Querschnitt 2017/18 von 24 (9,6 %) der untersuchten Kinder um bis zu Faktor 3,6 überschritten. Die gemessenen Urinkonzentrationen für alle anderen Phthalat-Metaboliten lagen deutlich unter den jeweiligen gesundheitlichen Bewertungskriterien.

Die innere Belastung mit DINCH wurde anhand der Metaboliten Cyclohexan-1,2-dicarbonsäure-mono-hydroxyisononylester (OH-MINCH) und Cyclohexan-1,2-dicarbonsäure-mono-carboxyisooctylester (cx-MINCH) abgeschätzt. DINCH-Metaboliten konnten in allen untersuchten Proben gemessen werden. Im zeitlichen Verlauf zeigt sich eine kontinuierliche statistisch signifikante Zunahme der Belastung mit DINCH. So lag die mediane Konzentration des Metaboliten OH-MINCH mit 6,4 µg/l im Querschnitt 2017/18 um Faktor 2 höher als im Querschnitt 2014/15 (3,3 µg/l) und um Faktor 4 höher als im Querschnitt 2011/12 (1,62 µg/l). Dies entspricht einer Verdopplung der Expositionshöhe alle 3 Jahre. Trotz der Zunahme der DINCH-Belastung wird das gesundheitliche Bewertungskriterium in Höhe von 3000 µg/l in allen Proben unterschritten.

Erstmals in diesem Querschnitt wurde die Belastung von Kindern mit dem Terephthalat Di(2-ethylhexyl)terephthalat (DEHTP) gemessen. DEHTP wird ebenso wie DINCH als Ersatz für Weichmacher eingesetzt, die aufgrund ihrer reproduktionstoxischen Eigenschaften in der Kritik stehen. Drei der vier gemessenen Metaboliten konnten in nahezu allen Proben bestimmt werden. Im untersuchten Studienkollektiv überschreiten 3 Kinder das gesundheitliche Bewertungskriterium in Höhe von 1800 µg/l um bis zu Faktor 3,3.

In Summe bilden die im Abstand von drei Jahren durchgeführten HBM-Untersuchungen an 2- bis 6-jährigen Kindern ein wertvolles Instrument zur Erfassung der aktuellen Belastungshöhe mit Weichmachern. Im zeitlichen Trend wurde für die Mehrzahl der Phthalat-Metaboliten eine abnehmende Belastung gemessen. Eine Ausnahme bilden Di-iso-butylphthalat (DiBP), Di-iso-nonylphthalat (DiNP) und zum Teil auch Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) mit stagnierender Belastung. Im Gegensatz dazu steigt die DINCH-Belastung der Kinder in NRW kontinuierlich an. Metaboliten des erstmals in diesem Querschnitt gemessenen Terephthalats DEHTP konnten in nahezu allen Proben bestimmt werden. Solche Trends in der inneren Belastung mit Weichmachern sind in anderen nationalen und internationalen Studien ebenfalls beschrieben und belegen, dass regulatorische Maßnahmen in Form von Verwendungsbeschränkungen und Verwendungsverboten zu grundlegenden Veränderungen im Einsatz von Weichmachern führen. Die gemessene innere Belastung der Kinder spiegelt in vielen Fällen den veränderten Einsatz wider. Die Exposition von Kindern gegenüber toxikologisch bedenklichen Phthalaten wie z.B. DiBP ist trotz regulatorischer Maßnahmen weiterhin hoch und sollte aus umweltmedizinischer Sicht weiter reduziert werden.

Inhaltsverzeichnis

0. Zusammenfassung.....	4
1. Einleitung	7
1.1 Übersicht über die untersuchten Schadstoffe	8
1.2 Ziel der Human-Biomonitoring Studie	11
2. Methodik.....	12
2.1 Studienkonzept	12
2.2 Antrag bei der Ethik-Kommission.....	13
2.3 Einverständniserklärung.....	13
2.4 Datenschutzkonzept.....	14
2.5 Studieninstrumente	14
2.5.1 Fragebögen.....	14
2.5.2 Erhebung anthropometrischer Daten	15
2.6 Rekrutierung und Feldphase.....	16
2.6.1 Rekrutierung der Kitas	16
2.6.2 Rekrutierung der Probandinnen und Probanden	16
2.7 Durchführung Probenahme und Probenaufarbeitung	17
2.7.1 Sammlung von Spoturinen in der Kita.....	17
2.7.2 Sammlung von Morgenurin zu Hause.....	18
2.7.3 Probenaufbereitung.....	18
2.8. Probenanalyse	18
2.9 Datenauswertung, gesundheitliche Bewertung und Kommunikation der Daten	19
3. Ergebnisse	20
3.1 Charakterisierung der Studienpopulation und der Kindertagesstätten.....	20
3.2 Phthalat-Metaboliten im Urin der untersuchten Kinder	21
3.3 DINCH-Metaboliten im Urin der untersuchten Kinder	25
3.4 Terephthalate im Urin der untersuchten Kinder	26
3.5 Gesundheitliche Bewertung	27
4. Diskussion.....	28
4.1 Phthalate	28
4.2 DINCH.....	30
4.3 Terephthalate (DEHP)	31
5. Literatur	32

Abkürzungsverzeichnis

2cx-MMHTP	Mono-(2-carboxyl-methyl-hexyl)terephthalat
5cx-MEPTP	Mono-(2-ethyl-5-carboxyl-pentyl)terephthalat
5OH-MEHTP	Mono-(2-ethyl-5-hydroxy-hexyl)terephthalat
5oxo-MEHTP	Mono-(2-ethyl-5-oxo-hexyl)terephthalat
BBzP	Butyl-benzylphthalat
cx-MINCH	Cyclohexan-1,2-dicarbonsäure-mono-carboxyisononylester
DEHP	Di(2-ethylhexyl)phthalat
DEHTP	Di(2-ethylhexyl)terephthalat
DEP	Diethylphthalat
DHPP	Di-(4-hydroxypentyl)phthalat
DIBP	Di-iso-butylphthalat
DiDP	Di-iso-decylphthalat
DINCH	1,2-Cyclohexandicarbonsäure-di-isononylester
DiNP	Di-iso-nonylphthalat
DiPP	Di-iso-pentylphthalat
DnBP	Di-n-butylphthalat
DnOP	Di-n-octylphthalat
ECHA	European Chemical Agency
EFSA	European Food Safety Authority
EPA	Environmental Protection Agency
HBM	Human-Biomonitoring
LoQ	Limit of Quantification (Bestimmungsgrenze)
MBzP	Mono-Benzylphthalat
MEP	Mono-Ethylphthalat MiBP
MHPP	Mono-(4-hydroxypentyl)phthalat
MiBP	Mono-iso-butylphthalat
MiPP	Mono-iso-pentylphthalat
MnBP	Mono-n-butylphthalat
MnOP	Mono-n-octylphthalat
MULNV	Ministerium für Umwelt, Landwirtschaft, Natur- und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen
n	Anzahl
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NRC	National Research Council
OH-MEHP	5OH-Mono-(2-ethylhexyl)phthalat
OH-MiDP	6OH-Mono-propylheptylphthalat
OH-MINCH	Cyclohexan-1,2-dicarbonsäure-mono-hydroxyisononylester
oxo-MEHP	5-oxo-Mono-(2-ethylhexyl)phthalat
oxo-MINCH	Cyclohexan-1,2-dicarbonsäure-monooxisononylester
oxo-MiNP	7oxo-Mono-methyloctylphthalat
PVC	Polyvinylchlorid
TDI	Tolerable Daily Intake (täglich erlaubte Aufnahme)
VO	Verordnung

1. Einleitung

Aus Sicht der Umweltmedizin liefert das Human-Biomonitoring (HBM) Daten zur inneren stofflichen Belastung des Menschen aus der allgemeinen Lebensumwelt. Ziele des HBM sind u.a. die individuelle Belastungssituation ausgewählter Personen oder Bevölkerungsgruppen quantitativ zu erfassen und die Erkennung von Entwicklungstrends bezüglich der Belastung darzustellen [HBM-Kommission, 1996]. Eine Einordnung der erhobenen HBM-Daten kann anhand von statistisch abgeleiteten Referenzwerten für die Allgemeinbevölkerung oder mit toxikologisch abgeleiteten Beurteilungswerten erfolgen.

Im Rahmen dieses HBM-Projektes wurde die Belastung von 2- bis 6-jährigen Kindern gegenüber Stoffen, die in sogenannten verbrauchernahen Produkten (z.B. Spielwaren, Kosmetikartikeln, Bodenbelägen), sowie in Lebensmitteln vorkommen können, erfasst.

Im vorliegenden Bericht (Modul 1) werden die HBM-Ergebnisse aus der Gruppe der Weichmacher (Phthalate, DINCH und Terephthalate) vorgestellt. Weichmacher werden Materialien zugesetzt, um sie weich und biegsam zu machen. Sie finden sich in einer Vielzahl von Produkten wie z.B. in Kunststoffen, Lacken, Kautschuk- und Gummi-Artikeln sowie in Lebensmittelkontaktmaterialien und können aufgrund ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften in Nahrungsmittel, Wasser, Luft und Hausstaub migrieren und so zur Belastung des Menschen beitragen [Danish EPA, 2013].

1.1 Übersicht über die untersuchten Schadstoffe

Phthalate sind Ester der 1,2-Benzoldicarbonsäure (ortho-Phthalsäure). Sie sind geruch-, geschmack- und farblos und werden vor allem als Weichmacher für Kunststoffe eingesetzt. So erhält zum Beispiel der Kunststoff Polyvinylchlorid (PVC) erst durch den Einsatz von Phthalaten die gewünschten elastischen Eigenschaften [Danish EPA, 2013]. Jährlich werden weltweit ~8 Mio. t Weichmacher hergestellt, wobei der größte Anteil in die Produktion des Weich-PVC geht [Cerasana, 2019]. Phthalate werden z.B. in Kabeln, Folien, Fußbodenbelägen, Schläuchen, Tapeten, Sport- und Freizeitartikeln eingesetzt. Sie gehören zu den schwerflüchtigen organischen Verbindungen und können langsam aber dauerhaft aus Produkten während der Nutzung freigesetzt werden [Navarro et al., 2010]. In Abhängigkeit von ihrer chemischen Struktur werden Phthalate in nieder- und hochmolekulare Phthalate eingeteilt. Die niedermolekularen Phthalate umfassen Substanzen mit Ester-Seitenkettenlängen zwischen einem und vier Kohlenstoffatomen, während die hochmolekularen Phthalate Seitenketten mit Längen ab fünf oder mehr Kohlenstoffatomen aufweisen [NRC, 2008]. Zu den mengenmäßig relevantesten Phthalaten zählen aktuell im europäischen Markt die hochmolekularen Phthalate Di-iso-decylphthalat (DiDP) und Di-isononylphthalat (DiNP). Diese Stoffe haben Phthalate wie Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP), Di-n-butylphthalat (DnBP), Di-iso-butylphthalat (DiBP), Butyl-bezylphthalat (BBzP) und Di(2-propylheptyl)phthalat (DPHP) zunehmend vom Markt verdrängt [Koch 2016]. Der Mensch kann Phthalate oral über die Nahrung, inhalativ über die Atemluft oder dermal über die Haut aufnehmen [Wang et al., 2019]. Nach Aufnahme werden niedermolekulare Phthalate relativ schnell zu den korrespondierenden Monoestern (Primärmetaboliten) metabolisiert. Im

Gegensatz dazu werden hochmolekulare Phthalate zunächst zu Monoestern und anschließend zu oxidierten Metaboliten (Sekundärmetaboliten) umgewandelt. Sie werden über den Harn ausgeschieden und können als Expositionsmarker zur Bestimmung der inneren Belastung herangezogen werden [Koch, 2016; Wang et al., 2019]. Die verschiedenen Phthalate unterscheiden sich nicht nur in ihren Eigenschaften und Verwendungszwecken sondern auch in ihren gesundheitlichen Auswirkungen. So ist eine Reihe von Phthalaten als fortpflanzungsgefährdend eingestuft. In der EU gelten daher viele Beschränkungen für den Einsatz von Phthalaten. Unter anderem hat die EU in ihrer VO (EG) 1907/2006 die Verwendung von DEHP, DiBP und BBzP in allen Spielzeugen und Babyartikeln verboten. Die Verwendung von DiNP, DiDP und Di-*n*-octylphthalat (DnOP) ist gemäß VO (EG) 1907/2006 in Spielzeug und Babyartikeln verboten, die von Kindern in den Mund genommen werden können. Auf Grund verschiedener gesetzlicher Regelungen verringert sich daher der Einsatz von toxikologisch bedenklichen Phthalaten seit einigen Jahren kontinuierlich [Koch, 2016; Wang et al., 2019].

DINCH (1,2-Cyclohexandicarbonsäure-di-isononylester) gehört zur Gruppe der aliphatischen Ester und ist besser bekannt unter dem Handelsnamen Hexamol[®] DINCH. DINCH wird als farblose, klare, praktisch wasserfreie Flüssigkeit mit kaum wahrnehmbarem Geruch beschrieben und zählt zu den hochmolekularen Weichmachern [Schütze et al., 2014]. Es ist in organischen Lösemitteln löslich, in Wasser nahezu unlöslich. DINCH wird zunehmend als alternativer Weichmacher zu DEHP eingesetzt, da DINCH nach derzeitigem Kenntnisstand günstigere toxikologische Eigenschaften aufweist [Apel et al., 2017]. Nach Angaben des Herstellers (BASF) lag die Produktionskapazität für DINCH bei Markteinführung im Jahr 2002 bei 25.000 Tonnen während im Jahr 2014 bereits rund 200.000 Tonnen produziert wurden. DINCH wurde vor allem für den Einsatz in PVC und sensiblen verbrauchernahen Produkten wie Kinderspielzeug, medizinische Ausrüstung (Blutbeutel, Ernährungsschläuche, Katheter, Atemmasken) und Verpackungsmaterialien bei Nahrungsmitteln entwickelt. Außerdem wird DINCH bei der Produktion von kosmetischen Produkten, Schuhen und Handtaschen (Kunstleder), Sportartikeln, bei der Textilbeschichtung aber auch bei der Produktion von Haushaltsprodukten wie Tischdecken oder Duschvorhängen und Fußmatten, Handschuhen, Kabelummantelungen, Farben, Tapeten, Bodenbelägen, Klebstoffen, Kronkorken oder in Büroartikeln (z. B. Folien oder Radiergummis) eingesetzt [Bui et al., 2016].

DINCH wird hauptsächlich oral über die Nahrung und in geringerem Maße auch über die Haut aufgenommen. Die inhalative Aufnahme gilt bei DINCH als zu vernachlässigen [HBM-Kommission, 2014]. Koch et al. (2013) haben den Metabolismus von DINCH untersucht und festgestellt, dass nach Aufnahme durch Hydrolyse der Metabolit Cyclohexan-1,2-dicarbonsäure-mono-isononylester (MINCH) entsteht. Als spezifische über den Urin ausgeschiedene Biomarker einer DINCH Exposition wurden die sekundären Oxidationsprodukte der Alkylseitenkette des Monoesters MINCH identifiziert: zuvorderst Cyclohexan-1,2-dicarbonsäure-mono-hydroxyisononylester (OH-MINCH), gefolgt von Cyclohexan-1,2-dicarbonsäure-monooxoisononylester (oxo-MINCH) und Cyclohexan-1,2-dicarbonsäure-mono-carboxyisooctylester (cx-MINCH) [HBM-Kommission, 2014]. Die EFSA (2006) und die HBM-Kommission (2014) haben die vorhandenen Daten zur Toxizität von DINCH bewertet und kommen übereinstimmend zu der Einschätzung, dass die

nierentoxischen Effekte als relevanter Endpunkt für die Ableitung eines gesundheitlichen Bewertungskriteriums anzusehen sind [EFSA, 2006; HBM-Kommission, 2014]. Die Effekte auf die Schilddrüse und die Leber werden von beiden Institutionen als nicht bewertungsrelevant eingestuft. Nach bisherigem Wissensstand liegen für DINCH keine Hinweise auf genotoxische Eigenschaften vor. Im Tierversuch wurden kanzerogene Effekte in der Schilddrüse beobachtet. Diese werden jedoch als sekundäre Effekte, bedingt durch Induktion von Enzymen (Cytochrom P450) in der Leber diskutiert [EFSA, 2006]. Zusammenfassend kann nach derzeitigem Wissensstand davon ausgegangen werden, dass DINCH weiterhin ein günstigeres toxikologisches Profil aufweist als reproduktionstoxische Phthalate wie z.B. DEHP.

Terephthalate sind Ester der Terephthalsäure (1,4-Benzoldicarbonsäure) und werden zunehmend als alternative Weichmacher zu den toxikologisch ungünstigeren Phthalaten eingesetzt. Ein bekannter Vertreter der Terephthalate ist das Di(2-ethylhexyl)terephthalat (DEHTP). DEHTP ist eine klare viskose Flüssigkeit mit einer geringen Wasserlöslichkeit und einem geringen Dampfdruck [ANSES, 2016]. DEHTP wird als Weichmacher Kunststoff- bzw. PVC-Produkten zugesetzt und ersetzt in zunehmendem Maße andere als reproduktionstoxisch und potentiell endokrin wirksam eingestufte Weichmacher [Apel et al., 2017; Lessmann et al., 2017]. Es kann in den eingesetzten Produkten in Größenordnungen von bis zu ca. 30 % enthalten sein (EFSA, 2008). Bereits in den 80iger Jahren wurde DEHTP unter dem Namen „Kodaflex DOTP“ vertrieben [Nagorka et al., 2011]. DEHTP wurde insbesondere für sensible Anwendungen wie medizinische Produkte oder Spielsachen entwickelt. Der Einsatz ist jedoch vielfältig und reicht von Produkten aus dem medizinischen Bereich bis hin zu Kleidung, Baustoffen oder Lebensmittelkontaktmaterialien. Als Beispiele können hier Infusionsbeutel, Schläuche, Vinyl-Handschuhe, Katheder, Spielsachen, Fußböden, Möbel, Kleidung (z.B. wasserabweisende Beschichtungen), Lederprodukte, Papier, Schuhwerk oder elektronisches Equipment genannt werden [ECHA, 2008; ANSES, 2016; Apel et al. 2017]. Im europäischen Wirtschaftsraum wird DEHTP pro Jahr in einer Größenordnung von 100.000 bis 1.000.000 Tonnen hergestellt und/oder importiert [ECHA, 2019]. DEHTP wird oral gut und dermal schlecht resorbiert.

In einer in-vivo-Studie mit drei männlichen Probanden [Lessmann et al., 2016] wurde der Monoester Mono-(2-ethyl-5-carboxyl-pentyl)terephthalat (5cx-MEPTP) als vorherrschender spezifischer Biomarker im Urin identifiziert. Im Mittel wurden 13 % der oral zugeführten DEHTP Dosis als 5cx-MEPTP mit dem Urin wieder ausgeschieden. Durchschnittlich 16 % der verabreichten Dosis wurden in Form der 4 Metaboliten 5cx-MEPTP, Mono-(2-ethyl-5-hydroxy-hexyl)terephthalat (5OH-MEHTP), Mono-(2-ethyl-5-oxo-hexyl)terephthalat (5oxo-MEHTP) und Mono-(2-carboxyl-methyl-hexyl)terephthalat (2cxMMHTP) innerhalb von 48 h ausgeschieden. Die HBM-Kommission hat für die Ableitung des HBM-I Wertes Effekte auf die Netzhaut als relevanten Endpunkt herangezogen. Nach bisherigem Wissensstand gibt es für DEHTP keine Hinweise auf genotoxische, kanzerogene oder antiandrogene Eigenschaften [Apel et al., 2017].

1.2 Ziel der Human-Biomonitoring Studie

Ziel der hier dargestellten Untersuchung war die Erfassung der Belastung von 2- bis 6-jährigen Kindern aus Nordrhein-Westfalen mit Weichmachern aus der Gruppe der Phthalate sowie den vermehrt verwendeten toxikologisch günstigeren Alternativen DINCH und Terephthalaten. Hierzu wurden die Metaboliten dieser Weichmacher im Urin der Kinder untersucht. Unter Einbeziehung der Ergebnisse aus den vorherigen Querschnitten 2011/2012 und 2014/2015 wird für die Phthalate und DINCH im zeitlichen Trend die Belastung der Kinder verglichen und eine gesundheitliche Einordnung vorgenommen. Terephthalate wurden im Querschnitt 2017/18 erstmalig im Urin der Kinder gemessen und gesundheitlich bewertet.

2. Methodik

2.1 Studienkonzept

Die Kita-Untersuchung 2017/2018 war Teil der Zielvereinbarung 2017 zwischen dem MULNV und dem LANUV. Die Studie wurde vom LANUV geplant und durchgeführt. Rahmenbedingungen und Untersuchungsparameter wie z.B. die Anzahl der zu untersuchenden Kinder oder die Auswahl der untersuchten Schadstoffe wurden mit dem MULNV abgestimmt.

Bei der 2017/2018 durchgeführten Untersuchung handelt es sich um eine Fortsetzung der in 2011/2012 und 2014/2015 erfolgten Untersuchungen in Kindertagesstätten in NRW. Unter Berücksichtigung der Untersuchungsparameter und den Erfahrungen aus den vorangegangenen Querschnitten ergab sich für die Studie in 2017/2018 folgendes Untersuchungsdesign:

Von 251 Kindern im Alter zwischen 2 bis 6 Jahren wurden am Untersuchungstag in der Kita Spoturine³ gesammelt. Zusätzlich wurden die Eltern gebeten den ersten Morgenurin⁴ des Folgetages zu Hause zu sammeln. Die Rekrutierung der Kinder erfolgte in verschiedenen Kindertagesstätten. Nach Möglichkeit wurde versucht, Kinder aus denselben Kitas wie in den vorangegangenen Querschnitten zu rekrutieren. Die Eltern oder Erziehungsberechtigten (im Folgenden als Eltern bezeichnet) der teilnehmenden Kinder wurden gebeten, einen speziell für das Elternhaus entwickelten Elternfragebogen auszufüllen.

Wie bei den vorangegangenen Querschnittsuntersuchungen wurden alle Eltern, sofern sie sich nicht aktiv dagegen entschieden hatten, mit einer Befundmitteilung über die Untersuchungsergebnisse ihres Kindes informiert. In der Befundmitteilung wurde das Ergebnis der Schadstoffanalyse statistisch bzw. gesundheitlich eingeordnet und allgemeinverständlich erläutert. Bei Überschreitungen von gesundheitlichen Bewertungskriterien wurden die Eltern gebeten, sich mit dem LANUV in Verbindung zu setzen. Alle Eltern, die das LANUV kontaktiert haben, wurden mit Bezug auf die individuellen Ergebnisse beraten. Bei Überschreitung eines gesundheitlichen Bewertungskriteriums wurde über die Durchführung einer Nachuntersuchung entschieden. Eine schematische Übersicht über den Studienablauf ist in der Abbildung 1 dargestellt.

³ Spoturin = zu einem beliebigen Zeitpunkt gewonnene Urinprobe

⁴ Morgenurin = der erste am Morgen gelassene Urin

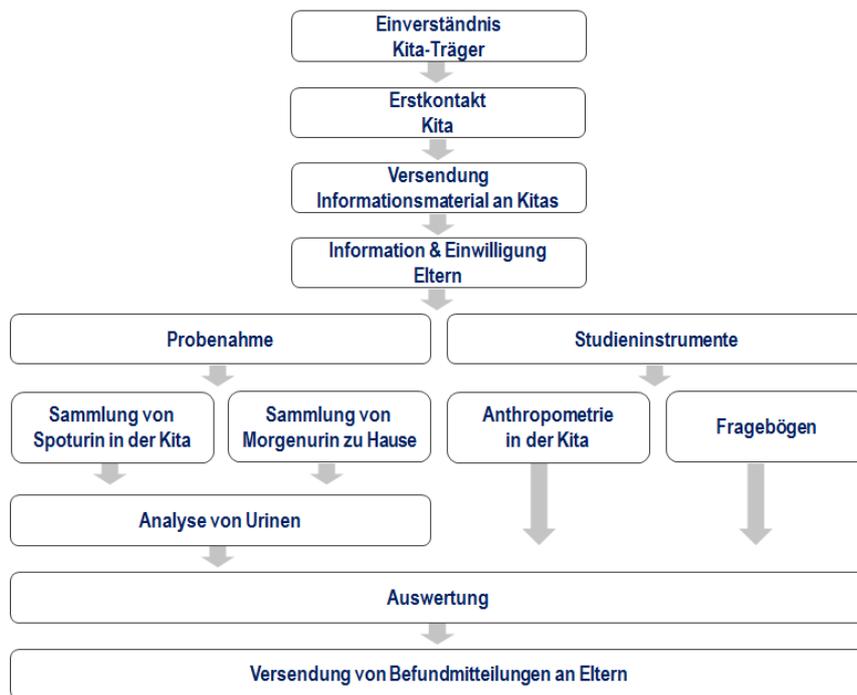


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs für den Querschnitt 2017/2018.

2.2 Antrag bei der Ethik-Kommission

Am 26.04.2017 wurde bei der Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster der Antrag zur Genehmigung der „Kinder-Human-Biomonitoring-Untersuchung NRW 2017/2018 (Bestimmung von Schadstoffen bzw. deren Metaboliten im Urin von Kindertagesstätten-Kindern aus NRW im Alter von 2 bis 6 Jahren)“ gestellt. Die Ethik-Kommission stimmte dem Vorhaben mit ihrem Schreiben vom 22.05.2017 zu. Es bestanden keine grundsätzlichen Bedenken ethischer oder rechtlicher Art gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens (Aktenzeichen bei der Ethik-Kommission: 2014-339-f-S).

2.3 Einverständniserklärung

Die Teilnahme an der Querschnittsstudie basierte auf einer freiwilligen informierten Einwilligung der Eltern. Die Eltern haben vor der Teilnahme an der Studie schriftliche Informationen über die Studienziele, den Datenschutz und eine Einverständniserklärung erhalten. Voraussetzung zur Teilnahme an der Untersuchung war eine korrekt ausgefüllte Einverständniserklärung, die am Untersuchungstag vorliegen musste. Der Inhalt der Einverständniserklärung wurde vorab sowohl mit der Ethik-Kommission als auch mit der Datenschutzbeauftragten des LANUV abgestimmt. Mit der Einverständniserklärung wurde neben der Einwilligung in die Teilnahme auch die Erlaubnis zum Erfassen des Gewichtes, der Größe, des Alters und des Geschlechts des Kindes eingeholt. Weiterhin wurden die Namen der/des Erziehungsberechtigten und des teilnehmenden Kindes erfasst. Zusätzlich wurde optional die Wohnanschrift erfasst, um die Eltern in Form einer schriftlichen Befundmitteilung über die Untersuchungsergebnisse des Kindes zu informieren. Die Eltern erhielten eine Kopie

der Einverständniserklärung mit der Identifikationsnummer ihres Kindes. Sie wurden darauf hingewiesen, dass sie die Teilnahme an der Studie unter Angabe der Identifikationsnummer jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile widerrufen können. Bei Widerruf der Einverständniserklärung vernichtet das LANUV den Elternfragebogen und entsorgt den dazugehörigen asservierten Urin.

2.4 Datenschutzkonzept

Das Datenschutzkonzept wurde mit der Datenschutzbeauftragten des LANUV abgestimmt und der Ethik-Kommission vorgelegt.

Jedem teilnehmenden Kind wurde eine persönliche, einmalige Identifikationsnummer zugewiesen. Mit dieser Identifikationsnummer wurden alle Unterlagen und Materialien versehen, die mit dem Kind in Zusammenhang stehen (Einverständniserklärung, Elternfragebögen und Urinproben). Nach dem Versand der Befundmitteilungen, wurden die Einverständniserklärung mit Namen und Adresse des Kindes und der Eltern und somit auch die einzige Verbindung zwischen Identifikationsnummer und persönlichen Daten der Teilnehmenden vernichtet. Somit liegen die Daten aus den Fragebögen und die Ergebnisse der Urinanalytik anonymisiert vor. Die anonymisierten Daten wurden zu einem projektbezogenen Datensatz zusammengestellt und können für eine wissenschaftliche Auswertung verfügbar gemacht werden. Rückschlüsse auf personenbezogene Daten einzelner Kinder oder ihrer Eltern sind aus diesen Auswertungen nicht möglich.

Bis zur Befundmitteilung wurden die Einverständniserklärungen getrennt von den anderen Unterlagen unter Verschluss aufbewahrt. Ein Zugriff war nur dem zuständigen Fachbereichsleiter im LANUV möglich.

2.5 Studieninstrumente

2.5.1 Fragebögen

In der Querschnittsuntersuchung 2017/2018 wurden die im Folgenden dargestellten Fragebögen eingesetzt. Die Fragebögen des Querschnitts 2014/2015 wurden überarbeitet und angepasst. Zum einen wurden die Erfahrungen aus der Feldphase 2014/2015 berücksichtigt, zum anderen wurde der Fragebogen inhaltlich auf eine breitere Schadstoffpalette ausgelegt. Ein Zusatzfragebogen für die Eltern, die sich bereit erklärten, zu Hause am zweiten Untersuchungstag den Morgenurin zu sammeln, wurde erstmalig in 2017/2018 eingesetzt.

Mit dem **Elternfragebogen** wurden soziodemographische Daten und Daten zum Lebensstil und zur Wohnsituation der untersuchten Kinder erhoben. Insbesondere wurden Informationen erhoben, die einen Hinweis geben, über welchen Weg die Kinder mit den Schadstoffen in Berührung gekommen sein könnten (z. B. konkrete Angaben zu den Pflegeprodukten: welche Produkte wurden wann verwendet, Angaben zur Ernährung, zu den Materialien des Spielzeugs, zu den Reinigungsmitteln oder der Wohnungseinrichtung). Die Erfassung bestimmter soziodemographischer Merkmale der Eltern (z. B. „höchster Bildungsabschluss“) erlaubt weitergehende Auswertungen hinsichtlich möglicher Zusammenhänge zwischen der

Höhe der Schadstoffkonzentration und der soziodemographischen Merkmale. Die ausgefüllten Fragebögen wurden von den Mitarbeiterinnen des LANUV in der Kita auf Plausibilität und Vollständigkeit geprüft. Falls notwendig, wurden die Eltern gebeten, ihre Angaben zu bestätigen bzw. zu korrigieren oder eventuell zu vervollständigen. Bei der Abfrage von konkreten Produkten (z. B. Körperpflegeprodukten), die die Kinder benutzen, hatten die Eltern die Möglichkeit Produktbilder auf einem Tablet als Ausfüllhilfe zu nutzen.

Der **Zusatzfragebogen zum Elternfragebogen** ist eine Ergänzung zum Elternfragebogen. Nur Eltern, die sich bereit erklärten, am zweiten Untersuchungstag den Morgenurin zu sammeln, wurden gebeten, diesen Fragebogen auszufüllen. Die Fragen sind ausschließlich für den Morgenurin des zweiten Untersuchungstages von Bedeutung, weil sie sich auf den Zeitraum zwischen dem Ende des Kita-Besuchs am ersten Untersuchungstag und dem Schlafengehen am selben Tag beziehen. Damit wurden Informationen über einen Zeitraum abgefragt, der in dem Elternfragebogen nicht erfasst wurde. Inhaltlich wurden nur Fragen gestellt, die bereits in dem Elternfragebogen zu finden sind (z. B. Fragen zur Ernährung und zur Verwendung von Körperpflegeprodukten).

Der **Fragebogen zur Kindertagesstätte** knüpft in weiten Teilen an die Fragebögen der beiden ersten Querschnittsuntersuchungen an. Neben den allgemeinen Angaben wie Anzahl der Kinder, wurden Daten zum Gebäude (z. B. Baujahr und letzte Sanierung) und dem Umfeld der Kita (z. B. Bebauung in der näheren Umgebung), Daten zu den Räumen, in denen sich die Kinder vorwiegend aufhalten (z. B. Art des Bodenbelags, Renovierungen), Daten zu den in der Kita verwendeten Produkten (z. B. Mittel zum Vorratsschutz), zur Verpflegung in der Kita (z. B. Materialien des Geschirrs u. Bestecks, Essensplan), zum Spielverhalten (Materialien und Häufigkeit der Verwendung) und zu Körperpflegemitteln, die in der Kita zum Einsatz kommen, erhoben.

Der **Zusatzfragebogen „Reinigung“** ist eine Ergänzung zum Kita-Fragebogen. Die Fragen zur Art und Häufigkeit der Reinigung sowie zu den verwendeten Reinigungsmitteln werden in der Regel vom Reinigungspersonal beantwortet. Das Reinigungspersonal ist häufig bei einer externen Firma angestellt. Da die Kitas erst nach den Betreuungszeiten gereinigt werden, wurde für die Fragen zur Reinigung der Kita ein gesonderter Bogen erstellt. Dieser wurde entweder von der Kita-Leitung zusammen mit einem ans LANUV adressierten Rückumschlag an die Reinigungskräfte weitergegeben oder die Mitarbeiterinnen des LANUV interviewten die Reinigungskräfte persönlich vor Ort nach Ende des eigentlichen Kita-Betriebes. In seltenen Fällen wurde die Beantwortung der Fragen auch vom Kita-Personal oder den Leitungen übernommen.

2.5.2 Erhebung anthropometrischer Daten

Bei Zustimmung der Eltern (siehe 2.3 Einverständniserklärung) wurde bei allen teilnehmenden Kindern in der Kita von den Mitarbeiterinnen des LANUV die jeweilige Größe sowie das Gewicht bestimmt (Lasermessgerät von Bosch PLR 25, Artikelnummer 3603 K16200, Waage von Söhnle 61351, Loupe, analoges Modell). Zusätzlich wurden das Alter und das Geschlecht der Kinder erfasst. Diese Daten wurden zu einer weitergehenden Einordnung der Analyseergebnisse erhoben.

2.6 Rekrutierung und Feldphase

2.6.1 Rekrutierung der Kitas

Insgesamt wurden in 2017/2018 251 Kinder aus 22 Kitas untersucht. Von den 22 Kitas haben 12 Kitas an allen drei Querschnittsuntersuchungen teilgenommen. Kinder aus 4 der 22 Kitas hatten zuvor nur bei der Untersuchung in 2011/2012 mitgemacht. 2 Kitas wurden für die Studie in 2017/2018 erstmalig rekrutiert, weil sie in Regierungsbezirken liegen, die bislang unterrepräsentiert waren. 3 weitere Kitas haben als Ersatz für andere in den Vorgängerstudien untersuchte Kitas zum ersten Mal in 2017/2018 teilgenommen, weil von den ursprünglichen Kitas eine komplett geschlossen wurde, die zweite wurde wegen eines Wasserschadens vorübergehend geschlossen und die dritte im laufenden Betrieb renoviert. Alle „Ersatz-Kitas“ lagen in der Nachbarschaft der ursprünglich untersuchten Einrichtungen.

Zur Rekrutierung von Kitas, die bereits an den Querschnittsuntersuchungen in 2011/2012 und/oder 2014/2015 teilgenommen hatten, wurden zunächst deren Träger kontaktiert und darum gebeten, die Zustimmung zu einer erneuten Untersuchung zu erteilen. Alle Träger (8 Jugendämter und 2 private Träger) stimmten zu. Dennoch waren einige Kitas nicht bereit, erneut teilzunehmen. Nach dem Einverständnis der Träger wurden die Leitungen der Kindertagesstätten kontaktiert und mit Informationsmaterial zu der Untersuchung 2017/2018 versorgt. Im Anschluss daran wurde in der Regel ein Untersuchungstermin vereinbart. In einer Kita wurde vom LANUV vorab ein Vortrag zu der Studie gehalten, um die Eltern über das Ziel und den Ablauf der Untersuchung aufzuklären. Erst danach wurde ein Untersuchungstermin festgelegt. Die Kontaktaufnahme zu den Trägern und Kindertagesstätten erfolgte fortlaufend in der Zeit von Juli 2017 bis April 2018 und somit zum Teil begleitend zur Feldphase.

Die Feldphase erfolgte in der Zeit vom 17.10.2017 bis zum 27.05.2018. In den Weihnachts- und Osterferien sowie während der Karnevalstage fanden keine Untersuchungen statt. Folgende Kreise und kreisfreie Städte waren beteiligt: Kreis Höxter (eine Einrichtung), Kreis Borken (eine Einrichtung), Kreis Coesfeld (zwei Einrichtungen), Stadt Dortmund (zwei Einrichtungen), Stadt Essen (fünf Einrichtungen), Kreis Heinsberg (vier Einrichtungen), Stadt Köln (drei Einrichtungen), Stadt Mülheim (zwei Einrichtungen), Kreis Paderborn (eine Einrichtung) und Kreis Siegen-Wittgenstein (eine Einrichtung). Jede Kita wurde an zwei aufeinanderfolgenden Tagen besucht. Am ersten Untersuchungstag wurden die Urine der Kinder in der Kita gesammelt. Am zweiten Untersuchungstag wurde der von den Eltern zu Hause gesammelte Morgenurin abgeholt.

2.6.2 Rekrutierung der Probandinnen und Probanden

In der Regel wurde 4 Wochen vor dem Untersuchungstermin das Informations- und Werbematerial für die Eltern an die Kita geschickt. Dabei handelte es sich um sehr ausführliche eigens für die Eltern entworfene allgemein verständliche mit der Ethik-Kommission abgestimmte Informationsschreiben, einem Poster zur Ankündigung der Untersuchung und des Untersuchungstermins sowie um Flyer zum Auslegen in der Kita. In den Flyern werden die wichtigsten Informationen der Studie kurz und allgemein verständlich dargestellt.

Etwa 2 Wochen vor dem Untersuchungstermin wurde dann für ca. 10 Eltern jeweils ein Umschlag mit dem Elternfragebogen, der Einverständniserklärung und einem Flyer an die Kitas verschickt. Elternfragebogen und Einverständniserklärung wurden schon vorab im LANUV mit den Identifikationsnummern versehen.

Einige Eltern, die sich schon vor dem ersten Untersuchungstag bereit erklärt hatten, teilzunehmen, brachten bereits am Morgen des ersten Untersuchungstages einen ausgefüllten Elternfragebogen mit. Alle anderen wurden gebeten, den Elternfragebogen im Laufe des ersten Untersuchungstages oder spätestens am Morgen des 2. Untersuchungstages auszufüllen und bei den Mitarbeiterinnen des LANUV abzugeben. Am ersten Untersuchungstag wurden außerdem alle Eltern gebeten, am nächsten Tag den Morgenurin zu sammeln. Dazu wurden Taschen mit Urinbechern mit Etiketten zum Eintrag von Datum und Uhrzeit (versehen mit der persönlichen Identifikationsnummer, mit einer Anleitung zum Sammeln des Morgenurins und mit einem Zusatzfragebogen, ebenfalls versehen mit der persönlichen Identifikationsnummer, verteilt. Alle notwendigen Informationen zum Sammeln des Morgenurins konnten der beigefügten Anleitung entnommen werden. In der Regel wurde in der Kita das Prozedere zusätzlich erläutert. Außerdem wurde den Eltern zum Auffangen des Urins ein Toiletteneinsatz angeboten.

Am Morgen des ersten Untersuchungstages wurden die unterschriebenen Einverständniserklärungen bei den Mitarbeiterinnen des LANUV abgegeben. Den Eltern, die die Kopie der Einverständniserklärung nicht vom Original abgetrennt hatten, wurde die Kopie mit der persönlichen Identifikationsnummer übergeben. Allen Eltern wurde in der Regel noch einmal erläutert, dass und warum sie die Kopie aufbewahren sollten. Gleichzeitig wurden die teilnehmenden Kinder in einer Liste erfasst. Zur Wiedererkennung erhielten sie mit ihrer persönlichen Identifikationsnummer versehene Textil-Namensetiketten. Wie oben beschrieben waren die Einverständniserklärungen und Elternfragebögen schon vorher mit der Identifikationsnummer versehen worden. Für jedes Kind wurde ein Probenahmeprotokoll angelegt.

2.7 Durchführung Probenahme und Probenaufarbeitung

2.7.1 Sammlung von Spoturinen in der Kita

Während des Kitaaufenthaltes wurden die Kinder-Urine von den Mitarbeiterinnen des LANUV gesammelt. In Ausnahmefällen wurden sie dabei von den Eltern oder dem Kita-Personal unterstützt.

Das Auffangen der Spoturine in der Kita erfolgte mit Hilfe von Einsatzbidets. Mithilfe der Einsätze konnten die Kinder alleine und ungestört zur Toilette gehen und der Spoturin konnte komplett aufgefangen werden. Außerdem wurde damit sichergestellt, dass die Urinsammlung in der Kita bei jedem Kind nach derselben Methode erfolgte. Der aufgefangene Urin wurde sofort in Polypropylen-Becher (Fa. Sarstedt, 100 ml, transparent, Schraubbecher mit Deckel) umgefüllt. Auf den Bechern wurden die Uhrzeit der Urin-Abgabe und die Identifikationsnummer des Kindes notiert. Die Urinprobe wurde umgehend in eine Kühlbox mit Kühlakkus gestellt und

die entsprechenden Daten (Uhrzeit der Urinabgabe, Anzahl der Becher und Besonderheiten) im Probenahmeprotokoll des Kindes vermerkt. Soweit wie möglich wurde jeder Spoturin der teilnehmenden Kinder aufgefangen. Nach jeder Nutzung erfolgte die Reinigung der Einsatzbidets durch mehrfaches Ausspülen mit Wasser und Desinfektion mit Bacillol® plus (Fa. Bode, PZN 334260).

2.7.2 Sammlung von Morgenurin zu Hause

Bei einem Großteil der Kinder wurde der erste Morgenurin des Folgetags von den Eltern zu Hause gesammelt und mit zur Kita gebracht. Dazu hatten die Eltern vorab die Taschen (s.o.) mit den entsprechenden Unterlagen und Urinbechern erhalten. Auf dem Etikett der Urinbecher notierten die Eltern das Datum und die Uhrzeit der Urinabgabe. In der Kita wurden diese Angaben auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft und im Anschluss wurden die Urine in dafür vorgesehene Kühlboxen gestellt. Im LANUV wurden die Uhrzeit der Probenahme und Anzahl der Becher sowie weitere Informationen wie z. B. Komplikationen beim Auffangen des Urins in das Probenahmeprotokoll des entsprechenden Kindes übertragen.

2.7.3 Probenaufbereitung

Die Urinproben wurden am 1. und/oder 2. Untersuchungstag in Kühlboxen zum Labor des LANUV transportiert, in einem Proben-Kühlschrank bei 6°C zwischengelagert, am 2. Untersuchungstag zum Teil portioniert und anschließend bei -18°C tiefgefroren. Für jedes Kind wurden die Anzahl der Proben und die Angaben auf den Etiketten der Probenahmebecher mit den Einträgen im Probenahmeprotokoll (Zuordnung über die Identifikationsnummer) verglichen. Jede Besonderheit zu Probe oder Kind wurde in dem Protokoll vermerkt. Alle Einträge und Daten wurden auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft und, falls notwendig und möglich, ergänzt oder korrigiert. Urine, die nach Beendigung der Feldphase zur Analytik in die unterschiedlichen Institute versendet werden sollten, wurden in entsprechend beschriftete Zentrifugenröhrchen (Zentrifugenröhrchen SuperClear^{TK}, aus Polypropylen, 10 ml der Firma VWR) umgefüllt. Vor der Entnahme der entsprechenden Volumina wurden die gesammelten Probandenurine durchmischt (mittels Orbitalschüttler/Vortex der Firma VWR). Bei großen Probenvolumina war der Urin einer Urinprobe auf mehrere Probenahmebecher verteilt. Daher wurde der Inhalt der einzelnen Probenahmebecher vor der Entnahme des zur Analyse benötigten Volumens gründlich miteinander gemischt. Wenn vorhanden wurde der zu Hause von den Eltern gesammelte Morgenurin verwendet, ansonsten der am Folgetag in der Kita gesammelte erste Spoturin.

2.8. Probenanalyse

Die Urine wurden in folgenden Laboratorien untersucht:

1. Labor des Bayerischen Landesamtes für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL), Pfarrstr. 4 in 80538 München
2. Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität-Bochum (IPA), Bürkle-de-la-Camp-Platz 1 in 44789 Bochum

Die in den Zentrifugenröhrchen abgefüllten Urinprobenvolumina wurden vom LANUV NRW auf Trockeneis zum Bayerischen LGL versendet bzw. zum IPA transportiert.

In Tabelle 1 findet sich eine Übersicht über die in Modul 1 ausgewerteten Metaboliten.

Tabelle 1: Untersuchte Metaboliten im Urin der Kinder

Ausgangssubstanz	Abkürzung	Metabolit	Abkürzung	LoQ [$\mu\text{g/l}$]
Phthalate		Phthalat-Metaboliten (LGL)		
Diethylphthalat	DEP	Mono-Ethylphthalat	MEP	2,50
Di-iso-butylphthalat	DiBP	Mono-iso-butylphthalat	MiBP	2,50
Di-n-butylphthalat	DnBP	Mono-n-butylphthalat	MnBP	2,50
Di-n-pethylphthalat	DnPP	Mono-(4-hydroxypentyl)phthalat	MHPP	2,00
Di-iso-pentylphthalat	DiPP	Mono-iso-pentylphthalat	MiPP	1,00
Di(2-ethylhexyl)phthalat	DEHP	5OH-Mono-(2-ethylhexyl)phthalat	OH-MEHP	1,00
		5-oxo-Mono-(2-ethylhexyl)phthalat	oxo-MEHP	0,50
Di-n-octylphthalat	DnOP	Mono-n-octylphthalat	MnOP	2,50
Di-iso-nonylphthalat	DiNP	7oxo-Mono-methyloctylphthalat	oxo-MiNP	0,50
Di-iso-decylphthalat	DiDP	6OH-Mono-propylheptylphthalat	OH-MiDP	1,30
Butyl-benzylphthalat	BBzP	Mono-Benzylphthalat	MBzP	2,50
DINCH		DINCH-Metaboliten (IPA)		
1,2-Cyclohexandicarbonsäure-di-isononylester	DINCH	Cyclohexan-1,2-dicarbonsäure-mono-hydroxyisononylester	OH-MINCH	0,05
		Cyclohexan-1,2-dicarbonsäure-mono-carboxyisooctylester	cx-MINCH	0,05
Terephthalate		Terephthalat-Metaboliten (IPA)		
Di(2-ethylhexyl)terephthalat	DEHTP	Mono-(2-ethyl-5-hydroxy-hexyl)terephthalat	5OH-MEHTP	0,30
		Mono-(2-ethyl-5-oxo-hexyl)terephthalat	5oxo-MEHTP	0,20
		Mono-(2-carboxyl-methyl-hexyl)terephthalat	2cx-MMHTP	0,40
		Mono-(2-ethyl-5-carboxyl-pentyl)terephthalat	5cx-MEPTP	0,20

2.9 Datenauswertung, gesundheitliche Bewertung und Kommunikation der Daten

Nach Qualitätskontrolle der Fragebögen und analytischen Daten erfolgte die deskriptive statistische Auswertung mit Hilfe der Software Microsoft Excel 2010 und IBM SPSS Statistics in der Version 24. Werte unterhalb der Bestimmungsgrenze (LoQ) gingen in die Berechnung mit dem Wert der halben Bestimmungsgrenze (LoQ/2) ein.

Die im Urin gemessenen Schadstoffe wurden mit wissenschaftlich abgeleiteten, gesundheitsbasierten Werten sowie mit statistisch abgeleiteten Referenzwerten verglichen.

Den Eltern der teilnehmenden Kinder wurden die individuellen Ergebnisse zu den durchgeführten Analysen im November 2018 anhand einer allgemeinverständlichen Befunderläuterung schriftlich mitgeteilt. Auf Wunsch konnten sich Eltern persönlich vom LANUV telefonisch beraten lassen.

3. Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Studienpopulation und der Kindertagesstätten

An dem Querschnitt 2017/18 haben insgesamt 251 Kinder aus 22 Kindertagesstätten in NRW teilgenommen. Von allen 251 Kindern liegen Urinproben vor, die auf verschiedene Schadstoffe untersucht wurden. Von 245 Kindern (98 %) liegen vollständig ausgefüllte Fragebögen vor. Fragebögen von lediglich 6 Kindern (2 %) wurden unvollständig ausgefüllt. In Abbildung 2 findet sich eine Übersicht über die Anzahl der im Querschnitt 2017/18 vorliegenden Daten.

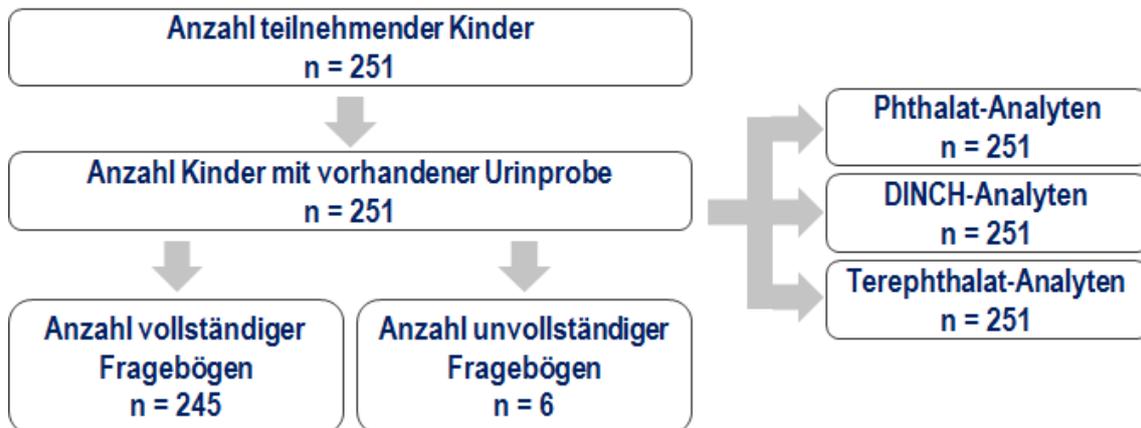


Abbildung 2: Übersicht über die aus dem Querschnitt 2017/18 vorliegenden Daten.

Die Rekrutierung der Kinder erfolgte aus insgesamt 22 Kindertagesstätten, die über ganz NRW verteilt waren. Die Standorte der beteiligten Kindertagesstätten sind in Abbildung 3 mit roten Kreisen gekennzeichnet und decken zu gleichen Anteilen den eher städtischen Bereich bzw. den eher ländlichen Bereich ab.



Abbildung 3: Die geographische Lage der im Querschnitt 2017/18 beteiligten Kindertagesstätten in NRW ist mit roten Kreisen gekennzeichnet. Kartengrundlage: Land NRW (2016) Datenlizenz Deutschland – Namensnennung – Version 2.0 Bearbeitete Darstellung, inkl. der Koordinaten der teilnehmenden Kitas 2017/18

Die anthropometrischen Charakteristika der Studienpopulation wurden anhand der digitalisierten Daten der Elternfragebögen ausgewertet. In Tabelle 2 sind die wesentlichen anthropometrischen Variablen der Studienpopulation dargestellt. Von den insgesamt 251 Kindern, die an dem Querschnitt 2017/18 teilgenommen haben sind 122 Kinder (49 %) Mädchen und 129 (51 %) Jungen. Im Hinblick auf die Gesamtheit der Kinder lag das Körpergewicht zwischen 11 kg und 30 kg, die Größe zwischen 91 cm und 136 cm und das Alter zwischen 31 und 81 Monaten. Wie der Tabelle 2 zu entnehmen ist, unterscheiden sich die Werte für die anthropometrischen Variablen zwischen Mädchen und Jungen nur geringfügig.

Tabelle 2: Übersicht zu wesentlichen Charakteristika der untersuchten Studienpopulation aus dem Querschnitt 2017/18

		Geschlecht		
		weiblich	männlich	Gesamt
Alter [Monate]	Minimum	31	33	31
	Mittelwert	56	58	57
	Median	57	60	58
	95. Perzentil	72	73	73
	Maximum	75	81	81
Gewicht [kg]	Minimum	11	12	11
	Mittelwert	19	19	19
	Median	18	19	19
	95. Perzentil	25	24	25
	Maximum	30	29	30
Größe [cm]	Minimum	92	91	91
	Mittelwert	109	110	110
	Median	110	110	110
	95. Perzentil	121	123	122
	Maximum	127	136	136
BMI [kg/m ²]	Minimum	9	11	9
	Mittelwert	16	15	16
	Median	16	15	15
	95. Perzentil	19	18	18
	Maximum	21	19	21
Anzahl		122	129	251

3.2 Phthalat-Metaboliten im Urin der untersuchten Kinder

Bei insgesamt 251 Kindern wurden die in Tabelle 3 aufgeführten Phthalat-Metaboliten im Urin bestimmt. Die Phthalat-Metaboliten MHPP und MnOP konnten in keiner und MiPP nur in einer Urinprobe bestimmt werden. Die Phthalat-Metaboliten MBzP und OH-MiDP wurden jeweils in 38 % bzw. in 55 % der Proben quantitativ erfasst. Die restlichen 6 Phthalat-Metaboliten lagen in nahezu allen Urinproben oberhalb der Bestimmungsgrenze. Die höchste Konzentration in der Studienpopulation findet sich für den Phthalat-Metaboliten MiBP sowohl für das 95. Perzentil als auch für das Maximum mit Werten von 206 µg/l bzw. 537 µg/l. Bei Betrachtung des 95. Perzentils aller weiteren Phthalat-Metaboliten stellt man fest, dass die gemessenen Konzentrationen um Faktor ~3 (MnBP) bis Faktor ~34 (OH-MiDP) niedriger liegen als die MiBP Konzentration.

Tabelle 3: Statistische Lagemaße der Phthalat-Metaboliten im Urin von Kindern (Querschnitt 2017/2018)

	Anzahl	≥LoQ	MIN	P25	Median	P75	P95	MAX	MW
	n	%	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l
MEP	251	96	<2,50	6,52	10,60	19,24	57,77	240,48	18,42
MiBP	251	100	3,79	32,10	48,26	78,94	206,93	537,17	71,02
MnBP	251	98	<2,50	11,14	17,10	28,55	65,19	146,13	23,60
MiPP	251	1	-	-	-	-	-	2,96	-
MBzP	251	38	<2,50	<2,50	<2,50	3,62	8,09	41,55	3,02
MHPP	251	0	-	-	-	-	-	-	-
OH-MEHP	251	98	<1,00	5,59	9,71	16,23	47,70	148,69	15,28
oxo-MEHP	251	99	<0,50	4,47	7,53	11,66	30,91	95,71	10,74
MnOP	251	0	-	-	-	-	-	-	-
oxo-MiNP	251	97	<0,50	2,22	3,90	6,88	15,36	120,80	6,02
OH-MiDP	251	55	<1,30	<1,30	1,42	2,80	6,12	103,86	2,58

LoQ = Limit of quantification (Bestimmungsgrenze); - Wert konnte nicht berechnet werden; Werte <LoQ gehen mit LoQ/2 in die Berechnung ein

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zur Belastung der Kinder mit Phthalaten im Zeitverlauf findet sich in Tabelle 4. Betrachtet man die Konzentration der Phthalat-Metaboliten im zeitlichen Verlauf über die drei bisher durchgeführten Querschnitte so ergibt sich für MEP, MnBP, MBzP, oxo-MEHP eine signifikante Abnahme der Urinkonzentration, wenn der Querschnitt 2014/2015 mit dem aktuellen Querschnitt 2017/2018 verglichen wird. Die mediane Belastung der Studienpopulation für MEP reduziert sich von 19 µg/l im Querschnitt 2014/15 auf 11 µg/l im Querschnitt 2017/18. Dies entspricht einer relativen Differenz von 43 %. Ein ähnliches Bild zeichnet sich auch für MnBP mit einer relativen Abnahme der Belastung zwischen 2014/15 und 2017/18 um 44 %. Eine noch stärkere Abnahme der Belastung ist für MBzP zu erkennen. Die mediane Belastung der Studienpopulation reduziert sich von 8 µg/l (2014/15) auf Werte kleiner der Bestimmungsgrenze von 2,5 µg/l (2017/18). Die mediane Belastung für oxo-MEHP in der Studienpopulation verändert sich von 10 µg/l (2014/15) auf 7,5 µg/l (2017/18). Dies entspricht einer relativen Abnahme um 23 %. Für MiBP ergibt sich eine signifikant höhere Belastung (23 %) der Studienpopulation 2017/2018 (48 µg/l) verglichen mit 2014/2015 (39 µg/l). Für OH-MEHP und oxo-MiNP finden sich keine signifikanten Veränderungen beim Vergleich der Querschnitte 2014/2015 und 2017/2018. Statistisch signifikante Unterschiede in der medianen Phthalat-Belastung zwischen aufeinanderfolgenden Querschnitten sind aufgrund der Komplexität der Ergebnisse separat in Abbildung 3 dargestellt.

In allen drei Querschnitten wurden die Phthalat-Metaboliten mit der gleichen Methode gemessen, so dass auch ein Vergleich des relativen Anteils der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze möglich ist. In Tabelle 4 ist der relative Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze für die einzelnen Phthalat-Metaboliten aufgeführt. Hier ergibt sich ein differenzierteres Bild für den Phthalat-Metaboliten MEP. Während der relative Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze über die drei Querschnitte von 66 % auf 96 % steigt reduziert sich die Belastung der Studienpopulation von 2014/15 auf 2017/18 signifikant. Im Gegensatz zu MEP reduziert sich der relative Anteil oberhalb der Bestimmungsgrenze für MBzP im Zeitverlauf von 79 % auf 38 % und parallel dazu findet sich eine signifikante Abnahme der Belastung bei den untersuchten Kindern. Der ermittelte relative Anteil der

Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze in den drei Querschnitten ändert sich im Zeitverlauf nicht wesentlich für die Metaboliten MiBP, MnBP, OH-MEHP, oxo-MEHP und oxo-MiNP.

Tabelle 4: Relativer Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze und mediane Konzentration der Phthalat-Metaboliten im Urin von Kindern aus den drei bisher durchgeführten Querschnitten

	2011/12		2014/15		2017/18	
	≥LoQ %	Median (CI) µg/l	≥LoQ %	Median (CI) µg/l	≥LoQ %	Median (CI) µg/l
MEP	66	15,43 (11,30-19,25)	98	18,68 (17,03-21,23)	96	10,60 (9,79-12,60)
MiBP	99	45,65 (42,48-50,50)	100	39,33 (33,28-46,47)	100	48,26 (43,81-53,73)
MnBP	99	29,98 (25,75-33,60)	100	30,58 (27,35-36,68)	98	17,10 (15,97-19,10)
MiPP	n.g.	-	1	-	1	-
MBzP	79	9,75 (8,05-11,68)	88	7,76 (6,68-9,49)	38	-
MHPP	n.g.	-	n.g.	-	0	-
OH-MEHP	99	15,75 (14,65-17,73)	96	9,85 (8,18-11,18)	98	9,71 (8,83-11,10)
oxo-MEHP	99	16,95 (15,08-18,90)	99	9,82 (8,89-11,19)	99	7,53 (6,90-8,21)
MnOP	n.g.	-	n.g.	-	0	-
oxo-MiNP	97	4,74 (4,18-5,43)	79	3,69 (3,18-4,17)	97	3,90 (3,26-4,37)
OH-MiDP	n.g.	-	31	-	55	1,42 (0,65-1,69)

- Wert konnten nicht berechnet werden, n.g.=nicht gemessen; CI=95 % Confidence Interval; LoQ = Limit of quantification (Bestimmungsgrenze)t

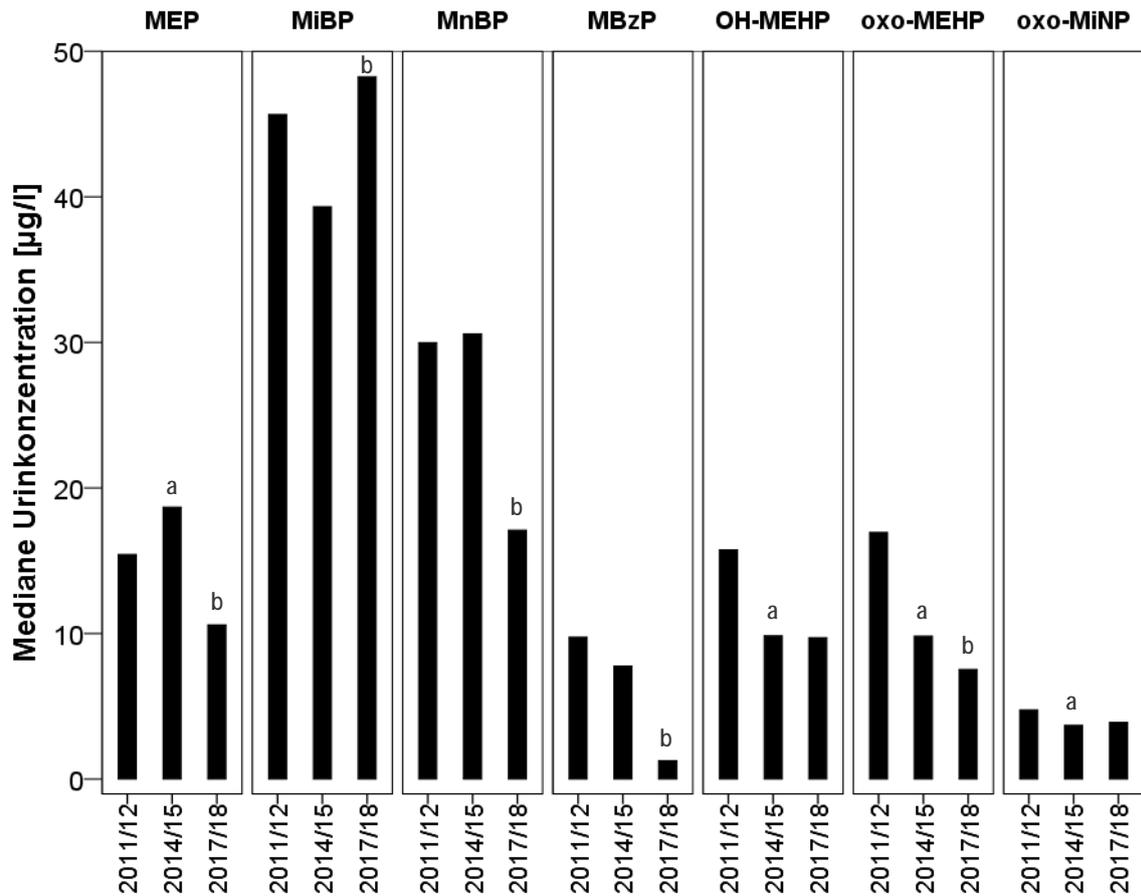


Abbildung 3: Vergleichende Darstellung des zeitlichen Trends der Phthalat-Metaboliten im Urin von Kindern aus den bisherigen Querschnitten 2011/12, 2014/15 und 2017/18. Abweichend von Tabelle 4 sind nur die Metaboliten dargestellt, für die Daten aus mindestens 2 Querschnitten berechnet werden konnten. Signifikante Unterschiede für die jeweiligen Metaboliten sind nur für aufeinanderfolgende Querschnitte dargestellt. Da die Stichproben nicht normalverteilt sind wurde für die statistische Testung ein Kruskal-Wallis-Test mit einem Dunn-Bonferroni als post-hoc-Test durchgeführt. „a“: signifikant unterschiedlich 2011/12 vs. 2014/15; „b“: signifikant unterschiedlich 2014/15 vs. 2017/18, $p < 0,05$.

3.3 DINCH-Metaboliten im Urin der untersuchten Kinder

Bei insgesamt 251 Kindern wurden die in Tabelle 5 aufgeführten DINCH-Metaboliten im Urin bestimmt. Für beide Metaboliten liegen die Messwerte zu 100 % oberhalb der Bestimmungsgrenze. Die Maximalwerte für OH-MINCH und cx-MINCH liegen bei 89 µg/l bzw. 41 µg/l und somit jeweils Faktor ~3 oberhalb der Messwerte für das 95. Perzentil.

Tabelle 5: Statistische Lagemaße der DINCH-Metaboliten im Urin von Kindern (Querschnitt 2017/2018)

	Anzahl	≥LoQ	MIN	P25	Median	P75	P95	MAX	MW
	n	%	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l
OH-MINCH	251	100	0,13	3,04	6,37	12,54	26,63	89,38	9,51
cx-MINCH	251	100	0,10	1,63	3,00	5,84	13,92	41,00	4,69

LoQ= Limit of quantification (Bestimmungsgrenze), Werte <LoQ gehen mit LoQ/2 in die Berechnung ein

Eine zusammenfassende Darstellung der bisherigen Ergebnisse zur Belastung der Kinder mit DINCH im Zeitverlauf findet sich in Tabelle 6. Über alle drei Querschnitte liegen die DINCH Metaboliten OH-MINCH und cx-MINCH in 100 % der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze. Im Zeitverlauf zeigt sich eine kontinuierliche signifikante Zunahme der Belastung mit DINCH. So lag die mediane Konzentration für OH-MINCH im Querschnitt 2011/2012 bei 1,62 µg/l, im Querschnitt 2014/2015 bei 3,25 µg/l und im Querschnitt 2017/2018 bei 6,37 µg/l. Dies entspricht einer Verdopplung der medianen Belastung im Abstand von etwa 3 Jahren. Für den Metaboliten cx-MINCH zeigt sich ein ähnliches Bild. Auch findet sich eine signifikante Zunahme über den Zeitraum der drei Querschnitte, so dass eine kontinuierliche zunehmende Belastung der Kinder mit DINCH vorliegt. Zur Verdeutlichung dieses zeitlichen Trends sind die Ergebnisse in Abbildung 4 graphisch dargestellt.

Tabelle 6: Relativer Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze und mediane Konzentration der DINCH-Metaboliten im Urin von Kindern aus den drei bisher durchgeführten Querschnitten

	2011/12		2014/15		2017/18	
	≥LoQ %	Median (CI) µg/l	≥LoQ %	Median (CI) µg/l	≥LoQ %	Median (CI) µg/l
OH-MINCH	100	1,62 (1,47-1,90)	100	3,25 (2,72-3,80)	100	6,37 (5,57-7,07)
cx-MINCH	100	1,01 (0,92-1,23)	100	1,42 (1,32-1,67)	100	3,00 (2,69-3,41)

CI=95 % Confidence Interval; LoQ= Limit of quantification (Bestimmungsgrenze)

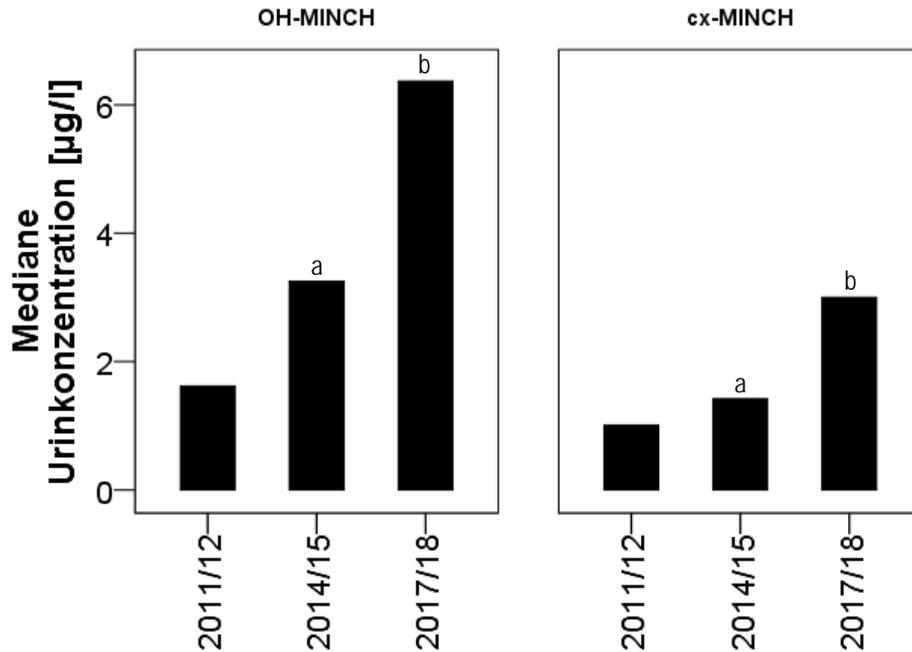


Abbildung 4: Vergleichende Darstellung des zeitlichen Trends der DINCH-Metaboliten im Urin von Kindern aus den bisherigen Querschnitten 2011/12, 2014/15 und 2017/18. Abweichend von Tabelle 6 sind nur die Metaboliten dargestellt, für die Daten aus mindestens 2 Querschnitten berechnet werden konnten. Signifikante Unterschiede für die jeweiligen Metaboliten sind nur für aufeinanderfolgende Querschnitte dargestellt. Da die Stichproben nicht normalverteilt sind wurde für die statistische Testung ein Kruskal-Wallis-Test mit einem Dunn-Bonferroni als post-hoc-Test durchgeführt. „a“: signifikant unterschiedlich 2011/12 vs. 2014/15; „b“: signifikant unterschiedlich 2014/15 vs. 2017/18, $p < 0,05$

3.4 Terephthalate im Urin der untersuchten Kinder

Terephthalate wurden erstmalig im Querschnitt 2017/2018 analysiert. Insgesamt wurden vier Metaboliten (siehe Tabelle 7) als Belastungsmarker für das Terephthalat DEHTP im Urin von 251 Kindern gemessen. Drei Metaboliten (5OH-MEHTP, 5oxo-MEHTP und 5cx-MEPTP) wurden in nahezu allen Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen. Lediglich der Metabolit 2cx-MMHTP wurde in 59 % der Proben bestimmt. Auffällig ist der große Abstand zwischen dem 95. Perzentil und dem Maximalwert bei allen Metaboliten, der in der Größenordnung von Faktor 60 bis 70 liegt. Die gemessene Konzentration für den Metaboliten 5cx-MEPTP liegt mengenmäßig - über alle Lagemaße betrachtet - deutlich oberhalb der Konzentrationen der anderen Terephthalat-Metaboliten.

Tabelle 7: Statistische Lagemaße der Terephthalat-Metaboliten im Urin von Kindern (Querschnitt 2017/2018)

	Anzahl	≥LoQ	MIN	P25	MEDIAN	P75	P95	MAX	MW
	n	%	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l
5OH-MEHTP	251	97	<0,30	1,21	2,28	4,01	8,71	532,00	7,82
5oxo-MEHTP	251	95	<0,20	0,72	1,38	2,88	8,59	408,00	6,05
5cx-MEPTP	251	100	0,50	9,84	20,90	39,90	99,20	5970,00	86,33
2cx-MMHTP	251	59	<0,40	<0,40	0,51	0,87	2,40	178,00	2,21

LoQ= Limit of quantification (Bestimmungsgrenze); Werte <LoQ gehen mit LoQ/2 in die Berechnung ein

3.5 Gesundheitliche Bewertung

Für 6 der 11 gemessenen Phthalat-Metaboliten sowie für DINCH und das Terephthalat DEHTP liegen gesundheitsbezogene Bewertungskriterien vor, die in Tabelle 8 zusammengestellt sind.

Tabelle 8: Gesundheitsbezogene Bewertungskriterien und Anzahl der Überschreitungen im Querschnitt 2017/18

Kriterium	Überschreiter	Überschreiter2011/12	Überschreiter2014/15	Überschreiter2017/18
		n=251	n=256	n=251
	µg/l	n (%)	n (%)	n (%)
MEP	6000	0 (0)	0 (0)	0 (0)
MiBP	160	7 (2,8)	21 (8,2)	24 (9,6)
MnBP	150	2 (0,8)	7 (2,7)	0 (0)
MBzP	10000	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ΣOH-MEHP/oxo-MEHP	500	0 (0)	0 (0)	0 (0)
oxo-MiNP	240	2 (0,8)	0 (0)	0 (0)
ΣOH-MINCH/cx-MINCH	3000	0 (0)	0 (0)	0 (0)
5cx-MEPTP	1800	n.g.	n.g.	3 (1,2)

Zur Berechnung wurden für alle Querschnitte die aktuell geltenden gesundheitlichen Bewertungskriterien herangezogen. Dies führt zu geringen Abweichungen zu den Berechnungen in den vorherigen Berichten, da sich die Bewertungskriterien in der Zwischenzeit zum Teil verändert haben. n.g. = nicht gemessen

Für die Phthalat-Metaboliten MEP, MnBP, MBzP und oxo-MiNP wurden auf Grundlage der tolerierbaren täglichen Aufnahme (TDI) gesundheitsbezogene Bewertungskriterien abgeleitet (siehe Tabelle 8). Für MEP, MnBP, MBzP und oxo-MiNP werden diese Bewertungskriterien in den Proben des Querschnitts 2017/2018 durchgängig unterschritten. Für den Phthalat-Metaboliten MiBP überschreiten 24 von 251 Kindern (9,6 %) das gesundheitsbezogene Bewertungskriterium in Höhe von 160 µg/l [ECHA, 2017]. Die ermittelten Überschreitungen liegen oberhalb des Bewertungskriteriums um bis zu Faktor ~3,6. Im Vergleich dazu wurde im Querschnitt 2014/2015 bei 21 von 256 Kindern (8,2 %) und im Querschnitt 2011/12 bei 7 von 251 Kindern (2,8 %) eine Überschreitung des aktuell gültigen Bewertungskriteriums von 160 µg/l festgestellt. Für die Summe der DEHP-Metaboliten OH-MEHP und oxo-MEHP hat die HBM-Kommission (2011) für die Altersgruppe der 6- bis 13-jährigen Kinder einen HBM-I Wert in Höhe von 500 µg/l abgeleitet. Dieser Wert wird in allen untersuchten Proben in allen Querschnitten deutlich unterschritten.

Für die Summe der DINCH-Metaboliten OH-MINCH und cx-MINCH hat die HBM-Kommission (2014) für Kinder einen HBM-I Wert in Höhe von 3000 µg/l abgeleitet. Der Bewertungsmaßstab wird in allen untersuchten Proben und in allen Querschnitten deutlich unterschritten.

Für den DEHTP-Metaboliten 5cx-MEPTP hat die HBM-Kommission (Apel et al., 2017) einen HBM-I Wert für Kinder in Höhe von 1800 µg/l abgeleitet. Im untersuchten Studienkollektiv überschreiten 3 Kinder (1,2 %) diesen Wert. Obwohl die Anzahl der Überschreitungen gering ist, ist die relative Überschreitung des Bewertungsmaßstabs um bis zu 3,3-fach als erheblich anzusehen.

Das Studiendesign erlaubt nur eine punktuelle Einschätzung der Belastungssituation der Kinder und ermöglicht keine Rückschlüsse auf eine etwaige chronische Belastung. Die herangezogenen gesundheitlichen Bewertungsmaßstäbe beziehen sich jedoch auf eine lebenslange und somit chronische Exposition. Auch unter diesen Einschränkungen ist im Sinne des vorsorgenden Gesundheitsschutzes die Belastung mit DiBP und DEHTP als zu hoch anzusehen.

4. Diskussion

4.1 Phthalate

Von den 11 gemessenen Phthalat-Metaboliten wurden 6 Metaboliten in nahezu allen 251 untersuchten Urinproben gemessen. Dazu gehören die niedermolekularen Phthalat-Metaboliten MEP, MiBP und MnBP, aber auch die hochmolekularen Metaboliten OH-MEHP, oxo-MEHP und oxo-MiNP. Alle anderen Metaboliten wurden in einer deutlich geringeren Anzahl in den Urinproben bestimmt. Die Anzahl der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze nahm für MBzP im zeitlichen Trend ab, für OH-MiDP zu. Für alle anderen Metaboliten können keine bzw. nur geringe Veränderungen im zeitlichen Verlauf festgestellt werden. Die mit Abstand höchste Belastung der Studienpopulation war für MiBP zu beobachten. Die Ausgangssubstanz DiBP wird als Weichmacher für verschiedene Kunststoffe, Klebstoffe und Lacke eingesetzt. Von besonderer Expositionsrelevanz könnte die Verwendung in Dispersionsklebern für Papiere und Verpackungen sein. Über den Papierrecyclingkreislauf kann DiBP in Verpackungsmaterialien für Lebensmittel gelangen und dann auf Lebensmittel übergehen [HBM-Kommission, 2011].

Neben den Ergebnissen aus dem Querschnitt 2017/18 sind in Tabelle 9 die Ergebnisse ausgewählter Studien der letzten Jahre zusammengefasst. Verglichen mit den Ergebnissen anderer Studien wurden für die meisten Phthalat-Metaboliten im Querschnitt 2017/18 geringere Belastungen festgestellt. Am ähnlichsten sind die Ergebnisse aus einer schwedischen und einer amerikanischen Studie (Larsson et al., 2017; Calafat et al., 2017), die eine vergleichbare Studienpopulation im selben Zeitraum erfasst haben. Zwei Studien aus Griechenland finden über alle Metaboliten eher höhere Belastungen als im Querschnitt 2017/18.

Tabelle 9: Vergleich der Phthalat-Belastung aus dem Querschnitt 2017/18 mit ausgewählten nationalen und internationalen Studien

Studie	MEP	MiBP	MnBP	MBzP	OH-MEHP	oxo-MEHP	oxo-MiNP
Median (95. Perzentil) [$\mu\text{g/l}$]							
NRW 2017/2018 Deutschland (n=251, 2-6 Jahre)	10,6 (57,8)	48,3 (206,9)	17,1 (65,2)	<2,5 (8,1)	9,7 (47,7)	7,5 (30,9)	3,9 (15,4)
Myridakis et al., 2015 Griechenland (n=239, 2-3 Jahre)	34,4 (230,4)	34,4 (202,4)	23,9 (162,3)	6,5 (35,2)	30,5 (158,2)	20,0 (116)	-
Myridakis et al., 2016 Griechenland (n=800, ~4 Jahre)	34,9 (293,1)	29,5 (130,5)	17,2 (104,4)	4,5 (35,3)	27,4 (124,5)	22,6 (103,7)	-
Larsson et al., 2017 Schweden (n=113, 3-4 Jahre)	28,0 (229,0)	-	-	8,6 (45,0)	17,0 (56,0)	12,0 (37,0)	5,6 (35,0)
Calafat et al., 2017 USA (n=122, 3-5 Jahre)	16,4 (239,0)	8,0 (45,4)	9,0 (123,0)	6,65 (43,3)	8,1 (85,9)	5,75 (52,2)	<0,5 (4,8)

Bei Betrachtung der Belastung der Studienpopulation im zeitlichen Verlauf findet man lediglich für oxo-MEHP eine durchgehende signifikante Abnahme der Belastung. Signifikant niedriger

ist die Belastung im Querschnitt 2017/18 mit MEP, MnBP und MBzP verglichen mit dem Querschnitt 2014/15 (siehe Abb. 3). Die Belastung mit MiBP ist in allen Querschnitten gleichbleibend hoch. Für einzelne Phthalate existieren für Spielzeuge⁵ bereits seit 2006 und für Lebensmittelkontaktmaterialien⁶ seit 2011 Anwendungsbeschränkungen. Aufgrund ihrer reproduktionstoxischen Wirkungen dürfen einige Phthalate nicht in Kosmetika⁷ eingesetzt werden. DBP, DiBP, BBzP und DEHP sind außerdem unter der Chemikalienverordnung REACH als besonders Besorgnis erregende Stoffe (substances of very high concern, SVHC) in Anhang XIV gelistet und seit 2015 zulassungspflichtig. Die hier beobachtete Abnahme der inneren Belastung (mit Ausnahme von DiBP) dürfte daher in hohem Maße auf die oben genannten regulatorischen Maßnahmen zurückzuführen sein. Solche abnehmenden Trends in der inneren Belastung mit Phthalaten sind in mehreren anderen nationalen und internationalen Studien ebenfalls beschrieben (Göen et al., 2011; Zota et al., 2014; Koch et al., 2017) und belegen, dass die hier gefundenen Trends grundlegende Veränderungen im Einsatz von Phthalat-Weichmachern widerspiegeln. Obwohl die Belastung von Kindern mit verschiedenen Phthalaten in NRW geringer ist als in verschiedenen anderen Ländern wurden dennoch bei 9,6 % (MiBP) bzw. 1,2 % (2cx-MMHTP) der untersuchten Kinder Überschreitungen der gesundheitlichen Bewertungskriterien um bis zu Faktor 3,6 gefunden. Allen Eltern wurde auf Wunsch eine telefonische Beratung angeboten und auf möglich Expositionsquellen hingewiesen.

In Summe wurde im zeitlichen Trend für die Mehrzahl der Phthalat-Metaboliten eine abnehmende Belastung gemessen. Eine Ausnahme bilden hierbei die Metaboliten MiBP und oxo-MiNP, die über alle Querschnitte auf vergleichbarem Niveau bleiben. Aus umweltmedizinischer Sicht sollte die Exposition von Kindern gegenüber toxikologisch bedenklichen Phthalaten wie z.B. DiBP weiter reduziert und die Belastungshöhe auch zukünftig erfasst werden.

⁵gemäß REACH-VO Anhang XVII gibt es für Spielzeug und Babyartikel Beschränkungen für DiBP, DnBP, DEHP, BBzP, DiNP, DiDP und DnOP (angegeben sind nur die in dieser Studie gemessenen Phthalate)

⁶gemäß VO 10/2011 gibt es für Lebensmittelkontaktmaterialien Beschränkungen für BBzP, DBP und DEHP (angegeben sind nur die in dieser Studie gemessenen Phthalate)

⁷gemäß Kosmetik-VO EG 1223/2009 ist der Einsatz von DnBP, DEHP, BBzP, DiPP in Kosmetika verboten (angegeben sind nur die in dieser Studie gemessenen Phthalate)

4.2 DINCH

Da einige Phthalate nur noch eingeschränkt verwendet werden dürfen, werden von der Industrie vermehrt Weichmacher mit einem toxikologisch günstigeren Profil eingesetzt. Zu diesen sogenannten „neuen“ Weichmachern gehört DINCH, welches 2002 als Ersatz für die hochmolekularen Phthalate eingeführt wurde [Schütze et al., 2014]. Zu den Abbauprodukten von DINCH gehören die Metaboliten OH-MINCH und cx-MINCH, die in allen Querschnitten in 100 % der Urinproben nachgewiesen wurden. Zur Belastung von Kindern mit DINCH-Metaboliten liegen sowohl national als auch international einzelne Studien vor, die in Tabelle 10 zusammengefasst sind. Die in der vorliegenden Studie gemessene innere Belastung ist deutlich höher als in den anderen aufgeführten Studien. Ein direkter Vergleich ist nur eingeschränkt möglich, da sich die Studien sowohl methodisch als auch zeitlich von der vorliegenden Querschnittstudie unterscheiden. Weiterhin scheinen erhebliche länderspezifische Belastungsunterschiede sogar innerhalb der EU zu existieren [Koch et al., 2017].

Tabelle 10: Vergleich der DINCH-Belastung aus dem Querschnitt 2017/18 mit ausgewählten nationalen und internationalen Studien

Studie	OH-MINCH	cx-MINCH
	Median [$\mu\text{g/l}$]	
NRW 2017/2018 Deutschland (n=251, 2-6 Jahre)	6,4	3,0
LUPE 3 /Fromme et al., 2016* Deutschland (n=208, 3-6 Jahre)	1,7	1,1
Calafat et al., 2017 USA (n=122, 3-5 Jahre)	0,7	-
Correia-Sá et al., 2017 Portugal (n=122, 4-18 Jahre)	2,1	1,1
NHANES 2019 USA (n=465, 3-5 Jahre)	1,3	0,9

*zum Teil sind in dieser Publikation Daten aus dem Querschnitt 2014/15 in die Berechnung mit eingegangen.

Im zeitlichen Verlauf ist für beide DINCH-Metaboliten ein deutlicher signifikanter Anstieg der inneren Belastung festzustellen (siehe Tab. 6). Dies entspricht einer Verdopplung der Exposition alle 3 Jahre. Diese zunehmende Belastung mit DINCH findet sich auch in anderen nationalen und internationalen Studien. Schütze et al. (2014) konnten anhand von Humanproben der Umweltprobenbank zeigen, dass seit dem Jahr 2006 die DINCH-Belastung in der (erwachsenen) Bevölkerung kontinuierlich angestiegen ist. In einer schwedischen Studie an Erwachsenen wurde die DINCH-Belastung zwischen 2009 und 2014 ausgewertet [Gillenhammar et al., 2017]. Es wurde eine signifikante jährliche Zunahme der Belastung gefunden, die einer Verdopplung der Belastung alle 3,5 Jahre entspricht. Der deutliche Anstieg von OH-MINCH und cx-MINCH im Urin der untersuchten Kinder spiegelt die seit Jahren deutlich zunehmende Verwendung von DINCH als Weichmacher in zahlreichen Kunststoffprodukten wider. Trotz der erheblichen Zunahme der inneren Belastung

unterschreiten alle bisher gemessenen Urinproben den HBM-I Wert für OH-MINCH und cx-MINCH in Höhe von 3000 µg/l. Die insgesamt nunmehr über drei Querschnitte hinweg zunehmende DINCH-Belastung bei Kindern ≤ 6 Jahren sollte aus umweltmedizinischer Perspektive weiter beobachtet werden. Hierzu bietet es sich an, in den Jahren 2020/21 einen weiteren Querschnitt an Kita-Kindern aus NRW auch auf DINCH-Metaboliten zu untersuchen

4.3 Terephthalate (DEHTP)

DEHTP wird ebenso wie DINCH als Ersatz für Weichmacher verwendet, die aufgrund ihrer reproduktionstoxischen Eigenschaften in der Kritik stehen. Als Expositionsmarker für DEHTP wurden in dieser Studie 4 Metaboliten gemessen wobei 5cx-MEPTP als ein Hauptmetabolit gilt. 5cx-MEPTP wurde im Querschnitt 2017/18 in allen untersuchten Urinproben nachgewiesen mit einer medianen Exposition von 20,9 µg/l. Zur Belastung von Kindern mit DEHTP liegen nur zwei weitere Studien vor (Tabelle 11). In einer Studie an Kindern aus Portugal lag die mediane Belastung bei 4,2 µg/l und somit 5-fach niedriger als die im Querschnitt 2017/18 ermittelten Werte. In einer aktuellen Studie aus den USA an 465 Kindern lag die mediane Belastung bei 38,6 µg/l. Die erstmalig im Querschnitt 2017/18 erhobenen Daten belegen, dass Kinder in NRW gegenüber DEHTP exponiert sind. Obwohl für den Großteil der untersuchten Kinder die Belastung mit DEHTP als gering anzusehen ist wurden dennoch Überschreitungen des gesundheitlichen Bewertungskriteriums gefunden, die teilweise erheblich sind. Die im Querschnitt 2017/18 erhobenen Daten können als Basis für die Beurteilung künftiger Expositionstrends dienen.

Tabelle 11: Vergleich der DINCH-Belastung aus dem Querschnitt 2017/18 mit ausgewählten nationalen und internationalen Studien

Studie	5cx-MEPTP
	Median (95. Perzentil) [µg/l]
NRW 2017/2018 Deutschland (n=251, 2-6 Jahre)	20,9 (99,2)
Lessmann et al., 2017 Portugal (n=107, 4-17 Jahre)	4,2 (26,4)
Silva et al., 2019 USA (n=465, 3-5 Jahre)	38,6 (282,0)

5. Literatur

1. Apel P., Angerer J., Wilhelm M., Kolossa-Gehring M., New HBM values for emerging substances, inventory of reference and HBM values in force, and working principles of the German Human Biomonitoring Commission. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* Vol 220 (2 Pt A):152-166, 2017
2. Bui T.T., Giovanoulis G., Cousins A.P., Magnér J., Cousins I.T., de Wit C.A. Human exposure, hazard and risk of alternative plasticizers to phthalate esters. *Sci. Total Environ.* Vol 541:451-467, 2016
3. Calafat A.M., Ye X., Valentin-Blasini L., Li Z., Mortensen M.E., Wong L.Y., Co-exposure to non-persistent organic chemicals among American pre-school aged children: A pilot study. *Int. J. Hyg. Environ. Health.*, Vol 220(2 Pt A): 55-63, 2017
4. Ceresana, Marktforschungsinstitut
<https://www.ceresana.com/de/marktstudien/chemikalien/weichmacher/> (letzter Aufruf: 18.06.2019)
5. Correia-Sá L., Schütze A., Norberto S., Calhau C., Domingues V.F., Koch H.M., Exposure of Portuguese children to the novel non-phthalate plasticizer di-(iso-nonyl)-cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH). *Environ. Int.*, Vol 102: 79-86, 2017
6. Danish EPA, Phthalate Strategy, Project No. 1488, 2013
7. European Chemical Agency (ECHA), Committee for Risk Assessment (RAC), Committee for Socio-economic Analysis (SEAC): Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on four phthalates (DEHP, BBP, DBP, DiBP), 2017
8. European Chemical Agency (ECHA), Bis(2-ethylhexyl)terephthalate <https://echa.europa.eu/de/substance-information/-/substanceinfo/100.026.524> (letzter Aufruf: 18.04.2019)
9. European Food Safety Authority (EFSA), Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request related to a 12th list of substances for food contact materials. *EFSA J.*, Vol 395–401: 1–21, 2006
10. European Food Safety Authority (EFSA), Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request related to a 18th list of substances for food contact materials, Question N° EFSA-Q-2007-167, EFSA-Q-2006-177, EFSA-Q-2005-152, EFSA-Q-2007-022, EFSA-Q-2007-004, EFSA-Q-2007-024. *EFSA J.*, Vol 628-633: 1-19, 2008
11. French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (ANSES), Analysis of the most appropriate risk management option (RMOA) Di-ethyl-hexyl-terephthalate (DEHTP), 2016
12. Fromme H., Schütze A., Lahrz T., Kraft M., Fembacher L., Sievering S., Burkardt R., Dietrich S., Koch H.M., Völkel W., Non-phthalate plasticizers in German daycare centers and human biomonitoring of DINCH metabolites in children attending the centers (LUPE 3). *Int. J. Hyg. Environ. Health.*, Vol 219: 33-9, 2016
13. Göen T., Dobler L., Koschorreck J., Müller J., Wiesmüller G.A., Drexler H., Kolossa-Gehring M., Trends of the internal phthalate exposure of young adults in Germany-follow-up of a retrospective human biomonitoring study. *Int. J. Hyg. Environ. Health.*, Vol 215: 36-45, 2011
14. Gyllenhammer et al., Diverging temporal trends of human exposure to bisphenols and plasticizers, such as phthalates, caused by substitution of legacy EDCs? *Environmental Research*, Vol153, pp48, 2017
15. HBM-Kommission, Human-Biomonitoring: Definition, Möglichkeiten und Voraussetzungen. *Bundesgesundheitsbl.*, Vol 36: 213-214, 1996
16. HBM-Kommission, Stoffmonographie Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) – Referenzwerte für 5oxo-MEHP und 5OH-MEHP im Urin. *Bundesgesundheitsbl.*, Vol 54: pp770, 2011
17. HBM-Kommission, Stoffmonographie für 1,2-Cyclohexandicarbonsäure-di-isononylester (Hexamoll® DINCH®) - HBM-Werte für die Summe der Metabolite Cyclohexan-1,2-dicarbonsäure-mono-hydroxyisononylester (OH-MINCH) und Cyclohexan-1,2-dicarbonsäure-mono-carboxy-isoocylester (cx-MINCH) im Urin von Erwachsenen und Kindern: Stellungnahme der Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsbl.*, Vol 57: 1451-1461, 2014

18. Koch H.M., Schütze A., Palmke C., Angerer J., Brüning T., Metabolism of the plasticizer and phthalate substitute diisononyl-cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH®) in humans after single oral doses. *Arch. Toxicol.*, Vol 87:799–806, 2013
19. Koch H.M., Biomonitoring von Weichmachern: Allgemeine Hintergrundbelastung und Belastung an Arbeitsplätzen. *Zbl. Arbeitsmed.*, Vol 66: 286–292, 2016
20. Koch H.M., Rütger M., Schütze A., Conrad A., Palmke C., Apel P., Brüning T., Kolossa-Gehring M., Phthalate metabolites in 24-h urine samples of the German Environmental Specimen Bank (ESB) from 1988 to 2015 and a comparison with US NHANES data from 1999 to 2012. *Int. J. Hyg. Environ. Health.*, Vol 220(2 Pt A): 130-141, 2017
21. Larsson K., Lindh C.H., Jönsson B.A., Giovanoulis G., Bibi M., Bottai M., Bergström A., Berglund M., Phthalates, non-phthalate plasticizers and bisphenols in Swedish preschool dust in relation to children's exposure. *Environ. Int.*, Vol 102: 114-124, 2017
22. Lessmann F., Schütze A., Weiss T., Langsch A., Otter R., Brüning T., Koch H.M., Metabolism and urinary excretion kinetics of di(2-ethylhexyl)terephthalate (DEHTP) in three male volunteers after oral dosage. *Arch. Toxicol.*, Vol 90: 1659-1667, 2016
23. Lessmann F., Correia-Sa L., Calhau C., Domingues V.F., Weiss T., Brüning T., Koch H.M., Exposure to the Plasticizer di(2-ethylhexyl)terephthalate (DEHTP) in Portuguese children – Urinary metabolite levels and estimated daily intakes. *Environ. Int.*, Vol 104: 25-32, 2017
24. Myridakis A., Fthenou E., Balaska E., Vakinti M., Kogevinas M., Stephanou E.G., Phthalate esters, parabens and bisphenol-A exposure among mothers and their children in Greece (Rhea cohort). *Environ. Int.*, Vol 83: 1-10, 2015
25. Myridakis A., Chalkiadaki G., Fotou M., Kogevinas M., Chatzi L., Stephanou E.G., Exposure of Preschool-Age Greek Children (RHEA Cohort) to Bisphenol A, Parabens, Phthalates, and Organophosphates. *Environ. Sci. Technol.*, Vol 50: 932-41, 2016
26. Nagorka R., Conrad A., Scheller C., Süßenbach B., Moriske H.J., Diisononyl 1,2-cyclohexanedicarboxylic acid (DINCH) and Di(2-ethylhexyl)terephthalate (DEHT) in indoor dust samples: Concentration and analytical problems. *Int. J. Hyg. Environ. Health.*, Vol 214: 26-35, 2011
27. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals Updated Tables, Volume One, 2019
28. National Research Council (NRC). Phthalates and Cumulative Risk Assessment - The Task Ahead. Washington, DC, The National Academies Press, 2008
29. Navarro R., Perrino M.P., Taradajos, M.G., Reinecke, H., Phthalate Plasticizers Covalently Bound to PVC: Plasticization with Suppressed Migration. *Macromolecules*, Vol 43: 2377–2381, 2010
30. Schütze A., Kolossa-Gehring M., Apel P., Brüning T., Koch H.M. Entering markets and bodies: increasing levels of the novel plasticizer Hexamoll® DINCH® in 24 h urine samples from the German Environmental Specimen Bank. *Int. J. Hyg. Environ. Health.*, Vol 217:421-426, 2014
31. Silva M.J., Wong L.Y., Samandar E., Preau J.L. Jr., Jia L.T., Calafat A.M., Exposure to di-2-ethylhexyl terephthalate in the U.S. general population from the 2015-2016 National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ. Int.*, Vol 23:141-147, 2019
32. Wang Y., Zhu H., Kannan K., A Review of Biomonitoring of Phthalate Exposures. *Toxics*, Vol 7: 1-28, 2019
33. Zota A.R., Calafat A.M., Woodruff T.J., Temporal trends in phthalate exposures: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2010. *Environ. Health. Perspect.*, Vol 122: 235-41, 2014