



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

Modul 3

Pestizide

**28.07.2020**

# Inhaltsverzeichnis

<b>0</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>1</b>
<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>4</b>
1.1	ÜBERSICHT ÜBER DIE UNTERSUCHTEN SCHADSTOFFE	4
1.2	ZIELE DES MODUL 3 / STUDIENFRAGEN:	11
<b>2</b>	<b>METHODE</b>	<b>12</b>
2.1	STUDIENPLANUNG	12
2.2	BESTIMMUNG VON PESTIZIDEN IM URIN	12
2.3	DATENAUSWERTUNG	13
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>14</b>
3.1	GLYPHOSAT IM URIN VON KINDERN	14
3.2	NEONICOTINOIDE UND STRUKTURVERWANDTE SUBSTANZEN IM URIN VON KINDERN	14
3.3	PYRETHROIDE IM URIN VON KINDERN	16
3.4	ORGANOPHOSPHAT-INSEKTIZIDE IM URIN VON KINDERN	17
3.5	GESUNDHEITLICHE BEWERTUNG	18
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>21</b>
4.1	GLYPHOSAT	21
4.2	NEONICOTINOIDE	23
4.3	PYRETHROIDE	25
4.4	ORGANOPHOSPHAT-INSEKTIZIDE	29
<b>5</b>	<b>LITERATUR</b>	<b>34</b>
<b>6</b>	<b>ANHANG A</b>	<b>38</b>
A1	BERECHNUNG DER GESCHÄTZTEN EXTERN ZUGEFÜHRTEN DOSIS FÜR CHLORPYRIFOS UND DELTAMETHRIN	38
A2	BERECHNUNG DER GESCHÄTZTEN EXTERN ZUGEFÜHRTEN DOSIS FÜR GLYPHOSAT	38

# Abkürzungsverzeichnis

ADI	Acceptable Daily Intake (täglich duldbare Aufnahme)
AMPA	Aminomethylphosphonsäure
APVMA	Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
CIF3CA	cis-3-(2-Chlor-3,3,3-trifluorprop-1-enyl)-2,2-dimethyl-Cyclopropan-carbonsäure
2-CINA	2-Chlornikotinsäure
6-CINA	6-Chlornikotinsäure
CPBA	4-Chlor- $\alpha$ -isopropyl Benzylessigsäure
2-CITCA	2-Chlorthiazol-5-carbonsäure
DBCA	cis-(2,2-dibromvinyl)-2,2-dimethyl-Cyclopropan-carbonsäure
DEP	Diethylphosphat
DEDTP	Diethyldithiophosphat
DETP	Diethylthiophosphat
DMP	Dimethylphosphat
DMDTP	Dimethyldithiophosphat
DMTP	Dimethylthiophosphat
cis-DCCA	cis-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethyl-Cyclopropan-carbonsäure
trans-DCCA	trans-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethyl-Cyclopropan-carbonsäure
ECHA	European Chemical Agency
EDI	Estimated Daily Intake (geschätzte tägliche extern zugeführte Dosis)
EFSA	European Food Safety Authority
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EPSP	5-Enolpyruvylshikimat-3-phosphat
FAO	Food and Agricultural Organization
FCMIA	Fluorescence Covalent Microbead Imunoassay
GC	Gaschromatographie
HBM	Human-Biomonitoring
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)
IARC	International Agency for Research on Cancer
JMPR	Joint Meeting on Pesticide Residues
k.A	keine Angabe
KG	Körpergewicht
LoD	Limit of Detection (Nachweisgrenze)
LoQ	Limit of Quantification (Bestimmungsgrenze)
MS	Massenspektrometrie
2-MPA	2-Methyl-3-Phenylbenzoesäure
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
4-NP	4-Nitrophenol
P25	25. Perzentil
P50	50. Perzentil (Median)
P75	75. Perzentil
P95	95. Perzentil
3-PBA	3-Phenoxybenzoesäure
F-PBA	4-Fluor-3-Phenoxybenzoesäure
TCPYR	Trichloro-2-pyridinol
4-TFMNA	4-(Trifluormethyl)pyridin-3-carbonsäure
US-EPA	U.S: Environmental Protection Agency
WHO	World Health Organization

## 0 Zusammenfassung

Im Rahmen der Human-Biomonitoring (HBM)-Untersuchung „Bestimmung von Schadstoffen und Schadstoffmetaboliten im Urin von 2- bis 6-jährigen Kindern aus Nordrhein-Westfalen“ wurde der Urin von 251 Kindern auf Pestizide aus vier verschiedenen Wirkstoffgruppen untersucht.

Glyphosat ist ein nicht-selektiver Herbizid-Wirkstoff mit einer geringen akuten Toxizität, der in einer Reihe von in Deutschland und weltweit zugelassenen Pflanzenschutzmitteln enthalten ist. Kinder können Glyphosat prinzipiell über Lebensmittel oder Trinkwasser aufnehmen. Im Querschnitt 2017/2018 wurden in 56 % der Urinproben Glyphosat-Konzentrationen oberhalb der Bestimmungsgrenze von 0,10 µg/l gemessen. Die mediane Glyphosat-Konzentration betrug 0,12 µg/l und lag somit knapp oberhalb der Bestimmungsgrenze. Das 95. Perzentil der Belastung lag bei 0,42 µg/l. Bei Vergleich der Ergebnisse aus den Querschnitten 2011/12, 2015/16 und 2017/18 zeigt sich im zeitlichen Verlauf keine Veränderung der medianen Belastung. Für alle Querschnitte liegt die mediane Belastung knapp über der Bestimmungsgrenze. Lediglich für das 95. Perzentil der Belastung ist eine Änderung der Belastungshöhe zu erkennen. So lag das 95. Perzentil für Glyphosat im Querschnitt 2011/12 bei 0,65 µg/l, im Querschnitt 2014/15 bei 0,96 µg/l und 2017/18 bei 0,42 µg/l. Die geschätzte maximale Belastung der Kinder ist niedrig und liegt mit 0,36 µg/kg KG um den Faktor ~1400 unter dem gesundheitlichen Bewertungsmaßstab von 500 µg/kg KG. Im zeitlichen Verlauf (2011 bis 2018) bleibt die Belastung der Kinder unverändert auf niedrigem Niveau. Zur Erweiterung der zurzeit sehr eingeschränkten Datenbasis und aufgrund des anhaltend hohen Interesses der Öffentlichkeit an Glyphosat sollte die Belastung der Kinder in NRW auch zukünftig erfasst werden.

Neonicotinoide sind synthetisch hergestellte Insektizide mit einem breiten Wirkungsspektrum. Sie haben eine hohe insektizide Wirksamkeit, gelten aber im Vergleich zu anderen Wirkstoffgruppen wie z.B. Organophosphat-Insektiziden oder Pyrethroiden als wenig toxisch für den Menschen. In dieser Studie wurde die Belastung von Kindern mit verschiedenen Neonicotinoiden untersucht. Neonicotinoide konnten im Urin der untersuchten Kinder gemessen werden. Obwohl in der EU seit 2013 weitreichende Verwendungsbeschränkungen oder Verbote für Neonicotinoide gelten konnten im Querschnitt 2017/18 in über 50 % der untersuchten Urinproben der Neonicotinoid-Metabolit 6-CINA bestimmt werden. Die mediane Belastung der Kinder ist niedrig und liegt mit 0,31 µg/l im Bereich der Bestimmungsgrenze von 0,30 µg/l. Im zeitlichen Verlauf (2014 bis 2018) bleibt die mediane Belastung der Kinder unverändert auf niedrigem Niveau. Zusammen mit den Neonicotinoiden wurden die strukturverwandten Metaboliten von Boscalid und Flonicamid analytisch erfasst. Der Boscalid-Metabolit 2-CINA konnte in lediglich 2 % der Proben bestimmt werden. Das Insektizid Flonicamid hat ein breites Einsatzspektrum und der Metabolit 4-TFMNA konnte in 67 % der untersuchten Urinproben bestimmt werden. Die mediane Belastung ist mit 0,54 µg/l als niedrig anzusehen. Im zeitlichen Verlauf (2014 bis 2018) bleibt die mediane Belastung der Kinder unverändert auf niedrigem Niveau. Studien zur Belastung von Kindern mit Neonicotinoiden gibt es nur sehr wenige und zur Belastung mit Boscalid und Flonicamid außer der vorliegenden

Untersuchung keine. Zur Erweiterung der zurzeit sehr eingeschränkten Datenbasis und um den Erfolg der regulatorischen Maßnahmen in Bezug auf die Belastungssituation der Kinder in NRW zu beobachten sollten Neonicotinoide auch in den nächsten Querschnitten gemessen werden.

Pyrethroide sind synthetisch hergestellte Insektizide mit einer im Vergleich zu Organophosphat-Insektiziden geringen akuten Toxizität für den Menschen. Sie finden besonders häufig Verwendung in Produkten, die im privaten Bereich eingesetzt werden, wie z.B. in textilen Bodenbelägen, in Insektensprays, sowie als Human- und Tierarzneimittel. Um die Belastung der Kinder in Nordrhein-Westfalen mit Pyrethroiden zu erfassen, wurden insgesamt 8 verschiedene Pyrethroid Metaboliten im Urin gemessen. Im Vordergrund der Belastung stehen die Pyrethroide Permethrin/Cypermethrin (cis/trans-DCCA), Deltamethrin (DBCA) sowie Cyhalothrin/Bifenthrin (CIF3CA), die in nahezu 100 % der Proben gemessen wurden. Die spezifischen Metaboliten der Pyrethroide Esfenvalerat (CBPA) und Cyfluthrin (F-PBA) und Bifenthrin (2-MPA) wurden nur in etwa 25 % der Proben gemessen. Der gruppenspezifische Expositionsmarker für Pyrethroide 3-PBA wurde in allen Proben gemessen. Die mit Abstand höchste Belastung in der Studienpopulation findet sich für trans-DCCA (114 µg/l) gefolgt von 3-PBA (63 µg/l) und dem Deltamethrin Metaboliten DBCA (32 µg/l). Das 95. Perzentil der Belastung liegt mit Werten von 3,15 µg/l für trans-DCCA, 3,93 µg/l für 3-PBA und 1,7 µg/l für DBCA deutlich niedriger. Die Nutzung Pyrethroid-haltiger Präparate (z.B. Mittel zur Bekämpfung von Kopfläusen) kurz vor der Probenahme könnte eine Erklärung für die teilweise hohe Belastung einzelner Kinder mit Pyrethroiden sein. Im Vergleich zum Querschnitt 2014/15 ergibt sich für cis-DCCA, trans-DCCA und 3-PBA eine signifikante Zunahme der Belastung. So steigt die mediane Belastung mit 3-PBA von 0,43 µg/l (2014/15) auf 0,79 µg/l (2017/18). Für alle anderen Metaboliten ist der Medianwert sowie das 95. Perzentil in beiden Querschnitten vergleichbar mit einem Trend zu höheren Werten im Querschnitt 2017/18. Anhand des spezifischen Metaboliten DBCA konnte für Deltamethrin eine geschätzte tägliche Aufnahme für das 95. Perzentil der Belastung von 0,35 µg/kg KG errechnet werden. Die maximale geschätzte Aufnahme für Deltamethrin beträgt 6,45 µg/kg KG. Für alle untersuchten Kinder ergibt sich somit eine geschätzte Deltamethrin-Aufnahme, die unterhalb des ADI von 10 µg/kg KG liegt. Insgesamt zeigen die Ergebnisse aus dem Querschnitt 2017/18, dass im Vergleich zu den hier untersuchten Pestizidgruppen eine vergleichsweise moderate Belastung der Kinder mit Pyrethroiden vorliegt. Da Pyrethroide, aufgrund ihres breiten Anwendungsspektrums insbesondere im häuslichen Umfeld, in einem überwiegenden Teil der Proben gemessen werden konnten sollte aus umweltmedizinischer Sicht die Belastung der Kinder in NRW mit Pyrethroiden auch in weiteren Querschnitten untersucht werden.

Organophosphat-Insektizide sind eine umfangreiche Wirkstoffgruppe, die als Kontakt- und Systeminsektizide breiten Einsatz in der Landwirtschaft finden. Organophosphat-Insektizide hemmen irreversibel die Acetylcholinesterase und besitzen daher eine hohe Systemtoxizität für den Menschen. Um die Belastung der Kinder in Nordrhein-Westfalen mit Organophosphat-Insektiziden zu erfassen wurden insgesamt 8 verschiedene Metaboliten im Urin gemessen. Die gruppenspezifischen Dialkylphosphat-Metaboliten DMP, DMTP und DEP wurden in nahezu allen Proben gemessen. Auch die Höhe der Belastung ist für diese drei Metaboliten

über alle Lagemaße betrachtet am höchsten. Das 95. Perzentil der Belastung lag für DMP bei 24,50 µg/l, für DMTP bei 39,00 µg/l und für die DEP bei 11,30 µg/l. Der spezifische Chlorpyrifos-Metabolit TCPYR konnte in 81 % der Proben gemessen werden mit einem Wert von 9,96 µg/l für das 95. Perzentil. Der Parathion-Metaboliten 4-NP wurde in 14 % der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen. Die Belastung ist mit Werten von 1,94 µg/l für das 95. Perzentil als eher gering im Vergleich zu anderen Metaboliten aus der Gruppe der Organophosphat-Insektizide anzusehen. In beiden untersuchten Querschnitten (2014/2015 sowie 2017/2018) wurden die Metaboliten DMP; DMTP und DEP in nahezu 100 % der untersuchten Proben gemessen. Auch die Belastungshöhe ist für diese drei Metaboliten für den Median und das 95. Perzentil in beiden Querschnitten vergleichbar. Anders sieht es für die Metaboliten DETP, DMDTP und DEDTP aus. Für DETP nimmt der relative Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze von 62 % auf 52 % ab. Die Belastung halbierte sich für das 95. Perzentil von 4,48 µg/l auf 2,19 µg/l. Im Gegensatz dazu stieg die Detektionshäufigkeit für die Metaboliten DMDTP und DEDTP im Querschnitt 2017/18 im Vergleich zum Querschnitt 2014/15 deutlich. Die Höhe der Belastung nahm ebenfalls zu und verdreifachte sich für DMDTP von 0,61 µg/l auf 1,93 µg/l (95. Perzentil). Der relative Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze für den Parathion-Metaboliten 4-NP reduzierte sich von 64 % im Querschnitt 2014/15 auf lediglich 14 % im Querschnitt 2017/18. Ebenso reduzierte sich die Belastung der Kinder von 6,97 µg/l auf 1,94 µg/l (95. Perzentil). Die Belastung mit Chlorpyrifos bleibt im zeitlichen Verlauf unverändert mit Werten von etwa ~10 µg/l für das 95. Perzentil. Ebenfalls unverändert mit etwa 80 % ist der relative Anteil der Proben in denen Chlorpyrifos in beiden Querschnitten quantitativ erfasst werden konnte. Anhand des spezifischen Chlorpyrifos-Metaboliten TCPYR konnte eine geschätzte tägliche Aufnahme für das 95. Perzentil der Belastung von 0,79 µg/kg KG (2017/18) errechnet werden. Für die Mehrzahl der Kinder ergibt sich somit eine geschätzte Chlorpyrifos-Aufnahme, die knapp unterhalb des ADI liegt. Der ADI in Höhe von 1 µg/kg KG wird im Querschnitt 2017/18 von 7 Kindern (3 %) überschritten. Die maximale geschätzte Aufnahme beträgt 2,82 µg/kg KG und übersteigt den ADI um das 2,8-fache. Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass bei den untersuchten Kindern eine Belastung mit Organophosphat-Insektiziden vorliegt. Es gibt jedoch Hinweise, dass durch die verwendeten Expositionsmarker neben den Organophosphat-Insektiziden zum Teil auch eine Belastung mit Organophosphat-Flammschutzmitteln erfasst wird. Aufgrund des hohen Gefährdungspotentials der Organophosphat-Insektizide und der zum Teil relativ hohen Belastung einzelner Kinder sollten Organophosphat-Insektizide aus umweltmedizinischer Sicht auch in weiteren Querschnitten untersucht werden.

# 1 Einleitung

Im vorliegenden Bericht (Modul 3) werden die Ergebnisse zur Belastung von 2- bis 6-jährigen Kindern aus Nordrhein-Westfalen mit Pestiziden vorgestellt. Neben Glyphosat wurden ausgewählte Stoffe aus der Gruppe der Neonicotinoide, der Pyrethroide und der Organophosphat-Insektizide untersucht. Pestizide umfassen eine Vielzahl von unterschiedlichen Substanzklassen und können unterteilt werden in die Gruppe der Pflanzenschutzmittel und der Biozide. Pflanzenschutzmittel sind chemische oder biologische Zubereitungen, die dazu bestimmt sind Pflanzen und Pflanzenerzeugnisse vor Schadorganismen zu schützen oder deren schädlicher Einwirkung vorzubeugen. Darüber hinaus werden Pflanzenschutzmittel eingesetzt um unerwünschte Pflanzen oder Pflanzenteile („Unkräuter“) zu vernichten oder ein unerwünschtes Wachstum von Pflanzen zu hemmen oder einem solchen Wachstum vorzubeugen. Im Gegensatz dazu sind Biozide nicht zur direkten Anwendung an Pflanzen bestimmt. Sie werden zur Bekämpfung von Schadorganismen (z.B. Insekten) zum Schutz der menschlichen Gesundheit oder seiner Produkte eingesetzt.

## 1.1 Übersicht über die untersuchten Schadstoffe

**Glyphosat** gehört zur Gruppe der Organophosphor-Pestizide (Abb. 1). Es ist ein nicht-selektives Herbizid (Unkrautbekämpfungsmittel), welches auf EU-Ebene genehmigt und in Deutschland in Pflanzenschutzmitteln zugelassen ist. Der Wirkstoff hemmt spezifisch das Enzym 5-Enolpyruvylshikimat-3-phosphat (EPSP)-Synthetase, das in Pflanzen für die Biosynthese der Aminosäuren Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan essenziell ist. Auf diese Weise wird in der Pflanze die Proteinbiosynthese gehemmt. Bei direktem Kontakt der grünen Pflanzenteile mit Glyphosat wird dieses in die Pflanze aufgenommen und verteilt. Die Pflanze stellt das Wachstum ein und stirbt nach drei bis sieben Tagen ab. Das Enzym (EPSP-Synthetase), welches durch Glyphosat spezifisch gehemmt wird, kommt bei Tieren und beim Menschen nicht vor [EFSA, 2015; ATSDR, 2019]. Glyphosat wirkt nicht selektiv und wird in Deutschland seit 1974, sowohl in der Landwirtschaft als auch im privaten Gebrauch, als so genanntes Breitbandherbizid zur Unkrautbekämpfung eingesetzt [BMEL]. Kinder können über den oralen, dermalen und inhalativen Pfad mit Glyphosat in Kontakt kommen. Expositionsquellen können Glyphosat-Rückstände an Pflanzen und Böden, sowie das Einatmen von Sprühnebel während der Verwendung Glyphosat-haltiger Produkte, sein [ATSDR, 2019]. Rückstände auf Lebensmitteln können selbst bei sachgerechter und bestimmungsgemäßer Anwendung von Glyphosat verbleiben und so über den oralen Pfad zur Glyphosat-Belastung beitragen.

Glyphosat wird nach oraler Aufnahme zu etwa 20 % aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die Aufnahme über den dermalen Pfad ist gering über die Aufnahme über den inhalativen Pfad bei Kindern zu vernachlässigen. Es gibt keine Hinweise, dass Glyphosat in bestimmten Organen oder Geweben akkumuliert. Nach Aufnahme wird Glyphosat ohne weitere Metabolisierung nahezu vollständig über den Urin ausgeschieden. Glyphosat wird nur in geringem Maße zum Hauptmetaboliten Aminomethylphosphonsäure (AMPA) metabolisiert, der ebenfalls über den Urin ausgeschieden wird [ATSDR, 2019].

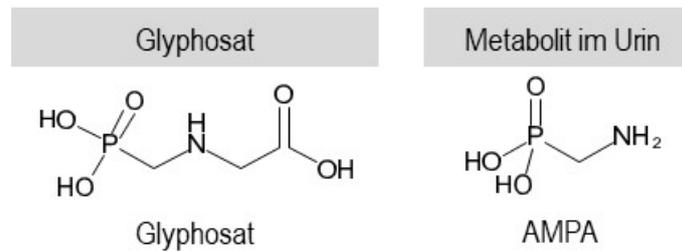


Abbildung 1: Struktur von Glyphosat und seinem Hauptmetaboliten AMPA. Resorbiertes Glyphosat als auch der spezifischen Metabolit AMPA werden über den Urin ausgeschieden und können zur Abschätzung der Glyphosat-Belastung gemessen werden.

Die Datenlage über die Eliminationshalbwertszeit beim Menschen ist zurzeit inkonsistent. Auf Basis von tierexperimentellen Daten wurde der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC), 2016 eine Halbwertszeit von ~33 Stunden abgeschätzt. Faniband et al., 2017 haben an zwei Probanden eine Eliminationshalbwertszeit zwischen 4 bis 17 Stunden berechnet. Während Connolly et al., 2019 an sieben Arbeitern eine mittlere Eliminationshalbwertszeit zwischen 5 bis 10 Stunden abgeschätzt haben. Nach Aufnahme wird der überwiegende Teil des resorbierten Glyphosats unverändert über den Urin ausgeschieden, während der nichtresorbierte Anteil über die Fäzes ausgeschieden wird [ATSDR, 2019].

Die akute Toxizität von Glyphosat nach oraler Aufnahme ist vergleichsweise gering. Nach suizidaler Aufnahme hoher Dosen Glyphosat-haltiger Pflanzenschutzmittelzubereitungen werden gastrointestinale, kardiovaskuläre, pulmonale und renale Effekte beschrieben. Die orale Gabe von Glyphosat führte in verschiedenen Tierversuchen zu verminderten Körpergewichten und zu Veränderungen des Blutbildes. Weiterhin wurden diverse gastrointestinale, hepatische, renale und reproduktionstoxische Effekte beobachtet [ATSDR, 2019].

Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hat Glyphosat letztmalig 2015 bewertet und eine täglich duldbare Aufnahme (ADI, acceptable daily intake) für Glyphosat in Höhe von 0,5 mg/kg KG und Tag abgeleitet. Als Schlüsselstudie wurde eine Langzeitstudie an Kaninchen herangezogen und ein NOAEL von 50 mg/kg KG pro Tag für maternale und entwicklungstoxische Effekte bestimmt. Es wurde ein Unsicherheitsfaktor von 100 herangezogen (jeweils 10 für die Inter- und Intraspezies-Unterschiede).

Im Zuge der Neubewertung des gesundheitlichen Risikos von Glyphosat durch das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) und der Neubewertung der IARC kam es zu voneinander abweichenden Einschätzungen bezüglich des kanzerogenen Potentials von Glyphosat und somit zu öffentlichen Diskussionen. Die IARC stufte Glyphosat als wahrscheinlich krebserregend beim Menschen ein (IARC 2016). Nach umfassender Prüfung der wissenschaftlichen Studien, inklusive der IARC Monographie, kommen das BfR und die EFSA zu der Schlussfolgerung, dass nach derzeitiger wissenschaftlicher Erkenntnis bei bestimmungsgemäßer Anwendung vom Wirkstoff Glyphosat kein krebserzeugendes Risiko für den Menschen zu erwarten ist (BfR 2015, EFSA 2015). Diese Einschätzung wird von zahlreichen nationalen und internationalen Behörden geteilt. Dazu gehören unter anderem die US-EPA (2020), ATSDR (2019), die australische Bewertungsbehörde APVMA (2017), die ECHA (2016) sowie das Joint Meeting on Pesticide Residues (JMPR) der Welternährungsorganisation (FAO) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (2016).

**Neonicotinoide** sind synthetisch hergestellte Insektizide die hauptsächlich zur Beizung von Saatgut und als Spritzmittel in der Landwirtschaft eingesetzt werden. Neonicotinoide binden an den nikotinischen Acetylcholinrezeptor (nAChR) der Nervenzellen und stören so die Signalweiterleitung. Als erstes Neonicotinoid wurde Imidacloprid 1994 in Japan synthetisiert. Imidacloprid gehört zu den Neonicotinoiden mit einem 6-Chloropyridin-Baustein. Aufgrund des breiten Wirkspektrums, der hohen insektiziden Wirksamkeit und des günstigen humantoxikologischen Profils wurde es eins der meistverkauften Insektizide weltweit [Jeschke & Nauen, 2013]. Weitere Neonicotinoide mit einem 6-Chloropyridin-Baustein sind u.a. Thiachloprid und Acetamiprid. Als Expositionsmarker für diese Neonicotinoide wird 6-Chloronikotinsäure (6-CINA) im Urin gemessen (Abb. 2). Eine weitere Untergruppe der Neonicotinoide enthält als Baustein 2-Chlorothiazol wie zum Beispiel Clothianidin und Thiamethoxam. Als Expositionsmarker für diese Gruppe wird 2-Chlorothiazol-5-carbonsäure (2-CITCA) im Urin gemessen (Abb. 2).

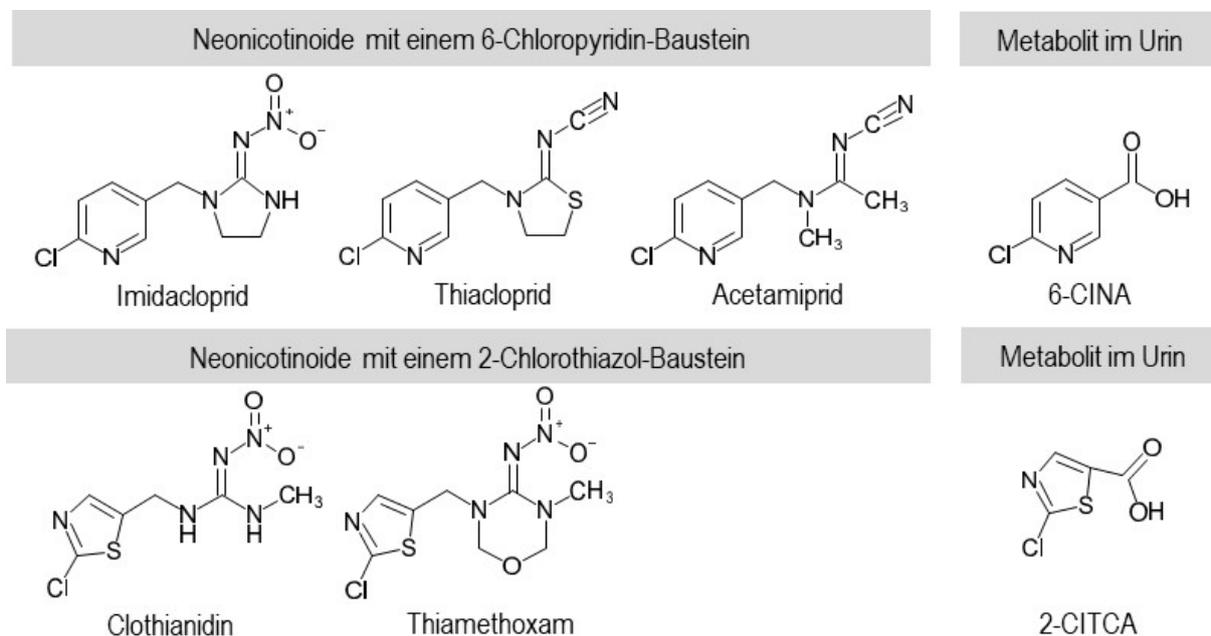


Abbildung 2: Struktur verschiedener Neonicotinoide und ihre im Urin gemessenen Metaboliten 6-CINA und 2-CITCA. Bei einer Mischexposition erlaubt die Bestimmung der Metaboliten 6-CINA und 2-CITCA keinen Rückschluss auf die Belastung mit einem spezifischen Neonicotinoid, da sie aus verschiedenen Ausgangssubstanzen gebildet werden können.

Für die Allgemeinbevölkerung steht die orale Aufnahme über Rückstände in Lebensmitteln im Vordergrund. Eine Exposition über den dermalen Pfad ist ebenfalls möglich während der inhalative Pfad aufgrund der geringen Flüchtigkeit als wenig relevant angesehen wird [MAK, 2018]. Nach Aufnahme werden Neonicotinoide schnell resorbiert und metabolisiert. Aus Tierversuchen ist bekannt, dass bis zu 90 % der aufgenommenen Neonicotinoide innerhalb von 24 h mit dem Urin und zu einem geringeren Anteil über die Fäzes ausgeschieden werden [Nistor et al., 2017]. Es gibt keine Hinweise auf eine Akkumulation von Neonicotinoiden im menschlichen Körper. Die akute Toxizität der Neonicotinoide ist für den Menschen vergleichsweise gering. Dies liegt daran, dass die als Insektizide eingesetzten Neonicotinoide mit einer geringen Affinität an den humanen Nikotinrezeptor binden und die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können. Aufgrund der agonistischen Wirkung am Nikotinrezeptor stehen bei

akuten Vergiftungen neurotoxische Effekte im Vordergrund. Weiterhin werden unspezifische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Reizung der Augen und der Schleimhäute bei der Anwendung von Neonicotinoiden berichtet [Nistor et al., 2017]. Zur chronischen Toxizität der Neonicotinoide gibt es zurzeit nur Daten aus Tierstudien mit Hinweisen auf Veränderungen der Leber und der Schilddrüse. Es gibt keine Hinweise auf eine genotoxische Wirkung. Endokrin-disruptive Wirkungen auf die Schilddrüse sowie reproduktionstoxische Wirkungen werden diskutiert [Han et al., 2017]. Zusätzlich zu den Neonicotinoiden wurde in dieser Studie die Belastung mit den strukturverwandten Substanzen Boscalid und Flonicamid untersucht, da das eingesetzte Analyseverfahren die Erfassung dieser Metaboliten ermöglicht. Boscalid ist ein Fungizid aus der Gruppe der Carbonsäureamide und wird im Wein- und Gemüsebau eingesetzt. Die Belastung mit Boscalid kann über die Messung des spezifischen Metaboliten 2-Chlornikotinsäure (2-CINA) im Urin bestimmt werden (Abb. 3). Flonicamid ist ein Insektizid mit einem Nikotinsäureamid-Baustein und wird gegen Zikaden, Wanzen und Blattläusen eingesetzt. Als spezifischer Metabolit für eine Belastung mit Flonicamid wird 4-(Trifluormethyl)nikotinsäure (4-TFMNA) im Urin gemessen (Abb. 3).

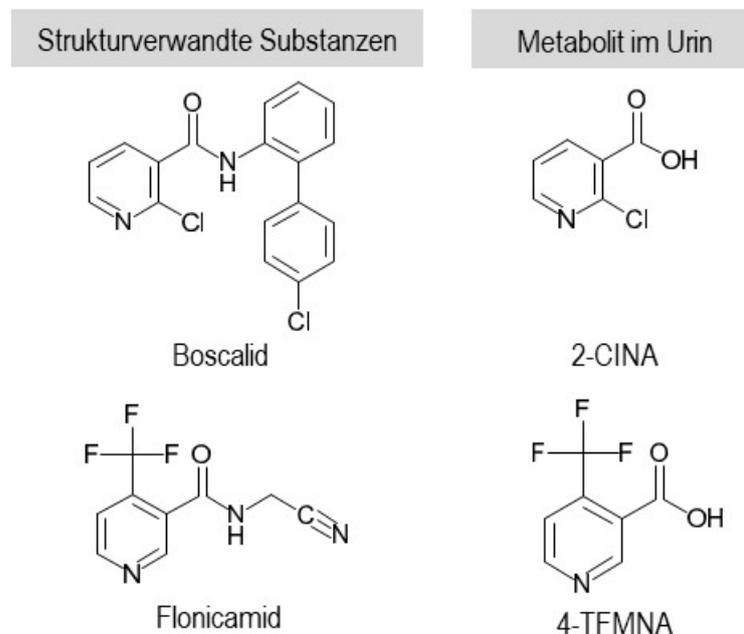


Abbildung 3: Struktur von Boscalid und Flonicamid und ihrer spezifischen Metaboliten. Trotz Strukturverwandtschaft zählen beide Substanzen nicht zu den Neonicotinoiden. Die spezifischen Metaboliten 2-CINA und 4-TFMNA werden mit dem eingesetzten Analyseverfahren zusätzlich zu den Neonicotinoid-Metaboliten erfasst.

**Pyrethroide** sind synthetisch hergestellte Derivate von Pyrethrum einem der ältesten natürlichen Insektizide, das aus Chrysanthemenblüten extrahiert wird. Aufgrund der geringen Stabilität von Pyrethrum gegenüber Wärme und UV-Licht wurden synthetische Pyrethroide mit größerer Stabilität und Wirksamkeit entwickelt. Pyrethroide gehören zu den am häufigsten verwendeten Insektiziden [Casarett & Doull's, 2008]. Von den ca. 1000 synthetisierten Pyrethroiden sind u.a. Cyfluthrin, Cypermethrin, Deltamethrin und Permethrin Wirkstoffe mit großer Bedeutung. Sie werden insbesondere in Innenräumen im Materialschutz (z.B. Permethrin in Wollteppichen) sowie als Pflanzen- und Vorratsschutz oder als Arzneimittel (z.B. Permethrin in Präparaten gegen Läuse und Stechmücken) und Tierarzneimittel

(z.B. Cyfluthrin, Cypermethrin, Deltamethrin u.a. zur Abwehr von Ektoparasiten bei Haustieren) angewandt [DFG, 2008]. Pyrethroide können unter anderem in Form von Spray, Gelen, Insektenstrips oder Elektroverdampfern eingesetzt werden. Aus diesem Grund können der orale, inhalative und der dermale Expositionspfad relevant sein. Pyrethroide werden oral und inhalativ gut aufgenommen. Über den dermalen Pfad scheinen Pyrethroide eher schlecht resorbiert zu werden, wobei Formulierungen in Form von Salben die Aufnahme begünstigen können. Nach Resorption werden Pyrethroide in der Leber mittels Esterasen in verschiedene Metaboliten gespalten und über den Urin in freier oder konjugierter Form ausgeschieden [DFG, 2008]. In dieser Studie wurden spezifische Expositionsmarker für die Pyrethroide Esfenvalerat, Deltamethrin, Cyfluthrin und Bifendrin gemessen (Abb. 4).

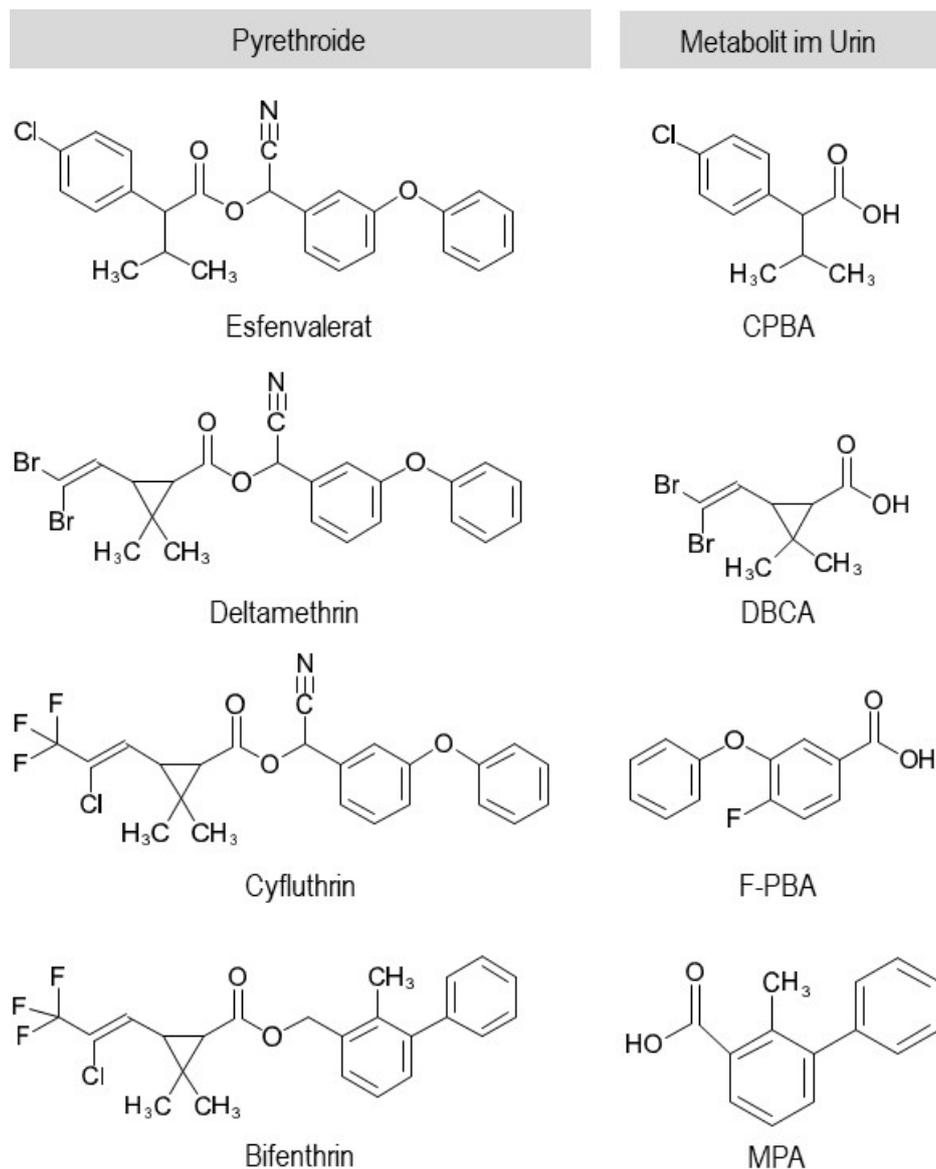


Abbildung 4: Struktur ausgewählter Pyrethroide und ihre im Urin gemessenen spezifischen Metaboliten

Darüber hinaus wurden die Metaboliten ClF3CA, cis-DCCA, trans-DCCA sowie 3-PBA als gruppenspezifische Marker für eine Belastung mit Pyrethroiden gemessen (Abb. 5). Bei einer Mischexposition kann von diesen Metaboliten nicht auf die Belastung mit einem bestimmten Pyrethroid geschlossen werden.

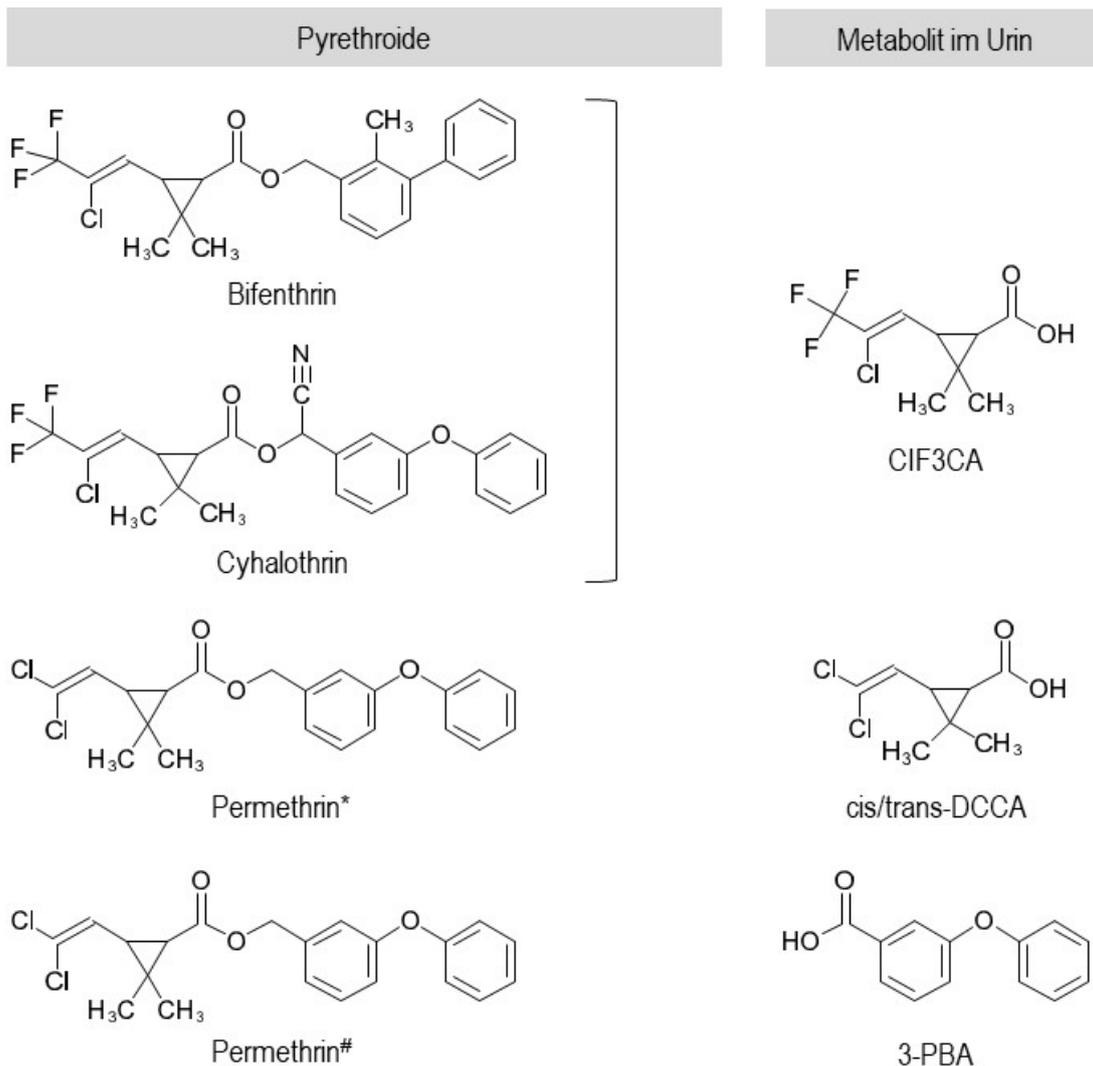


Abbildung 5: Struktur verschiedener Pyrethroide und ihre im Urin gemessenen gruppenspezifischen Metaboliten. Bei einer Mischexposition erlaubt die Bestimmung der Metaboliten CIF3CA, cis-DCCA, trans-DCCA, 3-PBA keinen Rückschluss auf die Belastung mit einem spezifischen Pyrethroid, da sie aus verschiedenen Ausgangssubstanzen gebildet werden können. \*zusätzlich auch Cypermethrin, Cyfluthrin, Transfluthrin; #zusätzlich auch Cypermethrin, Esfenvalerat, Deltamethrin, Cyhalothrin, Fenprothrin u.a.

Die Eliminationshalbwertszeit liegt abhängig vom spezifischen Pyrethroid und Expositionspfad zwischen 6 bis 17 Stunden [Fromme, 2005]. Pyrethroide sind trotz ihrer starken insektiziden Wirkung für den Menschen nur mäßig toxisch. Sie gelten als Nervengifte, da sie die Schließung der Natriumkanäle verzögern. In Folge einer Pyrethroid-Exposition werden Symptome wie Benommenheit, Kopfschmerzen, Übelkeit oder auch Krämpfe berichtet, die reversibel sind und auf die neurotoxische Wirkung zurückzuführen sind [Casarett & Doull's, 2008]. Bei dermalen Exposition kann es zu Fehlempfindungen kommen, die innerhalb weniger Stunden reversibel sind [Pieper et al., 2014]. Aufgrund der zurzeit vorhandenen Daten ergeben sich keine Hinweise auf eine genotoxische oder kanzerogene Wirkung von Pyrethroiden.

**Organophosphat-Insektizide** sind Phosphorsäureester, die sich in der Regel aus einer Dialkylphosphorsäure und einer aciden Estergruppe zusammensetzen (Abb. 6). Organophosphat-Insektizide werden als Kontakt- und Systeminsektizide eingesetzt und finden breiten Einsatz in der Landwirtschaft. Weitere Einsatzgebiete sind im Gartenbau, im Haushalt

zur Schädlingsbekämpfung und zum Schutz von Saatgut [HBM-Kommission, 2003]. Zu den bekanntesten Insektiziden aus dieser Gruppe gehören Parathion, welches mit der Kurzbezeichnung E605 bekannt geworden ist, und Chlorpyrifos [Casarett & Doull's 2008]. Die Nutzung beider Wirkstoffe ist in Deutschland bzw. in der EU verboten. Seit 2001 besteht für Parathion ein EU-weites Handels- und Anwendungsverbot. Chlorpyrifos ist in Deutschland seit 2009 und in der EU seit 2019 verboten. In einzelnen Ländern außerhalb der EU ist jedoch die Nutzung weiterhin erlaubt. Die Hauptexposition der Allgemeinbevölkerung erfolgt durch Rückstände in Lebensmitteln. Organophosphat-Insektizide werden nach oraler, dermal und inhalativer Aufnahme schnell resorbiert und über eine Spaltung der Estergruppe zu Dialkylphosphate hydrolysiert. Neben der starken insektiziden Wirkung besitzen Organophosphat-Insektizide auch eine ausgeprägte Toxizität gegenüber Warmblütern. Sie hemmen irreversibel das Enzym Acetylcholinesterase und gelten daher als sehr toxisch für den Menschen. Die auftretenden Wirkungen hängen vom Ausmaß dieser Hemmung ab und sind eine Folge der cholinergen Überstimulierung. Das Spektrum der Wirkungen reicht von Veränderungen biochemischer Parameter im Blut und Nervengewebe über klinische Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Schwindel, Verwirrtheit, Speichelfluss, Muskelzuckungen, Atembeschwerden, Lethargie und Koma) bis zum Tod [Casarett & Doull's 2008]. Nach chronischer Exposition gegenüber Organophosphat-Insektiziden werden neuropsychologische Effekte und verzögert eintretende Neuropathien diskutiert. Darüber hinaus gibt es Hinweise aus Tierversuchen und epidemiologischen Studien, wonach z.B. Chlorpyrifos bereits bei sehr niedrigen Dosen zu entwicklungstoxischen Effekten in Form von kognitiven Defiziten führen kann [EFSA, 2019]. Organophosphat-Insektizide werden oral, dermal und inhalativ gut resorbiert, rasch metabolisiert und innerhalb von 6-24 h ausgeschieden. Es gibt keine Hinweise auf eine Akkumulation im Körper. Durch hydrolytische Spaltung und oxidative Desulfurierung entsteht aus fast allen Organophosphat-Insektiziden mindestens einer der in Abb. 6 dargestellten sechs Dialkylphosphat-Metaboliten [HBM-Kommission, 2003]. Diese Metaboliten sind gruppenspezifischen Metaboliten und ermöglichen die Erfassung einer Belastung mit Organophosphaten wobei Ausgangssubstanzen Organophosphat-Insektizide zum Teil aber auch Organophosphat-Flammschutzmittel sein können. Sie erlauben somit keinen Rückschluss auf die Exposition mit einer spezifischen Ausgangssubstanz.

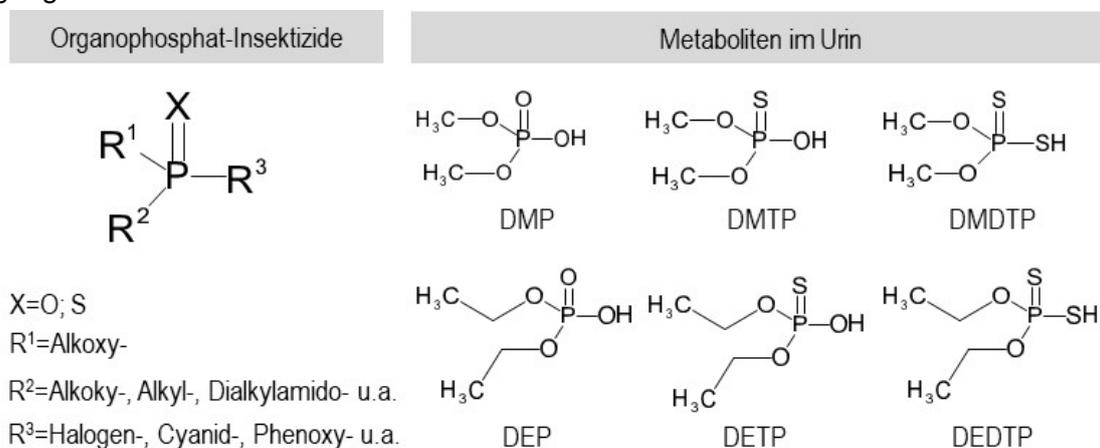


Abbildung 6: Grundstruktur der Organophosphat-Insektizide und mögliche gruppenspezifische Dialkylphosphat-Metaboliten.

Für die Belastung mit den Wirkstoffen Chlorpyrifos und Parathion können die als substanzspezifisch geltenden Metaboliten TCPYR und 4-NP im Urin gemessen werden (Abb. 7).

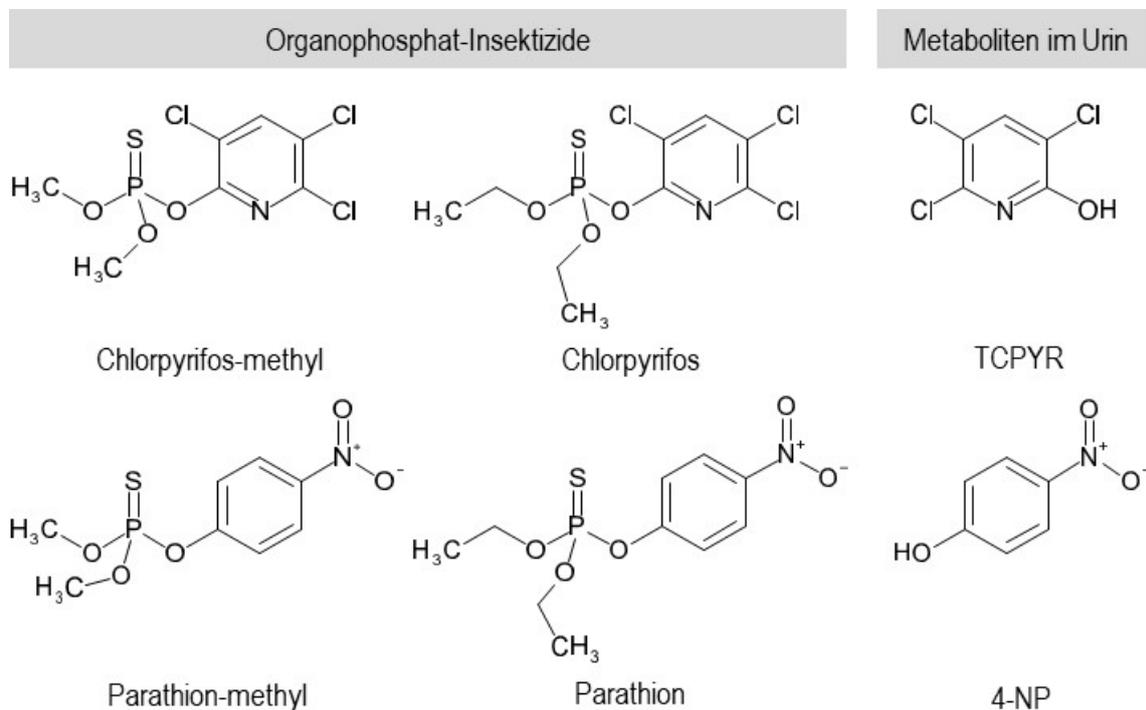


Abbildung 7: Struktur der Organophosphat-Insektizide Chlorpyrifos und Parathion und ihre als substanzspezifisch geltenden Metaboliten TCPYR und 4-NP.

## 1.2 Ziele des Modul 3 /Studienfragen:

Im Rahmen der vorliegenden HBM-Untersuchung sollten folgende Studienfragen beantwortet werden.

1. Wie hoch sind die Belastungen mit ausgewählten Pestiziden bzw. ihren Metaboliten im Querschnitt 2017/18?
2. In welcher Höhe liegen die gemessenen Konzentrationen im Vergleich zu den bisherigen Querschnittsuntersuchungen 2011/12 und 2014/15 sowie anderen nationalen und internationalen Studien?
3. Sind die gemessenen Pestizid-Konzentrationen mit gesundheitlichen Auswirkungen in Zusammenhang zu bringen?
4. Welche Erkenntnisse liefern die Ergebnisse für zukünftige Untersuchungen?

## 2 Methode

### 2.1 Studienplanung

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.

Anthropometrische Daten zum Studienkollektiv wurden unter Berücksichtigung der Zustimmung der Eltern in der Kita (Größe, Gewicht, Geschlecht) und mittels Fragebogen (Alter) erhoben (siehe auch Modul 1).

Allen Eltern, deren Kinder an der Untersuchung teilgenommen haben, wurde eine Beratung angeboten. Außerdem wurden sie schriftlich über die Ergebnisse informiert.

### 2.2 Bestimmung von Pestiziden im Urin

Im Rahmen des vorliegenden Moduls 3 wurde der Urin von 251 Kindern auf die in der Tabelle 1 aufgeführten Pestizide bzw. deren Metaboliten von folgenden Laboratorien untersucht:

- Medizinisches Labor Bremen (Glyphosat und spezifische Metaboliten für Organophosphat-Insektizide)
- Institut für Arbeits-, Sozial und Umweltmedizin, RWTH Aachen (Pyrethroid-Metaboliten)
- Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Erlangen (Metaboliten für Neonicotinoide und unspezifische Organophosphat-Insektizide)

Tabelle 1: Übersicht zu den untersuchten Pestiziden bzw. deren Metaboliten und ihre Bestimmungsgrenzen (LoQ)

Ausgangssubstanz	Metabolit bzw. Analyt	Abkürzung	LoQ [µg/l]
<b>Organophosphor-Herbizide</b>			
Glyphosat	Glyphosat	-	0,1
	Aminomethylphosphonsäure	AMPA	0,1
<b>Neonicotinoide / strukturverwandte Substanzen</b>			
6-Chlorpyridinyl-Baustein (z.B. Acetamiprid, Imidacloprid, Thiacloprid)	6-Chloronikotinsäure	6-CINA	0,3
2-Chlorthiazol-Baustein (z.B. Clothianidin, Thiamethoxam)	2-Chlorothiazol-5-carbonsäure	2-CITCA	0,3
Boscalid	2-Chloronikotinsäure	2-CINA	0,3
Fonicamid	4-(Trifluormethyl)pyridin-3-carbonsäure	4-TFMNA	0,3

Tabelle 1: Übersicht zu den untersuchten Pestiziden bzw. deren Metaboliten und ihre Bestimmungsgrenzen (Fortsetzung von Seite 12)

Ausgangssubstanz	Metabolit	Abkürzung	LoQ [µg/l]
<b>Pyrethroide</b>			
λ-Cyhalothrin, Bifenthrin	cis-3-(2-Chlor-3,3,3-trifluorprop-1-enyl)-2,2-dimethyl-Cyclopropan-carbonsäure	CIF3CA	0,01
Permethrin*	cis-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethyl-Cyclopropan-carbonsäure	cis-DCCA	0,01
Permethrin*	trans-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethyl-Cyclopropan-carbonsäure	trans-DCCA	0,01
Pyrethroide* ( <i>unspezifisch</i> )	3-Phenoxybenzoesäure	3-PBA	0,01
Deltamethrin	cis-(2,2-Dibromvinyl)-2,2-dimethyl-Cyclopropan-carbonsäure	DBCA	0,01
Esfenvalerat	4-Chlor-α-isopropyl Benzylessigsäure	CPBA	0,01
Cyfluthrin	4-Fluor-3-Phenoxybenzoesäure	F-PBA	0,01
Bifenthrin	2-Methyl-3-Phenylbenzoesäure	2-MPA	0,01
<b>Organophosphat-Insektizide</b>			
OP-Insektizide* ( <i>unspezifisch</i> )	Dimethylphosphat	DMP	0,3
	Dimethylthiophosphat	DMTP	0,3
	Dimethyldithiophosphat	DMDTP	0,15
	Diethylphosphat	DEP	0,3
	Diethylthiophosphat	DETP	0,3
	Diethyldithiophosphat	DEDTP	0,03
Chlorpyrifos#	3,5,6-Trichloro-2-pyridinol	TCPYR	1,0
Parathion	4-Nitrophenol	4-NP	1,0

\*zusätzlich auch Cypermethrin, Cyfluthrin, Transfluthrin; #Chlorpyrifos-methyl und Chlorpyrifos-ethyl; \*die Bestimmung dieser Metaboliten erlaubt keine Rückschluss auf einzelne Wirkstoffen, da sie das Produkt von verschiedenen Ausgangssubstanzen sein können.

## 2.3 Datenauswertung

Die deskriptive statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software Microsoft Excel 2016 und IBM SPSS Statistics in der Version 24. Werte unterhalb der Bestimmungsgrenzen (LoQ) gingen in die Berechnung mit dem Wert der halben Bestimmungsgrenze (LoQ/2) ein.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Glyphosat im Urin von Kindern

In 56 % (140 von 251) der untersuchten Urinproben konnte Glyphosat oberhalb der Bestimmungsgrenze von 0,1 µg/l gemessen werden. Der Glyphosat-Metabolit AMPA konnte in 57 % der Proben (144 von 251) quantitativ erfasst werden. Die Gehalte für Glyphosat betragen im Median 0,12 µg/l, für das 95. Perzentil 0,42 µg/l und für die höchste gemessene Konzentration 2,38 µg/l. Die Werte für den Glyphosat-Metaboliten AMPA liegen mit einem Median von 0,12 µg/l, einem 95. Perzentil von 0,42 µg/l und einem Maximum von 1,71 µg/l in vergleichbarer Größenordnung zu den Glyphosat-Werten (Tab. 2). Die ermittelte mediane Belastung für Glyphosat und AMPA befinden sich somit nur knapp über der jeweiligen Bestimmungsgrenze.

Tabelle 2: Statistische Lagemaße von Glyphosat und AMPA im Urin von Kindern (Querschnitt 2017/2018)

	Anzahl	≥LoQ	MIN	P25	P50	P75	P95	MAX	MW
	[n]	[%]	[µg/l]						
Glyphosat	251	56	< 0,10	< 0,10	0,12	0,18	0,42	2,38	0,15
AMPA	251	57	< 0,10	< 0,10	0,12	0,21	0,42	1,71	0,16

Werte < LoQ gehen mit LoQ/2 in die Berechnung ein; der relative Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze wurde auf ganze Zahlen gerundet

Eine zusammenfassende Darstellung der bisherigen Ergebnisse zur Belastung von Kindern in Nordrhein-Westfalen mit Glyphosat findet sich in Tabelle 3. Über alle Querschnitte können Glyphosat und sein Metabolit AMPA in 50% bis 60 % der Proben gemessen werden. Im zeitlichen Verlauf zeigt sich keine Veränderung der medianen Belastung, die für alle Querschnitte knapp über der Bestimmungsgrenzen liegt. Lediglich für das 95. Perzentil ist eine Änderung der Belastungshöhe zu erkennen. So lag das 95. Perzentil für Glyphosat im Querschnitt 2011/12 bei 0,65 µg/l, im Querschnitt 2014/15 bei 0,96 µg/l und 2017/18 bei 0,42 µg/l.

Tabelle 3: Relativer Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze und die Konzentration von Glyphosat und AMPA im Urin von Kindern aus den drei bisher durchgeführten Querschnitten

	2011/12 n=85		2014/15 n=251		2017/18 n=251	
	≥LoQ [%]	P50 (P95) [µg/l]	≥LoQ [%]	P50 (P95) [µg/l]	≥LoQ [%]	P50 (P95) [µg/l]
Glyphosat	64	0,16 (0,65)	62	0,14 (0,96)	56	0,12 (0,42)
AMPA	49	<0,10 (0,47)	58	0,13 (0,44)	57	0,12 (0,42)

Werte < LoQ gehen mit LoQ/2 in die Berechnung ein; der relative Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze wurde auf ganze Zahlen gerundet

### 3.2 Neonicotinoide und strukturverwandte Substanzen im Urin von Kindern

Insgesamt wurden im Querschnitt 2017/18 Urinproben von 248 Kindern auf Neonicotinoide und strukturverwandte Substanzen untersucht (Tabelle 4). Aus der Gruppe der Neonicotinoide konnte der unspezifische Neonicotinoid-Metabolit 2-CITCA in keiner Probe oberhalb der

Bestimmungsgrenze gemessen werden. Im Gegensatz dazu lagen für den unspezifischen Neonicotinoid-Metabolit 6-CINA 53 % der untersuchten Urinproben oberhalb der Bestimmungsgrenze. Der Median lag mit 0,31 µg/l im Bereich der Bestimmungsgrenze, das 95. Perzentil bei 2,09 µg/l und der Maximalwert bei 16,79 µg/l.

Tabelle 4: Statistische Lagemaße zur Konzentration von Neonicotinoid-Metaboliten im Urin von Kindern (Querschnitt 2017/2018)

	Anzahl	≥LoQ	MIN	P25	P50	P75	P95	MAX	MW
	[n]	[%]	[µg/l]						
2-CITCA	248	0	-	-	-	-	-	-	-
6-CINA	248	53	< 0,30	< 0,30	0,31	0,70	2,09	16,79	0,72

Werte <LoQ gehen mit LoQ/2 in die Berechnung ein; der relative Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze wurde auf ganze Zahlen gerundet; - Wert konnte nicht berechnet werden

Eine zusammenfassende Darstellung der bisherigen Ergebnisse zur Belastung von Kindern in Nordrhein-Westfalen mit Neonicotinoiden findet sich in Tabelle 5. Auch im Querschnitt 2014/15 konnte 2-CITCA in keiner der untersuchten Proben gemessen werden. Anders sieht die Situation für den Metaboliten 6-CINA aus. Im Querschnitt 2014/15 konnte lediglich in 7 % der Proben 6-CINA quantitativ erfasst werden. Im Vergleich dazu lagen im Querschnitt 2017/18 53 % der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze. Die mediane Belastung ist vergleichbar und liegt in beiden Querschnitten um die Bestimmungsgrenzen von 0,30 µg/l. Für das 95. Perzentil ist eine deutliche Zunahme der Belastung von 0,42 µg/l (Querschnitt 2014/15) auf 2,09 µg/l (Querschnitt 2017/18) zu beobachten.

Tabelle 5: Relativer Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze und die Konzentration Neonicotinoid-Metaboliten im Urin von Kindern aus den zwei bisher analysierten Querschnitten

	2014/15 n=95		2017/18 n=248	
	≥LoQ [%]	P50 (P95) [µg/l]	≥LoQ [%]	P50 (P95) [µg/l]
2-CITCA	0	-	0	-
6-CINA	7	<0,30 (0,42)	53	0,31 (2,09)

Werte < LoQ gehen mit LoQ/2 in die Berechnung ein; der relative Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze wurde auf ganze Zahlen gerundet; - Wert konnte nicht berechnet werden

Die Ergebnisse zur Belastung mit den strukturverwandten Substanzen Boscalid und Flonicamid zeigen ebenfalls ein uneinheitliches Bild (Tab. 6). Der spezifische Boscalid-Metabolit 2-CINA konnte nur in 2 % der Urinproben bestimmt werden. Der spezifische Flonicamid Metabolit 4-TFMNA konnte in 67 % der Urinproben quantitativ erfasst werden. Der Median lag bei 0,54 µg/l, das 95. Perzentil bei 3,21 µg/l und das Maximum bei 34,40 µg/l.

Tabelle 6: Statistische Lagemaße zur Konzentration von Neonicotinoid-Metaboliten im Urin von Kindern (Querschnitt 2017/2018)

	Anzahl	≥LoQ	MIN	P25	P50	P75	P95	MAX	MW
	[n]	[%]	[µg/l]						
2-CINA	248	2	< 0,30	-	-	-	-	0,47	-
4-TFMNA	248	67	< 0,30	< 0,30	0,54	1,26	3,21	34,40	1,12

Werte <LoQ gehen mit LoQ/2 in die Berechnung ein; der relative Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze wurde auf ganze Zahlen gerundet; - Wert konnte nicht berechnet werden

Im zeitlichen Verlauf unterscheiden sich die erhobenen Daten nicht (Tabelle 7). 2-CINA konnte nur in einer sehr geringen Anzahl an Proben in den zwei Querschnitten gemessen werden.

Die Belastung mit dem spezifischen Flonicamid-Metaboliten 4-TFMNA bleibt über die Querschnitte 2014/15 und 2017/18 nahezu unverändert mit Median-Werten von 0,52 µg/l bzw. 0,54 µg/l. Auch im Bereich des 95. Perzentils sind keine Veränderungen zu beobachten mit Werten von 3,30 µg/l bzw. 3,21 µg/l.

Tabelle 7: Relativer Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze und die Konzentration Neonicotinoid-Metaboliten im Urin von Kindern aus den zwei bisher analysierten Querschnitten

	2014/15 n=95		2017/18 n=248	
	≥LoQ [%]	P50 (P95) [µg/l]	≥LoQ [%]	P50 (P95) [µg/l]
2-CITCA	0	-	0	-
6-CINA	7	<0,30 (0,42)	53	0,31 (2,09)
2-CINA	2	-	2	-
4-TFMNA	61	0,52 (3,30)	67	0,54 (3,21)

Werte < LoQ gehen mit LoQ/2 in die Berechnung ein; der relative Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze wurde auf ganze Zahlen gerundet; - Wert konnte nicht berechnet werden

### 3.3 Pyrethroide im Urin von Kindern

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 8 Pyrethroid-Metaboliten im Urin von 247 Kindern gemessen (Tabelle 6). Die als wenig spezifisch geltenden Metaboliten CIF3CA, cis-DCCA, trans-DCCA und 3-PBA konnten in fast allen untersuchten Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen werden. Die spezifischen Pyrethroid-Metaboliten für Esfenvalerat (CPBA), Cyfluthrin (F-PBA) und Bifenthrin (2-MPA) konnten in ~25 % der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen werden. Der spezifische Deltamethrin-Metabolit DBCA konnte dagegen in nahezu allen Proben bestimmt werden. Die höchste Belastung in der Studienpopulation findet sich für trans-DCCA (113 µg/l) gefolgt von 3-PBA (63 µg/l) und dem Deltamethrin Metaboliten DBCA (32 µg/l). Das 95. Perzentil der Belastung ist am niedrigsten für 2-MPA und CPBA (0,02 µg/l) und am höchsten für 3-PBA (3,9 µg/l).

Tabelle 6: Statistische Lagemaße zur Konzentration von Pyrethroid-Metaboliten im Urin von Kindern (Querschnitt 2017/2018)

Metabolit	Anzahl	≥LoQ	MIN	P25	P50	P75	P95	MAX	MW
	[n]	[%]	[µg/l]						
CIF3CA	247	94	< 0,01	0,03	0,06	0,10	0,29	2,89	0,11
cis-DCCA	247	99	< 0,01	0,10	0,18	0,35	1,06	20,70	0,50
trans-DCCA	247	100	0,01	0,22	0,38	0,70	3,15	113,45	1,57
3-PBA	247	100	0,03	0,49	0,79	1,32	3,93	63,08	1,81
DBCA	247	98	< 0,01	0,12	0,22	0,37	1,70	31,73	0,57
CPBA	247	25	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,01	0,02	0,09	< 0,01
F-PBA	247	26	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,01	0,05	0,51	0,02
2-MPA	247	23	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,02	0,04	< 0,01

Werte < LoQ gehen mit LoQ/2 in die Berechnung ein. Der relative Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze wurde auf ganze Zahlen gerundet.

Eine Übersicht über die bisherigen Ergebnisse zur Belastung von Kindern in Nordrhein-Westfalen mit Pyrethroiden findet sich in Tabelle 7. Bis auf 2-MPA ist der relative Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze für beide Querschnitte vergleichbar. Der relative Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze erhöht sich für 2-MPA von 1 % (Querschnitt 2014/15) auf 23 % (Querschnitt 2017/18), wobei die Belastung für den Median als auch für das 95. Perzentil auf Höhe bzw. unterhalb der Bestimmungsgrenze liegt. Für

cis-DCCA, trans-DCCA und 3-PBA ergibt sich eine signifikante Zunahme der medianen Belastung. Für alle anderen Metaboliten sind der Medianwert sowie das 95. Perzentil in beiden Querschnitten vergleichbar mit einem Trend zu höheren Werten im Querschnitt 2017/18.

Tabelle 7: Relativer Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze, Median und 95. Perzentil der Pyrethroid-Metaboliten-Konzentration im Urin von Kindern aus den zwei bisher analysierten Querschnitten

Metabolit	2014/15 n=95		2017/18 n=247	
	≥LoQ [%]	P50 (P95) [µg/l]	≥LoQ [%]	P50 (P95) [µg/l]
CIF3CA	99	0,05 (0,16)	94	0,06 (0,29)
cis-DCCA	99	0,14 (0,58)	99	0,18 (1,06)
trans-DCCA	100	0,30 (2,09)	100	0,38 (3,15)
3-PBA	100	0,43 (1,90)	100	0,79 (3,93)
DBCA	100	0,20 (1,41)	98	0,22 (1,70)
CPBA	25	< 0,01 (0,02)	25	< 0,01 (0,02)
F-PBA	38	< 0,01 (0,04)	26	< 0,01 (0,05)
2-MPA	1	- (-)	23	< 0,01 (0,02)

Werte < LoQ gehen mit LoQ/2 in die Berechnung ein; der relative Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze wurde auf ganze Zahlen gerundet; - Wert konnte nicht berechnet werden

### 3.4 Organophosphat-Insektizide im Urin von Kindern

Im Querschnitt 2017/18 wurden zur Abschätzung der Belastung mit Organophosphat-Insektiziden 8 Metaboliten im Urin von Kindern analysiert (Tabelle 8). Aus der Gruppe der Dialkylphosphate wurden die Metaboliten DMP, DMTP und DEP in 97 % der Proben und damit am häufigsten bestimmt. Es folgen die Metaboliten DETP (52 %), DMDTP (29 %) und DEDTP (15 %). Die höchste Belastung findet sich für DMP gefolgt von DMTP mit Werten von jeweils 214 µg/l und 156 µg/l. Der als spezifisch geltende Chlorpyrifos Metabolit TCPYR konnte in 81 % der Proben quantitativ erfasst werden mit einem Maximalwert von 37 µg/l und einem Median von 2,5 µg/l. Als Marker für eine Belastung mit Parathion wurde 4-NP gemessen. In lediglich 14 % der Proben lag 4-NP oberhalb der Bestimmungsgrenzen. Der Median lag unterhalb der Bestimmungsgrenze und das Maximum bei 4,9 µg/l.

Tabelle 8: Statistische Lagemaße zur Konzentration von Dialkylphosphat-Metaboliten im Urin von Kindern (Querschnitt 2017/2018)

	Anzahl	≥LoQ	MIN	P25	P50	P75	P95	MAX	MW
	[n]	[%]	[µg/l]						
DMP	248	97	< 0,30	1,70	3,72	6,88	24,50	213,99	7,75
DMTP	248	97	< 0,30	2,20	4,82	11,12	39,00	155,54	10,84
DEP	248	97	< 0,30	0,95	1,92	3,90	11,30	32,48	3,27
DETP	248	52	< 0,30	< 0,30	0,33	0,63	2,19	38,43	0,83
DMDTP	248	29	< 0,15	< 0,15	< 0,15	0,24	1,93	13,14	0,46
DEDTP	248	15	< 0,03	< 0,03	< 0,03	< 0,03	0,08	0,33	< 0,03
TCPYR	247	81	< 1,00	1,12	2,49	4,50	9,96	37,13	3,51
4-NP	247	14	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	1,94	4,93	< 1,00

Werte < LoQ gehen mit LoQ/2 in die Berechnung ein. Der relative Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze wurde auf ganze Zahlen gerundet.

Eine zusammenfassende Darstellung der bisherigen Ergebnisse zur Belastung von Kindern in Nordrhein-Westfalen mit Organophosphat-Insektiziden findet sich in Tabelle 9. Aus der Gruppe der Dialkylphosphate wurden in beiden Querschnitten DMP, DMTP und DEP in

nahezu allen Proben gemessen. Auch die Höhe der Belastung ist für den Median und das 95. Perzentil in beiden Querschnitten vergleichbar. Anders sieht es für die Metaboliten DETP, DMDTP und DEDTP aus. Für DETP nimmt der relative Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze von 62 % auf 52 % ab. Ebenfalls abnehmend ist die Belastungshöhe. Die mediane Belastung reduziert sich von 0,40 µg/l (Querschnitt 2014/15) auf 0,33 µg/l (Querschnitt 2017/18). Der relative Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze steigt für DMDTP von 18 % auf 29 % und für DEDTP von 1 % auf 15 %. Das 95. Perzentil der Belastung steigt von 0,61 µg/l auf 1,93 µg/l für DMDTP und von <0,03 µg/l auf 0,08 µg/l für DEDTP. Der relative Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze sowie die Belastungshöhe verändern sich in zeitlichen Verlauf für TCPYR nur geringfügig. Eine deutliche Abnahme der Belastung ist hingegen für den Parathion-Metaboliten 4-NP zu beobachten. Das 95. Perzentil der Belastung reduziert sich von 6,97 µg/l auf 1,94 µg/l. Ebenfalls abnehmend ist der relative Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze von 64 % (Querschnitt 2014/15) auf 14 % (Querschnitt 2017/18)

Tabelle 9: Relativer Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze und Konzentration der Organophosphat-Insektizid-Metaboliten im Urin von Kindern aus den zwei bisher analysierten Querschnitten

	2014/15 n=95		2017/18 n=247-248	
	≥LoQ %	P50 (P95) µg/l	≥LoQ %	P50 (P95) µg/l
DMP	99	4,40 (37,43)	97	3,72 (24,50)
DMTP	100	4,45 (25,80)	97	4,82 (39,00)
DEP	97	2,14 (13,40)	97	1,92 (11,30)
DETP	62	0,40 ( 4,48)	52	0,33 ( 2,19)
DMDTP	18	< 0,15 ( 0,61)	29	< 0,15 ( 1,93)
DEDTP	1	- (-)	15	< 0,03 ( 0,08)
TCPYR	74	2,17 (10,37)	81	2,49 ( 9,96)
4-NP	64	1,25 ( 6,97)	14	< 1,00 ( 1,94)

Werte < LoQ gehen mit LoQ/2 in die Berechnung ein; der relative Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze wurde auf ganze Zahlen gerundet; - Wert konnte nicht berechnet werden

### 3.5. Gesundheitliche Bewertung

Für Glyphosat, das Organophosphat-Insektizid Chlorpyrifos sowie für das Pyrethroid Deltamethrin liegen ausreichende Informationen vor, um eine gesundheitliche Bewertung vornehmen zu können. Dazu wird die gemessene Urinkonzentration in eine geschätzte tägliche Aufnahme umgerechnet (siehe Anhang A) und diese dann mit einem geeigneten gesundheitlichen Bewertungsmaßstab (hier ADI) verglichen. In Tabelle 10 sind die derzeit geltenden ADIs sowie die Anzahl der ADI-Überschreitungen für die drei Querschnitte zusammenfassend dargestellt. Obwohl die Verwendung von Chlorpyrifos seit 2009 in Deutschland verboten ist ergeben sich für das Organophosphat-Insektizid Chlorpyrifos Belastungen, die den ADI in Höhe von 1 µg/kg KG pro Tag überschreiten. Für Glyphosat und das Pyrethroid Deltamethrin finden sich keine Überschreitungen.

Tabelle 10: Gesundheitsbezogene Bewertungskriterien und Anzahl der Überschreitungen in den drei Querschnitten

Ausgangssubstanz	Analyt	ADI	Anzahl der Überschreitungen <sup>+</sup>		
			2011/12	2014/15	2017/18
		µg/kg KG pro Tag	n (%)	n (%)	n (%)
Glyphosat	Glyphosat	500	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Chlorpyrifos-ethyl*	TCPYR	1	-	3 (3) <sup>#</sup>	7 (3) <sup>#</sup>
Chlorpyrifos-methyl*		10			
Deltamethrin	DBCA	10	-	0 (0)	0 (0)

\* = aktuell in Deutschland nicht zugelassen, - = für diesen Querschnitt liegen keine Daten vor; <sup>+</sup>Glyphosat: n = 85 (2011/12), n = 251 (2014/15), n = 251 (2017/18); Chlorpyrifos: n = 95 (2014/15), n = 247 (2017/18); Deltamethrin: n = 95 (2014/15), n = 247 (2017/18); <sup>#</sup> für die Berechnungen wurde der ADI für Chlorpyrifos-ethyl verwendet, Quelle für die ADIs: EU Pesticides Database

Für Glyphosat wird der ADI in Höhe von 500 µg/kg KG pro Tag von keinem Kind überschritten. Aus Tabelle 11 ergibt sich, dass die maximal geschätzte tägliche Glyphosat-Aufnahme für den Querschnitt 2017/18 bei 0,36 µg/kg KG liegt. Bei Betrachtung aller Querschnitte liegt das 95. Perzentil der geschätzten täglichen Aufnahme zwischen 0,06 und 0,14 µg/kg KG und das Maximum zwischen 0,20 und 0,56 µg/kg KG. Die Belastung der Kinder ist über alle Querschnitte sehr gering und schöpft den gesundheitlichen Bewertungsmaßstab zu maximal 0,1 % aus.

Als Marker für die Belastung mit dem Organophosphat-Insektiziden Chlorpyrifos-methyl und Chlorpyrifos-ethyl wurde TCPYR im Urin der Kinder gemessen. Für die Berechnung der geschätzten täglichen Aufnahme wurde in einer konservativen Abschätzung davon ausgegangen, dass eine ausschließliche Belastung mit dem toxischeren Chlorpyrifos-ethyl vorliegt (siehe auch Anhang A). Aus der Tabelle 11 ergibt sich, dass die maximale geschätzte tägliche Chlorpyrifos-Aufnahme für den Querschnitt 2017/18 bei 2,82 µg/kg KG. Für das am höchsten belastete Kind ergibt sich eine 2,8-fache Überschreitung des ADI in Höhe von 1 µg/kg KG. Bei Betrachtung der beiden Querschnitte liegt das 95. Perzentil der geschätzten täglichen Aufnahme bei etwa 0,8 µg/kg KG und das Maximum zwischen 2,82 und 6,33 µg/kg KG. Für die Mehrzahl der Kinder ergibt sich somit eine geschätzte Chlorpyrifos-Aufnahme, die unterhalb des ADI liegt. Für einzelne Kindern (n=7) liegt die geschätzte tägliche Aufnahme im Querschnitt 2017/18 bis zu etwa 3-fach oberhalb des ADI.

Aus der Konzentration des spezifischen Deltamethrin Metaboliten DBCA ergibt sich für den Querschnitt 2017/18 eine maximal geschätzte tägliche Aufnahme von 6,45 µg/kg KG und eine Ausschöpfung des ADI in Höhe von 10 µg/kg KG von 64,5 %. Bei Betrachtung der beiden Querschnitte liegt das 95. Perzentil der geschätzten täglichen Aufnahme zwischen 0,29 und 0,35 µg/kg KG und das Maximum zwischen 1,55 und 6,45 µg/kg KG. Für die Mehrzahl der Kinder ergibt sich somit eine geschätzte Deltamethrin-Aufnahme, die deutlich unterhalb des ADI liegt. Einzelne Kinder haben jedoch Belastungen, die den ADI um bis zu 64,5 % ausschöpfen.

Tabelle 11: Abschätzung der täglichen externen Aufnahme und Vergleich mit dem jeweiligen gesundheitlichen Bewertungsmaßstab

	2011/12		2014/15		2017/18	
	P95	MAX	P95	MAX	P95	MAX
<b>Glyphosat<sup>#</sup></b>						
EDI [ $\mu\text{g}/\text{kg KG pro Tag}$ ]	0,10	0,20	0,14	0,56	0,06	0,36
ADI [%]	0,02	0,04	0,03	0,11	0,01	0,07
<b>Chlorpyrifos (TCPYR)<sup>#</sup></b>						
EDI [ $\mu\text{g}/\text{kg KG pro Tag}$ ]	-	-	0,79	6,33	0,76	2,82
ADI [%]	-	-	79	633	76	282
<b>Deltamethrin (DBCA)<sup>#</sup></b>						
EDI [ $\mu\text{g}/\text{kg KG pro Tag}$ ]	-	-	0,29	1,55	0,35	6,45
ADI [%]	-	-	2,90	15,50	3,50	64,50

ADI-Glyphosat = 500  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$ , ADI-Chlorpyrifos-ethyl = 1  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$ , ADI-Deltamethrin = 10  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$

<sup>#</sup>Glyphosat: n = 85 (2011/12), n = 251 (2014/15), n = 251 (2017/18); Chlorpyrifos: n = 95 (2014/15), n = 247 (2017/18);

Deltamethrin: n = 95 (2014/15), n = 247 (2017/18); - = für diesen Querschnitt liegen keine Daten vor;

## 4 Diskussion

### 4.1 Glyphosat

Glyphosat ist ein breit wirksames Totalherbizid mit einer Vielzahl von Einsatzgebieten. Nach Einschätzung des BVL wurden in Deutschland in Jahr 2018 jährlich etwa 3450 t Glyphosat ausgebracht. Als Hauptexpositionspfad wird für Kinder die orale Aufnahme über Lebensmittel angesehen. Glyphosat wird nach Aufnahme im menschlichen Körper nahezu unverändert mit dem Urin ausgeschieden und kann daher direkt als Expositionsmarker verwendet werden.

Glyphosat wurde im Querschnitt 2017/18 in 56 % der untersuchten Proben gemessen mit einer medianen Belastung von 0,12 µg/l. Nach jetzigem Wissensstand gibt es bisher nur einige wenige wissenschaftliche Publikationen zur Glyphosat-Belastung von Kindern [Krüger et al., 2015]. Darüber hinaus gibt es einige Veröffentlichungen zur Glyphosat-Belastung von Erwachsenen oder von Familien in landwirtschaftlichem Umfeld. Eine Übersicht zu diesen Studien ist in Tabelle 12 angeführt. Allerdings ist anzumerken, dass die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse mit unterschiedlichen Analyseverfahren erhoben wurden, mit zum Teil deutlich höheren Nachweis- bzw. Bestimmungsgrenzen als die in dieser Studie verwendete Methode. Ein direkter Vergleich der Ergebnisse ist daher nur sehr eingeschränkt möglich. Neben den eigenen Untersuchungen gibt es für Deutschland noch zwei weitere veröffentlichte Studien mit einer vergleichbaren Messmethode, die allerdings die Glyphosat-Belastung an Erwachsenen gemessen haben. In den Studien von Conrad et al., 2017 und Hoppe et al., 2013 liegt der Median der Belastung bei <0,10 µg/l bzw. 0,22 µg/l und das Maximum bei 0,49 µg/l bzw. 2,80 µg/l. Somit passen die im Querschnitt 2017/18 erhobenen Daten relativ gut zu den von Conrad et al., 2017 und Hoppe et al., 2013 veröffentlichten Daten aus Deutschland. Die Studie von Krüger et al. 2015 hat mit einer anderen Analyseverfahren eine mittlere Belastung von 1,58 µg/l für Kinder bestimmt. Dieser Wert liegt um Faktor 10 höher im Vergleich zur mittleren Belastung der Kinder im Querschnitt 2017/18. In zwei Studien aus Dänemark [Knudsen et al., 2017] und Frankreich [Mesange et al., 2012] wurden maximale Glyphosat-Belastungen von Kindern zwischen 2,0 µg/l und 3,3 µg/l gemessen. Im Gegensatz dazu scheint die Belastung von Kindern in den USA zum Teil deutlich höher zu sein. So wurden Maximalwerte von bis zu 29 µg/l publiziert [Aquavella et al., 2004]. In Summe sind die veröffentlichten Studien aufgrund der oben beschriebenen Einschränkungen nur bedingt für einen Vergleich mit den vorliegenden Studienergebnissen geeignet. Am ehesten können die Studien aus Deutschland von Conrad et al., 2017 und Hoppe et al., 2013 für einen Vergleich herangezogen werden und zeigen eine Belastung mit Glyphosat in einer vergleichbaren Größenordnung zu den Daten der aktuellen Untersuchung.

Zur gesundheitlichen Einordnung werden Ergebnisse aus HBM-Studien mit statistisch abgeleiteten Referenzwerten oder mit wirkungsbezogenen Human-Biomonitoring-Werten verglichen. Für Glyphosat liegen solche Referenz- bzw. HBM-Werte jedoch nicht vor. Grundlage für solche statistisch abgeleiteten Referenzwerte, um die Exposition beziehungsweise die Belastung mit Schadstoffen einzuordnen, sind vergleichbare vorangegangene Human-Biomonitoring-Untersuchungen. Bis dato sind die eigenen

Untersuchungen die einzigen Studien, die die innere Glyphosat-Belastung von 2- bis 6-jährigen Kindern in Deutschland erfasst haben.

Die gemessene Glyphosat-Konzentration im Urin der Kinder wird zur gesundheitlichen Einordnung in eine geschätzte tägliche Aufnahme umgerechnet und mit dem aktuellen ADI in Höhe von 500 µg/kg KG pro Tag verglichen. Für das 95. Perzentil der Belastung ergibt sich eine Ausschöpfung des ADI von 0,01 % und für das am höchsten belastete Kind eine Ausschöpfung von 0,07 %. Somit sind für die gemessenen Glyphosat-Gehalte im Urin der Kinder auf Grundlage des aktuellen Bewertungskriteriums keine gesundheitlichen Auswirkungen als wahrscheinlich anzunehmen. Diese Ergebnisse passen zu den Berechnungen der EFSA, bei denen aus Rückstandsgehalten eine Ausschöpfung des ADI von maximal 1,5 % für die deutsche Bevölkerung abgeschätzt wurde (EFSA 2015a).

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass Glyphosat im Urin der untersuchten Kinder gemessen werden konnte. Im Querschnitt 2017/18 lagen bei etwa 50 % der untersuchten Urinproben die Messwerte oberhalb der Bestimmungsgrenze. Die geschätzte maximale Belastung der Kinder ist niedrig und liegt mit 0,36 µg/kg KG um den Faktor ~1400 unter dem gesundheitlichen Bewertungsmaßstab von 500 µg/kg KG. Im zeitlichen Verlauf (2011 bis 2018) bleibt die Belastung der Kinder unverändert auf niedrigem Niveau. Zur Erweiterung der zurzeit sehr eingeschränkten Datenbasis und aufgrund des anhaltend hohen Interesses der Öffentlichkeit an Glyphosat sollte die Belastung der Kinder in NRW auch zukünftig erfasst werden.

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

Studie	Jahr/Methode	Analyt	n ≥ LoQ [%]	MW [µg/l]	P50 [µg/l]	P95 [µg/l]	Max [µg/l]
<b>Querschnitt 2017/18 NRW</b> (n=251, 2-6 Jahre)	2017/18	Glyphosat	56	0,15	0,12	0,42	2,38
	GC-MS/MS LoQ=0,1 µg/l	AMPA	57	0,16	0,12	0,42	1,71
<b>Krüger et al. 2015</b> Deutschland (n=24, 0-9 Jahre)	2015	Glyphosat		1,58			
	ELISA LoQ=k.A.						
<b>Conrad et al. 2017</b> Greifswald, Deutschland (n=39-40, 20-29 Jahre)	2015	Glyphosat	40		< 0,1	1,25	0,57
		AMPA	42,5		< 0,1	1,54	0,41
	2014	Glyphosat	32,5		< 0,1	0,80	1,78
		AMPA	42,5		< 0,1	0,25	0,97
	2013	Glyphosat	56,4		0,11	0,45	2,80
		GC-MS/MS LoQ=0,1 µg/l	AMPA	48,7		< 0,1	0,38
<b>Hoppe 2013</b> Deutschland (n=10, Freiwillige ohne Altersangabe)	2013	Glyphosat	70	0,25	0,22		0,49
	GC-MS/MS LoQ=0,15 µg/l	AMPA	60	0,23	0,20		0,70
<b>Knudsen et al. 2017</b> Dänemark (n=14, 6-11 Jahre)	2011	Glyphosat		1,96			3,31
	ELISA LoQ=k.A.						
<b>Mesnager et al. 2012</b> Frankreich (n=3, <18 Jahre)	k.A.	Glyphosat					2
	HPLC-MS LoQ=2 µg/l						

Tabelle 12: Vergleich der Glyphosat-Belastung aus dem Querschnitt 2017/18 mit ausgewählten nationalen und internationalen Studien (Fortsetzung von Seite 22)

Studie	Jahr/Methode	Analyt	n ≥ LoQ [%]	MW [µg/l]	P50 [µg/l]	P95 [µg/l]	Max [µg/l]
<b>Sierra Diaz et al. 2019</b>							
Agua Caliente, Mexiko (n=192, 5-15 Jahre)	2016 HPLC-MS	Glyphosat	73	0,36			k.A.
Ahuacapán, Mexiko (n=89, 5-15 Jahre)	LoQ=	Glyphosat	100	0,61			0,26
<b>Honeycutt und Rowlands 2014</b>	k.A. ELISA	Glyphosat	39	< 7,5	< 7,5		14,6
USA (n=13; 4-13 Jahre)	LoQ=7,5 µg/l						
<b>Curwin et al. 2007</b>		Glyphosat	81%	1,9*			18
„Farm-Household“ (n=66, Kinder ohne Altersangabe)	2001 FCMIA						
„Non-Farm Household“ (n=51, Kinder ohne Altersangabe)	LoD=0,9 µg/l		88%	2,5*			9,4
<b>Aquavella et al. 2004 und Mandel et al. 2005</b>	k.A. HPLC	Glyphosat	7,8		<LOD		29
Minnesota und South Carolina, USA (n=79; 4-18 Jahre)	LoD= 1 µg/l						

\*GM (Geometrischer Mittelwert) mit „mixed effect models“ berechnet

## 4.2 Neonicotinoide

Neonicotinoide sind synthetisch hergestellte Insektizide mit einem breiten Wirkungsspektrum. Sie haben eine hohe insektizide Wirksamkeit sind aber im Vergleich zu anderen Insektizidgruppen wenig toxisch für den Menschen. Insgesamt wurden in dieser Studie zwei gruppenspezifische Metaboliten (2-CITCA und 6-CINA) für die Erfassung der Belastung mit Neonicotinoiden gemessen. Darüber hinaus wurde die Belastung mit den strukturverwandten Wirkstoffen Boscalid und Flonicamid über die substanzspezifischen Metaboliten 2-CINA und 4-TFMNA erfasst.

Der unspezifische Neonicotinoid-Metabolit 2-CITCA wurde in keiner Probe oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen während 6-CINA in 53 % gemessen werden konnte. Die mediane Belastung mit 6-CINA liegt bei 0,31 µg/l. Zur Belastung von Kindern mit Neonicotinoiden gibt es nur wenige Studien. Eine Auswahl relevanter Studien ist in der Tabelle 13 zusammengefasst. Allerdings können die Studien nur sehr eingeschränkt zum Vergleich herangezogen werden. Das liegt zum einen an der unterschiedlichen Sensitivität der verwendeten Methode, dem Alter des Studienkollektivs, aber auch an der konsolidierten Form der publizierten Daten. Mit der gleichen Methode, die zur Analyse im Querschnitt 2017/18 verwendet wurde, haben Göen et al., 2017 an zwei Erwachsenen die Belastung mit 6-CINA gemessen, und eine Belastung von jeweils 0,43 µg/l und 0,58 µg/l gefunden. Diese Werte liegen etwas höher als die mediane Belastung im Querschnitt 2017/18. Charisiadis et al. 2019 haben 6-CINA bei einem von 30 (3 %) der untersuchten Grundschüler messen können. Das Maximum der Belastung wird mit 0,95 µg/l angegeben und liegt somit deutlich niedriger als das 95. Perzentil und auch das Maximum im Querschnitt 2017/18. Die einzige Studie mit einem

vergleichbaren Studienkollektiv wie im Querschnitt 2017/18 wurde von Tao et al., 2019 aus China publiziert. Sie ist jedoch nur sehr eingeschränkt für einen Vergleich heranzuziehen, da in China bislang keine Anwendungsbeschränkungen für Neonicotinoide existieren. In der Studie von Tao et al., 2019 wurde in 100 % der untersuchten Kindergartenkinder 6-CINA nachgewiesen. Die mediane Belastung lag bei 0,92 µg/l und das 95. Perzentil bei 3,02 µg/l und somit in vergleichbarer Höhe wie die Werte im Querschnitt 2017/18.

Es wurden nur zwei Studien gefunden, in der 2-CITCA gemessen wurde. In beiden Studien wurde 2-CITCA in 10 % der untersuchten Erwachsenen nachgewiesen. Die mittlere Belastung wird von Toumi et al., 2019 mit 0,55 µg/l und von Nomura et al., 2013 mit 1,8 µg/l angegeben. Das Studienkollektiv war in beiden Untersuchungen mit 14 bzw. 10 Probanden sehr klein, so dass die Studien nur sehr eingeschränkt als Vergleich herangezogen werden können.

Zusammen mit den Neonicotinoid-Metaboliten 6-CINA und 2-CITCA wurden auch die Metaboliten 2-CINA und 4-TFMNA analytisch miterfasst. Als Belastungsmarker für Boscalid, einem Fungizid mit strukturellen Ähnlichkeiten zu den Neonicotinoiden, wurde 2-CINA gemessen. Obwohl Boscalid ein breites Einsatzspektrum u.a. im Ackerbau, Gemüsebau, Obst- und Weinbau aufweist wurde der spezifische Metabolit 2-CINA in lediglich 2 % der im Querschnitt 2017/18 untersuchten Proben bestimmt. Im Gegensatz dazu wurde der Metabolit für das ebenfalls strukturverwandte Insektizid Flonicamid in 67 % der Proben gemessen. Die mediane Belastung mit dem spezifischen Flonicamid-Metaboliten 4-TFMNA lag im Querschnitt 2017/18 bei 0,54 µg/l. Vergleichsstudien zur Belastung mit 2-CINA bzw. 4-TFMNA wurden zum jetzigen Zeitpunkt nicht publiziert, so dass die erhobenen Daten nicht mit Literaturdaten verglichen werden können. Eine weitere Einordnung der Ergebnisse zu den untersuchten Neonicotinoiden ist auf Grundlage von Human-Biomonitoring-Werten oder statisch abgeleiteten Referenzwerten zurzeit nicht möglich. Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass keine nennenswerte Belastung mit Neonicotinoiden mit einem 2-Chlorthiazol-Baustein (z.B. Clothianidin, Thiamethoxam) und dem Herbizid Boscalid bei den untersuchten Kindern vorliegt. Im Gegensatz dazu wurden Neonicotinoide mit einem 6-Chloropyridin-Baustein (z.B. Acetamiprid, Imidacloprid, Thiachloprid) und das strukturverwandte Insektizid Flonicamid bei über 50 % der untersuchten Kinder gemessen.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass Neonicotinoide im Urin der untersuchten Kinder gemessen werden konnten. Obwohl in der EU seit 2013 weitreichende Verwendungsbeschränkungen oder Verbote für Neonicotinoide gelten konnten im Querschnitt 2017/18 in über 50 % der untersuchten Urinproben der gruppenspezifische Neonicotinoid-Metabolit 6-CINA bestimmt werden. Die mediane Belastung der Kinder ist niedrig und liegt mit 0,31 µg/l im Bereich der Bestimmungsgrenze von 0,30 µg/l. Im zeitlichen Verlauf (2014 bis 2018) bleibt die mediane Belastung der Kinder unverändert auf niedrigem Niveau. Zusammen mit den Neonicotinoiden wurden die strukturverwandten Metaboliten von Boscalid und Flonicamid analytisch erfasst. Der Boscalid-Metabolit 2-CINA konnte in lediglich 2 % der Proben bestimmt werden. Das Insektizid Flonicamid hat ein breites Einsatzspektrum und konnte in 67 % der untersuchten Urinproben bestimmt werden. Die mediane Belastung ist mit 0,52 µg/l als niedrig anzusehen. Im zeitlichen Verlauf (2014 bis 2018) bleibt die mediane Belastung der Kinder unverändert auf niedrigem Niveau. Studien zur Belastung von Kindern mit Neonicotinoiden gibt es nur sehr wenige und zur Belastung mit Boscalid und Flonicamid

außer der vorliegenden Untersuchung keine. Zur Erweiterung der zurzeit sehr eingeschränkten Datenbasis und um den Erfolg der regulatorischen Maßnahmen in Bezug auf die Belastungssituation der Kinder in NRW zu beobachten sollten Neonicotinoide auch in den nächsten Querschnitten gemessen werden.

Tabelle 13: Vergleich der Neonicotinoid-Belastung aus dem Querschnitt 2017/18 mit ausgewählten nationalen und internationalen Studien

Studie	Jahr	Analyt	LoQ/LoD µg/l	n≥ LoQ/LoD [%]	MW [µg/l]	P50 [µg/l]	P95 [µg/l]	Max [µg/l]
Querschnitt 2017/18 NRW (n=248; 2-6 Jahre)	2017-18	2-CITCA	0,3	0	-	-	-	-
		6-CINA	0,3	53	0,72	0,31	2,09	16,79
		2-CINA	0,3	2	<0,30	<0,30	<0,30	0,47
		4-TFMNA	0,3	67	1,12	0,54	3,21	34,40
Göen et al. 2017 Schweiz (n=2, 46 und 49 Jahre)	2015	2-CITCA						
		6-CINA	0,3	100	0,43/0,58			
		2-CINA						
		4-TFMNA						
Kasiotis & Machera 2015 Griechenland (n=27 Farmer)	k.A.	2-CITCA						
		6-CINA	0,3					9,4
		2-CINA						
		4-TFMNA						
López-García et al. 2017 Spanien (n=36, Schwangere)	k.A.	2-CITCA						
		6-CINA		0				
		2-CINA						
		4-TFMNA						
Charisiadis et al. 2019 Zypern (n=30, Grundschüler)	k.A.	2-CITCA						
		6-CINA	0,2	3				0,95
		2-CINA						
		4-TFMNA						
Toumi et al. 2019 Belgien (n=14, Floristen)	2009	2-CITCA	0,01	10	0,55			1,12
		6-CINA						
		2-CINA						
		4-TFMNA						
Honda et al. 2019 USA (n=20, 25-59 Jahre)	k.A.	2-CITCA						
		6-CINA	0,06	90	0,55	0,43		1,46
		2-CINA						
		4-TFMNA						
Jing Li et al. 2020 USA (n=19, 25-59 Jahre)	2018	2-CITCA						
		6-CINA		99		0,45	1,58	5,13
		2-CINA						
		4-TFMNA						
Tao et al. 2019a China (n=53, <6 Jahre)	2018	2-CITCA						
		6-CINA	0,03	100		0,92	3,02	5,33
		2-CINA						
		4-TFMNA						
Nomura et al. 2013 China (n=10, Farmer)	2009	2-CITCA	0,3	10				1,00
		6-CINA	0,3	100	1,80			7,20
		2-CINA						
		4-TFMNA						

### 4.3 Pyrethroide

Pyrethroide sind synthetisch hergestellte Insektizide, mit einer vergleichsweise geringen akuten Toxizität für den Menschen. Sie finden besonders häufig Verwendung in Produkten, die im privaten Bereich eingesetzt werden. Im häuslichen Bereich finden Pyrethroide Anwendung u.a. in textilen Bodenbelägen, in Insektenspray- strips oder Verdampfern sowie

als Human- und Tierarzneimittel. Nach Resorption werden Pyrethroide in der Leber mittels Esterasen in verschiedene Metaboliten gespalten und über den Urin in freier oder konjugierter Form ausgeschieden.

Um die Belastung der Kinder in Nordrhein-Westfalen mit Pyrethroiden zu erfassen wurden 8 verschiedene Pyrethroid Metaboliten im Urin gemessen. Insgesamt zeigen die Ergebnisse aus dem Querschnitt 2017/18, dass eine Belastung der Kinder mit Pyrethroiden vorliegt. So konnte der unspezifische Expositionsmarker 3-PBA in allen untersuchten Proben gemessen werden. In Vordergrund der Belastung stehen die Pyrethroide Permethrin/Cypermethrin, Deltamethrin sowie Cyhalothrin/Bifenthrin, die in fast allen Proben gemessen wurden. Die spezifischen Metaboliten der Pyrethroide Esfenvalerat (CBPA) und Cyfluthrin (F-PBA) wurden nur in etwa 25 % der Proben gemessen. Dies lässt sich z.B. mit der Tatsache erklären, dass in Deutschland nur wenige Pflanzenschutzmittel mit diesen Wirkstoffen zugelassen sind. In Tabelle 14 sind ausgewählte Studien zur Belastung von Kindern mit Pyrethroiden zusammengefasst. Nach derzeitigem Wissensstand wurden in den letzten 10 Jahren nur zwei Untersuchungen zur Belastung mit Pyrethroiden in Deutschland veröffentlicht. Becker et al., 2007 konnten mit einer um Faktor 10 weniger sensitiven Methode ebenfalls 3-PBA in nahezu allen Urinproben von 3-5-jährigen Kindern messen. Die mediane Belastung ist mit 0,50 µg/l etwas niedriger als die mediane Belastung im Querschnitt 2017/18 in Höhe von 0,79 µg/l. Ebenfalls häufig und in vergleichbarer Höhe zum Querschnitt 2017/18 wurden die Permethrin/Cypermethrin Metaboliten cis- und trans-DCCA in der Studie von Becker et al., 2007 gemessen. Die zweite publizierte Studie aus Deutschland von Schettgen et al., 2002 kann nur sehr eingeschränkt zum Vergleich mit den Ergebnissen aus dem Querschnitt 2017/18 herangezogen werden. Das Durchschnittsalter der Studienpopulation liegt mit 13 Jahren (Spannweite von 0,5 bis 65 Jahren) deutlich höher als im Querschnitt 2017/18 und die verwendete Analytik ist um Faktor 10 bis 20 weniger sensitiv. Auch in der Untersuchung von Schettgen et al., 2002 findet sich in einem großen Anteil der Studienpopulation der Permethrin/Cypermethrin Metabolit cis-DCCA. In der PELAGIE Studie aus Frankreich wurden Urinproben von 6-jährigen Kindern aus dem Zeitraum 2008-2012 ausgewertet. Im Vordergrund steht auch hier die Belastung mit dem Permethrin/Cypermethrin-Metaboliten (trans-DCCA) sowie Deltamethrin (DBCA) mit einer medianen Belastung in vergleichbarer Größenordnung zum Querschnitt 2017/18. Weiterhin sind in der Tabelle 14 einige internationale Studien aus Australien, den USA und China aufgeführt. Auch in diesen Studien konnten Pyrethroid-Metaboliten im Urin von Kindern gemessen werden mit einer zum Teil deutlich höheren Belastung als im Querschnitt 2017/18.

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

Studie	Jahr	Analyt	LoQ/LoD µg/l	n ≥ LoQ [%]	MW [µg/l]	P50 [µg/l]	P95 [µg/l]	Max [µg/l]
Querschnitt 2017/18 NRW (n=247; 2-6 Jahre)	2017-18	CIF3CA	0,01	94	0,11	0,06	0,29	2,89
		cis-DCCA	0,01	99	0,50	0,18	1,06	20,70
		trans-DCCA	0,01	100	1,57	0,38	3,15	113,45
		3-PBA	0,01	100	1,81	0,79	3,93	63,08
		DBCA	0,01	98	0,57	0,22	1,70	31,73
		CPBA	0,01	25	<0,01	<0,01	0,02	0,09
		F-PBA	0,01	26	0,02	<0,01	0,05	0,51
		2-MPA	0,01	23	<0,01	<0,01	0,02	0,04

Tabelle 14: Vergleich der Pyrethroid-Belastung aus dem Querschnitt 2017/18 mit ausgewählten nationalen und internationalen Studien (Fortsetzung von Seite 26)

Studie	Jahr	Analyt	LoQ/LoD µg/l	n≥ LoQ [%]	MW [µg/l]	P50 [µg/l]	P95 [µg/l]	Max [µg/l]
<b>Becker et al. 2007 (KUS-Studie)</b> Deutschland (n=138, 3-5 Jahre)	2003-06	CIF3CA						
		cis-DCCA	0,1	58	0,41	0,12	2,25	7,78
		trans-DCCA	0,1	89	0,95	0,26	3,93	22,10
		3-PBA	0,1	98	1,22	0,50	5,31	15,70
		DBCA	0,1	36	0,41	<0,1	1,36	21,90
		CPBA F-PBA 2-MPA	0,1	18	0,11	<0,1	0,48	1,54
<b>Schettgen et al. 2002</b> Deutschland (n=1177, 0,5-65 Jahre; Ø-Alter 13 Jahre)	k.A.	CIF3CA	0,2	29		<0,2	0,50	9,80
		cis-DCCA	0,2	65		0,40	1,40	17,80
		trans-DCCA						
		3-PBA	0,1	19		<0,10	0,30	9,20
		DBCA						
		CPBA F-PBA 2-MPA	0,2	16		<0,20	0,27	5,10
<b>PELAGIE cohort France, Glorennec et al. 2017</b> Frankreich (n=245, 6 Jahre)	2008-12	CIF3CA						
		cis-DCCA	0,067	64		0,09	0,49	
		trans-DCCA	0,01	95		0,22	1,75	
		3-PBA	0,008	63		0,02	0,20	
		DBCA	0,067	84		0,20	1,12	
		CPBA F-PBA 2-MPA	0,003	16				
<b>English et al., 2019</b> Australien (n=61, <2 Jahre)	2015-16	CIF3CA						
		cis-DCCA						
		trans-DCCA		77	1,50	0,35	10,01	17,85
		3-PBA		77	1,30	0,46	6,27	15,20
		DBCA		7	0,70	0,65	1,30	1,30
		CPBA F-PBA 2-MPA		7				
<b>Wang et al., 2016</b> China (n=406, 3-6 Jahre)	2016	CIF3CA						
		cis-DCCA						
		trans-DCCA						
		3-PBA	0,008	36		0,02	3,10	48,98
		DBCA	0,83	1		1,27	5,50	23,60
		CPBA F-PBA 2-MPA	0,017	18		0,03	0,38	1,65
<b>NHANES 2015</b> USA (n=386, 6-11 Jahre)	2009-10	CIF3CA						
		cis-DCCA						
		trans-DCCA	0,6				8,64	
		3-PBA	0,1			0,48	8,51	
		DBCA	0,5					
		CPBA F-PBA 2-MPA	0,1					
<b>Health Canada 2013</b> Canada (n=522, 3-5 Jahre)	2009-11	CIF3CA						
		cis-DCCA	0,007	99		0,06		
		trans-DCCA	0,01	100		0,19		
		3-PBA	0,01	100		0,27		
		DBCA	0,006	65				
		CPBA F-PBA 2-MPA	0,008	50			0,05	

Tabelle 14: Vergleich der Pyrethroid-Belastung aus dem Querschnitt 2017/18 mit ausgewählten nationalen und internationalen Studien (Fortsetzung von Seite 27)

Studie	Jahr	Analyt	LoQ/LoD µg/l	n ≥ LoQ [%]	MW [µg/l]	P50 [µg/l]	P95 [µg/l]	Max [µg/l]	
Fortin et al., 2008 Canada (n=120, 6-12 Jahre)	2005	CIF3CA							
		cis-DCCA	0,02	97		0,1	0,76	19,0	
		trans-DCCA	0,03	98		0,24	4,1	180,0	
		3-PBA	0,04	94		0,2	1,54	53,0	
		DBCA	0,02	12			0,03	0,65	
		CPBA							
		F-PBA	0,02	16			0,14	0,23	
2-MPA									

Eine gesundheitliche Einordnung aller Ergebnisse ist auf Grundlage von HBM-Werten zurzeit nicht möglich. Es stehen allerdings ausreichend gesicherte Daten zur Bewertung des Pyrethroids Deltamethrin zur Verfügung. Dazu wurde die im Urin gemessene Konzentration des spezifischen Deltamethrin-Metaboliten DBCA in eine geschätzte tägliche Aufnahme umgerechnet (siehe Anlage A) und mit dem aktuellen ADI in Höhe von 10 µg/kg KG pro Tag verglichen. Für das 95. Perzentil der Belastung ergibt sich eine Ausschöpfung des ADI von 3,5 % und für das am höchsten belastete Kind eine Ausschöpfung von 65 %. Neben der gesundheitlichen Einordnung können Ergebnisse aus HBM-Studien mit statistisch abgeleiteten Referenzwerten verglichen werden. Die HBM-Kommission hat für drei Pyrethroid-Metaboliten Referenzwerte festgelegt. Sie sind in Tabelle 15 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 15: Pyrethroide - Referenzwerte im Urin für Kinder im Alter zwischen 3 bis 14 Jahren [Schulz et al., 2011]

Metabolit	Referenzwert [µg/l]*
cis-DCCA	1
trans-DCCA	2
3-PBA	2

\*Bezugsjahr 2003/2006

Es ergeben sich für cis-DCCA 14 (5,7 %), für trans-DCCA 17 (6,9 %) und für 3-PBA 35 (14,2 %) Überschreitungen der jeweiligen Referenzwerte. Für alle drei Pyrethroid-Metaboliten, insbesondere aber für 3-PBA, wird der statistisch erwartete Bereich bei einer Stichprobengröße von n=247 überschritten. Außergewöhnlich hohe Expositionen der Kinder durch die Nutzung Pyrethroid-haltiger Präparate (z.B. Mittel zur Bekämpfung von Kopfläusen, Halsbänder für Tiere) könnten eine Erklärung für die teilweise hohe Belastung mit Pyrethroiden sein. Insgesamt zeigen die Ergebnisse eine Belastung der untersuchten Kinder mit Pyrethroiden. Von den 8 untersuchten Pyrethroid-Metaboliten konnten 5 in nahezu jeder Probe gemessen werden. Eine Ausnahme bilden die spezifischen Metaboliten der Pyrethroide Esfenvalerat (CPBA), Cyfluthrin (F-PBA) und Bifenthrin (2-MPA), die in nur einem geringen Teil der untersuchten Proben gemessen wurden. Da Pyrethroide, aufgrund ihres breiten Anwendungsspektrums insbesondere im häuslichen Umfeld, in einem überwiegenden Teil der Proben gemessen werden konnten sollte aus umweltmedizinischer Sicht die Belastung der Kinder in NRW mit Pyrethroiden auch in weiteren Querschnitten untersucht werden.

## 4.4 Organophosphat-Insektizide

Organophosphat-Insektizide sind eine umfangreiche Wirkstoffgruppe, die als Kontakt- und Systeminsektizide breiten Einsatz in der Landwirtschaft finden. Wie unterschiedlich der Einsatz in den verschiedenen EU-Staaten ist verdeutlichen folgende Zahlen. In Deutschland lag der Inlandsabsatz für Organophosphat-Insektizide im Jahr 2016 nach Angaben des BVL bei 11 t. Im gleichen Jahr wurden nach Angaben des Statistischen Amt der Europäischen Union (Eurostat) in Italien etwa 1270 t, in Griechenland 345 t und in den Niederlanden 38 t Organophosphat-Insektizide verkauft. Diese Unterschiede sind darauf zurückzuführen, dass die Zulassung der Produkte auf nationaler Ebene unter Mitberücksichtigung landwirtschaftlicher und ökologischer Besonderheiten erfolgt. Organophosphat-Insektizide hemmen die Acetylcholinesterase und besitzen daher eine hohe Systemtoxizität für den Menschen. Um die Belastung der Kinder in Nordrhein-Westfalen mit Organophosphat-Insektiziden zu erfassen wurden insgesamt 8 verschiedene Metaboliten im Urin gemessen. Insgesamt zeigen die Ergebnisse aus dem Querschnitt 2017/18, dass eine Belastung der Kinder mit Organophosphat-Insektiziden vorliegt. Die gruppenspezifischen Metaboliten DMP, DMTP und DEP sowie der spezifische Chlorpyrifos-Metabolit TCPYR konnten in nahezu allen untersuchten Proben gemessen werden. Insgesamt sind drei Studien aus Deutschland publiziert, die die Organophosphat-Belastung von Kindern untersucht haben in Tabelle 16 aufgeführt. In allen drei Studien zeigt sich, dass in einem Großteil der Proben DMP, DMTP und DEP gemessen werden konnten. Auffällig ist jedoch, dass die Werte aus den Studien aus Schleswig-Holstein und dem Querschnitt 2017/18 um Faktor 3-4 niedriger liegen als die von Becker et al., 2007 und Heudorf et al., 2004. Auch in internationalen Studien werden die Metaboliten DMP, DMTP und DEP in nahezu allen untersuchten Proben nachgewiesen. Für DMP liegt das 95. Perzentil der Belastung in internationalen Vergleichsstudien bei 16,2 – 59,4 µg/l im Vergleich zu 24,5 µg/l im Querschnitt 2017/18. Die Belastung mit DMTP liegt in internationalen Studien bei 23,2 – 65,5 µg/l und im Querschnitt 2017/18 bei 39,0 µg/l. Für die Belastung mit DEP werden in der internationalen Literatur Werte zwischen 16,1 µg/l und 25,2 µg/l angegeben im Vergleich zu 11,3 µg/l im Querschnitt 2017/18. Insgesamt passen die Ergebnisse gut zu den publizierten Daten aus anderen Studien wobei sich Belastung der Kinder in Nordrhein-Westfalen tendenziell im mittleren Bereich der jeweiligen Spannweite bewegen. Eine Ausnahme bilden die etwas älteren Studien aus Deutschland von Becker et al., 2007 und Heudorf et al., 2004, die für alle Metaboliten deutlich höhere Belastungen gemessen haben. Ein Grund für die deutlich höheren Messwerte in der Studie von Heudorf et al., 2004 könnte darin liegen, dass es sich um anlassbezogene Untersuchungen handelt. Durch die Messung der Dialkylphosphat-Metaboliten wird die Gesamtbelastung mit Organophosphaten erfasst. Dazu gehören auch Verbindungen, die zu den Organophosphatflammschutzmittel gezählt werden wie z.B. Trimethylphosphat (TMP) und Triethylphosphat (TEP). Die Metabolisierung von TMP und TEP durch Dealkylierung und Oxydation führt zur Bildung der Hauptmetaboliten DMP und DEP [Wang et al., 2019] und kann eine Erklärung dafür sein, dass beide Metaboliten in nahezu allen Proben gemessen wurden. Für die Ermittlung der Belastung mit Chlorpyrifos wurde der als spezifisch geltende Metabolit TCPYR im Urin der Kinder gemessen. In 81 % der untersuchten Proben konnte der Chlorpyrifos-Metabolit gemessen werden. Auch in internationalen Vergleichsstudien wird

TCPYR in etwa 80-100 % der untersuchten Proben nachgewiesen. Die mediane Belastung lag im Querschnitt 2017/18 bei 2,5 µg/l und in Vergleichsstudien zwischen 1,1 µg/l bis 6,0 µg/l. Bei der Betrachtung der erhobenen Daten zur Belastung der Kinder mit dem Chlorpyrifos-Metaboliten TCPYR sind folgende Punkte zu beachten. Obwohl TCPYR als spezifischer Hauptmetabolit zur Erfassung der inneren Belastung mit Chlorpyrifos und Chlorpyrifos-methyl angesehen wird merkt die ESFA in ihrer Risikobewertung zu Chlorpyrifos einschränkend ein, dass ein nennenswerter Anteil des TCPYR im Urin eine direkte Aufnahme dieses Abbauproduktes aus der Umwelt widerspiegeln könnte und nicht das Resultat einer Belastung durch Aufnahme von Chlorpyrifos oder Chlorpyrifos-methyl [EFSA, 2019]. Eaton et al. 2008 weisen in ihrem Review zu Chlorpyrifos darauf hin, dass TCPYR auch als Metabolit des in Deutschland zugelassenen Herbizids Triclopyr entstehen kann. Zudem konnte TCPYR selbst in verschiedenen Umweltmedien und in Lebensmitteln gemessen werden. In Lebensmitteln waren die TCPYR Konzentrationen 11 bis 28-fach höher als die Chlorpyrifos Konzentration [Wilson et al., 2003; Morgan et al., 2005]. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass TCPYR weiterhin in der Mehrzahl der untersuchten gemessen wird obwohl die Nutzung Chlorpyrifos-haltiger Insektizide in Deutschland seit 2009 verboten ist. Auch die Daten der Lebensmittelüberwachung deuten darauf hin, dass Chlorpyrifos in Lebensmitteln nicht Haupteintragsquelle sein kann. So berichtet das BVL in seinem Bericht zur Lebensmittelsicherheit, dass von den 16212 vorgenommenen Untersuchungen auf Chlorpyrifos nur in 3,6 % der Proben Rückstände von Chlorpyrifos gefunden wurden. Davon lagen nur 28 Proben über dem jeweiligen Rückstandshöchstgehalt [BVL, 2016]. Im Lebensmittelmonitoring des Landes NRW wurden im Zeitraum zwischen 2016-2020 insgesamt 45908 Proben auf Chlorpyrifos untersucht. Lediglich in 0,7 % der Proben konnten Chlorpyrifos Rückstände gefunden werden und in 27 Proben lagen die Messwerte oberhalb des jeweiligen Rückstandshöchstgehalts.

Der Parathion-Metabolit 4-NP konnte nur in 14 % der im Querschnitt 2017/18 untersuchten Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen werden. Die mediane Belastung lag unterhalb der Bestimmungsgrenze von 1 µg/l und das 95. Perzentil bei 1,9 µg/l. In der einzigen neueren Vergleichsstudie aus Taiwan von Yu et al., 2016 die herangezogen werden kann lag sowohl der Median als auch das 95. Perzentil der Belastung mit 3,5 µg/l bzw. 8,6 µg/l deutlich höher. Die Spezifität des Expositionsmarkers 4-NP wird von Göen et al., 2016 als mittel angegeben, da 4-NP auch aus bestimmten Thiophosphorestern und der Industriechemikalie Nitrobenzol entstehen kann. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass eine Belastung mit 4-NP in 14 % der Proben gefunden wurde obwohl Parathion-haltige Insektizide in Deutschland und der EU seit vielen Jahren verboten sind.

Tabelle 16: Vergleich der OP-Belastung aus dem Querschnitt 2017/18 mit ausgewählten nationalen und internationalen Studien (gruppenspezifische Metaboliten)

Studie	Jahr	Analyt	LoQ/LoD [µg/l]	n≥LoQ/LoD [%]	MW [µg/l]	P50 [µg/l]	P95 [µg/l]	Max [µg/l]
Querschnitt 2017/18 NRW (n=247; 2-6 Jahre)	2017-18	DMP	0,3	97	7,8	3,7	24,5	214,0
		DMTP	0,3	97	10,8	4,8	39,0	155,5
		DMDTP	0,15	29	0,5	<0,15	1,9	13,1
		DEP	0,3	97	3,3	1,9	11,3	32,5
		DETP	0,3	52	0,8	0,3	2,2	38,4
		DEDTP	0,03	15	<0,03	<0,03	0,08	0,3
Ministerium für Arbeit Soziales und Gesundheit Schleswig-Holstein 2010 Deutschland (n=67; 6-11 Jahre)	2007	DMP	0,1	82		5,4	37,0	223,0
		DMTP	0,1	88		6,9	37,0	258,0
		DMDTP	0,1	36		0,0	7,0	79,0
		DEP	0,1	67		1,7	23,0	26,0
		DETP	0,1	9		0,0	16,0	49,0
		DEDTP	0,1	9		0,0	1,7	2,4
Becker et al.2007 (KUS-Studie) Deutschland (n =138; 3-5 Jahre)	2003-06	DMP	0,1	100	33,5		110,0	908,0
		DMTP	0,1	100	49,0		181,0	1560,0
		DMDTP	0,1	91	3,4		13,1,0	253,0
		DEP	0,1	100	16,5		34,5	526,0
		DETP	0,1	100	3,4		16,7	83,2
		DEDTP	0,01	61	0,1		0,3	1,7
Heudorf et al. 2004 Deutschland (n=309; 0-6 Jahre)	2001	DMP	0,5		43,9	16,6		750,6
		DMTP	0,1		57,7	18,8		1668,5
		DMDTP	0,1		3,7	1,0		288,8
		DEP	0,1		5,8	2,9		98,0
		DETP	0,1		3,0	< 0,1		82,8
		DEDTP	0,1		<0,1	<0,1		0,5
Danish EPA 2016 Dänemark (n=144; 6-11 Jahre)	2011	DMP	1,5	69		4,0	25,2	53,5
		DMTP	0,3	76		3,2	23,2	57,5
		DMDTP	0,3	1		<0,3	<0,3	6,2
		DEP	0,3	96		4,8	19,7	33,6
		DETP	0,3	40		<0,3	5,2	57,9
		DEDTP	0,3	0		<0,3	<0,3	<0,3
CDC 2019 4 <sup>th</sup> National Report USA (n=379-385; 6-11 Jahre)	2007-08	DMP	0,5			<0,5	43,3	
		DMTP	0,6			3,5	52,5	
		DMDTP	0,5			<0,5	6,7	
		DEP	0,4			<0,5	20,2	
		DETP	0,6			<0,6	6,5	
		DEDTP	0,4			<0,4	<0,4	
Health Canada 2019 Canada (n = 539-547, 3-5 Jahre)	2016-17	DMP	0,6	84		3,0	22,0	
		DMTP	0,4	87		2,1	39,0	
		DMDTP	0,09	64		0,3		
		DEP	0,3	99		4,1	22,0	
		DETP	0,1	88		0,8	7,4	
		DEDTP	0,07			<0,07	0,07	
Osaka et al. 2016 Japan (n= 223; 3 Jahre)	2012-13	DMP	0,4	100		14,3	59,4	92,4
		DMTP	0,4	99		5,5	65,5	230,4
		DEP	0,2	99		0,6	25,0	67,6
		DETP	0,1	90		38,4	5,0	22,5
Ueyama et al. 2014 Japan (n = 225, 3 Jahre)	2012-13	DMP	0,4	100			59,0	
		DMTP	0,4	98			65,3	
		DEP	0,2	99			25,2	
		DETP	0,1	80			5,0	
Barr et al. 2011 NHANES USA (n=296-310; 6-11 Jahre)	2003-04	DMP	0,5			<0,5	16,2	
		DMTP	0,2			2,7	30,9	
		DMDTP	0,08			<0,08	5,5	
		DEP	0,2			<0,2	16,1	
		DETP	0,1			<0,1	2,2	
		DEDTP	0,1			<0,1	0,5	

Tabelle 16: Vergleich der OP-Belastung aus dem Querschnitt 2017/18 mit ausgewählten nationalen und internationalen Studien (substanzspezifische Metaboliten)

Studie	Jahr	Analyt	LoQ/LoD [µg/l]	n≥LoQ/LoD [%]	MW [µg/l]	P50 [µg/l]	P95 [µg/l]	Max [µg/l]
Querschnitt 2017/18 NRW (n=247; 2-6 Jahre)	2017-18	TCPYR	0,1	81	3,5	2,5	9,9	37,1
		4-NP	0,1	14	<1,0	<1,0	1,9	4,9
CDC 2019, 4 <sup>th</sup> National Report USA (n=386; 6–11 Jahre)	2009-10	TCPYR	0,1			1,5	5,8	
		4-NP	0,1			0,6	2,9	
Health Canada 2019 Canada (n=479; 3-5 Jahre)	2014-15	TCPYR	0,1	99		1,1	7,3	
Guo et al. 2019 China (n=377, 3 Jahre)	2012-13	TCPYR	0,01			5,3		207,0
Arcury et al. 2007 USA / Landwirte (n = 60; 1-6 Jahre)	2004	TCPYR	0,2	83		2,5		
Lu et al. 2005 USA (n=87-155, 3-11 Jahre)	2003	TCPYR	0,2	78	7,2	6,0		31,1
Yu et al. 2016 Taiwan (n=207; 4-15 Jahre)	k.A.	4-NP	1,6	98	4,1	3,5	8,6	18,4

Eine gesundheitliche Einordnung der aller Ergebnisse ist auf Grundlage von HBM-Werten zurzeit nicht möglich. Es stehen allerdings ausreichend gesicherte Daten zur Bewertung des Organophosphat-Insektizids Chlorpyrifos zur Verfügung. Dazu wurde die im Urin gemessene Konzentration des als spezifisch geltenden Chlorpyrifos-Metaboliten TCPYR in eine geschätzte tägliche Aufnahme umgerechnet (siehe Anlage A) und mit dem aktuellen ADI für Chlorpyrifos-ethyl in Höhe von 1 µg/kg KG pro Tag verglichen. Für das 95. Perzentil ergibt sich eine Ausschöpfung des ADI von ~80 % und für das am höchsten belastete Kind eine Überschreitung des ADI um das ~6-fache. Neben der gesundheitlichen Einordnung können Ergebnisse aus HBM-Studien mit statistisch abgeleiteten Referenzwerten verglichen werden. Die HBM-Kommission hat für fünf Dialkylphosphat-Metaboliten Referenzwerte festgelegt. Sie sind in Tabelle 17 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 17: Organophosphat-Insektizide - Referenzwerte im Urin für Kinder im Alter zwischen 3 bis 14 Jahren [Schulz et al. 2011]

Metabolit	Referenzwert [µg/l]*
DMP	75
DMTP	100
DMDTP	10
DEP	30
DETP	10

\*Bezugsjahr 2003/2006;

Aus dem Querschnitt 2017/2018 ergeben sich für DMP, DMTP und DETP je 2 (0,8 %) sowie für DMDTP und DEP je 1 (0,4 %) Überschreitung der jeweiligen Referenzwerte. Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass bei den untersuchten Kindern eine Belastung mit Organophosphaten vorliegt. Aufgrund der geringen Spezifität der Dialkylmetaboliten muss jedoch davon ausgegangen werden, dass eher die Gesamtbelastung mit Organophosphaten

erfasst wird. Dazu gehören neben den Organophosphat-Insektiziden wahrscheinlich auch einige Organophosphat-Flammschutzmittel. Ebenso gibt es Hinweise, dass die Belastung mit 4-NP im Urin der Kinder neben einer Parathion-Exposition auch die Belastung mit anderen Substanzen wie bestimmten Thiophosphorestern oder Nitrobenzol abbildet. Ebenfalls gibt es in der Literatur Hinweise, dass die gemessene TCPYR Belastung nicht nur auf eine direkte Exposition mit Chlorpyrifos und Chlorpyrifos-methyl zurückzuführen ist. Weitere Quellen können der in der Umwelt und in Lebensmitteln nachgewiesene Metabolit TCPYR sowie in Deutschland zugelassene Triclopyr-haltige Herbizide sein (Eaton et al., 2008). Aufgrund des hohen Gefährdungspotentials der Organophosphat-Insektizide und der zum Teil relativ hohen Belastung einzelner Kinder sollten Organophosphat-Insektizide aus umweltmedizinischer Sicht auch in weiteren Querschnitten untersucht werden.

## 5 Literatur

### GLYPHOSAT

- Acquavella JF, Alexander BH, Mandel JS, Gustin C, Baker B, Chapman P, Bleeke M. Glyphosate biomonitoring for farmers and their families: results from the Farm Family Exposure Study. *Environ Health Perspect* 112(3):321-6, 2004
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), Toxicological Profile for Glyphosate, No CS274127-A, 2019
- APVMA (Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority), Final regulatory position: Consideration of the evidence for a formal reconsideration of glyphosate. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority, 2017
- BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung): BfR hat die epidemiologischen Studien zu Glyphosat umfassend geprüft. Nr. 033/2015
- Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Internetauftritt: Fragen und Antworten zu Glyphosat.
- Connolly A, Jones K, Basinas I, Galea KS, Kenny L, McGowan P, Coggins MA. Exploring the half-life of glyphosate in human urine samples. *Int J Hyg Environ Health* 222(2):205-210, 2019
- Conrad A, Schröter-Kermani C, Hoppe H-W, Rüter M, Pieper S, Kolossa-Gehring M. Glyphosate in German adults – Time trend (2001 to 2015) of human exposure to a widely used herbicide. *Int J Hyg Environ Health* 220:8-16, 2017
- Curwin BD, Hein MJ, Sanderson WT, Striley S, Heederik D, Kromhout H, Reynolds SJ, Alavanja MC. Urinary pesticide concentrations among children, mothers and fathers living in farm and non-farm households in Iowa. *Ann Occup Hyg* 51(1):53–65, 2007
- ECHA (European Chemical Agency), CLH report. Proposal for harmonised classification and labelling. Based on Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, Part 2. Substance name: N-(phosphonomethyl) glycine; glyphosate (ISO), 2017
- EFSA (European Food Safety Authority): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance glyphosate. *EFSA Journal* 13(11):4302, 2015a
- EFSA (European Food Safety Authority): The 2013 European Union report on pesticide residues in food. *EFSA Journal* 13(3):4038, 2015b
- Faniband MH, Littorin M, Mora AM, Winkler M, Fuhrmann S, Lindh CH. Biomonitoring of the herbicide glyphosate in a population from Zarcero, Costa Rica. In 10th International Symposium on Biological Monitoring in Occupational and Environmental Health (ISBM-10), Naples, Italy, p.34, 2014.
- FAO /WHO (Food and Agricultural Organization/World Health Organization): Pesticides residues in food 2016. Special session of the Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. FAO plant production and protection paper, 2016
- HBM-Kommission: Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM-)Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen–Teil II: Grundlagen und Ableitungsweg. *Bundesgesundheitsbl.* 50: 251–254, 2007
- Honeycutt Z, Rowlands H. Glyphosate Testing Report: Findings in American Mothers' Breast Milk, Urine and Water. *Moms Across America, Sustainable Pulse*, 2014
- Hoppe H-W. Determination of Glyphosate residues in human urine samples from 18 European countries. *Medizinisches Labor Bremen*, 2013
- IARC (International Agency for Research on Cancer): IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans—glyphosate. Vol. 112. Lyon; France: International Agency for Research on Cancer, 2016
- Knudsen LE, Hansen PW, Mizrak S, Hansen HK, Mørck TA, Nielson F, Siersma V, Mathiesen L. Biomonitoring of Danish school children and mothers including biomarkers of PBDE and glyphosate. *Rev Environ Health* 32(3):279-290, 2017
- Krüger M, Lindner A, Heimrath J. Nachweis von Glyphosat im Urin freiwilliger, selbstzahlender Studienteilnehmer – „Urinale 2015“. Heinrich Böll Stiftung, 2015
- Mandel JS, Alexander BH, Baker BA, Acquavella JF, Chapman P, Honeycutt R. Biomonitoring for farm families in the farm family exposure study. *Scand J Work Environ Health* 31(1):98-104, 2005
- Mesnager R, Moesch C, Le Grand R, Lauthier G, de Vendomois JS, Gress S, Séralini GE. Glyphosate exposure in a farmer's family. *J Environ Protect* 23:1001–1003, 2012

Sierra Diaz E, Celis-de la Rosa AJ, Lozano-Kasten F, Trasande L, Peregrina-Lucano AA, Sandoval-Pinto E, Gonzalez-Chavez H. Urinary Pesticide Levels in Children and Adolescents Residing in Two Agricultural Communities in Mexico. *Int J Environ Res Public Health* 16(4):562, 2019

US-EPA (U.S: Environmental Protection Agency): Interim Registration Review Decision, Case Number 0178, Docket Number EPA-HQ-OPP-2009-0361, 2020

## NEONICOTINOIDE

Charisiadis P, Delplancke T, Makris KC. Cohort-friendly protocol for the determination of two urinary biomarkers of exposure to pyrethroids and neonicotinoids using gas chromatography-triple quadrupole mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 411:5013-5021, 2019

Göen Th, Schmidt L, Lichtensteiger W, Schlumpf M. Efficiency control of dietary pesticide intake reduction by human biomonitoring. *Int J Hyg Environ Health* 220: 254-260, 2017

Gries W, Leng G, Hoppe HW, Göen T, Hartwig A. Neonicotinoide mit 6-Chlorpyridinyl-Gruppe (z. B. Imidacloprid, Acetamiprid, Thiacloprid, Nitenpyram, Boscalid) – Bestimmung von 6-Chlornikotinsäure in Urin mittels GC-MS. In *The MAK-Collection for Occupational Health and Safety* (eds and.). *Biomonitoring Methods in German language*, 2018

Han W, Tian Y, Shen X. Human exposure to neonicotinoid insecticides and the evaluation of their potential toxicity: An overview. *Chemosphere* 192:59-65, 2018

Honda M, Robinson M, Kannan K. A simple method for the analysis of neonicotinoids and their metabolites in human urine. *Environ Chemistry* 16: 171-178, 2019

Jeschke P, Nauen R. Neonicotinoid Insecticides. In: Lawrence I. Gilbert, Sarjeet S. Gill (Hrsg.): *Insect Control: Biological and Synthetic Agents*. ISBN 978-0-12-381449-4, Academic Press, London 2010

Kasiotis KM, Machera K. Neonicotinoids and their Metabolites in Human Biomonitoring: A Review. *Hellenic Plant Protection Journal* 8:33-45, 2015

Li AJ, Martinez-Moral MP, Kannan K. Variability in urinary neonicotinoid concentrations in single-spot and first-morning void and its association with oxidative stress markers. *Environ Int.* 135:105415, 2020

López-García M, Romero-González R, Lacasaña M, Garrido Frenich A. Semiautomated determination of neonicotinoids and characteristic metabolite in urine samples using TurboFlow™ coupled to ultra high performance liquid chromatography coupled to Orbitrap analyzer. *J Pharm Biomed Anal.* 146:378-386, 2017

Nomura H, Ueyama J, Kondo T, Saito I, Murata K, Iwata T, Wakusawa S, Kamijima M. Quantitation of neonicotinoid metabolites in human urine using GC-MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 941:109-15, 2013

Nistor N, Frasinariu OE, Streanga V. In: *Acute Poisoning with Neonicotinoid Insecticide*. Chapter 6. Poisoning – From Specific Toxic Agents to Novel Rapid and Simplified Techniques for Analysis. InTech123, 2017

Tao Y, Phung D, Dong F, Xu J, Liu X, Wu X, Liu Q, He M, Pan X, Li R, Zheng Y. Urinary monitoring of neonicotinoid imidacloprid exposure to pesticide applicators. *Sci Total Environ.* 669:721-728, 2019

Toumi K, Joly L, Vleminckx C, Schiffers B. Biological monitoring of exposure to pesticide residues among Belgian florists. *Human and Ecological Risk Assessment*. An International Journal 26:636, 2020

## PYRETHROIDE

Becker K, Seiwert M, Angerer J, Kolossa-Gehring M, Hoppe HW, Ball M, Schulz C, Thumulla J, Seifert B. GerES IV pilot study: assessment of the exposure of German children to organophosphorus and pyrethroid pesticides. *Int J Hyg Environ Health.* 209:221-33, 2006

Burns CJ, Pastoor TP. Pyrethroid epidemiology: a quality-based review. *Crit Rev Toxicol.* 48:297-311, 2018

Casarett & Doull's, *Toxicology – The Basic Science of Poisons*. Curtis D. Klaassen – 7th edition, 2008

CDC (Centers for Disease Control and Prevention. 4<sup>th</sup> National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, 2015

Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG Greim H, Drexler H, Hartwig A (Hrsg.). *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerke (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR): Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen* Weinheim: Wiley-VCH Loseblattsammlung. *Pyrethrum und Pyrethroide*, 2008

English K, Li Y, Jagals P, Ware RS, Wang X, He C, Mueller JF, Sly PD. Development of a questionnaire-based insecticide exposure assessment method and comparison with urinary insecticide biomarkers in young Australian children. *Environ Res.* 178:108613, 2019;

Fortin MC, Bouchard M, Carrier G, Dumas P. Biological monitoring of exposure to pyrethrins and pyrethroids in a metropolitan population of the Province of Quebec, Canada. *Environ Res.* 107:343-50, 2008

Fromme H. Umweltmedizinische Hintergrundinformationen zu Pyrethroiden. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, LGL (Hrsg.), Dezember 2005

Glorennec P, Serrano T, Fravallo M, Warembourg C, Monfort C, Cordier S, Viel JF, Le Gléau F, Le Bot B, Chevrier C. Determinants of children's exposure to pyrethroid insecticides in western France. *Environ Int.* 104:76-82, 2017

Health Canada. 4<sup>th</sup> Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemical in Canada. Results of the Canadian Health Measures Survey Cycle 2 (2009-2011). ISBN: 978-1-100-22140-3, 2019

HBM-Kommission: Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM-)Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen–Teil II: Grundlagen und Ableitungsweg. *Bundesgesundheitsbl.* 50: 251–254, 2007

Pieper C, Holthenrich D, Schnieder H. Gesundheitliche Risiken durch Schädlingsbekämpfungsmittel. *Bundesgesundheitsbl.* 57:574, 2014

Schettgen T, Heudorf U, Drexler H, Angerer J. Pyrethroid exposure of the general population-is this due to diet. *Toxicol Lett.* 134:141-5, 2002

Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M; Human Biomonitoring Commission of the German Federal Environment Agency. Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health.* 215:26-35, 2011

Wang N, Huang M, Guo X, Lin P. Urinary Metabolites of Organophosphate and Pyrethroid Pesticides and Neurobehavioral Effects in Chinese Children. *Environ Sci Technol.* 50(17):9627-35, 2016

## ORGANOPHOSPHAT-INSEKTIZIDE

Arcury TA, Grzywacz JG, Barr DB, Tapia J, Chen H, Quandt SA. Pesticide urinary metabolite levels of children in eastern North Carolina farmworker households. *Environ Health Perspect.* 115:1254-60, 2007

Aylward LL, Krishnan K, Kirman CR, Nong A, Hays SM. Biomonitoring equivalents for deltamethrin. *Regul Toxicol Pharmacol.* 60:189-99, 2011

Barr DB, Wong LY, Bravo R, Weerasekera G, Odetokun M, Restrepo P, Kim DG, Fernandez C, Whitehead RD Jr, Perez J, Gallegos M, Williams BL, Needham LL. Urinary concentrations of dialkylphosphate metabolites of organophosphorus pesticides: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Int J Environ Res Public Health.* 8:3063-98, 2011

Becker K, Seiwert M, Angerer J, Kolossa-Gehring M, Hoppe HW, Ball M, Schulz C, Thumulla J, Seifert B. GerES IV pilot study: assessment of the exposure of German children to organophosphorus and pyrethroid pesticides. *Int J Hyg Environ Health.* 209:221-33, 2006

BVL (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit). BVL-Report-12-4, Berichte zur Lebensmittelsicherheit, Monitoring 2016

Casarett & Doull's, Toxicology – The Basic Science of Poisons. Curtis D. Klaassen – 7th edition, 2008

CDC (Centers for Disease Control and Prevention): 4<sup>th</sup> National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Updated Tables, 2019

Danish EPA (Danish Environmental Protection Agency). Organophosphate metabolites in urine samples from Danish children and women. Measured in the Danish DEMOCOPHES population. *Pesticide Research No.* 164, 2016

Eaton DL, Daroff RB, Autrup H, et al. Review of the toxicology of chlorpyrifos with an emphasis on human exposure and neurodevelopment. *Crit Rev Toxicol.* 38 Suppl 2:1-125, 2008

EFSA (European Food Safety Authority). Statement on the available outcomes of the human health assessment in the context of the pesticides peer review of the active substance chlorpyrifos. *EFSA Journal* 17:5809, 2019

Guo J, Zhang J, Wu C, Lv S, Lu D, Qi X, Jiang S, Feng C, Yu H, Liang W, Chang X, Zhang Y, Xu H, Cao Y, Wang G, Zhou Z. Associations of prenatal and childhood chlorpyrifos exposure with Neurodevelopment of 3-year-old children. *Environ Pollut* 251:538-546, 2019

Health Canada. 5<sup>th</sup> Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemical in Canada. Results of the Canadian Health Measures Survey Cycle 5 (2016-2017). ISBN: 2562-9360, 2019

Heudorf U, Angerer J, Drexler H. Current internal exposure to pesticides in children and adolescents in Germany: urinary levels of metabolites of pyrethroid and organophosphorus insecticides. *Int Arch Occup Environ Health.* 77:67-72, 2004

- HBM-Kommission: Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM-)Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen–Teil II: Grundlagen und Ableitungsweg. *Bundesgesundheitsbl.* 50: 251–254, 2007
- Lu C, Toepel K, Irish R, Fenske RA, Barr DB, Bravo R. Organic diets significantly lower children's dietary exposure to organophosphorus pesticides. *Environ Health Perspect.* 114(2):260-3, 2006
- MASG (Ministerium für Arbeit Soziales und Gesundheit Schleswig-Holstein). Bestimmung von Alkyl(thio)phosphaten als Metabolite von Organophosphatpestiziden im Urin schleswig-holsteinischer Kinder und Erwachsener. ISSN: 0935-4379, 2010
- M.K. Morgan, L.S. Sheldon, C.W. Croghan, P.A. Jones, G.L. Robertson, J.C. Chuang, N.K. Wilson, and C.W. Lyu. Exposures of preschool children to chlorpyrifos and its degradation product 3,5,6-trichloro-2-pyridinol in their everyday environments.. *J. Expos. Anal. Environ. Epidemiol.* 15:297–309, 2005.
- Nolan RJ, Rick DL, Freshour NL, Saunders JH. Chlorpyrifos: Pharmacokinetics in Human Volunteers. *Toxicol Appl Pharm.* 73:8-15, 1984
- Osaka A, Ueyama J, Kondo T, Nomura H, Sugiura Y, Saito I, Nakane K, Takaish A, Ogi H, Wakusawa S, Ito Y, Kamijima M. Exposure characterization of three major insecticide lines in urine of young children in Japan-neonicotinoids, organophosphates, and pyrethroids. *Environ Res.* 147:89-96, 2016
- Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M; Human Biomonitoring Commission of the German Federal Environment Agency. Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health.* 215:26-35, 2011
- Ueyama J, Saito I, Takaishi A, Nomura H, Inoue M, Osaka A, Sugiura Y, Hayashi Y, Wakusawa S, Ogi H, Inuzuka K, Kamijima M, Kondo T. A revised method for determination of dialkylphosphate levels in human urine by solid-phase extraction and liquid chromatography with tandem mass spectrometry: application to human urine samples from Japanese children. *Environ Health Prev Med.* 19:405-13, 2014
- Wang Y, Li W, Martínez-Moral MP, Sun H, Kannan K. Metabolites of organophosphate esters in urine from the United States: Concentrations, temporal variability, and exposure assessment. *Environ Int.* 122:213-221, 2019
- N.K. Wilson, J.C. Chuang, C. Lyu, R. Menton, and M.K. Morgan. Aggregate exposures of nine preschool children to persistent organic pollutants at day care and at home.. *J. Expos. Anal. Environ. Epidemiol.* 13:187–202, 2003

## 6 Anhang A

### A1 Berechnung der geschätzten extern zugeführten Dosis für Chlorpyrifos und Deltamethrin

Die geschätzte tägliche extern zugeführte Dosis (EDI) für Chlorpyrifos und Deltamethrin wurde nach folgender Formel berechnet:

$$EDI \left( \frac{\mu g}{kg \text{ KG}} \times d \right) = \frac{K_{Urin} \left[ \frac{\mu g}{l} \right] \times UV_{Norm} \left[ \frac{l}{kg \text{ KG}} \times d \right]}{F_{UE}} \times \frac{MG_a \left[ \frac{g}{mol} \right]}{MG_m \left[ \frac{g}{mol} \right]}$$

- EDI (Estimated Daily Intake): Geschätzte tägliche extern zugeführte Dosis in  $\mu g/kg \text{ KG} \times \text{Tag}$
- $K_{Urin}$ : Konzentration des Metaboliten im Urin in  $\mu g/l$
- $UV_{Norm}$ : Täglich ausgeschiedenes Urinvolumen für Kindern in  $l/kg \text{ KG}$  und Tag.
- $F_{UE}$ : molares Verhältnis zwischen der ausgeschiedenen Menge an Metaboliten und der aufgenommenen Menge der Ausgangssubstanz.
- $MG_a$  und  $MG_m$ : Das Molekulargewicht der jeweiligen Ausgangssubstanz ( $MG_a$ ) und des analysierten Metaboliten ( $MG_m$ )

Die Berechnung der EDI für Chlorpyrifos und Deltamethrin erfolgte unter Anwendung der Faktoren, die in Tabelle A1 zusammengestellt sind.

Tabelle A1: Verwendete Standardfaktoren für die Berechnung der EDI

	Chlorpyrifos	Deltamethrin
$F_{UE}$	0,7*	0,25#
$UV_{Norm}$	0,03 <sup>s</sup>	0,03 <sup>s</sup>
$MG_a / MG_m$	351/198	505/298

\*Nolan et al., 1984; #Aylward et al., 2011, § HBM-Kommission 2007

### A2 Berechnung der geschätzten extern zugeführten Dosis für Glyphosat

Die Berechnung der geschätzten extern zugeführten Dosis (EDI) für Glyphosat erfolgte nach der Formel wie sie bei Niemann et al., 2015 publiziert wurde und unter Anwendung folgender Faktoren:

- Glyphosat wird nahezu komplett über den Urin ausgeschieden
- Die orale Resorption für Glyphosat wird mit 20 % angenommen [EFSA 2015]
- Der Empfehlung der HBM-Kommission folgend wird für das Urinvolumen ein Standardfaktor von 0,03 l Urin pro kg Körpergewicht und Tag verwendet [HBM Kommission].

$$EDI \left( \frac{\mu g}{kg \text{ KG}} \times d \right) = \frac{K_{Urin} \left[ \frac{\mu g}{l} \right] \times UV_{Norm} \left[ \frac{l}{kg \text{ KG}} \times d \right] \times 100 \%}{\text{orale Resorption} (\%)}$$