



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

Modul 2

Parabene

Isothiazolinone

Umweltphenole (Benzophenon-3, Triclosan, Bisphenol A)

18.02.2020

Modul 1 (Hauptbericht): Phthalate, DINCH und Terephthalate

Modul 2: Parabene,

Isothiazolinone

Umweltphenole (Benzophenon-3, Triclosan, Bisphenol A)

Modul 3: Pestizide

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 Probenanalyse	14
3. Ergebnisse	15
3.1 Parabene	15
3.2 Isothiazolinone	18
3.3 Umweltphenole	18
3.3.1 Benzophenone	18
3.3.2 Triclosan und Triclocarban	19
3.3.3 Bisphenol A	20
3.4 Gesundheitliche Bewertungsmaßstäbe	20
4. Diskussion	23
4.1 Parabene	23
4.2 Isothiazolinone	24
4.3 Umweltphenole	24
4.3.1 Benzophenone	24
4.3.2 Triclosan und Triclocarban	26
4.3.3 Bisphenol A	27
5. Literatur	29
6. Anhang	32

Abkürzungsverzeichnis

BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BPA	Bisphenol A
BP-n	Benzophenon-n (n = 1, 2, 3, 4, 5, 8)
CDC	Zentren für Krankheitskontrolle und Prävention (engl. Centers for Disease Control and Prevention), Bundesbehörde der USA
CIT	5-Chloro-2-Methyl-Isothiazolinon
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)
LANUV	Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen
LoQ	Bestimmungsgrenze (<i>engl.</i> Limit of Quantification)
MIT	2-Methyl-3-Isothiazolinon
MULNV	Ministerium für 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 adverser Effekt auftritt (<i>engl.</i> No Observed Adverse Effect Level)
KG	Körpergewicht
SCCP	Wissenschaftlicher Ausschuss für Konsumgüter der EU-Kommission (<i>engl.</i> Scientific Committee on Consumer Products)
SCCS	Wissenschaftlicher Ausschuss für Verbrauchersicherheit der EU-Kommission (<i>engl.</i> Scientific Committee on Consumer Safety)
TCS	Triclosan
(t)TDI	(temporäre) täglich erlaubte Aufnahme (<i>engl.</i> temporary tolerable daily intake)
UBA	Umweltbundesamt

0. Zusammenfassung

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 auf ausgewählte Schadstoffe untersucht. In dem vorliegenden Bericht (Modul 2) werden die Ergebnisse aus der Gruppe der Parabene und der Umweltphenole dargestellt und den Ergebnissen aus den vorherigen Querschnitten gegenübergestellt. Darüber hinaus wurden erstmalig Daten zur Belastung von Kinder aus NRW mit Konservierungsmitteln aus der Gruppe der Isothiazolinone erhoben und ausgewertet.

Parabene werden als Konservierungsmittel kosmetischen Produkten, Arzneimitteln oder Lebensmitteln zugesetzt, um das Wachstum von Mikroorganismen zu hemmen. Von den 9 untersuchten Parabenen konnten nur 4 im Urin der Kinder bestimmt werden. Am häufigsten wurde Methylparaben gefolgt von Ethylparaben und n-Propylparaben im Urin der Kinder gefunden. Der Großteil der Paraben-Belastung ist auf Methylparaben zurückzuführen. Im zeitlichen Trend ist eine weitere Abnahme der medianen Belastung für Methylparaben zu beobachten. So reduzierte sich die Belastung signifikant von 47 µg/l (2011/12) auf 7 µg/l (2014/15). Im Querschnitt 2017/18 reduzierte sich die mediane Belastung auf 4 µg/l. Unverändert hoch bleibt jedoch das 95. Perzentil mit Werten um 750 µg/l. Hier scheinen spezifische Quellen wie z.B. Medikamente für die hohe Belastung verantwortlich sein. Die Belastungshöhe mit Ethylparaben und n-Propylparaben ist deutlich geringer im Vergleich zu Methylparaben. Im Gegensatz zu Methylparaben ist für Ethyl- und Propylparaben im zeitlichen Verlauf auch in der Gruppe der am höchsten belasteten Kinder (>95. Perzentil) eine abnehmende Belastung zu sehen. Trotz Abnahme der Paraben-Belastung im zeitlichen Trend können sowohl Methyl- als auch Ethylparaben weiterhin im überwiegenden Anteil der Proben gemessen werden. Aus diesem Grund sollte die Belastungshöhe der Kinder in NRW für diese Schadstoffe auch zukünftig erfasst werden.

Die Gruppe der Isothiazolinone wurde im Querschnitt 2017/2018 erstmalig untersucht. Isothiazolinone werden ebenso wie Parabene als Konservierungsmittel in einer Vielzahl von Produkten eingesetzt und sind unter anderem in Kosmetika, Haushaltsprodukten, Farben oder Lacken zu finden. Isothiazolinone sind hautreizend und gelten als starke Kontaktallergene. Als Vertreter der Isothiazolinone wurden 2-Methyl-3-Isothiazolinon (MIT) und 5-Chloro-2-Methyl-Isothiazolinon (CIT) untersucht. Beide Substanzen werden zum gemeinsamen Hauptmetaboliten N-Methylmalonamsäure (NMMA) verstoffwechselt, der zum größten Teil über den Urin ausgeschieden wird. In allen untersuchten Proben konnte der Metabolit NMMA bestimmt werden. Die mediane Belastung der Studienpopulation lag bei 6 µg/l und somit in einer vergleichbaren Größenordnung wie die Ergebnisse der einzigen Vergleichsstudie an Erwachsenen. Die nach derzeitigem Wissenstand einzigen Daten zur Belastung von Kindern mit Isothiazolinonen zeigen, dass Kinder in NRW gegenüber Isothiazolinonen exponiert sind. Die hier erhobenen Daten können als Basis für zukünftige Expositionstrends dienen.

Aus der Gruppe der Umweltphenole wurden Benzophenon-3, Triclosan und Bisphenol A untersucht. Triclosan wird seit vielen Jahren als antimikrobieller Zusatzstoff Verbraucherprodukten zugefügt. Benzophenone werden vorwiegend als UV-Blocker

verwendet. Benzophenone schützen lichtempfindliche Stoffe in Produkten vor der Zerstörung durch UV-Strahlen. Darüber hinaus finden sie auch Verwendung als UV-Filter in Sonnenschutzmitteln. Bisphenol A ist eine weitverbreitete Industriechemikalie und wird unter anderem zur Herstellung von Polycarbonaten und Epoxidharzen verwendet. Polycarbonate zählen zu den Kunststoffen, die aufgrund ihrer Eigenschaften für die Herstellung von zahlreichen Alltagsgegenständen eingesetzt werden. Epoxidharze werden unter anderem zur Oberflächenbeschichtung von Konserven- und Getränkedosen verwendet.

Benzophenon-3 und sein Metabolit Benzophenon-1 konnten in etwa einem Viertel der untersuchten Urinproben bestimmt werden. Die Mediane lagen sowohl für Benzophenon-3 als auch für Benzophenon-1 unterhalb der Bestimmungsgrenze. Das 95. Perzentil lag für Benzophenon-3 bei 12,5 µg/l und für Benzophenon-1 bei 3 µg/l. Im zeitlichen Trend ist für die Gruppe der höchstbelasteten Kinder eine kontinuierliche Zunahme der Belastung für Benzophenon-3 zu erkennen. Im Vergleich zu anderen Studien ist die Belastung der Kinder in NRW mit Benzophenonen als gering anzusehen.

Triclosan konnte lediglich bei 14 % der untersuchten Urinproben bestimmt werden. Der Median lag unterhalb der Bestimmungsgrenze und das 95. Perzentil bei 3 µg/l. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit Werten, die in den Querschnitten 2011/2012 und 2014/15 ermittelt wurden. Mit Ausnahme von einem Kind mit einem Maximalwert von 3650 µg/l lagen alle gemessenen Urinkonzentrationen im Querschnitt 2017/18 deutlich unterhalb des HBM-I-Wertes für Kinder von 2000 µg/l.

Bisphenol A wurde in nahezu allen Proben (94 %) oberhalb der Bestimmungsgrenze von 0,5 µg/l gemessen. Der Median betrug 2,2 µg/l und das 95. Perzentil 10,8 µg/l. Ein Vergleich mit den Ergebnissen der vorherigen Querschnitte zeigt, dass sich die Bisphenol A-Belastung nicht signifikant über den Untersuchungszeitraum verändert hat. Die HBM-Kommission hat 2016 auf Basis eines temporären TDI (t-TDI) der EFSA einen HBM-I-Wert für Kinder in Höhe von 100 µg/l abgeleitet. Alle gemessenen Urinkonzentrationen in der aktuellen Untersuchung lagen deutlich unterhalb des HBM-I-Wertes von 100 µg/l. Da Bisphenol A weiterhin im überwiegenden Anteil der Proben gemessen werden kann und aufgrund der unveränderten Belastungshöhe über alle Querschnitte sollte aus umweltmedizinischer Sicht die Belastung der Kinder in NRW mit Bisphenol A weiter untersucht werden.

1. Einleitung

1.1 Studienübersicht

Human-Biomonitoring Untersuchungen erheben Daten zur inneren Belastung des Menschen gegenüber Schadstoffen aus der allgemeinen Lebensumwelt. Hierbei werden Schadstoffe beziehungsweise ihre Metaboliten in Körpermedien, wie z.B. Urin oder Blut, analytisch erfasst. Das Ergebnis kann mit statistisch abgeleiteten Referenzwerten oder mit toxikologisch abgeleiteten Beurteilungswerten verglichen werden [HBM-Kommission, 2014].

Im Hauptbericht¹ zur 3. Querschnittsuntersuchung von Schadstoffen im Urin von 2- bis 6-jährigen Kindern wurden das Studienkonzept, die Rekrutierung der Kinder und die Feldphase beschrieben. Dargestellt wurden im Hauptbericht die Ergebnisse zur Belastungshöhe von Kindern aus Nordrhein-Westfalen mit Phthalaten, DINCH (1,2-Cyclohexan-dicarbonsäure-diisononylester) und Terephthalaten. Im vorliegenden Modul 2 wurden Daten zur inneren Belastung von 2- bis 6-jährigen Kindern aus Nordrhein-Westfalen mit Stoffen aus der Gruppe der Parabene, der Isothiazolinone und der Umweltphenole (Benzophenone, Triclosan, Bisphenol A) untersucht und ausgewertet.

1.2 Übersicht zu den untersuchten Schadstoffen

Parabene sind eine Gruppe verschiedener Ester der p-Hydroxybenzoesäure, die als Konservierungsmittel in verschiedenen Produkten eingesetzt werden [BfR, 2011]. Sie verhindern das Wachstum von Mikroorganismen in kosmetischen Produkten, Arzneimitteln oder Lebensmitteln und tragen dazu bei, die Anforderungen an ein lang haltbares, hygienisch einwandfreies Produkt zu erfüllen. Parabene werden aufgrund ihrer Verwendung hauptsächlich dermal oder oral aufgenommen. Die dermale Resorption wird in verschiedenen Studien mit Werten zwischen 15 % und 75 % angegeben und ist stark abhängig von der Formulierung des Produktes. Nach oraler Aufnahme werden Parabene vollständig resorbiert. Zum größten Teil werden aufgenommene Parabene durch Esterasen zu p-Hydroxybenzoesäure metabolisiert und nur ein geringer Teil wird als freie oder konjugierte Form ausgeschieden [Boberg et al., 2010].

Die akute Toxizität der Parabene ist sehr gering. Parabene haben nur ein geringes reizendes und sensibilisierendes Potential. Auch gibt es keine Hinweise auf genotoxische oder krebserzeugende Wirkungen. Einige *in vitro* Studien und Tierversuche deuten auf eine östrogene / endokrine Wirkung und ein Potential zur Beeinflussung der Entwicklung weiblicher Fortpflanzungsorgane hin. Der östrogene Effekt aller getesteten Parabene liegt jedoch um 5 bis 6 Zehnerpotenzen unter dem von 17 β -Estradiol (dem körpereigenen Estrogen) [SCCS, 2013].

Aufgrund der potentiell endokrinen Effekte gibt es zahlreiche gesetzliche Einschränkungen für die Verwendung von Parabenen. Als Lebensmittelzusatzstoffe sind nur Methylparaben und Ethylparaben für bestimmte Lebensmittelgruppen zugelassen. Beispielsweise ist für Süßwaren und Knabberprodukte die Höchstmenge für die Summe von Methyl- und

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

Ethylparaben auf 300 mg/kg Lebensmittel beschränkt. In Kosmetikprodukten dürfen neben Methylparaben auch Ethylparaben, n-Propylparaben und n-Butylparaben eingesetzt werden. Ausnahme ist hier die seit 2015 verbotene Verwendung von n-Propylparaben und n-Butylparaben in Kosmetikprodukten, die im Windelbereich zum Einsatz kommen. In Arzneimitteln werden vor allem Methylparaben in Konzentrationen von 0,015 % bis 0,2 % und n-Propylparaben in Konzentrationen von 0,02 % bis 0,06 % eingesetzt [EMA, 2015b].

Isothiazolinone sind heterocyclische organische Verbindungen mit biozider Wirkung. Sie werden zur Verhinderung des Wachstums von Bakterien, Pilzen und Schimmel, vor allem in Farben und Lacken, in Kosmetika, Haushaltsprodukten oder in Industrieprodukten eingesetzt [Schettgen et al., 2017; ECHA, 2015]. Zu den bekanntesten Isothiazolinonen gehören 2-Methyl-3-Isothiazolinon (MIT) und 5-Chloro-2-Methyl-Isothiazolinon (CIT), die als Einzelstoffe oder als Gemisch (CIT/MIT) im Verhältnis 3:1 als Konservierungsmittel bereits seit den 1980er Jahren eingesetzt werden [Schettgen und Kraus, 2017]. Seit 2010 wurden Isothiazolinone zunehmend als Ersatz für Parabene in Kosmetika eingesetzt [Schettgen et al., 2017]. Die beiden Isothiazolinone CIT und MIT sowie die Mischung CIT/MIT werden gut dermal resorbiert [Schettgen und Kraus, 2017]. Als relevante Expositionsquelle gelten hier vor allem Kosmetikprodukte [Lundov et al., 2013]. Auf Grund ihrer physikochemischen Eigenschaften können MIT, CIT und CIT/MIT auch durch die Umgebungsluft aufgenommen werden, wenn z.B. für Innenräume Isothiazolinon-haltige Wandanstriche verwendet werden [Schettgen et al., 2017]. Nach Aufnahme werden CIT und MIT zum selben Hauptmetaboliten N-Methylmalonamsäure (NMMA) metabolisiert und hauptsächlich über den Urin und zu einem geringeren Anteil über die Fäzes ausgeschieden [Schettgen und Kraus, 2017; Kim et al, 2019]. In einer Studie mit vier freiwilligen Personen repräsentierte NMMA im Urin 13,3% und 23,7% der oral zugeführten Dosis an CIT und MIT. Mehr als 90 % der zugeführten Dosis wurden in den ersten 24 h ausgeschieden, mit einer mittleren Halbwertszeit von 6,1 für MIT bzw. 7,6 Stunden für CIT [Schettgen und Kraus, 2017].

CIT und MIT können bei Kontakt Haut und Schleimhäute reizen und gelten als starke Kontaktallergene. Gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 sind beide Substanzen als hautsensibilisierend in Kategorie 1 eingestuft. CIT und MIT haben eine geringe systemische Toxizität und es gibt zurzeit keine Hinweise auf genotoxische, kanzerogene und reprotoxische Eigenschaften.

In der Vergangenheit war das Gemisch aus CIT:MIT (3:1) gemäß Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 in allen kosmetischen Mitteln bis zu einer Konzentration von 0,0015 % zugelassen. Seit dem Jahre 2005 wurde auch Methylisothiazolinon alleine als Zusatzstoff in allen kosmetischen Mitteln bis zu einer Konzentration von 0,01 % zugelassen. Aufgrund einer Zunahme der Sensibilisierungsraten gegenüber CIT bzw. MIT in der Allgemeinbevölkerung wurden MIT sowie das Gemisch aus CIT/MIT durch das SCCS (2009; 2014) neu bewertet. Als Folge dieser Neubewertungen dürfen das Gemisch aus CIT/MIT seit 2016 und MIT seit 2017 in kosmetischen Produkten, die auf der Haut verbleiben, nicht mehr enthalten sein. Kosmetische Produkte, die abgewaschen werden, dürfen seit 2018 einen Höchstgehalt von 0,0015 % MIT nicht überschreiten. Für industrielle Produkte sowie für Haushaltsprodukte sind bisher keine Höchstmengenbeschränkungen vorgesehen. Gemäß VO 2017/1224 ist seit 2017 vorgeschrieben, dass in Spielzeugen auf Wasserbasis (z.B. Fingerfarbe oder Seifenblasen)

CMIT/MIT bis zum Gehaltsgrenzwert von 1mg/l, CMIT bis 0,75 mg/l und MIT bis 0,25 mg/l vorkommen darf.

Umweltphenole:

Benzophenon-3 und seine Derivate sind in Wasser schwerlösliche, semiflüchtige organische Verbindungen und werden aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften vorwiegend als UV-Blocker verwendet. Sie schützen lichtempfindliche Wirkstoffe in Produkten wie Parfüms, Seifen oder Kunststoffverpackungen vor der Zerstörung durch UV-Strahlung und verlängern dadurch die Lagerfähigkeit von Produkten. 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 (Oxybenzon) wird seit mehr als 30 Jahren als UV-Filter eingesetzt. In der EU ist Benzophenon-3 bis zu einer maximalen Konzentration von 6 % in Kosmetikprodukten (Sonnenschutzmittel) als UV-Filter zugelassen. Gemäß EU-Kosmetikverordnung muss die Verwendung von Benzophenon-3 zusätzlich mit den Worten „Enthält Benzophenon-3“ auf der Verpackung kenntlich gemacht werden (VO (EG) Nr. 1223/2009). Aufgrund der Verwendung von Benzophenonen in kosmetischen Pflegeprodukten ist der dermale Expositionspfad als relevant anzusehen.

Zur Abschätzung der Benzophenon-Belastung wurden in der vorliegenden Studie Benzophenon-3 und seine Metaboliten Benzophenon-1 (2,4-Dihydroxybenzophenon) und Benzophenon-8 im Urin der Kinder untersucht. Benzophenone werden sowohl nach oraler als auch nach dermaler Aufnahme schnell resorbiert. Das SCCP geht in einer worst-case von einer 10 %-igen Resorption über den dermalen Pfad aus [SCCP, 2008]. Nach der Aufnahme findet rasch eine Metabolisierung statt. Als Hauptmetaboliten gelten Benzophenon-1, Benzophenon-8 und 2,3,4-Trihydroxybenzophenon [SCCP, 2006; Kim & Choi, 2014]. Daneben können im Menschen auch die Metaboliten 4-Hydroxybenzophenon und Benzophenon-2 nachgewiesen werden. Genaue Daten zur Toxikokinetik im Menschen liegen nicht vor [Wang & Kannan, 2013]. Die Ausscheidung von Benzophenon-3 und seiner Metaboliten erfolgt hauptsächlich über den Urin sowohl frei als auch in Form von Glucuronsäure- und Sulfatkonjugaten. Benzophenon-3 konnte beim Menschen im Urin, Blutplasma und in Muttermilch nachgewiesen werden [Kim & Choi, 2014].

Benzophenon-3 hat eine geringe akute Toxizität. Es gibt keine Hinweise auf ein mutagenes, genotoxisches oder teratogenes Potential. Benzophenon-3 hat ein geringes hautreizendes Potential, kann jedoch photoallergische Reaktionen auslösen [Kim & Choi, 2014]. Benzophenon-3 und seine Metaboliten werden als endokrine Disruptoren² angesehen, da sie

² Endokrine Disruptoren (ED) sind Chemikalien oder Mischungen von Chemikalien, die die natürliche biochemische Wirkweise von Hormonen stören und dadurch schädliche Effekte (z.B. Störung von Wachstum und Entwicklung, negative Beeinflussung der Fortpflanzung oder erhöhte Anfälligkeit für spezielle Erkrankungen) hervorrufen. Diese Aspekte sind in einer international anerkannten, wissenschaftlichen Definition von endokrinen Disruptoren zusammengefasst, die die WHO in ihrem Bericht [„Global Assessment of the State-of-the Science of Endocrine Disruptors“](#) 2002 veröffentlicht hat (WHO/IPCS, 2002). Neben den endokrinen Disruptoren nach obiger Definition, gibt es noch die sogenannten endokrin aktiven Substanzen. Dies sind Chemikalien, die zwar mit der biochemischen Wirkweise von Hormonen interagieren, wobei es aber beim aktuellen Stand des Wissens noch unklar ist, ob diese Wechselwirkung zu einem schädlichen Effekt auf den gesamten Organismus führt oder nicht.

in verschiedenen *in vitro* und *in vivo* Experimenten u.a. östrogene und antiandrogene Wirkungen gezeigt haben [Wang et al., 2016].

Nach wiederholter oraler Gabe im Tierversuch wurden eine reduzierte Nahrungsaufnahme, geringere Gewichtszunahme und Effekte auf die Niere und die Leber, die zum Teil von Veränderungen in den klinischen Parametern begleitet waren, festgestellt. 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/kg KG und Tag abgeleitet [SCCP 2006, 2008]. Das SCCP betrachtet einen Margin of Safety größer als 100 zwischen geschätzter menschlicher Aufnahme und dem NOAEL im Tierversuch als sicher.

Triclosan (5-Chlor-2-(2,4-dichlorphenoxy)phenol) gehört zur Gruppe der polychlorierten Phenoxyphenole und wird seit vielen Jahren als antimikrobieller Zusatzstoff in Verbraucherprodukten eingesetzt [BfR, 2009]. Es wirkt gegen ein breites Spektrum an Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien in geringer Konzentration bakteriostatisch und in höheren Konzentrationen bakterizid [SCCS, 2010]. Triclosan wird hauptsächlich in kosmetischen Pflegeprodukten und in geringerem Ausmaß auch in Desinfektionsmitteln, Textilien und Materialien mit Lebensmittelkontakt verwendet [BfR, 2009]. Seit Juli 2015 ist Triclosan in Kosmetikprodukten, wie z.B. Körperlotion, die großflächig aufgetragen werden und auf der Haut verbleiben, in der EU verboten. Für kosmetische Pflegeprodukte wie Zahnpasta oder Handseife liegt die maximal zulässige Triclosan-Konzentration bei 0,3 %, für Mundwasser bei 0,2 %. Für Desinfektions- und Reinigungsmittel gibt es eine empfohlene maximale Konzentration von 2 % Triclosan. Aufgrund der Verwendung von Triclosan in kosmetischen Pflegeprodukten sind der orale und dermale Expositionspfad als relevant anzusehen.

Nach oraler Aufnahme von Triclosan erfolgt eine schnelle und praktisch vollständige Resorption 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 wird von einer Resorption in der Größenordnung von 3-7 % ausgegangen. Untersuchungen mit triclosanhaltiger Zahnpasta (0,2 %) zeigen, dass Triclosan über die Schleimhaut aufgenommen werden kann. Der resorbierte Anteil beträgt 9-14 %. Beim Menschen werden innerhalb von 72 Stunden etwa 87 % der aufgenommenen Dosis in Form von Glucuronsäure- und Sulfatkonjugaten mit dem Urin ausgeschieden. Triclosan und seine Abbauprodukte konnten beim Menschen im Urin, Blutplasma und in Muttermilch nachgewiesen werden [Dhillon et al., 2015]. Triclosan ist nicht akut toxisch. Die vorhandenen Daten deuten darauf hin, dass Triclosan in Konzentrationen bis zu 0,5 % nicht hautreizend wirkt [CIR, 2010]. Untersuchungen zu Photosensibilisierung und Phototoxizität, in denen bis zu 10 % Triclosan eingesetzt wurden, sprechen dafür, dass derartige Reaktionen der Haut bei den üblicherweise in Körperpflegeprodukten eingesetzten Konzentrationen als unwahrscheinlich anzusehen sind [SCCP, 2009]. Aus Tierversuchen ergeben sich als

³ First-Pass-Effekt: Die Metabolisierung eines Stoffes während der ersten Passage durch die Leber oder in der Darmwand wird als First-Pass-Effekt bezeichnet. Als Folge der quantitativen Metabolisierung werden die Stoffe schnell dem Kreislauf entzogen.

bewertungsrelevant für die Risikoabschätzung beim Menschen Wirkungen von Triclosan auf das blutbildende System sowie nierentoxische Effekte mit einem NOAEL in Höhe von 12 mg/kg KG pro Tag [SCCS, 2011]. Nach Einschätzung des SCCS (2011) zeigt Triclosan *in vivo* kein relevantes genotoxisches Potential. 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 jedoch davon ausgegangen, dass die Ergebnisse an Ratten aufgrund ihrer höheren Empfindlichkeit nicht auf den Menschen übertragbar sind [SCCS, 2011]. Die Kommission Human-Biomonitoring hat 2015 auf Basis von Biomonitoring Äquivalenten⁴ einen HBM-I-Wert von 2000 µg/l für Kinder und 3000 µg/l für Erwachsene für Triclosan im Urin abgeleitet. Dieser Wert entspricht einem Vorsorgewert.

Da Triclosan im alltäglichen Gebrauch vor allem in niedrigen Konzentrationen verwendet wird, besteht die Gefahr der Entwicklung einer antimikrobiellen Resistenz. Aus Vorsorgegründen empfiehlt das Bundesinstitut für Risikobewertung den Einsatz von Triclosan auf das unbedingt notwendige Maß zu beschränken [BfR, 2009].

Bisphenol A (2,2-bis(hydroxyphenyl)-propan) gehört zur Gruppe phenolischer Verbindungen, ist eine weitverbreitete Industriechemikalie und wird zur Herstellung von Polycarbonaten und Epoxidharzen verwendet [WHO, 2011]. Polycarbonate zählen zu den thermoplastischen Kunststoffen und werden in zahlreichen Alltags- und Bedarfsgegenständen verwendet, wie zum Beispiel in wiederverwendbaren Lebensmittel- und Getränkebehältern [EFSA, 2015a]. Epoxidharze werden in erster Linie zur Oberflächenbeschichtung verwendet. Relevante Anwendungen sind die Beschichtung von Konserven- und Getränkedosen, die Beschichtung und Renovierung von Wasserleitungen sowie Lacke für Böden, Klebstoffe sowie Papier- und Pappbeschichtungen [EFSA, 2015b; UBA, 2010]. Zusätzliche Nutzung findet Bisphenol A als Additiv zur Herstellung von PVC, als Ausgangsstoff in der Produktion von Flammenschutzmitteln und als nicht-konjugiertes Monomer in Thermopapier für zum Beispiel Kassenbons oder Busfahrkarten [EFSA, 2015b]. Bisphenol A-Derivate werden des Weiteren als Füll- und Versiegelungsmasse im zahnmedizinischen Bereich eingesetzt [UBA, 2010].

Bisphenol A wird nach oraler Aufnahme schnell und nahezu vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die dermale Resorption aus Thermopapier wird von der EFSA mit 10 % geschätzt, [EFSA, 2015b]. Nach oraler Bisphenol A-Aufnahme wird der Großteil des aufgenommenen Bisphenol A schnell zu biologisch inaktiven Glucuronid- bzw. Sulfatkonjugaten metabolisiert und über den Urin ausgeschieden. Laut einer Studie von Völkel et al. (2002) beträgt die Halbwertszeit von Bisphenol A-Glucuronidkonjugaten im Menschen circa 6 Stunden.

Bisphenol A zeigt eine geringe akute Toxizität. Im Tierversuch zeigte Bisphenol A vornehmlich Effekte auf Niere und Leber, die von der EFSA als kritische Endpunkte für eine Risikobewertung herangezogen werden [EFSA, 2015]. Weiterhin werden Einflüsse auf die männlichen und weiblichen Reproduktionsorgane und die Reproduktionsfähigkeit, z.B.

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

verringerte Spermienanzahl, Schädigung der Prostata oder der Brustdrüse, Veränderungen in der Gehirnentwicklung, Verhaltensänderungen und metabolische Störungen wie Fettleibigkeit oder Typ-2-Diabetes beschrieben. Am häufigsten wird von Einflüssen auf Reproduktions- und Entwicklungsendpunkte berichtet. Die EFSA bestätigte 2015, dass Bisphenol A reproduktionstoxisch ist und der Verdacht besteht, dass weitere Effekte über einen endokrinen Mechanismus vermittelt sind. Bisphenol A zeigte in *in vitro* und *in vivo* Testsystemen hormonartige Wirkungen (östrogene, anti-androgene und anti-thyroidale) und wird auf Grund seiner östrogenen Wirkung als endokriner Disruptor angesehen. Die Relevanz der hormonellen und entwicklungstoxischen Wirkungen von Bisphenol A auf den Menschen ist noch unklar, da es im menschlichen Körper schnell umgewandelt und über die Nieren ausgeschieden wird [HBM-Kommission, 2012]. Die Human-Biomonitoring-Kommission hat auf Basis des t-TDI der EFSA in Höhe von 4 µg/kg KG pro Tag einen HBM-I-Wert für Kinder von 100 µg Bisphenol A (Summe an frei verfügbarem und konjugiertem BPA) je Liter Urin abgeleitet [HBM-Kommission, 2012, aktualisiert 2016]. Für Erwachsene wurde unter Berücksichtigung der körporgewichtsbezogenen Urinausscheidung ein HBM-I-Wert von 200 µg/l abgeleitet.

Gemäß CLP-VO (EG 1272/2008) wurde Bisphenol A 2016 als reproduktionstoxisch in Kategorie 1B eingestuft. 2017 wurde Bisphenol A als sogenannter „Endokriner Disruptor“ in die Liste der besonders besorgniserregenden Stoffe (SVHC) aufgenommen. In der EU gibt es daher zahlreiche gesetzliche Einschränkungen für die Verwendung von Bisphenol A. Unter anderem ist in der EU die Verwendung von Bisphenol A zur Herstellung von Trinkflaschen und Lebensmittelkontaktmaterialien, die für Säuglinge und Kleinkinder bestimmt sind verboten. Das Verwendungsverbot von Bisphenol A in Säuglingsflaschen aus Polycarbonat besteht bereits seit 2011. Für Lebensmittelkontaktmaterialien aus Kunststoff, sowie für Lebensmittelkontaktmaterialien, die beschichtet oder lackiert sind gilt seit 2018 ein spezifisches Migrationslimit von 0,05 mg/kg Lebensmittel. Zudem ist Bisphenol A in Kosmetika verboten und nur sehr eingeschränkt in Spielzeug für Kinder unter 36 Monaten oder in Spielzeug, welches dafür vorgesehen ist in den Mund genommen zu werden, mit einem spezifischen Migrationslimit von 0,04 mg/l je Liter Testlösung erlaubt. Ab Januar 2020 darf Thermopapier nur noch weniger als 0,02 % Bisphenol A enthalten.

1.3 Ziel der Human-Biomonitoring-Studie

Ziel der durchgeführten Human-Biomonitoring-Studie (Modul 2) war die Erfassung der Hintergrundbelastung von 2- bis 6-jährigen Kindern aus Nordrhein-Westfalen mit ausgewählten Schadstoffen, aus der Gruppe der Parabene, Isothiazolinone und Umweltphenole (Benzophenone, Triclosan, Bisphenol A). Hierzu wurden die Ausgangssubstanzen bzw. die entsprechenden Metaboliten in Urinproben der Kinder analysiert. Unter Einbeziehung der Ergebnisse aus den vorherigen Querschnitten 2011/2012 und 2014/15 wird für die Umweltphenole und Parabene im zeitlichen Trend die Belastung der Kinder verglichen und soweit möglich gesundheitlich eingeordnet. Erstmals wurde im Querschnitt 2017/18 die Belastung von Kindern in NRW mit Isothiazolinonen erfasst.

2. Methode

2.1 Studienplanung

Die Studienplanung erfolgte in Abstimmung mit dem MULNV. 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 Kindern im Alter von 2-6 Jahren einzeln gesammelt. Die Feldphase fand vom Oktober 2017 bis Mai 2018 statt. Dabei wurden Spoturine⁵ und bei einem Großteil der Kinder Morgenurine⁶ gesammelt. Zur Analyse wurde vorrangig der von den Eltern gesammelte Morgenurin an die Labore verschickt. Anthropometrische Daten zum Studienkollektiv wurden unter Berücksichtigung der Zustimmung der Eltern in der Kita (Größe, Gewicht und Geschlecht) und mittels Fragebogen (Alter) erhoben (siehe Bericht Modul 1). Allen Eltern, deren Kinder an der Untersuchung teilgenommen haben wurde eine Beratung angeboten und sind schriftlich über das Untersuchungsergebnis ihres Kindes informiert worden.

2.2 Probenanalyse

Die Urine wurden in folgenden zwei Laboratorien untersucht:

- Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität-Bochum (IPA), Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum
- Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, RWTH Aachen, Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen

Tabelle 1: Übersicht über die untersuchten Schadstoffe und ihre Bestimmungsgrenze

Schadstoff	Abkürzung Schadstoff	LoQ [$\mu\text{g/l}$]
Parabene (IPA)		
Methylparaben	MeP	0,50
Ethylparaben	EtP	0,50
iso-Propylparaben	iso-PrP	0,50
n-Propylparaben	n-PrP	0,50
iso-Butylparaben	iso-BuP	0,50
n-Butylparaben	n-BuP	0,50
Pentylparaben	PeP	0,50
Heptylparaben	HeP	0,50
Benzylparaben	BzP	0,50
Isothiazolinone (RWTH Aachen)		
5-chlor-2-Methyl-3-isothiazolinon	CIT	0,50*
2-Methyl-3-isothiazolinon	MIT	0,50*
Umweltphenole (IPA)		
Bisphenol A	BPA	0,50
Benzophenon-1	BP-1	0,50
Benzophenon-3	BP-3	2,00
Benzophenon-8	BP-8	0,50
o-Phenylphenol	o-PP	2,00
Triclosan	TCS	1,00
Triclocarban	TCC	1,00

*Die Bestimmungsgrenze bezieht sich auf N-Methylmalonamsäure (NMMA), die als gemeinsamer Metabolit von CIT und MIT gemessen wurde. LoQ = Limit of quantification (Bestimmungsgrenze)

⁵ Spoturin = zu einem beliebigen Zeitpunkt gewonnene Urinprobe

⁶ Morgenurin = der erst am Morgen gelassene Urin

3. Ergebnisse

3.1 Parabene

Der Urin der Kinder wurde insgesamt auf 9 verschiedene Parabene untersucht. Aus Tabelle 2 kann entnommen werden, dass 5 von 9 analysierten Parabenen nicht oder nur in einzelnen Proben im Urin der Kinder gemessen werden konnten. Von den verbleibenden 4 analysierten Parabenen wurden Methylparaben in 97 % der Proben, Ethylparaben in 73 % der Proben und n-Propylparaben in 30 % der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen. N-Butylparaben konnte nur in 3 % der Proben bestimmt. Die höchsten Konzentrationen in der Studienpopulation finden sich für Methylparaben mit Werten für das 95. Perzentil von 752 µg/l und für das Maximum von 9000 µg/l. Das 95. Perzentil für Ethylparaben liegt bei 5 µg/l und somit um Faktor ~150 niedriger als das 95. Perzentil für Methylparaben. Für n-Propylparaben liegt das 95. Perzentil mit 16 µg/l um Faktor ~47 niedriger als das 95. Perzentil für Methylparaben.

Tabelle 2: Statistische Lagemaße zur Konzentration von Parabenen im Urin von Kindern (Querschnitt 2017/2018)

	Anzahl	LoQ	≥LoQ	MIN	P25	Median	P75	P95	MAX	MW
	n	µg/l	%	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l
Methylparaben	246	0,5	97	<LoQ	2,18	4,38	11,70	752,00	9000,00	200,69
Ethylparaben	251	0,5	73	<LoQ	<LoQ	0,79	1,19	5,02	1620,00	8,22
iso-Propylparaben	251	0,5	0	-	-	-	-	-	-	-
n-Propylparaben	251	0,5	30	<LoQ	<LoQ	<LoQ	0,67	16,00	365,00	7,63
Iso-Butylparaben	251	0,5	0	-	-	--	-	-	17,90	-
n-Butylparaben	251	0,5	3	<LoQ	<LoQ	<LoQ	<LoQ	<LoQ	29,10	<LoQ
Benzylparaben	251	0,5	0	-	-	-	-	-	0,87	-
Pentylparaben	251	0,5	0	-	-	-	-	-	-	-
Heptylparaben	251	0,5	0	-	-	-	-	-	-	-

LoQ = Limit of quantification (Bestimmungsgrenze); MIN = Minimum; P25 = 25. Perzentil; P75 = 75. Perzentil; P95 = 95. Perzentil; MAX = Maximum; MW = Mittelwert; - Wert konnte nicht berechnet werden; Werte <LoQ gehen mit LoQ/2 in die Berechnung ein. Der relative Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze wurde auf ganze Zahlen gerundet. Iso-Butylparaben und Benzylparaben konnten in einzelnen Proben bestimmt werden, die als Maximum in der Tabelle ausgewiesen werden.

Eine Übersicht über die Ergebnisse zur Belastung der Kinder mit Parabenen der drei bisher durchgeführten Querschnitte findet sich in Tabelle 3. Für Methylparaben liegt der relative Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze über alle Querschnitte betrachtet bei nahezu 100 %. Ethylparaben konnte unverändert über die verschiedenen Querschnitte in 70 % bis 80 % der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen werden. Im Gegensatz dazu reduziert sich der relative Anteil der Proben für n-Propylparaben, die quantitativ erfasst werden konnten kontinuierlich von 62 % (2011/12) über 38 % (2014/15) auf 30 % (2017/18). Für die Entwicklung der Belastungssituation der Kinder ergibt sich ein differenziertes Bild welches aufgrund der Komplexität der Ergebnisse separat in Abbildung 1 und Anhang I dargestellt ist. Die mediane Belastung mit Methylparaben nimmt im zeitlichen Verlauf signifikant von 47 µg/l im Querschnitt 2011/12 auf 7 µg/l im Querschnitt 2014/15 ab. Dies entspricht einer Abnahme der medianen Belastung um Faktor ~7. Die mediane Belastung im Querschnitt 2017/18 (4 µg/l) nimmt im Vergleich zum Querschnitt 2014/15 (7 µg/l) weiter ab. Auch dieser Unterschied ist statistisch signifikant und entspricht einer weiteren Reduktion der Belastung um etwa Faktor

2. Hervorzuheben ist zudem, dass das 95. Perzentil über alle Querschnitte unverändert hoch bleibt in der Größenordnung von ~740 µg/l. Ein etwas anderes Bild ergibt sich für n-Propylparaben. Die mediane Belastung mit n-Propylparaben reduziert sich im zeitlichen Verlauf von 0,9 µg/l im Querschnitt 2011/12 auf Messwerte unterhalb der Bestimmungsgrenze in den Querschnitten 2014/15 und 2017/18. Im Gegensatz zu Methylparaben ist für n-Propylparaben eine Abnahme im 95. Perzentil zu beobachten mit Werten von 16 µg/l im Querschnitt 2017/18 und 29 µg/l bzw. 33 µg/l für die Querschnitte 2014/15 bzw. 2011/12. Für Ethylparaben ist im Vergleich zu den anderen beiden Paraben eine zeitlich versetzte signifikante Abnahme der Belastung zu sehen. So reduziert sich die mediane Belastung der Kinder signifikant von 1 µg/l (2014/15) auf 0,8 µg/l (2017/18). Gleichzeitig ist auch eine Halbierung der Belastungshöhe im 95. Perzentil von 11 µg/l im Querschnitt 2011/12 auf 5 µg/l im Querschnitt 2017/18 zu beobachten (siehe dazu auch Anhang I).

Tabelle 3: Relativer Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze und Konzentration der Paraben-Metaboliten im Urin von Kindern aus den drei bisher durchgeführten Querschnitten

	LoQ		2011/12		2014/15		2017/18	
	µg/l	≥LoQ %	Median (P95) µg/l	≥LoQ %	Median (P95) µg/l	≥LoQ %	Median (P95) µg/l	
Methylparaben	0,5	96	46,60 (734,00)	100	6,91 (724,00)	97	4,38 (752,00)	
Ethylparaben	0,5	73	0,92 (10,80)	84	1,02 (6,80)	73	0,79 (5,02)	
iso-Propylparaben	0,5	2	(-)	0	(-)	0	(-)	
n-Propylparaben	0,5	62	0,87 (33,20)	38	<LoQ (28,90)	30	<LoQ (16,00)	
iso-Butylparaben	0,5	6	<LoQ (0,53)	0	(-)	0	(-)	
n-Butylparaben	0,5	12	<LoQ (1,63)	6	<LoQ (0,75)	3	<LoQ (<LoQ)	
Benzylparaben	0,5	0	(-)	2	(-)	0	(-)	
Pentylparaben	0,5	0	(-)	0	(-)	0	(-)	
Heptylparaben	0,5	0	(-)	0	(-)	0	(-)	

- Wert konnten nicht berechnet werden, LoQ = Limit of quantification (Bestimmungsgrenze), P95 = 95. Perzentil

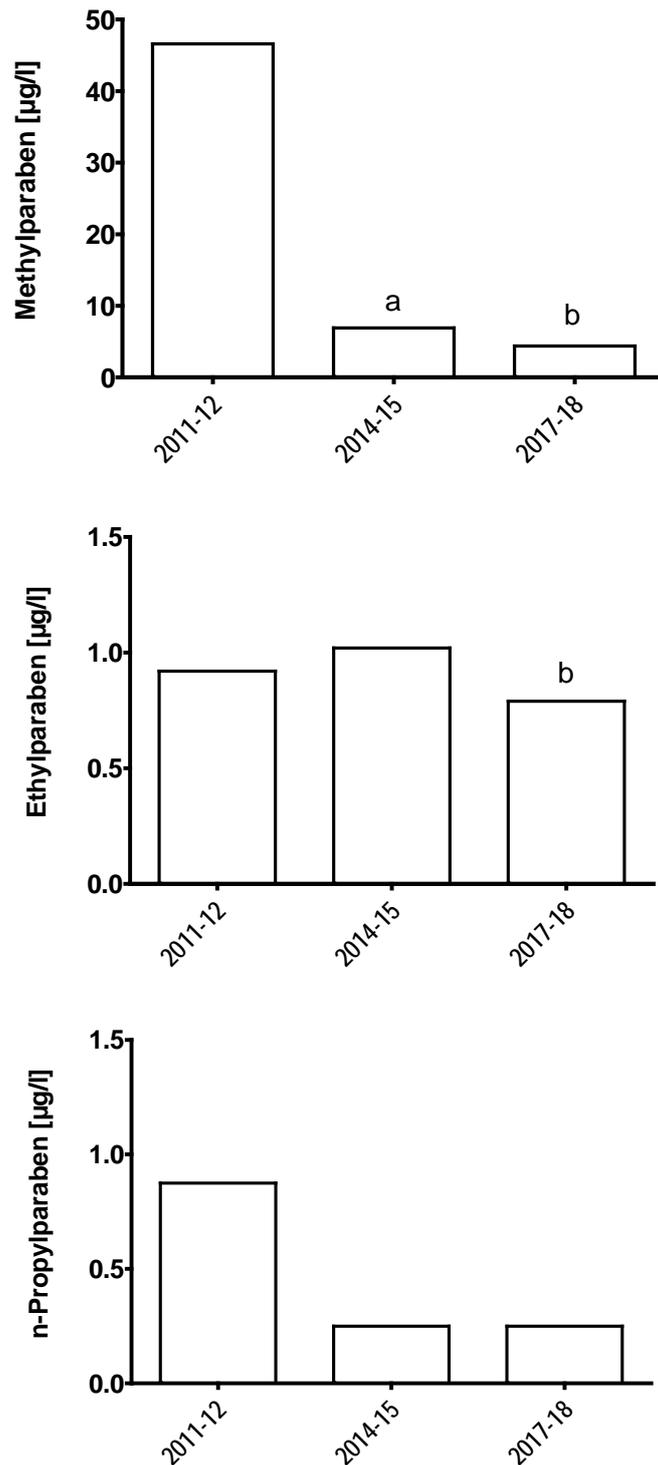


Abbildung 1: Vergleichende Darstellung des zeitlichen Trends der medianen Paraben-Belastung für die bisherigen Querschnitte 2011/12, 2014/15 und 2017/18. Abweichend von Tabelle 3 sind nur die Parabene dargestellt, für die eine ausreichende Anzahl an Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen werden konnte. Signifikante Unterschiede sind für Methylparaben und Ethylparaben für aufeinanderfolgende Querschnitte dargestellt. „a“: signifikant unterschiedlich 2011/12 vs. 2014/15; „b“: signifikant unterschiedlich 2014/15 vs. 2017/18, $p < 0,05$. Für n-Propylparaben wurde keine statistische Testung durchgeführt, da für die Querschnitte 201/15 und 2017/18 nur jeweils 38 % bzw. 30 % der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze lagen

3.2 Isothiazolinone

Die Isothiazolinone CIT und MIT wurden erstmalig im Querschnitt 2017/18 untersucht. Als Belastungsmarker wurde die N-Methylmalonamsäure (NMMA, gemeinsamer Metabolit von CIT und MIT) im Urin von 251 Kindern gemessen. Aus Tabelle 4 ist zu entnehmen, dass NMMA in 100 % der Proben quantitativ erfasst werden konnte. Die mediane Belastung der Studienpopulation liegt bei 6 µg/l und das 95. Perzentil bei 13 µg/l.

Tabelle 4: Statistische Lagemaße des Isothiazolinon-Metaboliten N-Methylmalonamsäure im Urin von Kindern (Querschnitt 2017/2018)

	Anzahl	LoQ	≥LoQ	MIN	P25	Median	P75	P95	MAX	MW
	n	µg/l	%	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l
N-Methylmalonamsäure	251	0,5	100	0,88	4,30	6,16	8,41	13,15	28,93	6,69

LoQ = Limit of quantification (Bestimmungsgrenze); MIN = Minimum; P25 = 25. Perzentil; P75 = 75. Perzentil; P95 = 95. Perzentil; MAX = Maximum; MW = Mittelwert; - Wert konnte nicht berechnet werden; Werte <LoQ gehen mit LoQ/2 in die Berechnung ein

3.3 Umweltphenole

3.3.1 Benzophenone

Bei insgesamt 251 Kindern wurden die Gehalte an Benzophenon-1, 3 und 8 im Urin untersucht. Benzophenon-1 und Benzophenon-3 wurden in 23 % bzw. 25 % der Proben bestimmt. Benzophenon-8 konnte in keiner Urinprobe quantitativ erfasst werden. Die statistischen Lagemaße für die Umweltphenole Benzophenon-1, -3 und -8 sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: Statistische Lagemaße der Umweltphenole Benzophenon-1, -3 und -8 im Urin von Kindern (Querschnitt 2017/2018)

	Anzahl	LoQ	≥LoQ	MIN	P25	Median	P75	P95	MAX	MW
	n	µg/l	%	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l
Benzophenon-1	251	0,5	23	<LoQ	<LoQ	<LoQ	<LoQ	2,87	85,50	1,03
Benzophenon-3	251	2,0	25	<LoQ	<LoQ	<LoQ	2,07	12,50	188,00	4,06
Benzophenon-8	251	0,5	0	-	-	-	-	-	-	-

LoQ = Limit of quantification (Bestimmungsgrenze); MIN = Minimum; P25 = 25. Perzentil; P75 = 75. Perzentil; P95 = 95. Perzentil; MAX = Maximum; MW = Mittelwert; - Wert konnte nicht berechnet werden; Werte <LoQ gehen mit LoQ/2 in die Berechnung ein

Eine Übersicht über die Ergebnisse zur Belastung der Kinder mit den Umweltphenolen Benzophenon-1, -3 und -8 über die verschiedenen Querschnitte findet sich in Tabelle 6. Für Benzophenon-1 ist im zeitlichen Verlauf kein einheitlicher Trend zu beobachten. Im Vergleich zwischen 2011/12 und 2014/15 ist für Benzophenon-1 eine Zunahme der Anzahl der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze als auch des 95. Perzentils zu verzeichnen. Im Gegensatz dazu ist im Querschnitt 2017/18 eine Reduktion der Anzahl der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze als auch des 95. Perzentils zu verzeichnen, allerdings nicht bis auf das Niveau von 2011/12. Benzophenon-1 kann als Metabolit von Benzophenon-3 entstehen als auch extern zugeführt werden, so dass ein paralleler Verlauf zur Benzophenon-3 Belastung nicht zu erwarten ist.

Im zeitlichen Verlauf nimmt für Benzophenon-3 der relative Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze von 12 % (2011/12) auf 25 % (2017/18) kontinuierlich zu.

Aufgrund des geringen Anteils von Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze liegt der Median unterhalb der Bestimmungsgrenze. Dennoch ist bei Betrachtung des 95. Perzentils eine kontinuierliche Zunahme der Belastung mit Benzophenon-3 zu erkennen⁷. So lag das 95. Perzentil im Querschnitt 2011/12 bei ~4 µg/l, 2014/15 bei ~8 µg/l und 2017/18 bei ~13 µg/l. Dies entspricht einer 1,5 bis 2-fachen Zunahme der Belastung im Abstand von 3 Jahren. Benzophenon-8 konnte in keiner Probe bestimmt werden.

Tabelle 6: Relativer Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze und Urinkonzentration (Median und 95. Perzentil) der Umweltphenole Benzophenol-1, 3 und 8 aus den drei bisher durchgeführten Querschnitten

	LoQ		2011/12 n=95		2014/15 n=255		2017/18 n=251
	µg/l	≥LoQ %	Median (P95) µg/l	≥LoQ %	Median (P95) µg/l	≥LoQ %	Median (P95) µg/l
Benzophenon-1	0,5	9	<LoQ (0,95)	32	<LoQ (3,79)	23	<LoQ (2,87)
Benzophenon-3	2,0	12	<LoQ (4,07)	20	<LoQ (7,95)	25	<LoQ (12,50)
Benzophenon-8	0,5	0	(-)	0	(-)	0	(-)

- Wert konnten nicht berechnet werden, P95 = 95. Perzentil; LoQ = Limit of quantification (Bestimmungsgrenze)

3.3.2 Triclosan und Triclocarban

Bei insgesamt 251 Kindern wurde die Konzentration der Umweltphenole Triclosan und Triclocarban im Urin untersucht (Tabelle 7). Triclocarban wird ebenso wie Triclosan als antimikrobieller Zusatzstoff in Seifen, Deos und anderen kosmetischen Produkten verwendet. Triclocarban wurde in keiner der untersuchten Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen. Triclosan konnte in nur 14 % der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze von 1 µg/l gemessen werden. Fast alle statistischen Kenngrößen (Minimum, Median, 75. Perzentil) lagen unterhalb des Wertes für die Bestimmungsgrenze. Auffällig ist der große Abstand zwischen dem 95. Perzentil (2,9 µg/l) und dem Maximum (3650 µg/l), der in der Größenordnung von Faktor 1300 liegt.

Tabelle 7: Statistische Lagemaße der Umweltphenole Triclosan und Triclocarban im Urin von Kindern (Querschnitt 2017/2018)

	Anzahl	LoQ	≥LoQ	MIN	P25	Median	P75	P95	MAX	MW
	n	µg/l	%	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l
Triclosan	251	1,00	14	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	2,89	3650,00	22,20
Triclocarban	251	1,00	0	-	-	-	-	-	-	-

LoQ = Limit of quantification (Bestimmungsgrenze); MIN = Minimum; P25 = 25. Perzentil; P75 = 75. Perzentil; P95 = 95. Perzentil; MAX = Maximum; MW = Mittelwert; - Wert konnte nicht berechnet werden; Werte <LoQ gehen mit LoQ/2 in die Berechnung ein

Eine zusammenfassende Darstellung der bisherigen Ergebnisse zur Belastung der Kinder mit den Umweltphenolen Triclosan und Triclocarban im Zeitverlauf findet sich in Tabelle 8. Über alle Querschnitte liegt der relative Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze für Triclosan im niedrigen Bereich zwischen 14 % bis 20 %. Der Median liegt in allen Querschnitten unterhalb des Wertes für die Bestimmungsgrenze und das 95. Perzentil

⁷ Aufgrund der geringen Anzahl an Proben ≥LoQ wurde keine weitere statistische Testung auf Signifikanz durchgeführt.

zwischen 2,89 µg/l und 4,19 µg/l. Die gefundenen Unterschiede folgen keinem eindeutig erkennbaren zeitlichen Trend. Triclocarban konnte in allen Querschnitten in keiner Urinprobe oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen werden.

Tabelle 8: Relativer Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze und Konzentration (Median und 95. Perzentil) der Umweltphenole Triclosan und Tricocarban im Urin von Kindern aus den drei bisher durchgeführten Querschnitten

	LoQ	2011/12 n=255		2014/15 n=255		2017/18 n=251	
	µg/l	≥LoQ %	Median (P95) µg/l	≥LoQ %	Median (P95) µg/l	≥LoQ %	Median (P95) µg/l
Triclosan	1,00	16	<LoQ (3,18)	20	<LoQ (4,19)	14	<LoQ (2,89)
Tricocarban	1,00	0	- (-)	0	- (-)	0	- (-)

- Wert konnten nicht berechnet werden, P95 = 95. Perzentil; LoQ = Limit of quantification (Bestimmungsgrenze); Werte <LoQ gehen mit LoQ/2 in die Berechnung ein

3.3.3 Bisphenol A

Bei insgesamt 251 Kindern wurde Bisphenol A im Urin gemessen. Aus Tabelle 9 ist zu entnehmen, dass Bisphenol A in 94 % der Urinproben oberhalb der Bestimmungsgrenze liegt. Der Median liegt bei ~2 µg/l und das 95. Perzentil bei ~11 µg/l. Der Maximalwert liegt mit ~76 µg/l um den Faktor 7 höher als der Wert für das 95. Perzentil.

Tabelle 9: Statistische Lagemaße von Bisphenol A im Urin von Kindern (Querschnitt 2017/2018)

	Anzahl n	LoQ µg/l	≥LoQ %	MIN µg/l	P25 µg/l	Median µg/l	P75 µg/l	P95 µg/l	MAX µg/l	MW µg/l
Bisphenol A	251	0,50	94	< LoQ	1,29	2,17	3,82	10,80	75,80	3,66

LoQ = Limit of quantification (Bestimmungsgrenze); MIN = Minimum; P25 = 25. Perzentil; P75 = 75. Perzentil; P95 = 95. Perzentil; MAX = Maximum; MW = Mittelwert; - Wert konnte nicht berechnet werden; Werte <LoQ gehen mit LoQ/2 in die Berechnung ein

Eine Übersicht über die bisherigen Ergebnisse zur Belastung der Kinder mit Bisphenol A findet sich in Tabelle 10. Der relative Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze ist in allen Querschnitten vergleichbar hoch. Im zeitlichen Verlauf zeigt sich keine signifikante Veränderung der Belastung mit Bisphenol A. Die mediane Konzentration für Bisphenol A lag im Querschnitt 2011/12 bei 2,4 µg/l, im Querschnitt 2014/15 bei 2,3 µg/l und im Querschnitt 2017/18 bei 2,2 µg/l.

Tabelle 10: Relativer Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze und Bisphenol A-Konzentration im Urin von Kindern aus den drei bisher durchgeführten Querschnitten

	LoQ	2011/12 n=95		2014/15 n=255		2017/18 n=251	
	µg/l	≥LoQ %	Median (P95) µg/l	≥LoQ %	Median (P95) µg/l	≥LoQ %	Median (P95) µg/l
Bisphenol A	1,00	93	2,41 (14,40)	97	2,32 (9,99)	94	2,17 (10,80)

- Wert konnten nicht berechnet werden, P95 = 95. Perzentil; LoQ = Limit of quantification (Bestimmungsgrenze)

3.4 Gesundheitliche Bewertungsmaßstäbe

Für die Beurteilung der Paraben-Belastung im Urin von Kindern wurden bisher keine gesundheitlichen Bewertungsmaßstäbe in Form von HBM-Werten abgeleitet. Es existieren lediglich Referenzwerte für Frauen (400 µg/l) und Männer (240 µg/l), die auf Daten aus dem

Zeitraum 1995-2012 abgeleitet wurden. Für Kinder existieren zurzeit keine Referenzwerte, da die vorhandene Datenlage für Deutschland laut HBM-Kommission für die Festlegung von Referenzwerten für Kinder nicht ausreichend ist. Für die meisten Parabene wurden höhere Urinergehalte bei Frauen als bei Männern oder Kindern gefunden [HBM, 2014]. Im Querschnitt 2017/18 liegt das 95. Perzentil der Methylparaben-Belastung bei ~752 µg/l und somit tendenziell höher als die Referenzwerte für Frauen (400 µg/l) und für Männer (240 µg/l).

Parabene werden nach Aufnahme zum größten Teil durch Esterasen hydrolysiert und nur zu einem geringen Anteil als freie oder konjugierte Form ausgeschieden [Boberg et al., 2010]. Der Anteil der im Urin ausgeschiedenen Parabene als Ausgangssubstanz (frei oder konjugiert) gegenüber dem Anteil, der in hydrolysierte Form ausgeschieden wird, wird zum jetzigen Zeitpunkt intensiv diskutiert. Diese Information wird benötigt, um aus der gemessenen inneren Belastung eine extern zugeführte Dosis zu berechnen. Nach derzeitigem Stand des Wissens ist eine verlässliche Abschätzung einer zugeführten Paraben-Menge aus den vorliegenden Urinkonzentrationen und ein Vergleich mit einem gesundheitlichen Bewertungsmaßstab mit relativ großen Unsicherheiten behaftet. Eine gesundheitliche Beurteilung der Ergebnisse ist daher zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich.

Für die Beurteilung der Belastung mit Isothiazolinonen wurden bisher keine gesundheitlich orientierten Beurteilungskriterien oder Referenzwerte abgeleitet. Die erstmalig im Querschnitt 2017/18 durchgeführten Analysen zur Isothiazolinon-Belastung haben einen Pilotcharakter und zeigen eine Belastung der Kinder mit CIT und MIT an.

Für die Beurteilung der Benzophenon-Belastung der untersuchten Proben wurden bisher keine gesundheitlich orientierten Beurteilungskriterien oder Referenzwerte abgeleitet. Hilfsweise wird basierend auf eine Risikobewertung des SCCP (2006, 2008) zurückgegriffen, in der die Anwendung von Sonnenschutzmitteln mit einem maximalen Gehalt von 6 % Benzophenon-3 als sicher bewertet wird. Basis für diese Risikobewertung ist ein NOAEL von 200 mg/kg KG pro Tag abgeleitet aus einer Rattenstudie mit kritischen Effekten maternale und Entwicklungstoxizität. Das SCCP betrachtet einen MOS >100 als einen sicheren Abstand zwischen NOAEL und geschätzter Exposition. Für Benzophenon-3 liegen keinen Daten zur Eliminationsrate vor, so dass eine Rückrechnung der gemessenen Urinkonzentrationen in eine aufgenommene 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 (siehe Berichtsmodul 2, Querschnitt 2014/15). Unter Berücksichtigung der Daten zur Toxikokinetik [SCCP 2006, 2008] sowie Default Werten für einige anthropometrische Daten, kann für die Anwendung eines 6 % Benzophenon-3-haltigen Sonnenschutzmittels eine daraus resultierende theoretische maximale Urinkonzentration für 2- bis 6-jährige Kinder geschätzt werden. Dabei ergibt sich eine theoretische innere Belastung aus dem dermal aufgenommenen Benzophenon-3 für die Summe aller Metaboliten von rund 80 - 160 mg/l. Die maximal gemessene Konzentration für die Summe aller Metaboliten (~0,3 mg/l) ist um mehrere Größenordnungen geringer als die geschätzte Urin-Konzentration in Höhe von 80 - 160 mg/l. Nach dieser Abschätzung, die mit großen Unsicherheiten behaftet ist, liegen alle im Urin der 2- bis 6-jährigen Kinder aus NRW gemessenen Werte deutlich unterhalb der zur Beurteilung abgeschätzten Urinkonzentration.

Für die gesundheitliche Einordnung der ermittelten Belastung der Kinder mit Triclosan und Bisphenol A können die in Tabelle 11 angegebenen HBM-I Werte herangezogen werden.

Tabelle 11: Gesundheitsbezogene Bewertungskriterien und Anzahl der Überschreitungen in den bisherigen Querschnitten

	HBM-I	Überschreiter 2011/12 n=255	Überschreiter 2014/15 n=256	Überschreiter 2017/18 n=251
	µg/l	n (%)	n (%)	n (%)
Triclosan	2000	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Bisphenol A	100	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Für Triclosan hat die Human Biomonitoring Kommission 2015 einen HBM-I-Wert für Kinder in Höhe von 2000 µg/l abgeleitet. Mit Ausnahme von einem Kind lagen alle gemessenen Urinkonzentrationen in der aktuellen Studie deutlich unterhalb des HBM-I-Wertes. Bei einem Kind wurde eine Urinkonzentration in Höhe von 3650 µg/l gemessen. Dies entspricht einer Überschreitung des HBM-I Werts um Faktor 1,8. Eine spezifische Quelle für die hohe Triclosan-Belastung konnte nicht ermittelt werden.

Für Bisphenol A hat die Human Biomonitoring Kommission einen HBM-I Wert für Kinder festgesetzt. Alle gemessenen Urinkonzentrationen in der aktuellen Untersuchung lagen deutlich unterhalb des HBM-I-Wertes in Höhe von 100 µg/l.

HBM-II-Wert wurden sowohl für Triclosan, als auch für Bisphenol A bisher nicht abgeleitet.

4. Diskussion

4.1 Parabene

Parabene werden in kosmetischen Mitteln als Konservierungsmittel verwendet. Vier der neun untersuchten Parabene konnten im Querschnitt 2017/18 bestimmt werden. Dazu gehören Methylparaben, Ethylparaben n-Propylparaben und n-Butylparaben mit jeweils 97 %, 73 %, 30 % und 3 % der Werte oberhalb der Bestimmungsgrenze. Im zeitlichen Trend ist die Methylparaben-Belastung der Kinder kontinuierlich gesunken. So lag der Median 2011/12 bei 47 µg/l, 2014/15 bei 7 µg/l und 2017/18 bei 4 µg/l. Im Bereich der hochbelasteten Kinder (>95. Perzentil) ist diese Reduktion jedoch nicht zu beobachten. Hier scheinen spezifische Quellen für die hohe Belastung verantwortlich zu sein. Eine erste Sichtung der Fragebögen ergab, dass für einen Großteil der Kinder die hohen Methylparaben-Konzentrationen in Zusammenhang mit der Einnahme von Medikamenten wie z.B. Hustensaft oder Hustenstiller kurz vor der Probenahme stehen könnte. Die Belastung mit Ethylparaben und n-Propylparaben nimmt im Zeitverlauf ebenfalls ab, aber auf sehr viel niedrigerem Niveau. Zur Belastung von Kindern mit Paraben liegen einige Studien vor. Eine Auswahl an aktuellen Studien, in denen die Belastung von Kindern mit Paraben untersucht wurde, findet sich in Tabelle 12.

Tabelle 12: Vergleich der Paraben-Belastung aus dem Querschnitt 2017/18 mit ausgewählten nationalen und internationalen Studien

Studie	Probenahme	Parabene	n ≥ LoQ [%]	Median (P95) [µg/l]
Querschnitt 2017/18 NRW (n=251, 3-6 Jahre)	2017/18	MeP	97	4,38 (752,00)
		EtP	73	0,79 (5,02)
		n-PrP	30	<LoQ (16,00)
Moos et al., 2014 Deutschland (n=25, 6-8 Jahre)	2007-09	MeP	77-98*	14,50 (511,00)
		EtP		0,80 (9,20)
		n-PrP		0,90 (13,90)
Myridakis et al., 2016 Griechenland (n=500, 4 Jahre)	2011-12	MeP	100	11,50 (263,30)
		EtP	97	0,90 (25,50)
		n-PrP	92	0,90 (34,30)
Frederiksen et al., 2014 Dänemark (n=848, 4-9 Jahre)	2006-07	MeP	95	9,37 (261)
		EtP	58	0,61 (19,4)
		n-PrP	71	0,82 (35,3)
Frederiksen et al., 2014 Dänemark (n=25, 4-9 Jahre)	2008	MeP	100	10,00 (148,00)
		EtP	76	0,96 (32,60)
		n-PrP	68	1,12 (43,90)
Guo et al., 2017 China (n=436, 3 Jahre)	2012-13	MeP	98	6,03 (82,13)
		EtP	95	3,17 (106,38)
		n-PrP	99	2,40 (66,27)

*in der Publikation wird nicht nach MeP, EtP, n-PrP differenziert, P95 = 95. Perzentil; LoQ = Limit of quantification (Bestimmungsgrenze)

In allen dargestellten Studien ist die Belastung mit Methylparaben am höchsten. Dies gilt auch für den Querschnitt 2017/18. Der Median für Methylparaben liegt in Vergleichsstudien zwischen 6,0 µg/l und 14,5 µg/l und das 95. Perzentil zwischen 82 µg/l und 511 µg/l. Der Median für Ethylparaben liegt in den Vergleichsstudien zwischen 0,6 µg/l und 3,2 µg/l und für n-Propylparaben zwischen 0,8 µg/l und 2,4 µg/l. Die Ergebnisse aus dem Querschnitt 2017/18

liegen somit in einer vergleichbaren Größenordnung. Obwohl im zeitlichen Trend eine Abnahme der Paraben-Belastung zu sehen ist, konnten Methylparaben und Ethylparaben auch im Querschnitt 2017/18 im überwiegenden Anteil der Proben gemessen werden. Aus diesem Grund sollte die Belastungshöhe der Kinder in NRW gegenüber Parabenen auch zukünftig erfasst werden.

4.2 Isothiazolinone

Die Isothiazolinone MIT und CIT werden aufgrund ihrer bioziden Eigenschaften in verschiedenen Alltagsprodukten eingesetzt. Zur Erfassung der Belastung mit MIT und CIT wurde im Querschnitt 2017/18 der gemeinsame Metabolit N-Methylmalonamsäure (NMMA) gemessen.

NMMA konnte in allen untersuchten Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen werden. Zurzeit gibt es nur eine einzige Vergleichsstudie an 63 Erwachsenen in der N-NMMA im Urin gemessen wurde [Schettgen et al, 2017]. Ein Vergleich mit den Daten aus dem Querschnitt 2017/18 ist daher nur eingeschränkt möglich. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13: Vergleich der Belastung mit Isothiazolinonen aus dem Querschnitt 2017/18 mit der einzigen zurzeit publizierten Studie

Studie	Probenahme	Isothiazolinon	n ≥ LoQ [%]	Median (P95) [µg/l]
Querschnitt 2017/18 NRW	2017-18	NMMA		
(n=251, ges. 3-6 Jahre)			100	6,16 (13,15)
(n=122, ♀, 3-6 Jahre)			100	5,95 (13,03)
(n=129, ♂, 3-6 Jahre)			100	6,32 (13,38)
Schettgen et al., 2017	2013			
(n=31, ♀, 19-54 Jahre)		NMMA	100	3,60 (12,00)
(n=32, ♂, 19-54 Jahre)		NMMA	100	5,30 (10,70)

P95 = 95. Perzentil; LoQ = Limit of quantification (Bestimmungsgrenze)

Schettgen et al. (2017) konnten in einer deutlich kleineren Stichprobe ebenfalls in allen Proben NMMA messen. Die gemessene Belastungshöhe ist, was die Mediankonzentration als auch das 95. Perzentil angeht, zwischen den zwei Untersuchungen vergleichbar. So liegt der Median im Querschnitt 2017/18 für Mädchen bei 5,9 µg/l und für Jungen geringfügig höher bei 6,3 µg/l. In der einzigen zurzeit vorliegenden Vergleichsstudie von Schettgen et al. (2019) wurden Werte zwischen 3,6 µg/l (Frauen) und 5,3 µg/l (Männer) gemessen. Die erstmalig im Querschnitt 2017/18 erhobenen Daten belegen, dass Kinder in NRW gegenüber den Isothiazolinonen MIT und CIT exponiert sind. Die hier erhobenen Daten können als Basis für die Ermittlung zukünftiger Expositionen im zeitlichen Verlauf dienen.

4.3 Umweltphenole

4.3.1 Benzophenone

Benzophenon-3 wird hauptsächlich als UV-Blocker in einer Vielzahl von Alltagsprodukten eingesetzt und konnte im Querschnitt 2017/18 in lediglich 25 % der Proben bestimmt werden. In den vorherigen Querschnitten lag ebenfalls nur ein geringer Prozentsatz der gemessenen

Werte oberhalb der Bestimmungsgrenze (2014/2015: 20 %, 2011/2012: 12 %). Aufgrund der hohen Anzahl an Proben unterhalb der Bestimmungsgrenze konnte der Median nicht berechnet werden. Das 95. Perzentil der Belastung lag 2017/18 bei 12,5 µg/l und hat im zeitlichen Verlauf kontinuierlich zugenommen im Vergleich zu 2011/12 (4 µg/l) und 2014/15 (8 µg/l). Vergleichbare Untersuchungen zur Belastung von Kindern mit Benzophenonen aus Deutschland liegen zurzeit nicht vor. Es existieren jedoch Studien aus Europa und den USA, die in Tabelle 14 zusammengefasst sind. Im Vergleich zu anderen Studien aus Europa oder den USA sind die Kinder im Querschnitt 2017/18 deutlich niedriger mit Benzophenon-3 belastet. In drei Studien aus Dänemark lag das 95. Perzentil von 40 µg/l bis 288 µg/l und somit deutlich höher als das 95. Perzentil im Querschnitt 2017/18. In den USA wurde ebenfalls eine höhere Belastung mit Benzophenon-3 gemessen mit Werten für das 95. Perzentil von 657 µg/l. Eine mögliche Erklärung für die beobachteten Unterschiede wäre die unterschiedliche Nutzung in Anzahl und Frequenz von Pflegeprodukten zwischen verschiedenen Studienkollektiven und Unterschiede im Alter der untersuchten Kinder. Auch der Zeitpunkt der Probenahme könnte eine Rolle spielen, da eine typische Expositionsquelle für Kinder die Nutzung von Sonnenschutzmitteln ist. Die Studie von Krause et al. (2016) verdeutlicht, welchen Einfluss der Zeitpunkt der Probenahme auf die Belastungshöhe hat. Das Sommerkollektiv war im Vergleich zum Winterkollektiv im Median doppelt so hoch belastet.

Tabelle 14: Vergleich der Benzophenon-3 Belastung aus dem Querschnitt 2017/18 mit ausgewählten nationalen und internationalen Studien

Studie	Probenahme	n ≥ LoQ [%]	Median (P95) [µg/l]
Querschnitt 2017/18 NRW (n=251, 3-6 Jahre)	2017-18	25	<LoQ (12,50)
Krause et al., 2016 Dänemark (n=42, 3-5 Jahre)	2013 Winter	95	2,03 (86,20)
(n=35, 3-5 Jahre)	Sommer	97	4,61 (288,00)
Frederiksen et al., 2014 Dänemark (n=25, 5-9 Jahre)	2007	90	1,61 (53,10)
Frederiksen et al. 2013 Dänemark (n=143, 6-11 Jahre)	2011	97	1,80 (40,00)
CDC et al., 2015 USA (n=396, 6-11 Jahre)	2011/12	k.A.	13,20 (657,00)

P95=95. Perzentil; LoQ = Limit of quantification (Bestimmungsgrenze); k.A = keine Angabe

Eine nationale Vergleichsstudie für die Belastung von Kindern mit Benzophenon-1 gibt es zurzeit nicht. Benzophenon-1 kann nicht nur über die Metabolisierung von Benzophenon-3 entstehen, sondern auch direkt aus externen Quellen aufgenommen werden. In der dänischen Studie von Krause et al. (2016) wurde neben Benzophenon-3 auch Benzophenon-1 im Urin von 3- bis 5-jährigen Kindern untersucht. In 91 % der im Sommer gesammelten Proben (n = 35) konnte Benzophenon-1 gemessen werden. Das 95. Perzentil der Belastung lag bei 67 µg/l und somit deutlich höher als das 95. Perzentil im Querschnitt 2017/18 (2,9 µg/l). In einer Untersuchung von Asimakopoulos et al. (2014) wurde bei einem Studienkollektiv aus

Griechenland (n=100, Alter 2,5-87 Jahre) unter anderem der Gehalt an Benzophenon-1 im Urin bestimmt. In 78 % der Proben konnte Benzophenon-1 oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen werden (Median 1,8 µg/l).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Belastung der Kinder in NRW mit Benzophenonen verglichen mit anderen Studien als vergleichsweise gering anzusehen ist.

4.3.2 Triclosan und Triclocarban

Triclosan, ein in Verbraucherprodukten eingesetzter antimikrobieller Zusatzstoff, konnte im Querschnitt 2017/18 in 14 % der Proben bestimmt werden. In beiden vorherigen Untersuchungsreihen lag ebenfalls nur ein geringer Prozentsatz der gemessenen Werte oberhalb der Bestimmungsgrenze von 1 µg/l (2014/2015: 20 %, 2011/2012: 16 %). Aufgrund der hohen Anzahl an Proben unterhalb der Bestimmungsgrenze konnte der Median nicht berechnet werden. Das 95. Perzentil lag 2017/18 bei 2,9 µg/l und ist vergleichbar mit der Belastung in den Querschnitten 2014/15 (4,2 µg/l) und 2011/12 (3,2 µg/l). Zur Belastung von Kindern mit Triclosan liegen einige weitere Studien vor, die in Tabelle 15 zusammengefasst sind. Triclocarban wird ebenso wie Triclosan als antimikrobieller Zusatzstoff in Seifen, Deos und anderen kosmetischen Produkten verwendet. Auf Triclocarban wird nicht näher eingegangen, da es in keiner der untersuchten Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen werden konnte.

Tabelle 15: Vergleich der Triclosan-Belastung aus dem Querschnitt 2017/18 mit ausgewählten nationalen und internationalen Studien

Studie	Probenahme	n ≥ LoQ [%]	Median (P95) [µg/l]
Querschnitt 2017/18 NRW (n=251, 3-6 Jahre)	2017-18	14	<LoQ (2,89)
Moos et al., 2014 Deutschland (n=59, 6-8 Jahre)	2007-09	45 [#]	<LoQ (14,80)
Koppen et al., 2019 Belgien (n=129, 6-11 Jahre)	2011-12	97	*1,9 (7,9)
Frederiksen et al., 2014 Dänemark (n=25, 5-9 Jahre)	2007	100	0,63 (970,00)
Frederiksen et al. 2013 Dänemark (n=143, 6-11 Jahre)	2011	79	0,46 (271,00)
CDC et al., 2015 USA (n=396, 6-11 Jahre)	2011/12	k.A.	5,00 (184,00)

*angegeben ist das 75. und 90. Perzentil; [#]Angabe bezieht sich auf die Gesamtstichprobe (n=157) und nicht auf die Subgruppe der Kinder; k.A. keine Angabe, P95 = 95. Perzentil; LoQ = Limit of Quantification (Bestimmungsgrenze)

Im Vergleich zu anderen Studien aus Deutschland, Europa oder den USA sind die Kinder im Querschnitt 2017/18 deutlich niedriger mit Triclosan belastet. In der einzigen anderen Studie aus Deutschland lag das 95. Perzentil der Belastung bei 14,8 µg/l und somit etwa 5-fach höher als im Querschnitt 2017/18. In einer neueren belgischen Studie lag das 90. Perzentil bei

7,9 µg/l, allerdings konnte in nahezu allen Proben Triclosan gemessen werden. In Studien aus Dänemark und den USA wurde eine deutlich höhere Belastung mit Triclosan gemessen. So lag das 95. Perzentil in den dänischen Studien bei 970 µg/l bzw. 271 µg/l und in einer Studie aus den USA bei 184 µg/l. Ein mögliche Erklärung für die beobachteten Unterschiede wäre die unterschiedliche Nutzung in Anzahl und Frequenz von Pflegeprodukten zwischen verschiedenen Studienkollektiven.

Obwohl die Belastung der Kinder im Vergleich zu anderen Studien als sehr gering anzusehen ist, wurde dennoch bei einem Kind eine 1,8-fache Überschreitung des gesundheitlichen Bewertungskriteriums in Höhe von 2000 µg/l (HBM-I Wert) gefunden. Der große Abstand zwischen dem 95. Perzentil (2,9 µg/l) und dem Maximum (3650 µg/l) belegt aber, dass Kinder in NRW nur sehr gering gegenüber Triclosan exponiert sind.

Aus grundsätzlichen Erwägungen sollten Triclosan-haltige Produkte im häuslichen Gebrauch keine Anwendung finden, da sie keinen nennenswerten hygienischen Vorteil erreichen, der nicht auch mit herkömmlichen Reinigungsmaßnahmen zu erzielen wäre. Nach Einschätzung des BfR kann sogar die niedrige Dosierung des Stoffes in Produkten des täglichen Bedarfs zu einer vermehrten Selektion resistenter Erreger führen, die aufgrund der niedrigen Dosierung nicht abgetötet werden [BfR 2006, SCCS 2010].

4.3.3 Bisphenol A

Bisphenol A findet Anwendung in zahlreichen Alltags- und Bedarfsgegenständen und konnte im Querschnitt 2017/18 in 94 % der Proben bestimmt werden. In den zwei vorherigen Querschnitten konnte Bisphenol A ebenfalls in nahezu allen Proben bestimmt werden. Das 95. Perzentil lag 2017/18 bei 11 µg/l und ist vergleichbar mit der Belastung in den Querschnitten 2014/15 (10 µg/l) und 2011/12 (14 µg/l). Zur Belastung von Kindern mit Bisphenol A liegen eine Vielzahl von Studien vor. Eine Auswahl an neueren Studien, in denen die Belastung von Kindern mit Bisphenol A gemessen worden ist, findet sich in Tabelle 16. In nahezu allen Studien konnte Bisphenol A im überwiegenden Teil der Proben bestimmt werden. Die mediane Belastung in den aufgeführten Studien liegt zwischen 1,2 µg/l und 3,5 µg/l und beim 95. Perzentil zwischen 6,2 µg/l und 22,9 µg/l. Länderspezifische Unterschiede in der Bisphenol A Belastung scheinen nicht vorhanden zu sein. Es scheint eher so zu sein, dass durch die Verwendung von Bisphenol A zur Herstellung von Kunststoffen und Kunstharzen, die für eine Vielzahl von Alltags- und Bedarfsgegenständen genutzt werden, praktisch alle Kinder gegenüber Bisphenol A exponiert sind.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass im Urin von Kindern in NRW Bisphenol A zu einem hohen Prozentsatz oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen werden kann. Die Belastungshöhe ist vergleichbar mit denen in nationalen und internationalen Studien. Alle bisher gemessenen Proben unterschreiten den HBM-I Wert in Höhe von 100 µg/l deutlich. Da Bisphenol A weiterhin im überwiegenden Anteil der Proben gemessen werden kann und aufgrund der unveränderten Belastungshöhe über alle Querschnitte sollte aus umweltmedizinischer Sicht die Belastung der Kinder in NRW mit Bisphenol A weitere beobachtet werden. Hierzu bietet es sich an, die innere Belastung mit Bisphenol A auch in einem weiteren Querschnitt 2020/21 zu untersuchen.

Tabelle 16: Vergleich der Bisphenol A-Belastung aus dem Querschnitt 2017/18 mit ausgewählten nationalen und internationalen Studien

Studie	Probenahme	n ≥ LoQ [%]	Median (P95) [µg/l]
Querschnitt 2017/18 NRW (n=251, 3-6 Jahre)		94	2,17 (10,80)
Kasper-Sonnenberg et al., 2012 Deutschland (n=104, 6-8 Jahre)	2007-09	100	2,30 (9,00)
Becker et al., 2009 Deutschland (GerES IV) (n=137, 3-5 Jahre) (n=145, 6-8 Jahre)	2003-06	99 99	3,50 (22,90) 2,80 (15,40)
Koppen et al., 2019 Belgien (n=129, 6-11 Jahre)	2011-12	97	*3,80 (8,20)
Tratnik et al., 2019 Slovenia (n=145, 6-11 Jahre)	2011-12	94	2,39 (12,80)
Correa-Sà et al., 2017 Portugal (n=110, 4-18 Jahre)	2014-15	91	1,89 (16,00)
Myridakis et al., 2016 Griechenland (n=500, 4 Jahre)	2010-12	99	1,20 (6,40)
Frederiksen et al., 2014 Dänemark (n=25, 5-9 Jahre)	2007	88	2,30 (9,00)
Frederiksen et al., 2013 Dänemark (n=143, 6-11 Jahre)	2011	93	1,70 (7,90)
Covaci et al., 2014 Belgien (n=125, 5-12 Jahre) Dänemark (n=142, 5-12 Jahre) Luxemburg (n=59; 5-12 Jahre) Schweden (n=97, 5-12 Jahre) Spanien (n=118, 5-12 Jahre) Slovenien (n=112, 5-12 Jahre)	2011-12	97 91 53 100 96 93	2,30 (13,4) 1,70 (7,90) 1,40 (8,30) 1,3 (6,20) 1,9 (9,80) 3,3 (18,9)
CDC, update 2015 USA (n=396, 6-11 Jahre)	2011/12	n.a.	1,50 (8,70)

*angegeben sind das 75. und 90. Perzentil; P95 = 95. Perzentil; LoQ = Limit of Quantification (Bestimmungsgrenze)

5. Literatur

- Asimakopoulou 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, 2009. BfR unterstützt Verwendungsverbot von Triclosan in Lebensmittelbedarfsgegenständen. Stellungnahme Nr. 031/2009 des BfR vom 12. Juni 2009
- BfR – Bundesinstitut für Risikobewertung 2011. Verwendung von Parabenen in kosmetischen Mitteln. Stellungnahme Nr. 009/2011 des BfR vom 28. Januar 2011
- Boberg J, Taxvig C, Christiansen S, Hass U, 2010. Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. *Reprod Toxicol.* 30(2):301-12
- CDC – Centers for Disease Control and Prevention, 2015. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.
- CIR - Cosmetic Ingredient Review, 2010. Triclosan, Final Report.
- Correia-Sá L, Kasper-Sonnenberg M, Schütze A, Pälme C, Norberto S, Calhau C, Domingues VF, Koch HM, 2017. Exposure assessment to bisphenol A (BPA) in Portuguese children by human biomonitoring. *Environ Sci Pollut Res Int.* 24(35):27502-27514.
- 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.
- 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, 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.
- Frederiksen H, Jensen TK, Jørgensen N, Kyhl HB, Husby S, Skakkebak 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.
- Guo J, Wu C, Lu D, Jiang S, Liang W, Chang X, Xu H, Wang G, Zhou Z, 2017. Urinary paraben concentrations and their associations with anthropometric measures of children aged 3 years. *Environ Pollut* 222:307-314.
- 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, 2014. Stoffmonographie für Parabene - Referenzwerte für Parabene im Urin von Erwachsenen Stellungnahme der Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes Bundesgesundheitsbl 2: 1340-1349.

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.

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

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.

Kim MK, Kim KB, Lee JY, Kwack SJ, Kwon YC, Kang JS, Kim HS, Lee BM, 2019. Risk Assessment of 5-Chloro-2-Methylisothiazol-3(2H)-One/2-Methylisothiazol-3(2H)-One (CMIT/MIT) Used as a Preservative in Cosmetics. Toxicol Res. 35(2):103-117.

Koppen G, Govarts E, Vanermen G, Voorspoels S, Govindan M, Dewolf MC, Den Hond E, Biot P, Casteleyn L, Kolossa-Gehring M, Schwedler G, Angerer J, Koch HM, Schindler BK, Castaño A, López ME, Sepai O, Exley K, Bloemen L, Knudsen LE, Joas R, Joas A, Schoeters G, Covaci A, 2019. Mothers and children are related, even in exposure to chemicals present in common consumer products. Environ Res 175:297-307.

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.

Lundov MD, Opstrup MS, Johansen JD, 2013. Methylisothiazolinone contact allergy--growing epidemic. Contact Dermatitis. 69(5):271-5.

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.

Myridakis A, Chalkiadaki G, Fotou M, Kogevinas M, Chatzi L, Stephanou EG, 2016. Exposure of Preschool-Age Greek Children (RHEA Cohort) to Bisphenol A, Parabens, Phthalates, and Organophosphates. Environ Sci Technol. 2016 Jan 19;50(2):932-41.

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 Products, 2009. Opinion on the mixture of 5-chloro-2-methylisothiazolin-3(2H)-one and 2-methylisothiazolin-3(2H)-one. SCCS/1238/09

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.

SCCS - Scientific Committee on Consumer Safety, 2013. Opinion on Parabens Updated request for a scientific opinion on propyl- and butylparaben (COLIPA n° P82).

SCCS - Scientific Committee on Consumer Safety, 2015. Opinion on Methylisothiazolinone (MI) (P94)Submission III (Sensitisation only). SCCS/1557/15.

Schettgen T, Kraus T, 2017. Urinary excretion kinetics of the metabolite N-methylmalonamic acid (NMMA) after oral dosage of chloromethylisothiazolinone and methylisothiazolinone in human volunteers. Arch Toxicol. 91(12):3835-3841.

Schettgen T, Bertram J, Kraus T, 2017. Quantification of N-methylmalonamic acid in urine as metabolite of the biocides methylisothiazolinone and chloromethylisothiazolinone using gas chromatography-tandem mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 1044-1045:185-193.

Tratnik J, Kosjek T, Heath E, Mazej D, Čehić S, Karakitsios SP, Sarigiannis DA, Horvat M., 2019. Urinary bisphenol A in children, mothers and fathers from Slovenia: Overall results and determinants of exposure. Environ Res 168:32-40.

UBA - Umweltbundesamt, 2010. Bisphenol A - Massenchemikalie mit unerwünschten Nebenwirkungen. www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/publikation/long/3782.pdf

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 J, Pan L, Wu S, Lu L, Xu Y, Zhu Y, Guo M, Zhuang S, 2016. Recent Advances on Endocrine Disrupting Effects of UV Filters. Int J Environ Res Public Health. 13(8): E782.

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.

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

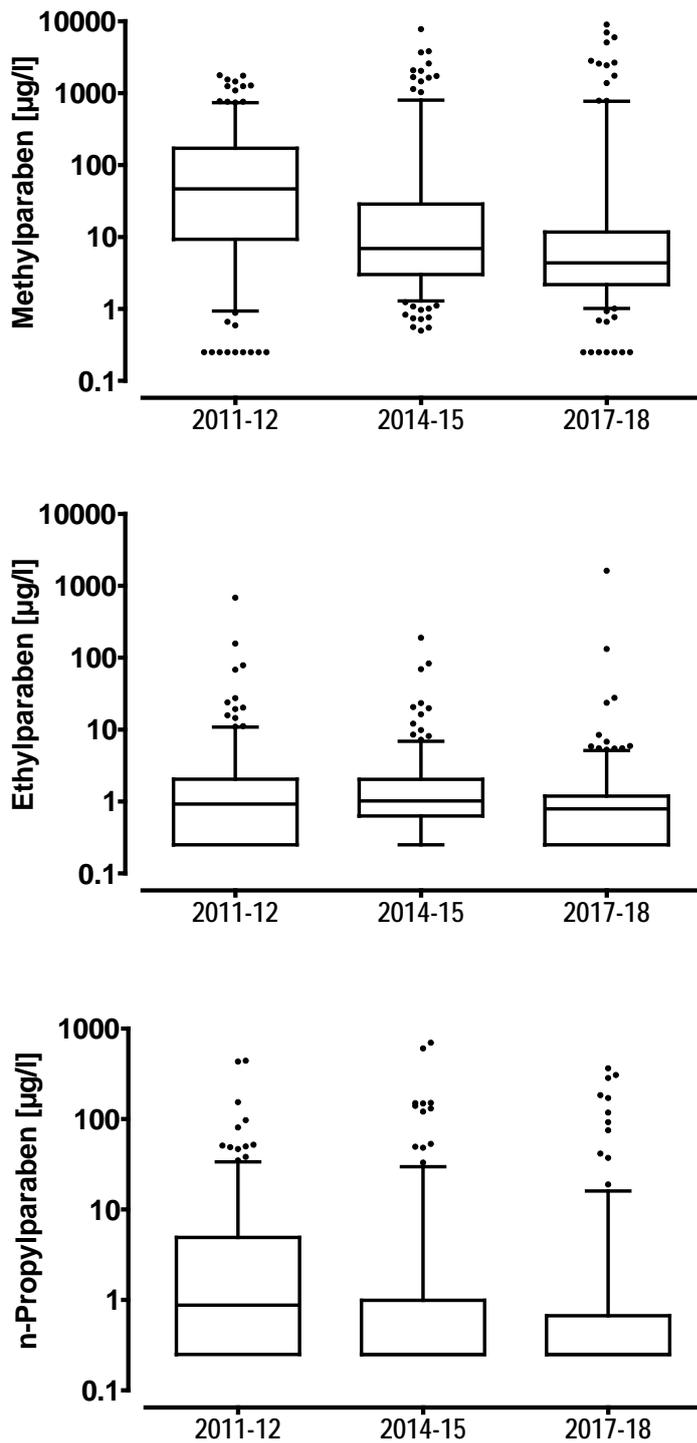


Abbildung I: Box-Whisker-Plot der Paraben-Konzentrationen im Urin der untersuchten Kinder. Dargestellt sind die Ergebnisse aus den Querschnitten 2011/12, 2014/15 und 2017/18. Die y-Achsen sind logarithmisch skaliert. Die Whisker stellen jeweils das 5. Und 95. Perzentil der Belastung dar. Die Punkte repräsentieren den Anteil der hochbelasteten Kinder (> 95. Perzentil).