



Bestimmung von Schadstoffen und Schadstoffmetaboliten im Urin von Kita-Kindern aus Nordrhein-Westfalen

Modul 4

Organophosphat-Flammschutzmittel

10. April 2017

Modul 1 (Hauptbericht): Phthalate, DINCH und Parabene

Modul 2: Glyphosat

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

Modul 4: Organophosphat Flammschutzmittel

Inhaltsverzeichnis

0. Zusammenfassung	1
1. Einleitung	2
1.1 Studienübersicht	2
1.2 Übersicht zu Eigenschaften und Verwendung der untersuchten OPFM	2
1.3 Wirkungscharakteristik	6
1.4 Ziel der Human-Biomonitoring- Studie	8
2. Methode	9
2.1 Studienplanung	9
2.2 Bestimmung Gehalte der OPFM im Urin der Kinder	9
2.3 Statistische Analyse	9
3. Ergebnisse der HBM-Untersuchung	10
4. Diskussion	11
5. Literatur	13
6. Anhang	14

0. Zusammenfassung

Organophosphat-Flammschutzmittel (OPFM) sind Triester der Phosphorsäure. Sie werden in großen Mengen produziert und in einer Vielzahl von Produkten des täglichen Lebens als Flammschutzmittel, Weichmacher oder Schmiermittel additiv zugesetzt. Durch die weite Verbreitung der OPFM sowohl in Produkten des täglichen Gebrauchs als auch in Gebäuden und Fahrzeugen ist von einer Belastung der Allgemeinbevölkerung mit diesen Verbindungen auszugehen. Es existieren jedoch kaum Informationen zur Belastungshöhe von Kindern mit OPFM. Primäres Ziel dieser Untersuchung ist daher ein erstes Screening zur OPFM-Exposition von Kindern in NRW. Im Gegensatz zu Untersuchungen zu anderen Stoffen im Rahmen der NRW Kita-Studie 2014/15 handelt es sich hierbei um eine reine Expositionsstudie mit dem Ziel erste Daten zur Belastungshöhe von Kindern mit Organophosphat-Flammschutzmittel zu erfassen. In der vorliegenden Studie an Kita-Kindern in NRW wurden aus dem großen Spektrum der OPFM zwei Vertreter aus der Gruppe der aliphatischen halogenfreien OPFM, vier Vertreter aus der Gruppe der aromatischen halogenfreien OPFM und zwei Vertreter aus der Gruppe der chlorhaltigen OPFM im Urin gemessen.

Die Ergebnisse zeigen eine Hintergrundbelastung der untersuchten Kinder gegenüber fünf der acht gemessenen OPFM-Metabolite. Drei Metabolite (DPhP, DCEP und DnBP) sind in nahezu allen Proben gemessen worden. Die Metabolite der Trikresylphosphate konnten in keiner der untersuchten Proben quantitativ erfasst werden. Bezogen auf die medianen Werte findet sich die höchste Belastung beim DPhP, welches aus mehreren OPFM gebildet werden kann. Die Konzentrationen der anderen quantitativ erfassten OPFM-Metabolite sind bezogen auf die Median-Werte deutlich geringer. Vergleichbare Untersuchungen zur OPFM-Belastung von Kindern liegen mit Ausnahme der Untersuchung von Fromme et al, (2014) nicht vor. Tendenziell ist die OPFM-Belastung der Kinder aus dem 2014/15 Querschnitt - mit Ausnahme von DBEP - höher als im Studienkollektiv von Fromme et al, (2014). Im Gegensatz dazu ist die Belastung der Kinder aus dem 2014/15 Querschnitt mit DBEP deutlich niedriger verglichen mit Proben aus 2011/12 (Fromme et al, 2014). Gründe für diese Unterschiede im Belastungsschema könnten im verstärkten Einsatz von OPFM seit dem Verbot der bromierten Diphenylether 2004 und 2008 liegen bzw. im veränderten Einsatz von OPFM in Folge von diversen regulatorischen Maßnahmen in den letzten Jahren. Weitere Messungen mit einem größeren Studienkollektiv sind notwendig um eine robuste Datenbasis über die Belastung der Kinder in NRW mit OPFM zu erhalten und Entwicklungen in der Exposition zu identifizieren. Ob OPFM erneut im Rahmen der in 2017/2018 geplanten Querschnittsuntersuchung bei KiTa-Kindern aus NRW untersucht werden, wird noch geprüft.

1. Einleitung

1.1 Studienübersicht

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

Im Hauptbericht¹ wurden bereits die Ergebnisse zu den Untersuchungen der Belastung von Kita-Kindern aus Nordrhein-Westfalen mit Phthalaten, DINCH (1,2-Cyclohexandicarbonsäure-diisononylester) und Parabenen vorgestellt. Im Rahmen des vorliegenden Moduls 4 wurde die Belastung mit Organophosphat-Flammschutzmittel im Urin von Kindergartenkindern aus Nordrhein-Westfalen untersucht. Im Gegensatz zu den anderen Untersuchungen handelt es sich hierbei um eine reine Expositionsstudie mit dem Ziel erste Daten zur Belastungshöhe von Kindern mit Organophosphat-Flammschutzmittel zu erfassen.

1.2 Übersicht zu Eigenschaften und Verwendung der untersuchten OPFM

Organophosphat-Flammschutzmittel (OPFM) sind Triester der Phosphorsäure. Sie werden in großen Mengen produziert und in einer Vielzahl von Produkten des täglichen Lebens als Flammschutzmittel, Weichmacher oder Schmiermittel zugesetzt. OPFM werden in der Regel additiv eingesetzt, also nicht in die jeweilige Matrix eingebunden, so dass eine Freisetzung aus den Produkten durch Verdampfung, Abrieb oder Auswaschung über den gesamten Lebenszyklus des Produkts möglich ist [Meeker *et al.*, (2013); WECOBIS, (2016)]. Etwa 20 % des weltweiten Gesamtverbrauchs an Flammschutzmitteln entfallen auf die OPFM. Seit einigen Jahren werden OPFM in Europa verstärkt zur Substitution bromhaltiger Flammschutzmittel eingesetzt. Daher stieg in den letzten Jahren der Verbrauch an OPFM kontinuierlich an [Meeker *et al.*, (2013); Hoffman *et al.*, (2015)]. Unter anderem ist dieser Anstieg auf das Verbot der bromierten Diphenylether (BDE) penta-BDE und octa-BDE in der

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

EU mit dem Inkrafttreten der RoHS (Restriction of certain Hazardous Substances) im August 2004 zurückzuführen. Seit Juli 2008 ist der Einsatz von deca-BDE ebenfalls untersagt, weshalb in den kommenden Jahren ein weiterer zusätzlicher Anstieg beim Verbrauch von OPFM als wahrscheinlich anzusehen ist. OPFM bestehen aus einem Phosphat-Grundkörper, dessen Hydroxylgruppen mit Alkyl-, Chloralkyl- oder Arylgruppen verestert wurden. Abbildung 1 zeigt eine allgemeine Strukturformel der Organophosphat-Flammschutzmittel.

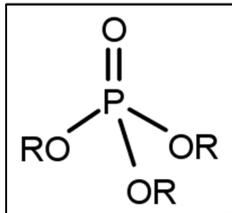


Abbildung 1: Allgemeine Struktur der Organophosphat-Flammschutzmittel (OPFM). R= Alkyl-, Chloralkyl oder Aryl-Rest (vergl. Tabelle 1)

Aus dem großen Spektrum der OPFM wurden in dieser Studie acht Vertreter untersucht, um eine Übersicht über die Hintergrundbelastung mit OPFM zu erhalten. Hierbei handelt es sich um zwei Vertreter aus der Gruppe der aliphatischen halogenfreien OPFM, vier Vertreter aus der Gruppe der aromatischen halogenfreien OPFM und zwei Vertreter aus der Gruppe der chlorhaltigen OPFM. Einige physikochemische Eigenschaften sowie ausgewählte Verwendungszwecke der untersuchten OPFM sind in Tabelle 1 aufgeführt. Aus der Tabelle 1 wird ersichtlich, dass die strukturell variierenden Reste bei identischem Phosphat-Grundkörper einen starken Einfluss auf die physikochemischen Eigenschaften der Substanzen haben. So geht man davon aus, dass TnBP und TCEP auf Grund ihres hohen Dampfdrucks volatil sind und daher tendenziell eher aus Produkten freigesetzt werden als OPFM mit niedrigerem Dampfdruck. Die chlorhaltigen OPFM TCEP und TCPP sind dagegen häufig besser wasserlöslich als die hydrophoberen höhermolekularen Aryl- und Alkyl-OPFM.

Das Einsatzspektrum der einzelnen OPFSM ist sehr divers und verändert sich kontinuierlich, sodass es kaum möglich ist, allgemeingültige Angaben zu den jeweiligen Hauptanwendungen und Produktionsmengen zu machen. Der überwiegende Teil der OPFM wird zum Flammschutz von Polymeren aller Art verwendet. Die Wahl des Flammschutzmittels hängt dabei in erster Linie vom Einsatzgebiet, dem Ausgangsmaterial und den gewünschten Eigenschaften der Polymere ab.

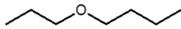
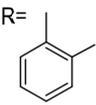
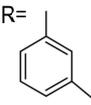
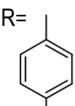
TCPP wird fast ausschließlich in festen und flexiblen Polyurethan (PU)-Schäumen eingesetzt. Daneben kommt in diesem Material auch TnBP zum Einsatz. Weitere Anwendungsgebiete für TnBP sind Entschäumer, feuerbeständige Hydraulikflüssigkeiten für Flugzeuge und Extraktionsmittel bei der Aufarbeitung von Kernbrennstoffen. Ebenfalls in Hydraulikölen und Kühlschmierstoffen finden TnBP, TPhP und TCP Verwendung [ECHA, (2012); WHO, (2000); RAR, (2009); RAR, (2008)]. TCEP ist ein OPFM, welches zur Produktion von Harzen verwendet wird. Insbesondere die Herstellung von ungesättigten

Polyester-Harzen kann als typisches Anwendungsgebiet angesehen werden [WHO, 2000]. TBEP findet Verwendung in Bodenpolituren aber auch als Weichmacher in Kunststoffen [ECHA, (2012)]. TCP kommt insbesondere dann zum Einsatz, wenn strenge brandtechnische Vorschriften zum Tragen kommen, wie im Bergbau oder in der Bauindustrie. Dort ist TCP in Fördergurten und Arbeitsschutzbekleidung enthalten. Daneben kommt es auch in Vinylkunststoffen, Phenolharzen, PVC und Leiterplatten zum Einsatz. In flexiblen Polyurethan-Schäumen kann es als halogenfreier Ersatz für TCPP und mehrwertige bromierte Alkohole verwendet werden [EA-UK, (2009)]. TPhP hat geringere weichmachende Eigenschaften als die übrigen Arylphosphate. Die Anwendungsbereiche von TPhP sind elektrische Teile und Automobilteile auf Phenol- und Phenyloxidbasis. Neben diesen wird TPhP als Weichmacher in Polstermöbeln und in Zelluloseacetat für fotografische Filme verwendet. In Polycarbonat und Mischungen von Polycarbonat mit ABS (Acrylnitril-Butadien-Styrol-Terpolymer) dient TPhP als bromfreier Ersatz für die bromierten Flammschutzmittel [UBA, (2014)].

Da OPFM in der Regel additiv eingesetzt und nicht in die jeweilige Matrix eingebunden werden können sie durch Verdampfung, Abrieb oder Auswaschung aus den Produkten austreten und zur Belastung von Mensch und Umwelt beitragen. In Folge dessen finden sich OPFM ubiquitär in verschiedenen Umweltmedien wie Staub, Innenraumluft, Oberflächenwasser oder im Erdreich [Hou *et al.*, (2016)]. Menschen können über den oralen, inhalativen und dermalen Pfad gegenüber OPFM exponiert werden. Eine Reihe von Studien belegen, dass der inhalative Expositionspfad (Innenraumluft und Hausstaub) wesentlich zur OPFM Belastung beitragen kann [Cequier *et al.*, 2014; Fromme *et al.*, 2014; Ingerowski *et al.*, 2001]. Dabei gehören TPhP, TnBP, TCEP und TCPP zu den am häufigsten gemessenen OPFM in der Innenraumluft und im Hausstaub. Darüber hinaus gibt es auch Studien, die OPFM in Lebensmitteln und Trinkwasser nachgewiesen haben. Einige wenige Studien zeigen auch, dass der dermale Expositionspfad zur Belastung mit OPFM beitragen kann [Hou *et al.*, (2016)]. Eine quantitative Abschätzung der relativen Beiträge der verschiedenen Expositionspfade zur Gesamtbelastung mit OPFM ist zurzeit jedoch nicht möglich.

Durch die weite Verbreitung der OPFM sowohl in Produkten des täglichen Gebrauchs (Textilien, Möbel, Elektroartikel) als auch in Gebäuden und Fahrzeugen ist von einer Belastung der Allgemeinbevölkerung mit diesen Verbindungen auszugehen.

Tabelle 1: Übersicht über die physikochemischen Eigenschaften und typische Einsatzgebiete der untersuchten Organophosphat-Flammschutzmittel.

CAS-Nr.	Substanz	Abkürzung	Struktur $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{RO}-\text{P}-\text{OR} \\ \\ \text{OR} \end{array}$	Wasserlöslichkeit (mg/l)*	Dampfdruck (mmHg)* 25°C	Einsatzgebiete (Auswahl)
ALIPHATISCHEN HALOGENFREIEN OPFM						
126-73-8	Tri-n-Butylphosphat	TnBP	R= 	280	1,13 x 10 ⁻³	PU-Schäume, Klebstoffe, Farben/Lacke Entschäumer [a]
78-51-3	Tri-(2-butoxyethyl)phosphat	TBEP	R= 	1100	1,2 x 10 ⁻⁶	Bodenpolitur, Weichmacher in Kunststoffen [b]
CHLORHALTIGEN OPFM						
115-96-8	Tri-(2-chlorethyl)phosphat	TCEP	R= 	7820	6,12 x 10 ⁻²	Polyesterharze, Acrylharze, Lacke/Farben [c]
13674-84-5	Tri-(2-chlorisopropyl)phosphat	TCPP	R= 	1600	9,23 x 10 ⁻³	PU-Schäume, Textilien/Möbel [d]
AROMATISCHEN HALOGENFREIEN OPFM						
115-86-6	Triphenylphosphat	TPhP	R= 	1,9	6,28 x 10 ⁻⁶	Vinyl-Polymere Hydrauliköl, Lacke/Farben, Textilien/Möbel [e]
	Tricresylphosphate	TCP				
78-30-8	Tri-o-Cresylphosphat	ToCP	R= 	n.l.	1,96 x 10 ⁻⁶	Hydrauliköl, PU-Schäume PVC Textilien/Möbel [f]
563-04-2	Tri-m-Cresylphosphat	TmCP	R= 	n.l.	7,8 x 10 ⁻⁷	
78-32-0	Tri-p-Cresylphosphat	TpCP	R= 	0,36	4,9 x 10 ⁻⁷	

*Daten zur Löslichkeit und zum Dampfdruck wurden der Datenbank „National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database“ entnommen. [a] ECHA, (2012); [b] WHO, (2000); [c] RAR (EU), (2009); [d] RAR (EU), (2008); [e] UBA, (2014); [f] EA-UK, (2009); n.l.= nicht löslich; PU= Polyurethan; PVC= Polyvinylchlorid.

1.3 Wirkungscharakteristik

OPFM werden durch fremdstoffmetabolisierende Enzyme² der Phase I und Phase II zu hydrophileren Metaboliten transformiert, die besser eliminiert werden können [van den Eede *et al.*, (2013)]. Gut untersucht ist die Metabolisierung der chlorhaltigen OPFM. Über den Phase-I Metabolismus kann es zu einer O-Dealkylierung und zu einer oxidativen Dehalogenierung kommen. Diese Reaktionen führen zur Bildung von Diestern und hydroxylierten Metaboliten. Über den Phase-II Metabolismus kann es aber auch zur Bildung von Glutationkonjugaten über die direkte Substitution der elektrophilen Chlor-Atome kommen. Aryl- und Alkyl-OPFM können ebenfalls leicht zu Dialkyl- oder Diarylphosphaten hydrolysiert werden. Darüber hinaus können Aryl- und Alkyl-OPFM hydroxyliert werden und über eine Phase II Glucuronidierung eliminiert werden [Hou *et al.*, (2016)]. Zurzeit werden die Diester und Monoester als Hauptmetabolite der OPFM-Metabolisierung angesehen und als Biomarker für die Abschätzung der internen Belastung herangezogen. Der Anteil der einzelnen Metabolite am gesamten Stoffwechsel ist jedoch in den meisten Fällen unklar.

In Summe zeigen die bisher durchgeführten Studien eine durchschnittliche Belastung mit OPFM in Bereich von < LOQ bis ~70 µg/l wobei für einzelne Metabolite auch Spitzenwerte in der Größenordnung von ~700 µg/l gemessen wurden [Hou *et al.*, (2016)]. Die in der vorliegenden Studie gemessenen OPFM-Metabolite sind in Tabelle 2 aufgeführt.

OPFM bestehen aus einem identischen Phosphat-Grundkörper an dessen Hydroxylgruppen strukturell sehr unterschiedliche Reste gebunden sind. Aufgrund dieser Unterschiede variieren nicht nur die physikochemischen Eigenschaften sondern auch die toxikologischen Eigenschaften erheblich. OPFM zeigen im Gegensatz zu den strukturanalogen phosphorhaltigen Pestiziden eine eher geringe akute Toxizität. Aufgrund ihrer Strukturähnlichkeit zu phosphorhaltigen Pestiziden werden neurotoxische Wirkungen als Folge einer irreversiblen Hemmung der Acetylcholinesterase intensiv diskutiert. Darüber hinaus stehen einige OPFM in Verdacht, krebserzeugend sowie fortpflanzungsschädigend zu wirken (Tabelle 2).

² Die Umwandlung von Fremdstoffen erfolgt meistens in zwei Phasen. Die häufigste Reaktion in der Phase I ist eine durch Cytochrom-P450-Enzyme katalysierte Oxidation. Die Oxidationsprodukte werden in der Phase II z.B: mit Säureresten unter Mitwirkung spezialisierter Enzyme, konjugiert. Zu den häufigsten Phase-II Reaktionen gehört die Bildung von Glucuronsäure-Konjugaten. Die Fremdstoffe werden in der Regel durch die o.g. Metabolisierungsschritte wasserlöslicher und können besser ausgeschieden werden.

Tabelle 2: Übersicht zur Einstufung und Verwendungsbeschränkung von OPFM.

SUBSTANZ	GEMESSENER METABOLIT	EINSTUFUNG*	KRITISCHE ENDPUNKTE	REGULATORISCHE MASSNAHME	REGULATORISCHE GRUNDLAGE	INKRAFTTRETEN [JAHR]
Tri-n-Butylphosphat (TnBP)	Di-n-Butylphosphat (DnBP)	Krebserzeugend 2 Hautreizend 2 Akut Toxisch 4		Verbot in Kosmetika	EU Cosmetic Directive 76/768/EEC Annex II	2005
Tri-(2-butoxyethyl)phosphat (TBEP)	Di-(2-butoxyethyl)phosphat (DBEP)	k.E.	Hautreizend			
Tri-(2-chlorethyl)phosphat (TCEP)	Di-(2-chlorethyl)phosphat (DCEP)	Reproduktionstoxisch 1B Krebserzeugend 2 Akut Toxische 4	Akut Toxisch Augenreizend Hemmung der AChE (Tierversuch)	freiwilliger Verzicht	Polyurethan-Weichschaum-Industrie e.V. (VWI)	~1999
				Verbot in Kosmetika	EU Cosmetic Directive 76/768/EEC Annex II	2004
				Verbot in Spielzeug Kinder < 3 J. (< 5mg/kg Grenzwert für den Gehalt)	Richtlinie 2009/48EG und 2014/81EU	2014
				Einschränkung	Kandidatenliste (SVHC)	2010
				Verbot	REACH Annex XIV (zulassungspflichtigen Stoffe)	2015
Tri-(2-chlorisopropyl)phosphat (TCPP)	Di-(2-chlorisopropyl)phosphat (DCPP)	k.E.	Read across ³ zu TCEP	Verbot in Spielzeug Kinder < 3 J. (<5mg/kg Grenzwert für den Gehalt)	Richtlinie 2009/48EG und 2014/81EU	2014
Triphenylphosphat (TPhP)	Diphenylphosphat [#] (DPhP)	k.E.	Hemmung der AChE (in vitro)	Verbot in Kosmetika	EU Cosmetic Directive 76/768/EEC Annex II	2004
Tri-o-Cresylphosphat (ToCP)	Di-o-Cresylphosphat (DoCP)	STOT einm. 1.	Reproduktionstoxisch (Tierversuch)	Verbot in Kosmetika	EU Cosmetic Directive 76/768/EEC Annex II	2004
Tri-m-Cresylphosphat (TmCP)	Di-m-Cresylphosphat (DmCP)	Akut Tox 4				
Tri-p-cresylphosphate (TpCP)	Di-p-cresylphosphate (DpCP)	Akut Tox 4				

*nach EG-VO 1272/2008 (Anhang VI; Tab 3.1)-nur Humantoxizität; Kandidatenliste= Liste der besonders besorgniserregenden Stoffe (SVHC); AChE= Acetylcholinesterase; k.E.= keine Einstufung, J = Jahre

[#] DPhP ist nicht spezifisch für TPhP sondern auch ein möglicher Metabolit von 2-Ethylhexyl-diphenylphosphat (EHDPP), Isodecyl-diphenylphosphat (IDDPP), Resorcin-bis(diphenylphosphat) (RDP) und Bishenol-A-bis-(diphenylphosphat) (BPADP).

³ Read across: Hierbei handelt es sich um ein Stoffgruppen- und Analogiekonzept, um intrinsischer Stoffeigenschaften abzuleiten. „Read across“ hilft korrekt angewandt Datenlücken zu beseitigen und experimentelle Versuche zu reduzieren. Anwendung findet „read across“ bei Stoffen, deren physikalisch-chemische und toxikologische Eigenschaften infolge struktureller Ähnlichkeit voraussichtlich ähnlich sind oder einem bestimmten Muster folgen. Bei diesem Ansatz werden relevante Informationen über analoge Stoffe (hier TCEP) verwendet, um die Eigenschaften des Zielstoffs (hier TCPP) vorherzusagen.

1.4 Ziel der Human-Biomonitoring- Studie

Ziel der hier durchgeführten Untersuchungen war die Erfassung der Hintergrundbelastung von Kita-Kindern aus Nordrhein-Westfalen mit Organophosphat-Flammschutzmitteln (OPFM). Hierzu wurden die jeweiligen OPFM-Metabolite in Urinproben der Kinder analytisch untersucht. Darüber hinaus werden die hier ermittelten Ergebnisse nationalen/internationalen Studien gegenübergestellt. Eine gesundheitliche Bewertung ist zurzeit aufgrund der lückenhaften Datenlage zum spezifischen Metabolismus der OPFM und von fehlenden allgemein anerkannten gesundheitlichen Bewertungsmaßstäben nicht möglich.

2. Methode

2.1 Studienplanung

Die Studienplanung erfolgte in Abstimmung mit dem MKULNV und ist Teil der Zielvereinbarung 2014/2015. Das Studienkonzept, die studienvorbereitenden Tätigkeiten und die Feldphase sind ausführlich im Hauptbericht „*Bestimmung von Schadstoffen und Schadstoffmetaboliten im Urin von 2 bis 6-jährigen Kindern aus Nordrhein-Westfalen*“ (Modul 1)⁴ beschrieben.

Im Rahmen des vorliegenden Moduls 4 wurde der Urin der Kinder auf verschiedene OPFM-Metabolite hin untersucht. Anthropometrische Daten zu den untersuchten Kindern wurden mittels Fragebogen erhoben (s. Hauptbericht⁴).

2.2 Bestimmung Gehalte der OPFM im Urin der Kinder

Die Analyse auf OPFM erfolgte im Institut/Labor IPASUM, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg.

Die in den Zentrifugenröhrchen abgefüllten Urinprobenvolumina wurden vom LANUV NRW auf Trockeneis zum Analyselabor transportiert. Insgesamt wurden 101 Urinproben (Spoturin) auf OPFM-Metabolite untersucht. Für die analytische Bestimmung der OPFM-Metabolite im Urin wurde ein Gaschromatographie-Tandem-Massenspektrometrie-Verfahren (GC-MS-MS) verwendet. Dabei wurden die Urinproben einer Festphasenextraktion unterzogen, bei der die OPFM-Metabolite aus der polaren Matrix angereichert wurden. Nach einer Derivatisierung mit Pentafluorbenzylbromid wurden die Analyten dann der gaschromatographisch-massenspektrometrischen Analyse zugeführt. Im Wesentlichen erfolgte die analytische Bestimmung der OPFM-Metabolite im Urin wie bei Fromme *et al.*, (2014) beschrieben.

2.3 Statistische Analyse

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

⁴ <http://www.lanuv.nrw.de/umwelt/umweltmedizin/umwelt-und-epidemiologie/bestimmung-von-schadstoffen-und-schadstoffmetaboliten/hauptbericht.pdf>

3. Ergebnisse der HBM-Untersuchung

Bei insgesamt 101 Kindern wurden OPFM-Metabolite im Urin bestimmt. Die Verteilung der erhobenen Werte ist in Tabelle 3 dargestellt. Die Metabolite für die Trikresylphosphate (DoCP, DmCP, DpCP) konnten in keiner Urinprobe des Studienkollektivs oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen werden. Am häufigsten wurde in den untersuchten Urinproben DPhP (100 %) gefolgt von DCEP (96 %) und DnBP (91 %) quantitativ erfasst. Dagegen wurden DBEP und DCPP nur in 52 % bzw. 49 % der untersuchten Urinproben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen. Auffällig ist die insgesamt eher heterogene Belastung des Studienkollektivs mit den untersuchten OPFM-Metaboliten.

Der höchste Wert der OPFM-Belastung findet sich bei einem Kind für DCEP - einen Vertreter der chlorhaltigen OPFM - in Höhe von 34,0 µg/l. Dieser Wert liegt ~ 4-fach höher als der nächsthöchste gemessene OPFM-Metabolit für DPhP. Bezogen auf die medianen Werte findet sich die mit Abstand höchste Belastung mit OPFM beim DPhP. Der Median von DPhP ist mit 1,95 µg/l um den Faktor 6 - 13 höher als die Median-Werte der anderen OPFM-Metabolite. Die Median-Werte für DCEP und DnBP liegen bei jeweils 0,35 µg/l während die Median-Werte der anderen OPFM-Metabolite an der Nachweisgrenze oder geringfügig darüber liegen. Somit stellen hinsichtlich der Häufigkeit und der Expositionshöhe DPhP, DCEP und DnBP mit Abstand die Hauptkomponenten der Belastung mit OPFM im untersuchten Studienkollektiv dar.

Tabelle 3: Statistische Lagemaße der im Urin von 101 Kindern gemessenen OPFM-Metabolitkonzentrationen (Werte kleiner Bestimmungsgrenze fließen mit dem halben Wert der Bestimmungsgrenzen (LOQ) in die Berechnung ein)

Metabolit (n=101)	LOQ [µg/l]	n ≥ LOQ	% ≥ LOQ	Min [µg/l]	P25 [µg/l]	Median [µg/l]	P75 [µg/l]	P95 [µg/l]	Max [µg/l]	MW [µg/l]	Spannweite [µg/l]
DnBP	0,10	92	91	<LOQ	0,20	0,35	0,64	1,98	2,34	0,50	2,31
DBEP	0,15	52	51	<LOQ	<LOQ	0,15	0,33	0,79	2,14	0,27	2,07
DCEP	0,10	97	96	<LOQ	0,18	0,35	0,61	5,67	34,03	1,02	34,03
DCPP	0,20	49	49	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,35	1,12	5,20	0,35	5,10
DPhP	0,15	101	100	0,40	1,24	1,95	3,56	5,81	8,39	2,51	7,99
DoCP	0,10	0	0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-
DmCP	0,10	0	0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-
DpCP	0,10	0	0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-

MW: Mittelwert, LOQ: Limit of Quantification (Bestimmungsgrenze)

4. Diskussion

In der Literatur werden HBM-Untersuchungen zur OPFM-Belastung von Kindern berichtet. Neben den hier dargestellten Ergebnissen wurden nur wenige weitere nationale oder internationale Studien zur OPFM-Belastung von Kindern durchgeführt. Die Ergebnisse ausgewählter Studien sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Vergleichende Darstellung der OPFM-Konzentration im Urin von Kindern aus nationalen und internationalen Studien.

	NRW-Studie 2014/15 n=101 2-8 Jahre	Fromme <i>et al.</i> 2014 n=312 2-6 Jahre	LGL Bayern 2012 n=28 (1-5 Monate)	Cequier <i>et al.</i> 2015 n=54 6-12 Jahre
DnBP				
% ≥ LOQ	91	71	100	15
P95 [$\mu\text{g/l}$]	1,98	0,9	1,78	-
Max [$\mu\text{g/l}$]	2,34	6,6	5,39	0,87
DBEP				
% ≥ LOQ	51	90	93	32
P95 [$\mu\text{g/l}$]	0,79	10,7	11,9	-
Max [$\mu\text{g/l}$]	2,14	24,9	14,8	1
DCEP				
% ≥ LOQ	96	65	60	-
P95 [$\mu\text{g/l}$]	5,67	1,6	1,89	-
Max [$\mu\text{g/l}$]	34,08	13,1	875	-
DCPP				
% ≥ LOQ	49	21	68	-
P95 [$\mu\text{g/l}$]	1,12	0,5	0,94	-
Max [$\mu\text{g/l}$]	5,2	8,4	4,94	-
DPhP				
% ≥ LOQ	100	91	100	97
P95 [$\mu\text{g/l}$]	5,81	4	4,82	-
Max [$\mu\text{g/l}$]	8,39	23,2	7,07	135

Ein Vergleich ist nur mit den Ergebnissen der Studie von Fromme *et al.*, (2014) möglich, da hier eine analoge Analyseverfahren und auch eine vergleichbare Altersverteilung im Studienkollektiv vorliegt. In der Studie von Fromme *et al.*, (2014) wurde der Urin von insgesamt 312 Kinder auf OPFM untersucht. Dabei wurde auch auf Rückstellproben aus NRW (Kita-Kinder-Querschnitts 2011/2012) zurückgegriffen. Die Ergebnisse der von Fromme *et al.*, (2014) untersuchten Proben aus NRW sind im Anhang (Tabelle A1) dargestellt. Vergleicht man die Gruppe der höher belasteten Kinder (95-% Perzentil) so zeigt sich für alle gemessenen OPFM-Metabolite (außer DBEP) eine höhere Belastung der Kinder aus der NRW-Studie 2014/2015 im Vergleich zu Fromme *et al.*, (2014). Deutlich anderes sieht das Bild für den OPFM-Metaboliten DBEP aus. Die gemessenen medianen DBEP-Konzentrationen sind in der Studie von Fromme *et al.*, (2014) (4,04 $\mu\text{g/l}$) etwa 27-fach höher als in der NRW-Studie 2014/15 (0,15 $\mu\text{g/l}$). Auch für die Gruppe der höher belasteten Kinder (95-% Perzentil) findet sich in der Studie von Fromme *et al.*, (2014) (10,7 $\mu\text{g/l}$) eine etwa ~14-fach höhere DBEP Konzentration im Urin der Kinder als in der NRW-Studie 2014/15 (0,79 $\mu\text{g/l}$). Darüber hinaus unterscheidet sich die Detektionsrate für DBEP mit 90 % in der

Studie von Fromme *et al.*, (2014) deutlich von der Detektionsrate in der NRW-Studie 2014/2015 (52 %). Eine Erklärung für die Ursache der gefundenen Unterschiede kann anhand der zurzeit vorhandenen Informationen nicht gegeben werden. In den letzten Jahren wurden OPFM zur Substitution von bromhaltigen Flammenschutzmitteln eingesetzt. Darüber hinaus sind diverse regulatorische Maßnahmen ergriffen worden, die den Einsatz der hier untersuchten OPFM beschränken (siehe Tabelle 2). Möglicherweise spiegelt die unterschiedliche Belastungshöhe der Studienkollektive den veränderten Einsatz der OPFM als Folge der regulatorischen Maßnahmen wider. Um einen solchen Trend dazustellen sind jedoch weitere Messungen mit einem größeren Studienkollektiv notwendig. Zurzeit wird vom LANUV geprüft, ob OPFM erneut im Rahmen der in 2017/2018 geplanten Querschnittsuntersuchung bei KiTa-Kindern aus NRW untersucht werden sollten. Voraussetzung für solche Analysen wäre, dass eine gesundheitliche Beurteilung der festgestellten Belastung möglich ist. Das LANUV wird die HBM-Kommission bitten, OPFM auf die Liste der zukünftig zu bewertenden Stoffe zu setzen.

5. Literatur

- Cequier E, Ionas AC, Covaci A, Marcé RM, Becher G, Thomsen C. Occurrence of a broad range of legacy and emerging flame retardants in indoor environments in Norway. *Environ Sci Technol.* (2014); 48:6827-35.
- Cequier E, Sakhi AK, Marcé RM, Becher G, Thomsen C. Human exposure pathways to organophosphate triesters - a biomonitoring study of mother-child pairs. *Environ Int.* (2015), 75: 159-65.
- Environmental Agency UK (EA-UK), Environmental Risk Evaluation Report: Tricresylphosphate (TCP), (2009) [Online im Internet:] URL: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/290861/scho0809bqij-e-e.pdf [Stand: 23.12.2016].
- European Chemicals Agency (ECHA), Substance Evaluation Report, Tri-Butylphosphate (TnBP), EC No. 204-800-2, (2012), [Online im Internet:] URL: <https://echa.europa.eu/documents/10162/bcfd20c4-eac0-426a-98e0-54512910a885> [Stand: 23.12.2016].
- Fromme H, Lahrz T, Kraft M, Fembacher L, Mach C, Dietrich S, Burkardt R, Völkel W, Göen T. Organophosphate flame retardants and plasticizers in the air and dust in German daycare centers and human biomonitoring in visiting children (LUPE 3). *Environ Int.* (2014), 71: 158-63. HBM Kommission des Umweltbundesamtes: Grundsatzpapier zur Ableitung von HBM-Werten, *Bundesgesundheitsbl.* (2014) 57: 138.
- Hoffman K, Garantziotis S, Birnbaum LS, Stapleton HM. Monitoring indoor exposure to organophosphate flame retardants: hand wipes and house dust. *Environ Health Perspect.* (2015), 123: 160-5.
- Hou R, Xu Y, Wang Z. Review of OPFRs in animals and humans: Absorption, bioaccumulation, metabolism, and internal exposure research. *Chemosphere.* (2016), 153: 78-90.
- Ingerowski G, Friedle A, Thumulla J. Chlorinated ethyl and isopropyl phosphoric acid triesters in the indoor environment-an inter-laboratory exposure study. *Indoor Air.* (2001), 11:145-9.
- Meeker JD, Cooper EM, Stapleton HM, Hauser R. Urinary metabolites of organophosphate flame retardants: temporal variability and correlations with house dust concentrations. *Environ Health Perspect.* (2013), 121:580-5.
- Risk Assessment Report EU (RAR), Tri-(2-chlorethyl)phosphate (TCEP), (2009), [Online im Internet:] URL: <https://echa.europa.eu/documents/10162/2663989d-1795-44a1-8f50-153a81133258> [Stand: 23.12.2016].
- Risk Assessment Report EU (RAR), Tris-(2-chlorisopropyl)phosphate (TCPP), (2008), [Online im Internet:] URL: <https://echa.europa.eu/documents/10162/2663989d-1795-44a1-8f50-153a81133258> [Stand: 23.12.2016].
- Umweltbundesamt (UBA), EQS Datasheet, Environmental Quality Standard: Triphenylphosphate, (2014), [Online im Internet:] URL: <https://webetox.uba.de/webETOX/public/basics/literatur/download.do;jsessionid=928137D43EAEDCEBA3D7E9D26BDCBA5E?id=40> [Stand: 23.12.2016].
- Van den Eede N, Maho W, Erratico C, Neels H, Covaci A. First insights in the metabolism of phosphate flame retardants and plasticizers using human liver fractions. *Toxicol Lett.* (2013), 223: 9-15.
- WECOBIS, Ökologisches Baustoffinformationsportal, Flammschutzmittel in Bauprodukten, URL: <http://www.wecobis.de/index.php?id=5962> (Stand 26.09.2016).
- World Health Organization (WHO), Flame Retardants: Tri-(2-butoxyethyl)phosphate (TBEP), Environmental Health Criteria Vol 218, (2000), [Online im Internet:] URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42248/1/WHO_EHC_218.pdf [Stand: 23.12.2016].

6. Anhang

Tabelle A1: Statistische Lagemaße der im Urin von Kindern gemessenen OPFM-Konzentrationen - Teilkollektiv NRW: Rückstellproben 2011/2012 aus Fromme *et al.*, (2014).
(Werte kleiner Bestimmungsgrenze (LOQ) fließen mit dem halben Wert der Bestimmungsgrenzen in die Berechnung ein)

Metabolit (n=114)	LOQ [µg/l]	n ≥ LOQ	% ≥ LOQ	Min [µg/l]	P25 [µg/l]	Median [µg/l]	P75 [µg/l]	P95 [µg/l]	Max [µg/l]	Mittelwert [µg/l]	Spannweite [µg/l]
DnBP	0,10	114	56	<LOQ	<LOQ	0,11	0,30	0,76	5,59	0,26	5,54
DBEP	0,15	114	100	0,16	0,68	1,11	1,79	4,14	20,73	1,65	20,57
DCEP	0,10	114	61	<LOQ	<LOQ	0,14	0,48	2,58	13,08	0,51	13,03
DCPP	0,20	114	14	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,54	8,42	0,22	8,32
DPhP	0,15	114	95	<LOQ	0,39	0,79	1,19	2,50	23,19	1,15	23,12
DoCP	0,10	114	0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-
DmCP	0,10	114	0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-
DpCP	0,10	114	0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-