Kindergesundheit und Umwelt
Belastung von Kindern mit Acrylamid, Phthalaten und Nebenstromrauch

Stadtgesundheitsamt Frankfurt
Braubachst. 18-22
60311 Frankfurt

Berichterstatterin:
Priv.-Doz. Dr. U. Heudorf

Frankfurt, im September 2007

Wir danken allen Eltern und Kindern, die sich bereiterklärt haben, an dieser Untersuchung teilzunehmen, den Kollegen aus dem Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg für die umfassenden Analysen und den beteiligten Mitarbeitern des Gesundheitsamtes für ihr Engagement und Unterstützung.

Liebe Bürgerinnen und Bürger,
liebe Eltern,

wir alle wünschen uns, dass Kinder und Jugendliche in Frankfurt gesund aufwachsen können. Deshalb gilt das besondere Augenmerk der Stadt Frankfurt auch der Untersuchung neuer gesundheitlicher Risiken für Kinder. Ich freue mich deshalb sehr, Ihnen diesen Bericht „Kindergesundheit und Umwelt – Belastung von Kindern mit Acrylamid, Phthalaten und Nebenstromrauch“ vorlegen zu können.

Mit dieser Untersuchung hat die Stadt Frankfurt – wie schon wiederholt in der Vergangenheit - aktuelle umweltbezogene Gesundheitsfragen für Kinder in der Stadt aufgegriffen. Es wurden Daten erhoben zur Passivrauchbelastung von Kindern, der einzigen Umweltbelastung, die ausweislich der Daten des Umweltbundesamts zunimmt. Darüber hinaus wurden in der vorliegenden Untersuchung Daten erhoben zur inneren Belastung von Kindern mit Acrylamid und mit verschiedenen Phthalaten (Weichmachern), Stoffen, die im Verdacht stehen, krebserzeugend bzw. schädlich für die Fortpflanzungssysteme zu sein. Da die hier genutzten Analysenmethoden erst seit kurzer Zeit verfügbar sind und bislang noch nicht bei Kindern angewendet wurden, legen wir mit diesem Bericht erstmals Daten zur Belastung von Kindern mit diesen aktuellen Stoffen vor.

Zusammengefasst hat die Untersuchung bestätigt, dass Kinder, deren Eltern rauchen bzw. in deren Wohnung geraucht wird, durch das Passivrauchen nachweisbar belastet werden. Weiterhin wurde gezeigt, dass praktisch alle Kinder durch Acrylamid und Phthalate belastet sind. Die Acrylamidzufuhr liegt im oberen Bereich der bisherigen Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation. Die festgestellte Phthalatzufuhr liegt deutlich über den bisher veröffentlichten Abschätzungen anhand der Phthalatgehalte in Bedarfsgegenständen und Nahrungsmitteln.

Der Bericht ist für uns deshalb Anlass, in Zukunft verstärkt Eltern in Frankfurt über die Gesundheitsrisiken, die das Rauchen sowie bestimmte Produkte und Nahrungsmittel für ihre Kinder bergen, zu informieren, und Wege zur Vermeidung dieser Risiken aufzuzeigen. Mit diesem Bericht geben wir gleichzeitig Hinweise für Eltern, wie sie die Zufuhr dieser Stoffe für ihre Kinder verringern können.

Diese Untersuchung wäre nicht möglich gewesen ohne die Mitarbeit der angesprochenen Eltern und ihrer Kinder, die sich ohne Zögern zur Teilnahme an dieser freiwilligen Untersuchung bereit erklärt haben. Diesen Eltern und ihren Kindern gilt vor allem mein herzlicher Dank. Danken möchte ich aber auch den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Stadtgesundheitsamtes, die diese Untersuchung unter der Leitung von Frau Privatdozentin Dr. Ursel Heudorf, Leiterin der Abteilung Umweltmedizin, konzipiert und mit großem Engagement ausgewertet haben, sowie Herrn Prof. Angerer von der Universität Erlangen und seinen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, die die umfangreichen Analysen durchgeführt haben.

Manuela Rottmann
Stadträtin für Umwelt und Gesundheit

Inhaltsverzeichnis

Seite

Zusammenfassung

1. **Einführung** **1**
2. Grundlegende Stoffinformationen **2**
2.1. **Acrylamid** **2**
Industrielle Produktion und Einsatz von Acrylamid 2
Acrylamid in der Umwelt 4
Acrylamid in Lebensmitteln 4
Acrylamidzufuhr über die Nahrung und das Tabakrauchen 7
Toxikologie von Acrylamid 9
Chronisch toxische Wirkungen im Tierversuch 9
Chronisch toxische Wirkungen beim Menschen 9
Aufnahme und Verteilung sowie Stoffwechsel von Acrylamid im Menschen 10
Innere Belastung mit Acrylamid – Humanbiomonitoring 11

2.2. Phthalate **14**
Produktion und Einsatzbereich der Phthalate 14
Phthalate in der Umwelt 16
Phthalate in Lebensmitteln, Medikamenten und Medizinprodukten sowie Bedarfsgegenständen 17
Abschätzung der Phthalataufnahme über verschiedene Zufuhrwege 19
Toxikologie der Phthalate 21
Subchronisch und chronisch toxische Wirkungen im Tierversuch 21
Entwicklungs- und reproduktionstoxische Wirkungen im Tierversuch 21
Aufnahme und Verteilung sowie Stoffwechsel von Phthalaten im Menschen 23
Innere Belastung mit Phthalaten – Humanbiomonitoring 24

2.3. Passivrauchen und Rauchinhaltsstoffe **26**
Passivrauchbelastung in Innenräumen 28
Passivrauchen - Gesundheitliche Auswirkungen bei Kindern 29
Expositionsmarker der Passivrauchbelastung – Humanbiomonitoring-Studien 32

3. Untersuchungsteilnehmer und Analyse-Methoden **33**

4. Ergebnisse **35**

4.1. Teilnehmer, Fragen zu Ernährungs- und Lebensgewohnheiten **35**

4.2. Passivrauchen **40**
Einfluß der Passivrauchbelastung auf die Cotininkonzentrationen im Urin 40
Cotinin im Urin – Vergleich mit anderen Untersuchungen 42
Zwischenbewertung Passivrauchbelastung 42

4.3. Acrylamid **43**
Acrylamid-Metabolitenausscheidung bei Jungen und Mädchen 43
Einfluß der Passivrauchbelastung auf die Acrylamidbelastung 44
Einfluß der Aufnahme bestimmer Lebensmittel(gruppen) auf die Acrylamidbelastung 46
Weitere mögliche Einflussfaktoren – Kosmetika und Körperpflegemittel 49
Vergleich mit anderen Untersuchungen 50
Berechnung der Acrylamid-Aufnahme aus den literbezogenen Merkaptursäuren-Konzentrationen im Urin 51
Zwischenbewertung Acrylamid 52

4.3. Phthalate
Phthalat-Metabolitenausscheidung bei Jungen und Mädchen 53
Einfluß möglicher Expositionen über Bedarfsgegenstände und Medikamente auf die Phthalat-Metabolitenausscheidung 55
Vergleich mit anderen Untersuchungen 57
Berechnung der Aufnahme der verschiedenen Phthalate aus den liter-bezogenen Metabolitenkonzentrationen im Urin 60
Vergleich der ermittelten Phthalataufnahmen mit anderen Studien 61
Zwischenbewertung Phthalate 63

5. **Diskussion** 64

6. **Literatur** 71
Literatur zur Einleitung 71
Literatur zu Acrylamid 72
Literatur zu Phthalaten 76
Literatur zum Passivrauchen 82
Literatur zur Diskussion 84

7. Anhang:
Verzeichnis der Abbildungen 86
Verzeichnis der Tabellen 87
Glossar 89
Anschreiben an die Eltern und Befundmitteilung

Zusammenfassung

Wesentliche Ergebnisse

Kinder sind vielfältigen Risiken aus der Umwelt ausgesetzt. Vor diesem Hintergrund wurden bei Einschülern in Frankfurt im Frühjahr 2007 Urinproben auf Stoffe mit aktueller umweltmedizinischer Relevanz untersucht. Analysiert wurden Stoffe

- zu denen derzeit keine ausreichenden aktuellen Kenntnisse zur tatsächlichen Belastungssituation von Kindern vorliegen, z.B. Acrylamid und verschiedene Weichmacher (Phthalate)
- die eine zunehmende Belastung von Kindern erkennen lassen, wie z.B. Passivrauchen.

Diese Untersuchung wurde möglich, nachdem seit kurzer Zeit hochsensitive analytische Methoden verfügbar sind, die die innere Belastung auch von Kindern anhand der Konzentrationen der im Urin ausgeschiedenen Stoffwechselprodukte dieser Substanzen mit einer sehr niedrigen Nachweisgrenze erfassen können.

Passivrauchbelastung

Kinder werden durch Passivrauchen zahlreichen Schadstoffen ausgesetzt; die Passivrauchbelastung hat nach den Ergebnissen des in den Jahren 2003-6 durchgeführten Kinderumweltsurveys KUS in den letzten Jahren sogar noch zugenommen. Deswegen wurde auch bei den Einschülern aus Frankfurt Cotinin im Urin als Marker für eine Passivrauchbelastung mit untersucht.

Die Ergebnisse zeigten eine insgesamt vergleichbar hohe Cotinin-Ausscheidung wie die Daten des Kinder-Umwelt-Surveys. Es zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen der Cotinin-Ausscheidung im Urin der untersuchten Kinder und der von den Eltern angegebenen Passivrauchbelastung: die durchschnittliche Cotinin-Konzentration der Kinder insgesamt betrug 1,5 µg/l. Kinder in deren Familie niemand rauchte, hatten im Mittel die niedrigsten Werte (1,2 µg/l); Kinder in deren Wohnung geraucht wurde, wiesen im Mittel eine mehr als 10-fach höhere Belastung auf (13,6 µg/l). Darüber hinaus zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit der Anzahl der in der Wohnung gerauchten Zigaretten.

Acrylamid

Acrylamid entsteht bei der Erhitzung von Lebensmitteln, die sowohl Proteine als auch Kohlenhydrate enthalten, wie z.B. Kartoffeln. Hohe Acrylamidgehalte werden beispielsweise in Pommes frites und Kartoffelchips, aber auch in bestimmten Getreideprodukten und Kaffee gefunden. Raucher nehmen darüber hinaus erhebliche Mengen Acrylamid über das Zigarettenrauchen auf.

Zur Acrylamidbelastung bei Kindern lagen bisher ausschließlich Abschätzungen vor, basierend auf den Belastungsdaten von Nahrungsmitteln und Verzehrsgewohnheiten. Erstmals wurde nun die innere Belastung von Kindern durch Bestimmung der Acrylamid-Stoffwechselprodukte im Urin untersucht und Aufnahmewege überprüft – Nahrung, Passivrauchen und Körperpflegemittel.

Es zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen dem angegebenen häufigen Verzehr von Pommes oder von frittierten Lebensmitteln; darüber hinaus war ein deutlicher Einfluß des Verzehrs von Müsli und Keksen auf die Konzentration der Metaboliten (Stoffwechselprodukte von Acrylamid im

Urin zu verzeichnen (nicht signifikant). Demgegenüber wurden keine Zusammenhänge zwischen den gemessenen Metaboliten-Konzentrationen im Urin und der Passivrauchbelastung oder Anwendung von Körperpflegemitteln generell und aktuell gefunden. Bei einem Kind mit einer extrem hohen AAMA- und GAMA-Ausscheidung wird dem Verdacht auf Exposition über ein bestimmtes Körperpflegemittel weiter nachgegangen.

Mit dieser Untersuchung liegen erstmals Daten zur Acrylamidausscheidung bei Kindern vor. Die daraus errechnete Acrylamid-Aufnahme beträgt im Mittel 0,73 µg/kg Körpergewicht und Tag liegt etwa um 30-70 % höher als bei erwachsenen Nichtrauchern.

Phthalate

Phthalate werden weltweit in zahlreichen Anwendungen als Weichmacher eingesetzt. Es handelt sich dabei um eine Gruppe verschiedener Substanzen. Diese können aus den Produkten herauswandern, ausgasen und so in die Umwelt gelangen, z.B. in die (Raum)Luft, in Lebensmittel etc.. Während in den 1990er Jahren Di-Ethylhexylphthalat (DEHP) am häufigsten eingesetzt wurde, werden heute zunehmend auch höhermolekulare Phthalate verwendet (z.B. DiNP, DiDP).

Es zeigte sich eine allgemeine Phthalatbelastung bei den untersuchten Kindern. Dabei ergaben sich keine Zusammenhänge zu dem angegebenen Verzehr von Getränken aus Kunststoffflaschen oder von Lebensmitteln aus Kunststoffverpackungen, bzw. zur Anwendung von Körperpflegemitteln.

Da in unserer Untersuchung neue Methoden eingesetzt wurden, liegen Vergleichswerte nur für einige der untersuchten Stoffwechselprodukte vor. Im Vergleich mit früheren Daten bei Kindern in Deutschland aus den Jahren 2001/2, lässt sich eine Abnahme der mittleren Metabolitenkonzentrationen von DnBP, BBzP und auch DEHP erkennen. Die bei den Kindern jetzt gefundene Ausscheidung von DiNP-Metaboliten liegt höher als nach Untersuchungen von Erwachsenen erwartet, zu den hier erhaltenen Metabolitenkonzentrationen von DiDP waren bislang keine Daten publiziert.

Die Aufnahme an DEHP war bei den untersuchten Kindern am höchsten, sie betrug im Mittel 4,4 µg/kgKG und Tag. Die Aufnahmeraten von DnBP, DiBP und DiNP lagen im Mittel bei 2-2,4 µg/kgKG und Tag, die von BBzP und DiDP bei 0,3 µg/kgKG und Tag waren deutlich geringer. Die ermittelten Aufnahmeraten von DEHP sind doppelt so hoch, die von DiNP und DiDP mehr als 10fach so hoch wie nach den rechnerische Expositionsabschätzungen anhand der Weichmachergehalte in Gebrauchsgegenständen, Nahrungsmitteln etc. erwartet worden war.

Wie geht es weiter?

Anhand der vorliegenden Ergebnisse können – datenbasiert – Minderungsratschläge gegeben, bzw. Minderungsmaßnahmen weiter vorangetrieben werden. Staatliche Maßnahmen wie das Signalwertkonzept zu Acrylamid in Nahrungsmitteln und die Regulierung des Einsatzes von Weichmachern (in der EU in Säuglingsartikeln und Kinderspielsachen verboten) sollen fortgesetzt werden – im Sinne der Verhältnisprävention. Darüber hinaus können wir Ratschläge zur Verhaltensprävention geben: Eltern sollen möglichst völlig auf das Rauchen verzichten, zumindest aber in der Wohnung und im Beisein von Kindern. Die Acrylamidbelastung der Kinder kann durch entsprechende Nahrungsmittelauswahl mit eher seltenem Verzehr hochbelasteter Lebensmittel vermindert werden. Die Auswahl geeigneter Spielsachen beispielsweise kann die Belastung mit Phthalaten mindern.

Belastung von Kindern mit Acrylamid und Phthalaten sowie durch Passivrauchen

1 Einleitung

Kinder sind vielfältigen Risiken in ihrer Umwelt ausgesetzt. Das betrifft nicht nur chemische Risiken aus der Umwelt wie Schadstoffe in Wasser, Boden und Luft – und mittelbar auch in der Nahrung - , sondern auch die biologische Umwelt. Krankheitserreger – Viren, Bakterien – aber auch natürliche Allergene können zu Erkrankungen führen (WHO EEA, 2002; RKI 2001). Um Kinder vor umweltbedingten Gesundheitsgefahren zu bewahren, gilt es, möglichst gute und belastungsfreie Umweltbedingungen zu erhalten bzw. zu schaffen – im Rahmen der Verhältnisprävention. Darüber hinaus sind die Einzelnen – Kinder und Familien – aufgefordert, sich gesundheitsbewusst zu verhalten – im Rahmen der Verhaltensprävention. Dies betrifft unter anderem eine gesunde Nahrungsmittelauswahl unter Vermeidung von Überernährung, gute Lebensmittel- und Wohnungshygiene, ausreichende Bewegung, Wahrnehmung der empfohlenen Impfangebote uvm..

Zur gesundheitlichen Situation von Kindern und Jugendlichen in Deutschland war in den Jahren 2003 bis 2006 erstmals ein bundesweit repräsentativer Kinder-, Jugend- und Gesundheitssurvey (KiGGs) durchgeführt worden. Die inzwischen vorliegenden ersten Auswertungen (RKI, 2007) zeigen ein umfassendes Bild zur gesundheitlichen Lage der Kinder in Deutschland und geben wertvolle Hinweise für notwendige Schwerpunktsetzungen auf dem Gebiet der Prävention, Intervention und Gesundheitsförderung bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland.

Ein Modul des KiGGS war der Kinderumweltsurvey KUS mit ca. 1800 Kindern bundesweit (Scheffer et al., 2006; Schulz et al., 2007a, b). Im Rahmen des KUS waren u.a. zahlreiche Schadstoffe bei den Kindern untersucht worden, z.B. Blei, Cadmium, Nickel, Quecksilber, Arsen, Organochlorverbindungen wie z.B. DDT und PCB, Stoffwechselprodukte von Pestiziden wie z.B. Organophosphaten und Pyrethroiden im Urin, Pentachlorphenol (PCP) und andere Chlorphenole, PAK-Metabolite (Becker et al., 2007; Schulz et al., 2007a, b). Bei allen untersuchten Substanzen waren im Vergleich zu früheren Untersuchungen abnehmende Belastungen feststellbar, mit Ausnahme der **Cotinin-Belastung,** dem Marker für eine (Passiv)-Rauchbelastung. Die Cotininbelastung hatte zugenommen (Scheffer et al., 2006).

Vor diesem Hintergrund sollte im Rahmen der Gesundheitsberichterstattung „Gesundheit von Kindern in Frankfurt“ auch auf Umweltbelastungen eingegangen werden. Bei den Einschulungsuntersuchungen 2007 wurden auf der Basis freiwilliger Teilnahme Urinproben von Kindern auf aktuelle und relevante Schadstoffe untersucht: Cotinin, Acrylamid-Merkaptursäuren und Phthalatmetabolite. Ziel war, das Ausmaß der Belastung von Kindern aktuell zu bestimmen, als Grundlage nicht nur für die Gesundheitsberichterstattung bei Kindern, sondern auch für die Entwicklung geeigneter Präventionskampagnen/maßnahmen. Dabei wurde zum einen die Frage der Passivrauchbelastung der Kinder durch Bestimmung des Cotiningehalts im Urin aufgegriffen. Es wurden aber auch weitere aktuelle Stoffe, die im KUS keine Berücksichtigung fanden, untersucht: Weichmacher - Phthalate - sowie Acrylamid.

Phthalate reichern sich zwar nicht in der Umwelt an, sie sind wenig biostabil und nicht bioakkumulierend, sie haben jedoch im Tierversuch deutliche schädliche Wirkungen auf das Reproduktionssystem („endocrine disruptors“), weshalb ihr Einsatz insbesondere im Hinblick auf Kinder und auf Frauen im gebärfähigen Alter sehr kritisch gesehen wird. In der EU wurde die Verwendung von

Phthalaten in Kinderspielzeug verboten. Die Verwendung von Di-Ethylhexylphthalat (DEHP) in medizinischen Gegenständen wird kritisch gesehen und nach Alternativen wird gesucht.

Inzwischen liegen einige Studien zur DEHP-Metabolitenausscheidung in der Bevölkerung vor. U.a. waren einem Vortest zum KUS im Jahre 2001/2 ca. 250 Kinder auf ihre Belastung mit einem bestimmten Weichmacher, nämlich Di-Ethylhexylphthalat (DEHP), untersucht worden, und es hatte sich gezeigt, dass die Metaboliten-Ausscheidung insbesondere bei sehr kleinen Kindern sehr hoch war; je jünger die Kinder, desto höher war ihre Belastung; sie überstieg bei einem erheblichen Anteil der Kinder die tolerable Zufuhr (Becker et al., 2004). Leider wurde diese Analytik im KUS insgesamt nicht mitgeführt, sodaß nur Daten für ca. 250 Kinder aus dem Jahre 2001/2 vorliegen. In einer weiteren Untersuchung aus Deutschland wurde die innere Belastung von Kindern und Erwachsenen mit Dibutylphthalat untersucht, wobei insbesondere durch Medikamente in Einzelfällen sehr hohe innere Belastungen feststellbar waren. Diese Medikamente sind teilweise frei verkäuflich und werden auch Kindern verabreicht (Koch et al., 2005 a, b). Letztendlich aber gibt es noch kaum Erkenntnisse über die Belastung von Kindern mit den höher-molekularen Phthalaten, die in letzter Zeit zunehmend als Ersatz für das DEHP eingesetzt werden. Entsprechende valide Analysenmethoden für die Erfassung der Stoffwechselprodukte anderer, höhermolekularer Phthalate wurden erst in den letzten Jahren entwickelt. Daten zur Belastung von Kindern mit dieser Stoffgruppe liegen bislang noch nicht vor.

Die Problematik von **Acrylamid** erlangte in Deutschland im Jahre 2002 große öffentliche Aufmerksamkeit, nachdem in zahlreichen Lebensmitteln, insbesondere in Pommes frites, Kartoffelchips etc., teilweise sehr hohe Acrylamid -Gehalte gefunden worden waren. Angesichts der möglichen krebsauslösenden Wirkung dieser Substanz wurde nach Minderungsmaßnahmen gesucht. Obwohl in den letzten Jahren Methoden zur Bestimmung von Acrylamid und seiner Abbauprodukte in Blut oder Urin etabliert und bereits in verschiedenen bevölkerungsmedizinischen Untersuchungen bei Erwachsenen eingesetzt wurden, liegen bis heute keine Daten zur inneren Belastung von Kindern und Jugendlichen mit Acrylamid vor. Stoffwechselprodukte von Acrylamid im Urin wurden im Rahmen des KUS (noch) nicht untersucht.

Vor dem Hintergrund offenkundiger umweltmedizinischer Probleme – nämlich der Zunahme der Passivrauchbelastung von Kindern, hoher Belastung mit DEHP (Di-ethylhexylphthalat) bei gleichzeitiger Steigerung des industriellen Einsatzes anderer Phthalate, für die keine Untersuchungsdaten bei Kindern vorliegen, sowie fehlender Daten zur Belastung von Kindern mit Acrylamid – wurde im Februar/März 2007 im Rahmen der Schuleingangsuntersuchungen in Frankfurt die Belastung von Kindern mit diesen Stoffen untersucht. Die Bedeutung möglicher Quellen und Einflussfaktoren wurde durch einen Fragebogen erhoben.

Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen werden in dem vorliegenden Bericht zusammengefasst dargestellt.

2. Grundlegende Stoffinformationen

2.1. Acrylamid

Acrylamid (AA) ist bei Raumtemperatur ein weißer kristalliner Feststoff. Der Schmelzpunkt liegt bei 84°C. Die Substanz besitzt einen geringen Dampfdruck (0,9 Pa bei 25 °C) und eine gute Wasserlöslichkeit (2,155 g/l bei 30 °C).

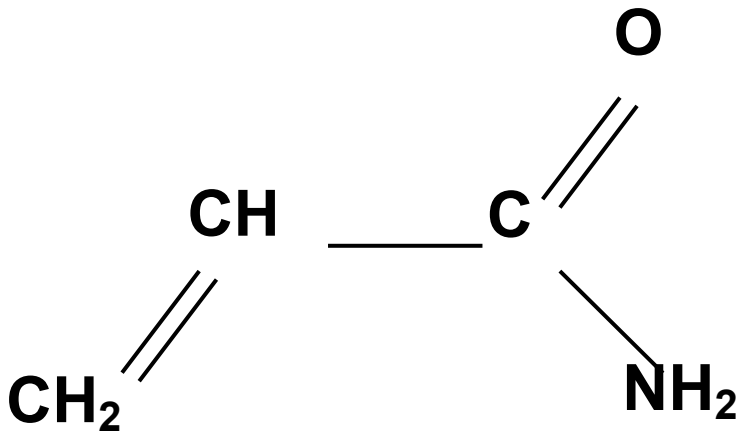


Abb. 1 Acrylamid – chemische Struktur

Industrielle Produktion und Einsatz von Acrylamid

Die Jahresproduktion an Acrylamid in der Europäischen Union wird auf 80.000 bis 100.000 Tonnen geschätzt (EU 2002). Der weitaus überwiegende Teil (99,9%) des industriell hergestellten Acrylamids wird zur Produktion von Polyacrylamiden verwendet. Polyacrylamide werden in vielfältigen Bereichen eingesetzt (BUA 1993):

- als Dispersions- und Flockungsmittel u.a. bei der Trinkwasseraufbereitung,
- als Ionenaustauscher, Verdickungsmittel oder als Hilfsmittel in der Papierindustrie,
- als Co-Polymer bei der Synthese von Farben und für verschiedene Kunststoffe,
- im Bohrlöcherzement in der Erdölindustrie,
- als Zusatz zu hydraulisch abbindenden Massen in der Bauindustrie,
- zur Verbesserung der Reißfestigkeit in der Papierindustrie,
- zur Reinigung von Kreislaufwasser im Bergbau,
- zur Textilausrüstung in der Textilindustrie,
- in Verpackungsmaterial u.a. für Lebensmittel,
- in Körperpflegemitteln und Kosmetika,
- in Polyacrylamidgelen für Elektrophoresen in der Forschung.

In Polyacrylamiden darf der Gehalt an monomerem Acrylamid 0,1 Gewichtsprozent nicht überschreiten, da sonst eine Einstufung als Klasse-2-Kanzerogen (EU-Richtlinie 88/379/EEC) erfolgen muss. Bei Polyacrylamiden, die für die Trinkwasseraufbereitung vorgesehen sind, darf der Restgehalt an monomerem Acrylamid maximal 0,025% betragen. Für Polyacrylamide, die in der Lebensmittelindustrie als Verpackungsmaterial eingesetzt werden, ist ein Migrationsgrenzwert nach Bedarfsgegenständegesetz von 0,01 mg/kg festgelegt (LFGB 2005). In der plastischen Chirurgie werden Polyacryl-

amidgele oder Polyacrylamidkugeln z.B. zur Faltenkorrektur verwendet (Christensen et al., 2003; Schweizerisches Heilmittelinstitut 2002). In Körperpflegemitteln, die auf der Haut verbleiben, darf der Restacrylamidgehalt 0,1 mg/kg nicht überscheiten, in sonstigen kosmetischen Mitteln muss er unter 0,5 mg/kg liegen (26. Richtlinie der EU 2002/34/EG).

Acrylamid in der Umwelt

In die Umwelt wird Acrylamid bei den genannten Prozessen und Nutzungen aufgrund seiner guten Wasserlöslichkeit hauptsächlich in Wasser und in wasserhaltige Kompartimente eingetragen, wohingegen wegen des geringen Dampfdrucks der Substanz der Eintrag in die Luft gering ist. Der Acrylamideintrag in das Wasser wird für ganz Europa aus allen Quellen auf 280 kg/Tag geschätzt, der in die Atmosphäre auf 0,38 kg/Tag (EU 2002). Acrylamid wird in den Umweltmedien, insbesondere Wasser, Boden und Luft, innerhalb weniger Tage bakteriell oder durch Einwirkung von Hydroxylradikalen abgebaut. Zu einer Anreicherung des Acrylamids in der Umwelt oder in der Nahrungskette kommt es deshalb nicht.

Acrylamid in Lebensmitteln

Für die Bevölkerung ist weniger die oben erwähnte Acrylamidproduktion als vielmehr die unbeabsichtigte Acrylamidentstehung bei der Lebensmittelzubereitung von Bedeutung.

Durch Erhitzung von Nahrungsmitteln, die sowohl Proteine als auch Kohlenhydrate enthalten, wie z.B. Kartoffeln, kann Acrylamid gebildet werden. Es handelt sich dabei um die sog. „Maillard Reaktion“, bei welcher durch Kondensation der Aminosäure Asparaginsäure mit Zuckern wie Glucose oder Fructose Acrylamid entsteht (Dybing et al., 2005). Die Menge des gebildeten Acrylamids ist abhängig von der Dauer der erreichten Zubereitungstemperatur. Acrylamid wird erst bei Temperaturen oberhalb von 120°C gebildet, ab Temperaturen zwischen 170 und 180°C steigt die Acrylamid-Bildung sprunghaft an.

Die Bedeutung und der Nachweis der Entstehung von Acrylamid in Nahrungsmitteln wurde 2002 erstmals von einer schwedischen Arbeitsgruppe veröffentlicht (Tareke et al. 2002). Angesichts der toxischen Eigenschaften von Acrylamid (nerventoxisch und – im Tierversuch – krebsauslösend) hat das Bundesinstitut für Risikobewertung kurz darauf eine Liste mit den Acrylamidgehalten verschiedener Lebensmittel in Deutschland publiziert und einen Minderungsbedarf festgestellt (Tab. 1) (BfR 2002). Die höchsten Acrylamidgehalte wurden in Kartoffelprodukten wie Kartoffelchips, Pommes frites etc. gefunden (bis 4000 µg/kg). Aber auch Backwaren wie Lebkuchen, Butterkekse und auch Kaffee enthielten erhebliche Acrylamidmengen (bis 1000 µg/kg). In Zusammenarbeit mit der Lebensmittelindustrie wurden verschiedene Vereinbarungen getroffen, um den Acrylamidgehalt in Nahrungsmitteln zu senken.

Neben „Empfehlungen für eine gute Herstellungspraxis“, d.h. Empfehlungen zur Herstellung von Lebensmittelprodukten mit günstigen Prozess- und Zubereitungstechniken, wurde zwischen dem zuständigen Bundesministerium für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit BVL und den Firmen ein Minderungsprogramm vereinbart, das ein dynamisches Minderungskonzept beinhaltet, das Konzept der Signalwerte.

Für die Signalwertermittlung werden zunächst die am höchsten belasteten Produkte identifiziert. Der unterste Acrylamidwert der zehn Prozent am höchsten belasteten Lebensmittel wird dann als Signalwert festgelegt. Grundsätzlich gilt ein maximaler Signalwert von 1000 µg/kg Lebensmittel. Wird der Signalwert oder der Wert von 1000 µg/kg überschritten, so soll durch eine Änderung der Rezeptur oder des Herstellungsverfahrens versucht werden, den Acrylamidgehalt eines Lebensmittels zu vermindern. Die dadurch erreichten niedrigeren Konzentrationen fließen im darauffolgenden Jahr in die neuen Signalwertberechnungen ein. Dadurch soll eine kontinuierliche Reduktion der Acrylamidgehalte in den betreffenden Lebensmitteln erreicht werden (BVL, 2006 (www.bvl.bund.de).

Tab. 1:
Acrylamid in verschiedenen Lebensmittelgruppen in Deutschland (BfR 2002)

		Acrylamid (µg/kg)	
Produkt	***Anzahl der unters. Proben***	***Median (µg/kg)***	***Bereich (µg/kg)***
Kartoffelchips	221	750	130 – 3680
Pommes frites, zubereitet	54	250	20 - 3920
Kartoffelsticks	26	1430	630 – 2870
Bratkartoffeln, zubereitet	6	240	n.n. – 280
Knäckebrot	95	170	n.n. – 2840
Brot	52	< 30	n.n. – 200
Brötchen	12	< 30	n.n. – 140
Frühstückscerealien	39	50	n.n. – 640
Cornflakes	9	170	20 – 640
Butterkekse	8	300	140 – 1090
Lebkuchen	17	350	130 – 890
Salzstangen	7	250	110 – 360
Kaffeepulver	35	280	180 – 290

Ende 2006 stellte das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit fest, dass die Acrylamidgehalte in Lebensmitteln insgesamt nur geringfügig sanken, in einigen Lebensmittelbereichen wie Müsli, Cornflakes, Keksen und Kartoffelprodukten sogar leicht zunahmen. Bei Diabetikerdauerbackwaren konnte die Anzahl der hochbelasteten Produkte deutlich gesenkt werden. Bei Röstkaffee, löslichem Kaffe und Kaffee-Ersatz sind nach Einschätzung des Amtes die Grenzen der technologisch realisierbaren Minderungen erreicht. Weitere Änderungen würden nach Einschätzung des Amtes voraussichtlich mit einer deutlichen Änderung der Produkte einhergehen, die dann möglicherweise nicht mehr den Verbrauchererwartungen bzw. dessen Geschmack entsprächen (BVL, 2006 www.bvl.bund.de).

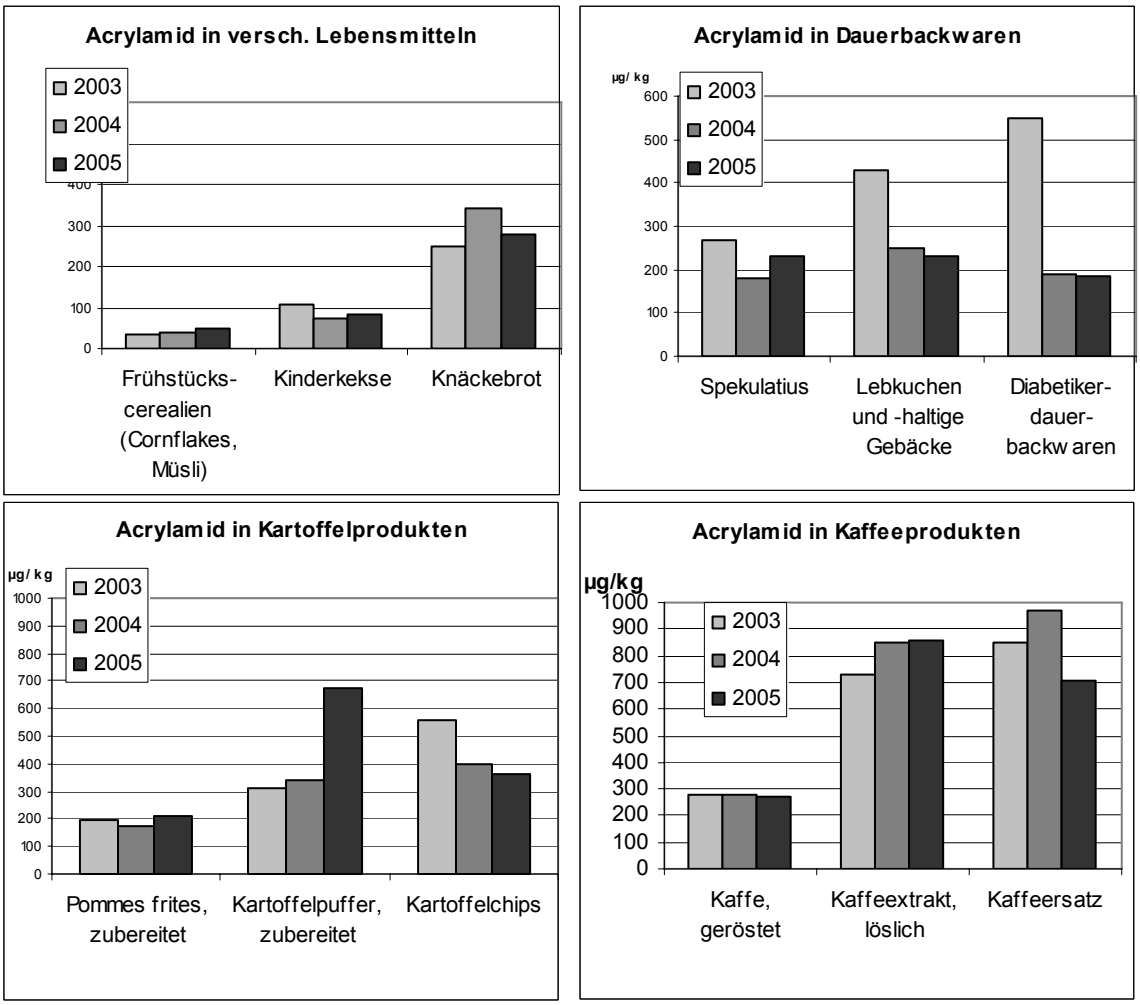
Tab. 2

Acrylamid in Lebensmitteln – Medianwerte 2003 bis 2005 (BVL, 2006)

	2003	2004	2005
	µg/kg	µg/kg	µg/kg
Cerealien und Dauerbackwaren			
Frühstückscerealien (Cornflakes, Müsli)	35	40	50
Kinderkekse	105	73	81
Knäckebrot	251	340	276
Spekulatius	269	181	230
Lebkuchen und -haltige Gebäcke	430	251	233
Diabetikerdauerbackwaren	551	189	186
Kartoffelprodukte			
Pommes frites, zubereitet	195	171	212
Kartoffelpuffer, zubereitet	308	341	675
Kartoffelchips	556	395	363
Kaffeeprodukte			
Kaffee, geröstet	276	277	268
Kaffee-Extrakt, löslich	732	852	857
Kaffee-Ersatz	852	972	710

Abb. 2

Acrylamid in Lebensmitteln – Medianwerte 2003 bis 2005 (BVL, 2006)



Da gerade Kartoffeln und Kartoffelprodukte häufig am heimischen Herd zubereitet werden, wurde bereits 2002 die Kampagne ***„vergolden statt verkohlen“*** gestartet, die für eine acrylamidarme Zubereitung auch zu Hause warb. D.h., Familien können ihre Acrylamidbelastung und insbesondere die Belastung ihrer Kinder nicht nur durch eine geeignete Lebensmittelauswahl (wenig Pommes, Chips etc.) sondern auch durch die Art der Lebensmittelzubereitung zu Hause (niedrige Temperaturen bei der Zubereitung von Pommes und Bratkartoffeln) beeinflussen. Das Institut hat im Internet ein Programm eingestellt, wonach jeder Bürger über eine Abfrage seine Acrylamidaufnahme individuell abschätzen kann (BfR, 2006; www.bfr.bund.de/cd/8616). Nach einer Umfrage bei 1000 Bürgern in Deutschland im Jahre 2006 ist das Wissen über die Acrylamidbelastung gebratener und frittierter Kartoffelprodukte sehr gut (80-90 %), das Wissen um die Belastung von Kaffe, Knäckebrot und Vollkornbrot schon deutlich geringer (30-40%). Unabhängig davon setzen aber 60-70 % der Verbraucher dieses Wissen nicht in ihrem Alltag um; nur 30-40 % der Befragten gaben an, ihr Verhalten zumindest etwas geändert zu haben, ca. 30 % haben ihr Einkaufsverhalten und ca. 40 % die Art der Nahrungszubereitung umgestellt (Vierbohm und Härlen, 2007).

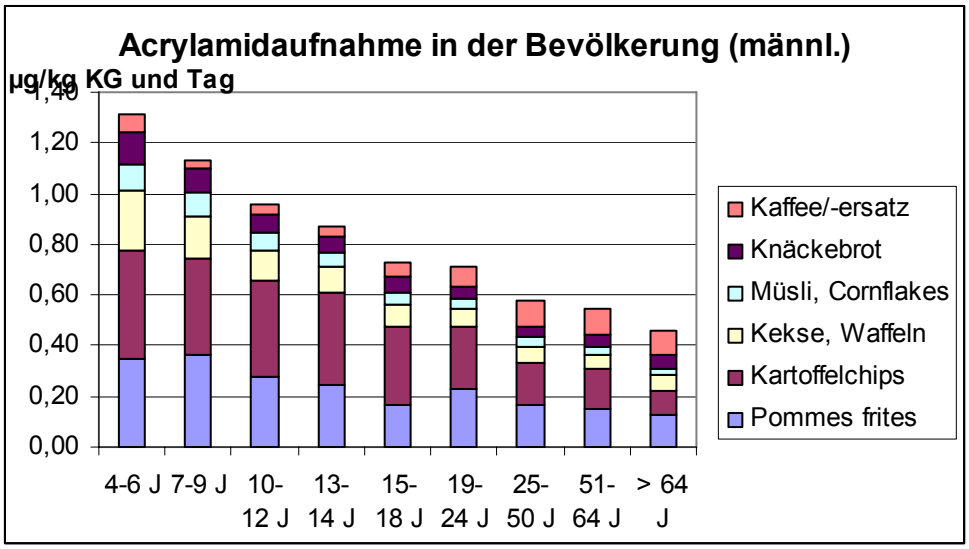
Acrylamidzufuhr über die Nahrung und das Tabakrauchen

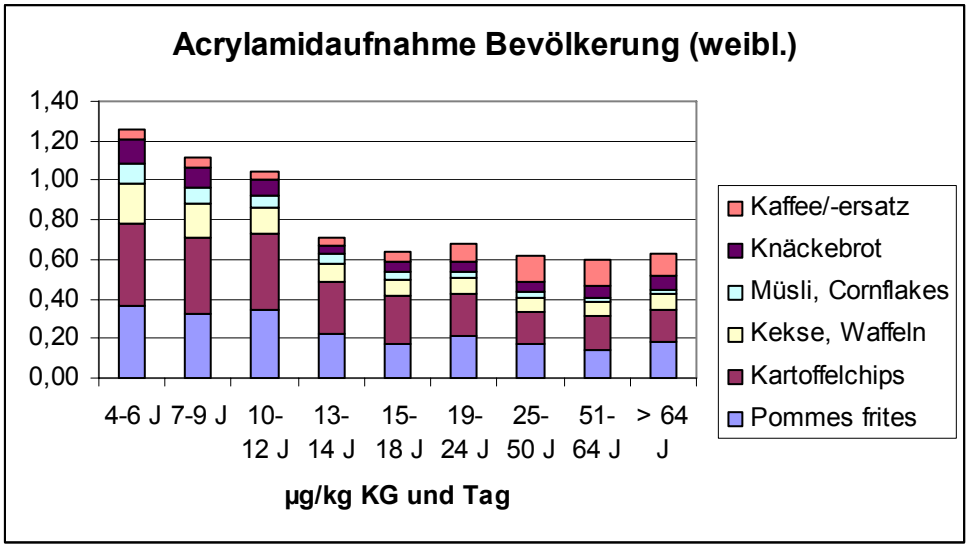
Für Erwachsene wird von verschiedenen Organisationen eine tägliche Acrylamidaufnahme über die Nahrung von 0,6 µg/kg Körpergewicht ausgegangen (Madle et al. 2003). Die Weltgesundheitsorganisation ging in einer ersten Näherungsrechnung von einer durchschnittlichen nahrungsbedingten Acrylamidaufnahme zwischen 0,3 und 0,8 µg/kg Körpergewicht und Tag aus (WHO 2002). Die Befragung von ca. 1000 Berliner Schülerinnen und Schülern im Alter von 15-18 Jahren im Winter 2002 zu ihrer Aufnahme von Acrylamid aus hochbelasteten Nahrungsmitteln zeigte eine recht hohe mittlere tägliche Aufnahme von 1,1 µg Acrylamid /kg Körpergewicht (Mosbach-Schulz 2003). Für jüngere Kinder liegen keine vergleichbaren Befragungsergebnisse vor.

Durch Verknüpfung der Daten der nationalen Verzehrsstudie mit 7-Tage-Wiegeprotokollen von ca. 25.000 Teilnehmern in Deutschland aus den Jahren 1985-1989 mit den aktuellen Daten der Acrylamidbelastung der nach 2002 untersuchten Lebensmittel wurde die Acrylamidaufnahme der Bevölkerung in verschiedenen Altersklassen abgeschätzt. Demnach ist die Acrylamidaufnahme pro kg Körpergewicht im Kindesalter am höchsten und nimmt im Laufe des Lebens mehr oder weniger kontinuierlich ab. Dabei zeigen sich alters- und geschlechtsabhängige Unterschiede in der Zufuhr verschiedener Produktgruppen. Während im Kindesalter Pommes frites und Chips mehr als zwei Drittel der Zufuhr ausmachen, sinkt dieser Anteil auf unter 50 % bei älteren Erwachsenen; im Gegensatz dazu steigt die Acrylamidzufuhr durch Kaffee(ersatz)-Produkte mit zunehmendem Alter auf bis zu 20 % (Mosbach-Schulz et al, 2003). Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass es sich bei der nationalen Verzehrsstudie um eine Erhebung von vor mehr als 20 Jahren handelt und sich die Verzehrsgewohnheiten inzwischen stark verändert haben können. Insgesamt kann jedoch von einer guten orientierenden Abschätzung der Aufnahme ausgegangen werden.

Abb 3

Abschätzung der Acrylamidaufnahme in der männlichen und weiblichen Allgemeinbevölkerung – verschiedene Lebensmittelgruppen, verschiedene Altersgruppen (Mosbach-Schulz 2003).





Bei Rauchern stellt der Tabakrauch eine bedeutende Quelle der Acrylamidbelastung dar. Im gefilterten Hauptstromrauch von jeweils einer Zigarette wurden zwischen 1,1 und 2,3 µg Acrylamid gefunden (Smith et al. 2000). Bei einem täglichen Konsum von 20 Zigaretten errechnet sich eine zusätzliche AA-Aufnahme von bis zu 47 µg, was bei einem 70 kg schweren Erwachsenen zu einer Aufnahme von 0,7 µg Acrylamid/kg Körpergewicht und Tag führen würde. D.h. durch Rauchen wird die durch die Nahrung aufgenommene Acrylamidbelastung etwa verdoppelt. Zur Acrylamidaufnahme durch Passivrauchen liegen keine größeren Datensätze vor.

Im Vergleich dazu liegt die geschätzte Acrylamidaufnahme über Kosmetika mit 0,002 µg/kg Körpergewicht um mehrere Größenordnungen darunter (van Landigham et al., 2004).

Toxikologie von Acrylamid

Die toxikologischen Wirkungen des Acrylamids sind in zahlreichen Untersuchungen überprüft und in mehreren nationalen und internationalen Expertengremien zusammenfassend dargestellt und bewertet worden (BUA 1993; US EPA 1993; IARC 1994; IPCS 1999; NTP 2005; DFG 2006). Acrylamid ist als krebserzeugend (DFG: Kategorie 2; IARC: Kategorie 2A) und als keimzell-mutagen (DFG: Kategorie 2) eingestuft. Die für den Menschen wichtigsten Wirkungen des Acrylamids sind die potentielle Kanzerogenität und Keimzellmutagenität sowie die erwiesene Neurotoxizität.

Chronisch toxische Wirkungen im Tierversuch

In Langzeitkanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen, bei denen das AA oral, kutan (über die Haut) und intraperitoneal (in das Bauchfell) verabreicht wurde, wurden – bei Dosen von 0,1- 2 mg Acrylamid/kg Körpergewicht - erhöhte Neuerkrankungen von Krebs verschiedener Lokalisationen beobachtet, u.a. Brustdrüsentumore, Tumore des Zentralen Nervensystems, der Schilddrüse, des Rachenraumes, der Genitalorgane. Mäuse reagieren sensitiver als Ratten. Dies dürfte vor allem darauf zurückzuführen sein, dass im Stoffwechsel von Mäusen etwa dreifach höhere Mengen an Glycidamid (GA) gebildet werden als bei Ratten. GA hat sich als das ultimal krebserzeugende Agens des Acrylamid erwiesen (Rice 2005).

Acrylamid ist eine hochwirksame neurotoxische (nervenschädigende) Verbindung, die im Bereich höherer Dosierungen (20-50 mg/kg Körpergewicht und Tag) vor allem das zentrale Nervensystem beinträchtigt und zu funktionellen Störungen führt (McCollister et al. 1964; Thomann et al. 1974; Hopkins 1970, IPCS 1999). Bei Dosierungen von 5 bis 20 mg/kg Körpergewicht wird vor allem das periphere Nervensystem betroffen (Sickles et al. 2002), wobei sich die Störungen als reversibel erwiesen (Burek 1980). Offen ist bisher die Frage, ob diese neurotoxischen Wirkungen vom AA selbst oder seinem Metaboliten, dem Glycidamid, hervorgerufen werden. Der no observed adverse effect level (NOAEL), d.h. die Dosis, die zu keinem erkennbaren Schädigungseffekt führte, wird für die Neurotoxizität mit 500 µg/kg Körpergewicht und Tag angegeben (Tyl et al. 2000).

Chronisch toxische Wirkungen beim Menschen

Mehrere epidemiologische Studien wurden mit Arbeitern durchgeführt, die an ihren Arbeitsplätzen gegenüber Acrylamid exponiert waren. Die Acrylamid-Konzentrationen in der Luft des Arbeitsplatzes lagen zwischen 0,1 und 1 mg Acrylamid pro m^3. Konsistente Zusammenhänge zwischen einer Acrylamid-Exposition und dem Auftreten von Krebserkrankungen konnten dabei nicht nachgewiesen werden (Sobel et al. 1986; Collins et al. 1989; Marsh et al. 1999). Allerdings werden diese Studien als nicht geeignet angesehen, um die Frage nach einer möglichen krebserzeugenden Wirkung von Acrylamid auf den Menschen zu beantworten. Unter anderem sind die untersuchten Kohorten zu klein. Auch bestehen erhebliche Defizite bei der Erhebung der Exposition (DFG 2006). Insofern liegen zur Frage der krebserzeugenden Wirkung von Acrylamid auf den Menschen keine belastbaren Daten vor.

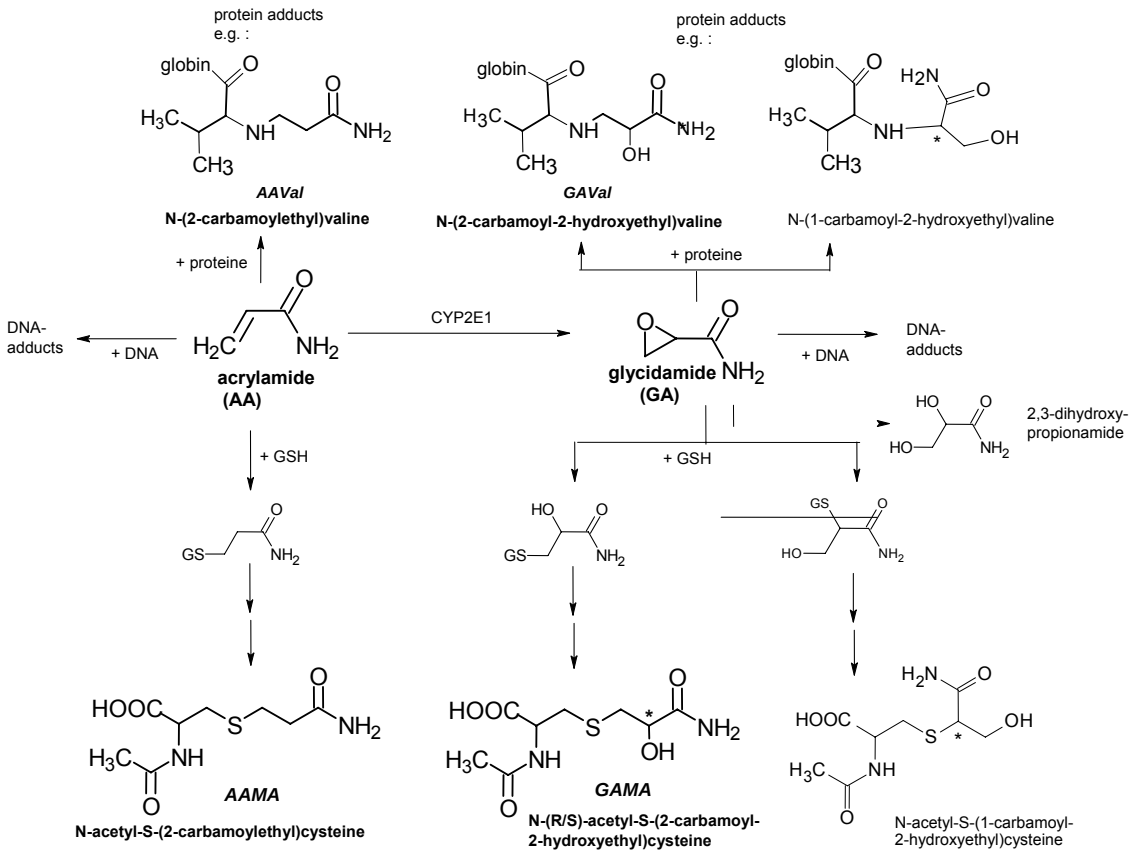
Das zentrale und das periphere Nervensystem sind die Zielorgane einer chronischen Aufnahme von Acrylamid (WHO 1985). Unter akuter Acrylamid-Einwirkung wurden Ataxie, Tremor, Reflexstörungen, verwaschene Sprache und Verwirrtheitszustände beobachtet (Hashimoto 1980). Störungen des peripheren Nervensystems machen sich durch Taubheitsgefühle an Händen und Füßen, Verlust der Fußreflexe, Muskelatrophie und Ataxie bemerkbar (US EPA 1993). In einer Vielzahl von Fällen haben sich diese neurotoxischen Wirkungen von Acrylamid als reversibel erwiesen (Auld und Bedwell 1967;

Davenport et al 1976; Igisu et al. 1975). Bei schwedischen Tunnelarbeitern, die einem acrylamid-haltigen Gemisch ausgesetzt waren, zeigten sich ebenfalls reversible periphere Nervenstörungen. Dabei korrelierte der Acrylamid-Hb-Adduktspiegel mit der neurologischen Symptomatik (Hagmar et al 2001). 41 chinesische Arbeiter, die einem Gemisch aus Acrylamid und Acrylnitril ausgesetzt waren, wiesen signifikant häufiger periphere neurotoxische Symptome auf als eine Kontrollgruppe. Auch hier korrelierten die neurotoxischen Wirkungen mit der inneren Acrylamid-Belastung, die über die Acrylamid-Merkaptursäureausscheidung im Urin und den Acrylamid-Hb-Adduktgehalt des Blutes erfasst wurde (Calleman et al. 1994).

Aufnahme und Verteilung sowie Stoffwechsel von Acrylamid im Menschen

Acrylamid kann inhalativ, dermal und oral aufgenommen werden. Es wird praktisch vollkommen resorbiert und verteilt sich aufgrund seiner Wasserlöslichkeit rasch im gesamten Körper. Es gelangt auch in die Muttermilch und über die Plazenta in das ungeborene Kind (Sörgel etal., 2002; Schettgen et al., 2004a). Abb. 1 zeigt ein vereinfachtes Stoffwechselschema von Acrylamid.

Abb. 4:
Vereinfachter Metabolismus des Acrylamid beim Menschen



Acrylamid kann durch das Cytochrom-P450-Enzym zum Glycidamid (GA) oxidiert werden (Sumner et al. 1999). Beide Substanzen, Acrylamid und Glycidamid, können an Glutathion gebunden und schließlich in Form der Merkaptursäuren Acrylamid-Mercaptursäure AAMA und Glycidamid-Mercaptursäure GAMA mit Halbwertszeiten von 17,4 h für AAMA und 25,1 h für GAMA im Urin ausgeschieden werden (Fuhr et al. 2006). Demnach zeigt die Untersuchung der Stoffwechselprodukte im Urin primär eine kurzfristige (Stoß)Belastung von Acrylamid an; im sog. steady state, d.h. im Gleichgewichtszustand, kann aus der Konzentration im Urin auch auf die Dauerbelastung geschlossen werden. Insgesamt wurden 60 % der in einer definierten Testmahlzeit zugeführten Acrylamidmenge über 2 Tage im Urin als Mercaptursäuren ausgeschieden (Fuhr et al., 2006).

Sowohl Acrylamid als auch Glycidamid können auch mit dem Hämoglobin Bindungen eingehen und entsprechende Addukte bilden, AAval und GAVal. Da das Hämoglobin erst nach ca. 3 Monaten abgebaut wird, können die Addukte Hinweise auf eine Langzeitbelastung geben.

Innere Belastung mit Acrylamid - Humanbiomonitoring

Grundsätzlich stehen für ein biologisches Monitoring acrylamidbelasteter Personen und der Gesamtbevölkerung die Bestimmung der Hb-Addukte im Blut und der Merkaptursäuren im Urin zur Verfügung (Böttcher et al., 2005a) .

Tab. 3
Im Humanbiomonitoring erfassbare Parameter für eine Acrylamidbelastung

	Acrylamid	Glycidamid
Hämoglobinaddukt	N-2-Carbamoylethylvalin (AAVal)	N-(R, S)-2-Hydroxy-2-carbamoyl-ethylvalin (GAVal)
Stoffwechselprodukt im Urin	N-Acetyl-S-(2-carbamoyl)cystein (AAMA)	N-(R, S)-Acetyl-S-(2-carbamoyl-2-hydroxyethyl)-L-cystein (GAMA).

In den letzten Jahren sind – insbesondere in Deutschland – einige Untersuchungen zur Acrylamidexposition in der Allgemeinbevölkerung veröffentlicht worden, basierend auf der Bestimmung der Acrylamidaddukte des Hämoglobins im Blut. (Tab. 4). Übereinstimmend zeigen alle Daten, dass Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern eine 2-4fach höhere Konzentration an Hämoglobinaddukten von Acrylamid haben (Schettgen et al., 2003 und 2004b; Bader et al., 2005; Hagmar et al., 2005; Urban et al., 2006; Bjellaas et al., 2007).

Tab. 4

Acrylamid-Hämoglobinaddukte im Blut der Allgemeinbevölkerung – Nichtraucher und Raucher (µg/l Blut)

Referenz / Region/Nation		**Nichtraucher**		**Raucher**
	N	Median (Mittelwert*) Bereich	N	Median (Mittelwert*) Bereich
Schettgen et al., 2003 BRD	25	0,57 (<0,3-1,4)	47	1,3 (0,4-7,9)
Schettgen et al., 2004 BRD	13	0,49 (0,2-0,84)	16	2,2 (0,68-5,4)
Bader et al., 2005 BRD	296	0,4* (<0,3-1,2)	99	1,5* (<0,3-12)
Hagmar et al., 2005 Schweden	70	0,84 (0,5-2,7)	?	(0,8-11,6)
Urban et al., 2006 BRD	60	0,73 (0,5-1,4)	60	2,2 (0,5-5,7)
Kütting et al., 2006 BRD ????	857	0,72 (0,08-2,8)	148	1,8 (0,2-9,0)
		Pmol/g Globin		
Bjellaas et al., 2007	44	AA 36,8 (18-66) GA 18,2 (7-46)	6	AA 166 (99-211) GA 83 (29-99)

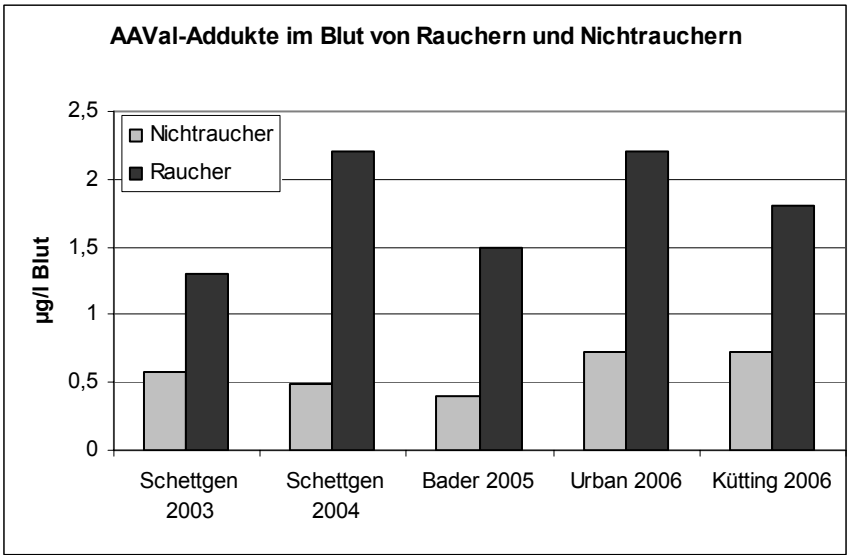


Abb. 5a

Hämoglobinaddukte von Acrylamid im Blut von Nichtrauchern und Rauchern (Median / Mittelwerte)

Auch bei der Untersuchung der Acrylamid-Stoffwechselprodukte im Urin lässt sich nachweisen, dass Raucher eine 2-4fach höhere Metabolitenausscheidung haben als Nichtraucher (Böttcher et al., 2004 und 2005b; Urban et al., 2006). Angesichts der kurzen Halbswertszeiten der Acrylamid- und Glycidamidmercaptursären im Körper eignet sich die Analytik dieser Parameter auch für Interventionsuntersuchungen. So konnte nach einmaliger acrylamidreicher Mahlzeit (Bratkartoffeln) eine 10fach höhere Ausscheidung an AAMA und GAMA gefunden werden. Umgekehrt führte eine gezielt acrylamidarme Ernährung über drei Tage zu einer deutlichen Abnahme von AAMA und GAMA im Urin (Böttcher et al., 2004). In einer weiteren Untersuchung zeigte sich, dass Fasten über 48 h zu einem deutlichen Abfall der Acrylamidbelastung im Urin führt; nach 2 Tagen betrug die mittlere Mercaptursäurekonzentration bei den drei erwachsenen Versuchspersonen ca. 10 µg/l und lag damit deutlich unter den Ausgangswerten von 203 µg/l (Böttcher et al., 2006a) und ebenso unter den o.g. Werten aus der Querschnittsuntersuchung bei 29 Erwachsenen. Eine Studie aus Norwegen kam zu ähnlichen Ergebnissen (Bjellaas et al., 2005). Dies lässt den Schluß zu, dass Nahrung und Tabakrauchen die wesentlichen Acrylamidquellen sind und wesentliche weitere Quellen oder gar eine Acrylamidentstehung im körpereigenen Stoffwechsel nicht anzunehmen sind.

Tab. 5

Acrylamid- und Gycidamid-Mercaptursäuren im Urin von Nichtrauchern und Rauchern (µg/l) – Verschiedene Studien

		Anzahl	**AAMA µg/l**		**GAMA µg/l**	
			Median	Bereich	Median	Bereich
Böttcher et al., 2005 Mutation Research	Erwachsene	29	60	3-338	8	1-45
	Raucher	*13*	*127*	*17-338*	*19*	*3-45*
	Nichtraucher	*16*	*29*	*3-83*	*5*	*1-14*
Bjellaas et al., 2005 Xenobiotika	Erwachsene	76	35	10-500	19	0-263
	Raucher	*11*	*337*	*64-500*	*111*	*0-263*
	Nichtraucher	*65*	*29*	*10-178*	*17*	*0–143*

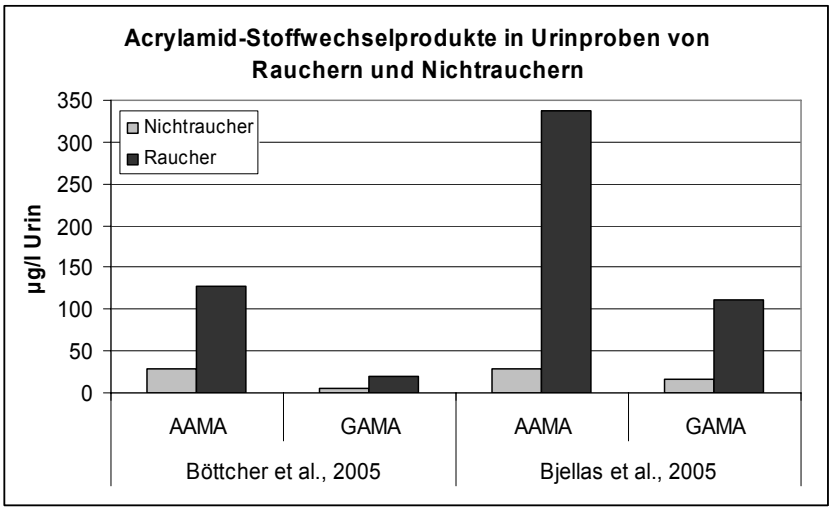


Abb. 5b

Stoffwechselprodukte von Acrylamid in Urinproben von Nichtrauchern und Rauchern (Medianwerte)

2.2. **Phthalate**

Phthalate sind bei Zimmertemperatur farblose ölige Flüssigkeiten. Die chemische Grundstruktur der Phthalate ist in Abb. 6 dargestellt; die verschiedenen, industriell hergestellten Phthalate unterscheiden sich in ihren Seitenketten. Mit zunehmender Länge der Seitenketten nehmen Wasserlöslichkeit und Dampfdruck der Substanzen deutlich ab (Tab. 6).

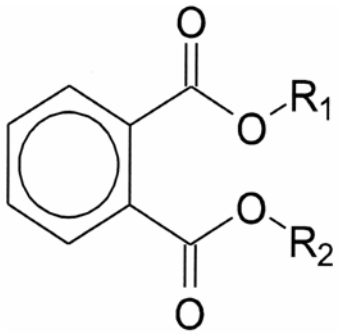


Abb. 6
Grundstruktur der Phthalate; verschiedene Seitenketten (R)

Tab. 6
Verschiedene Phthalate und ihre physikalischen Eigenschaften – sowie Verbrauch in Europa

Substanz	**Ab-kürzung**	**Wasserlöslichkeit (g/l)**	**Dampfdruck (Pa)**	**Jährlicher Verbrauch in Europa (Tonnen) 1990er Jahre**
Diethylphthalat	DEP	0,8	$47*10^{-3}$	10 000 – 20 000 *incl DMP
Di-n-butylphthalat	DBP	$12*10^{-3}$	$2,6*10^{-3}$	20 000 – 40 000
Dipentylphthalat	DPP			
Butylbenzylphthalat	BBP	$2,6*10^{-3}$	$1,15*10^{-3}$	20 000 – 50 000
Di(2-ethylhexyl)phthalat	DEHP	$29*10^{-6}$	$18,1*10^{-6}$	400 000 – 500 000
Di-n-hexylphthalat	DnHP			
Di-n-octylphthalat	DNOP	$0,5*10^{-6}$	$13^{*}10^{-6}$	
Di-iso-octylphthalat	DIOP			
Di-isononylphthalat	DINP			100 000 – 200 000
Di-isodecylphthalat	DIDP	$<1*10^{-6}$		100 000 – 200 000

Produktion und Einsatzbereiche der Phthalate

Während bis Mitte der 1990er Jahre DEHP am meisten produziert und eingesetzt wurde mit einer Jahresproduktion von DEHP 3-4 Millionen Tonnen weltweit, hat sich die Industrie in den letzten Jahren um- gestellt: Im Jahre 2003 waren bei insgesamt 800 000 Tonnen Phthalatproduktion in Europa bereits mehr als 50 % DINP (Di-iso-nonylphthalat) und DIDP (Di-iso-decylphthalat) und der Anteil an DEHP betrug nur noch 24 % (ECPI, 2004).

Phthalate werden weltweit eingesetzt als Weichmacher und können enthalten sein in (ATSDR 1995, 1997, 2001, 2002; NTP-CERHR 2000, 2003 a-f, 2005):
- PVC Plastik,
- Baumaterialien,
- Innenraumausstattungsmaterialien, z.B. Tapeten,
- Kleidung,
- Kosmetika,
- Nahrungsergänzungsstoffen,
- Medikamenten,
- medizinischen Gegenständen (Infusionsschläuche, Sonden…),
- Spielzeug für Kinder,
- Verpackungsmaterialien für Lebensmittel,
- Produkten in der Automobilindustrie (Sitze, Polster),
- Reinigungsprodukten,
- Schmierstoffen
- Wachsen,
- Insektiziden.

Tab. 7
Einsatzbereich der verschiedenen Phthalate (modifiziert nach NTP CERHR)

Substanz	Ab-kürzung	Verwendung
Diethyl phthalat	DEP	Körperpflegeprodukte, Kosmetika
Di-n-butyl phthalat	DBP	PVC-Plastik, Latexadhesiva, Kosmetika, Körperpflegeprodukte, Zelluloseplastik, Lösungsmittel für Farben
Dipentyl phthalat	DPP	
Butylbenzyl phthalat	BBP	Vinylplatten, Lebensmittelförderbänder, Verkehrs-Leitkegel
Di(2-ethylhexyl)phthalat	DEHP	Baumaterialien (Tapete, Kabelisolierung), Produkte für die Automobilindustrie (Vinyl-Polster, Autositze), Kleidung (Schuhe, Regenmäntel), Lebensmittelverpackungen; Kinderartikel (Spielsachen*), Medizinische Gerätschaften (medical Devices)
Di-n-hexyl phthalat	DnHP	Werkzeughalter, Körbe für Geschirrspülmaschinen, Fussbodenbeläge, Vinyl-Handschuhe, Flohhalsband, Förderbänder für Lebensmittel
Di-n-octyl phthalat	DNOP	In Gemischen C6-C10: Gartenschläuche, Planen z.B. für Schwimmbecken, Getränkeflaschenverschlüsse, Förderbänder für Lebensmittel
Di-iso-octyl phthalat	DIOP	s. DNOP
Di-isononyl phthalat	DINP	s. DNOP, Spielsachen
Di-isodecyl phthalat	DIDP	PVC-Plastik, Kabelisolierung, Kunstleder, Spielsachen, Teppichrücken

Phthalate in der Umwelt

Die Weichmacher sind im PVC nicht fest gebunden, sodass sie – in Abhängigkeit von ihren physikalischen Eigenschaften wie Dampfdruck und Wasserlöslichkeit - herauswandern, ausgasen und so in die Umwelt gelangen können, z.B. in die (Raum)Luft, in Lebensmittel etc.

In der Raumluft findet man die höchsten Konzentrationen an den niedermolekularen Phthalaten wie DEP und DBP, die höher molekularen Phthalate einschließlich DEHP werden nur in geringen Konzentrationen in der Raumluft gemessen (Tab. 8).

Tab. 8
Verschiedene Phthalate in der Raumluft - Medianwerte und (Maximalwerte)(µg/m3)

Autoren, Jahr der Publikation	**Anzahl untersuchter Räume**	**DEP µg/m3**	**DBP µg/m3**	**DEHP µg/m3**	**BBzP µg/m3**
Fromme et al, 2004	59 Wohnungen (BRD) 74 Kindergärten (BRD)	643 (5481) 353 (1263)	1083 (5586) 1188 (13305)	156 (615) 458 (2253)	18 (575) <10 (391)
Hosltrup u. Butte, 2001	29 Wohnungen (NL)	n.a.	630	200 (1040)	< 100 (750)
Otake et al., 2004	27 Häuser (Tokyo)	100 (190)	390	110 (230)	70 (100)

Demgegenüber werden die schwerer flüchtigen Phthalate in höheren Konzentrationen im Hausstaub gemessen (Tab. 9). Die Ergebnisse aus verschiedenen Untersuchungen in Hausstaubproben in Wohnungen in Deutschland in den letzten Jahren zeigen hier eine recht gute Übereinstimmung: die Medianwerte für DEP liegen bei ca. 5 mg/kg, für BBzP bei 20-30 mg/kg, für DBP bei ca. 50 mg/kg und für DEHP über 400 mg/kg Hausstaub.

Tab. 9
Verschiedene Phthalate im Hausstaub (mg/kg) – **Messungen aus Wohungen in Deutschland**

Autoren, Jahr der Publikation	**Anzahl untersuchter Räume**	**DEP mg/kg Median (Max.)**	**DBP mg/kg Median (Max.)**	**BBzP mg/kg Median (Max.)**	**DEHP mg/kg Median (Max.)**
Becker et al., 2002	199 Umweltsurvey	3,3 (1233)	42 (502)	15 (745)	416 (7530)
Fromme et al., 2004	30 Wohnungen, Berlin	6,1 (632)	47 (141)	30 (816)	703 (1763)
Kersten and Reich, 2003	65 Wohnungen, Hamburg	5,0 (570)	47 (600)	19 (700)	600 (2700)
Pöhner et al., 1998	272 Wohnungen	3,1 (310)	87 (1200)	24 (510)	450 (8600)
Butte et al., 2001	286 Wohnungen	n.u.	49 (500)	31 (1400)	735 (12000)

Phthalate in Lebensmitteln-, Medikamenten und Medizinprodukten sowie Bedarfsgegenständen

Phthalate können über verschiedene Wege in Lebensmittel gelangen; beschrieben sind Kontaminationen durch Kontakt mit phthalathaltigen Förderbändern, Kontakt bei der Lebensmittel-Verarbeitung mit den Handschuhen des Personals (Tsumura et al., 2001, 2003) oder durch Kontakt mit sog. Twist-off Deckeln. In einem Übersichtsartikel zu Phthalaten (Butte, 2005) wurden aus verschiedenen Studien die in Tab. 10 zusammengestellten Gehalte verschiedener Phthalate aufgeführt (Literatur siehe dort). Da Phthalate nicht routinemäßig im Lebensmittelmonitoring in Deutschland gemessen werden, können hier keine Angaben gemacht werden. Im Jahre 2006 wurde jedoch im Rahmen eines Sonderprogramms in zwei Bundesländern in Deutschland 100 Lebensmittelproben untersucht; mit der Publikation der Ergebnisse wird bis Oktober 2007 gerechnet (BVL, pers. Mitteilung).

Tab. 10
Phthalate in Lebensmitteln (nach Butte, 2005**)**

	Land, Autor, Jahr		Gehalte bis zu: mg/kg
DEP	Niedersachsen, 1999	Milch, Milchprodukte Versch. Nüsse Babynahrung	n.n. 0,02 n.n.
DBP	Canada, 1998	Butter Margarine Süßwasserfisch Getreideprodukte Bananen, Ananas, Heidelbeeren Zucker	1,5 0,64 0,5 0,62 0,12 0,2
	Groß-Britannien, 1993	Fleisch Geflügel Eier Milch	0,09 0,2 0,1 0,003
	Deutschland, 1999	Milch, Milchprodukte	<0,01 -0,07
BBzP	Canada, 1985-1999	Joghourt Cheddarkäse Butter Cracker	0,6 1,6 0,64 0,48
DEHP	Österreich, 1998p	Milch, Milchprodukte	<0,13
	Groß-Britannien, Norwegen, Spanien,	Milchproben Sahne Käseproben	0,06-0,38 1,67 0,2-2,7
	Nordamerika, Europa	Fisch Fleisch-Wurstwaren Geflügel	2-7 <1 2,6
	Deutschland	Babynahrung	<0,03
	Groß-Britannien, 1993	Fleisch Geflügel Eier Milch	0,09 0,03 0,09 0,002
DnOP	Deutschland, 1999	Milch, Milchprodukte Muttermilch Nüsse Muskatnuss Babynahrung	n.n. n.n. n.n. 0,02 n.n.
DiNP	Groß-Britannien, 1999	Fleisch, Fleischprodukte, Milch, Milchprodukte, Geflügel, Eier, Fisch, Fette Öle	n.n.

In Kosmetika werden insbesondere DMP, DEP und DBP eingesetzt, keine höhermolekularen Phthalate (Koo et al., 2004; Hubinger und Harvey 2006; Shen et al., 2007; Schettler 2006; Wormuth et al., 2006). Bei Beprobungen konnten in einem großen Teil der Produkte Phthalate gefunden werden mit Maximalwerten bis zu 38.000 mg/kg (Hubinger und Harvey 2006).

Dibutylphthalat DBP ist ein zugelassener Hilfsstoff in Arzneimitteln und findet Anwendung vor allem in der magensaftresistenten Verkapselung von hochdosierten ätherischen Ölen, pflanzlichen Extrakten, Enzymen, Vitaminen und Eisenverbindungen (Koch et al., 2005e). Nach der Roten Liste 2005 (Arzneimittelverzeichnis für Deutschland, einschließlich EU-Zulassungen) wird DBP in 64 Produkten – auch freiverkäuflichen - in der Bundesrepublik eingesetzt, darunter auch in handelsüblichen Bronchiolytika für Kinder und Erwachsene. Die Aufnahme dieser Medikamente kann kurzfristig zu sehr hohen Butyl-Phthalatmetabolitenausscheidungen im Urin führen (Hauser et al., 2004; Koch et al., 2005c, e).

Medizinprodukte wie z.B. Infusionsschläuche und –beutel, Magensonden etc. können DEHP in hohen Konzentrationen enthalten und zu einer hohen inneren Belastung von entsprechend behandelten Patienten führen. Besonders bei Früh- und Neugeborenen, die einer Extrakorporalen Membranoxigenierung (ECMO) bedürfen, kann es zu extrem hohen inneren Belastungen kommen (Schettler 2006; Karle et al., 1997), aber auch bei Plättchenspendern wurden sehr hohe innere Belastungen gefunden (Koch et al., 2005a, 2006; Silva et al., 2006) (s. auch Tab. 15). Durch Heparinisierung der Oberflächen kann die Freisetzung von DEHP gemindert werden (Karle et al., 1997). Verschiedene Institutionen haben eine Bewertung der DEHP-Exposition durch diese Medizinprodukte vorgenommen (US-FDA 2002; Health Canada 2002; Europäische Commission 2002). Auch wenn bisher Hinweise fehlen, dass z.B. Kinder nach ECMO Auffälligkeiten zeigen (Rais-Bahrami et al., 2004), sollte nach Wegen gesucht werden, DEHP in diesen Produkten oder zumindest die Freisetzung daraus zu reduzieren bzw. Alternativen zu entwickeln (Health Canada 2002).

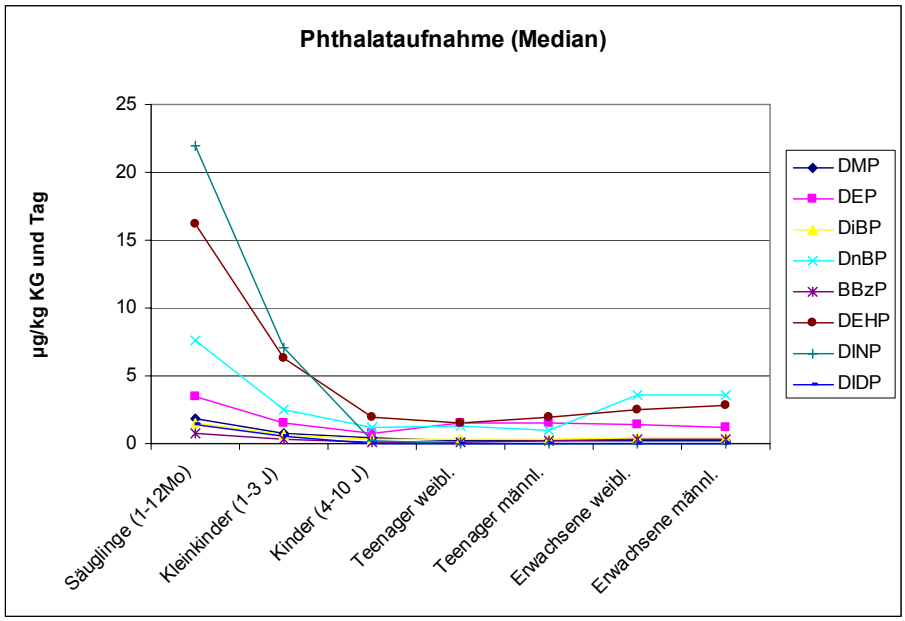
Säuglinge und Kleinkinder nehmen Spielsachen etc. gerne in den Mund. Enthalten Spielsachen Phthalate, können diese durch In-den-Mund-Nehmen und Ablutschen herausgelöst und von den Kindern aufgenommen werden. Vor diesem Hintergrund und aufgrund der toxischen Wirkungen von Phthalaten (s.u.) wurden Phthalate in Babyartikeln und Spielsachen für Kinder unter 5 Jahren in der EU verboten. Gleichwohl ist nicht ausgeschlossen, dass importierte Gegenstände noch Phthalate enthalten.

Abschätzung der Phthalataufnahme über verschiedene Zufuhrwege

Die Menschen können durch Einatmung, orale Aufnahme oder Hautresorption Phthalate aufnehmen, und dies während ihres ganzen Lebens, schon im Mutterleib. Auch Verbraucherprodukte, die Phthalate enthalten, können zu einer inneren Belastung der Menschen führen, sei es durch direkten Kontakt (z.B. Medizinprodukte wie Sonden, Infusionsschläuche), durch Kontamination anderer Produkte (z.B. Nahrungsmittel), durch das In-den-Mund-nehmen und Ablutschen („mouthing") von Spielzeug, das Phthalate als Weichmacher enthält.

Abb. 7

Geschätzte Aufnahme verschiedener Phthalate in verschiedenen Altersgruppen – Expositionsabschätzung anhand von Modellrechnungen aufgrund von Ambientemonitoring-daten – Medianwerte und Maximalwerte - (Wormuth et al., 2005)



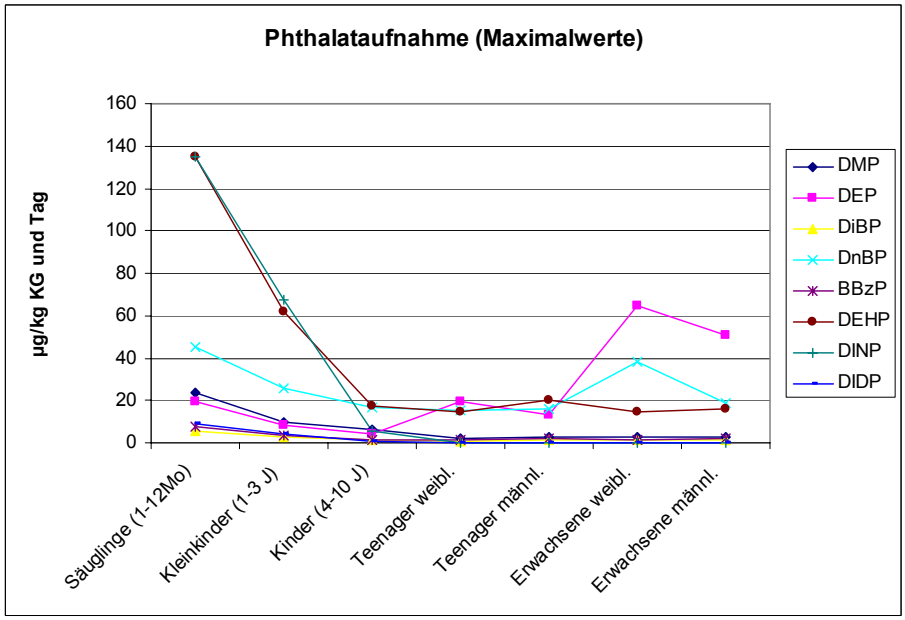
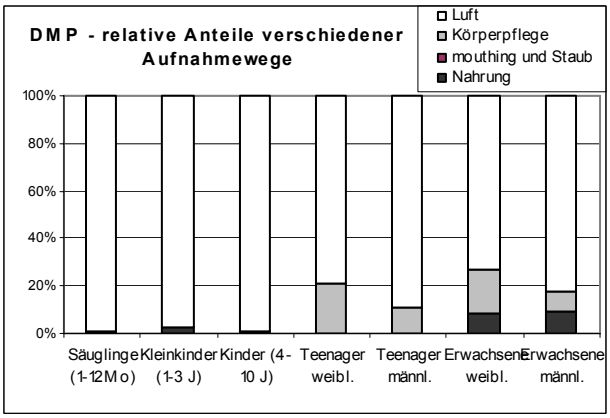
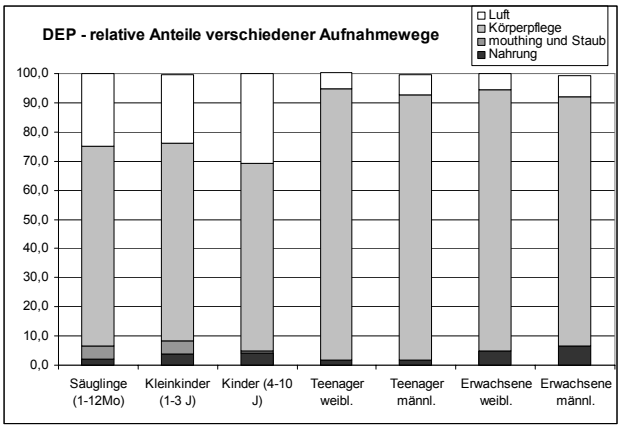
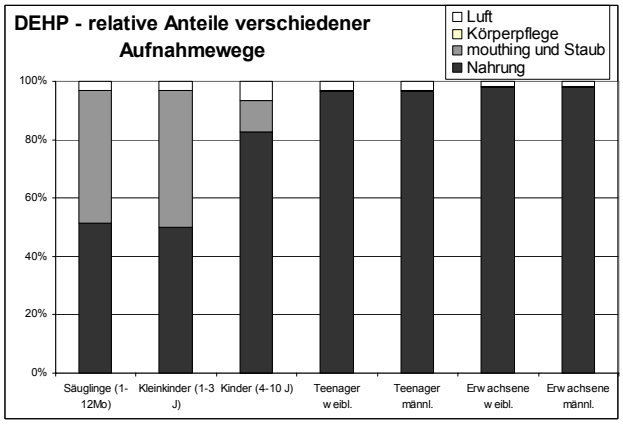


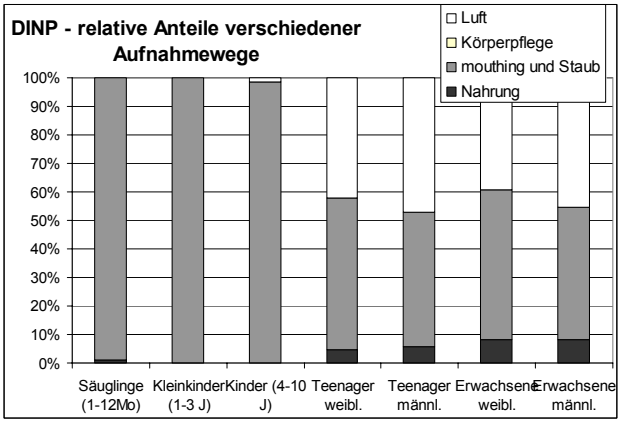
Abb. 8

Geschätzte Aufnahme verschiedener Phthalate in verschiedenen Altersgruppen – Expositionsabschätzung anhand von Modellrechnungen aufgrund von Ambientemonitoring-daten – Anteile verschiedener Aufnahmepfade - (Wormuth et al., 2005)









Toxikologie der Phthalate

Verschiedene Expertengremien und Institutionen in Europa und Amerika haben umfassende Bewertungen der Toxikologie der verschiedenen Phthalate erarbeitet und vorgelegt (European Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (SCTEE), die U.S. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (CERHR), U.S. Environmental Protection Agency (US EPA) und International Agency on Research on Cancer (IARC).

Subchronische und chronische Wirkungen im Tierversuch

Phthalate sind nur gering akut toxisch; in subchronischen Tierversuchen mit Nagetieren wurden negative Wirkungen in der Leber, Niere und – bei einigen Phthalaten - auch der männlichen Geschlechtsorgane festgestellt. Es fanden sich große Unterschiede zwischen den unerwünschten Wirkungen auf männliche und weibliche Versuchstiere. Alle Phthalate haben sich nicht als mutagen und/oder gentoxisch erwiesen. Im Hinblick auf eine mögliche krebsauslösende Wirkung erwies sich DEP als negativ, auch für DiNP wurden keine Hinweise auf eine krebsauslösende Wirkung erhalten; DBP zeigte eine gewisse tumorpromovierende Wirkung. DEHP-Exposition führte bei den Versuchstieren zu Leberzellkarzinomen. Diese Wirkungen treten nach Bindung an PPAR a-Rezeptoren und eine anschließende Peroxisomen-Proliferation mit einer Veränderung des peroxisomalen Fettstoffwechsels auf. Beobachtet werden dann Erhöhung der DNA- und Cytochromsynthese, Steigerung der Mitoserate, Supprimierung des gesteuerten Zelltods, Störung der Zellkommunikation, Lebervergrößerung und Tumorinduktion. Dabei schädigen die Phthalate die DNA selbst nicht, sind also keine Krebs-Initiatoren. Da dieser spezifische Rezeptor jedoch bei Primaten und beim Menschen nur in erheblich geringeren Konzentration als bei Nagern nachgewiesen werden kann, wird inzwischen die Übertragbarkeit der Effekte aus den Tierversuchen an Nagern auf den Menschen nicht mehr gesehen. In der internationalen aktuellen Bewertung werden Phthalate als krebserzeugend beim Tier eingestuft, aber nicht beim Menschen (IARC 2000).

Entwicklungs- und reproduktionstoxische Wirkungen im Tierversuch

In den letzten Jahren stehen jedoch die entwicklungs- und reproduktionstoxischen Wirkungen der Phthalate im Fokus der toxikologischen Bewertungen NTP-CERHR). Da aussagekräftige Studien bei Menschen fehlen, stützt sich die toxikologische Bewertung nahezu ausschließlich auf Tierversuchsdaten. In Reproduktionsstudien wurden feingewebliche Veränderungen in den Hoden und verminderte Spermienzahlen sowie eine reduzierte Fertilität gefunden. In Entwicklungsstudien fanden sich teilweise eine erhöhte vorgeburtliche Sterblichkeit, vermindertes Geburtsgewicht und verschiedene Missbildungen. In Zwei-Generationen-Studien wurde ein veringertes Geburtsgewicht, eine Abnahme der „anogenitalen Distanz“, verminderte Serum-Testosteron-Spiegel, verminderte Spermienzahl und feingewebliche Veränderungen in den Hoden gefunden. Es zeigt sich eine besonders empfindliche Phase bei Exposition vor der Geburt. Der Mechanismus der Reproduktionstoxizität scheint von dem peroxisomen-proliferierenden Rezeptor unabhängig zu sein, weshalb diese Wirkungen auch beim Menschen angenommen werden können. Vor diesem Hintergrund hat die NTP-CERHR ihre toxikologische Bewertung auch für Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität für den Menschen abgeleitet und publiziert (NTP-CERHR 2000; 2003 a-f; 2005) (s. Tab. 12).

Tab. 11

Risiko-Bewertung der Phthalate - (ATSDR, US-EPA, EFSA. EU-CSTEE, Health Canada)

Minimal risk level (MRL), Tolerable daily intake (TDI) and Reference Dose (RfD)- levels

Phtha-late	Land, region	Institution, Jahr	µg/kg KG/Tag	MRL (Minimaler Risiko Spiegel /TDI Tolerable tägliche Zufuhr / RfD Referenzdosis
DEP	USA	ATSDR 1995	7000	MRL acute orale Exposition
			5000	MRL chronische orale Exposition
		US-EPA 2005	800	RfD chronische Exposition
DBP	USA	ATSDR 2001	500	MRL akute orale Exposition
		US-EPA 2004	100	RfD chronische Exposition
	Canada	Health Canada 1994	60	TDI
	EU	CSTEE 1998	100	TDI
	EU	EFSA 2005	10	TDI
BBzP	USA	US-EPA 2004	200	RfD chronische Exposition
	EU	CSTEE 1998	200	TDI
	EU	EFSA 2005	500	TDI
DEHP	USA	US-EPA 1991	20	RfD chronische Exposition
		ATSDR 2002	100	MRL subchronische Exposition
			60	MRL chronische Exposition
	Canada	Health Canada 1994	44	TDI
	EU	CSTEE 1998	50	TDI
		ECB / EU (RAR-DEHP), 2004	20	*TDI Neugeborene und Frauen im gebärfähigen Alter*
			25	*TDI Säuglinge 2-12 Monate*
			48	*TDI Allgemeinbevölkerung außer NG, Sgl. und Frauen im gebärfähigen Alter*
	EU	EFSA 2005	50	TDI
DnOP	USA	ATSDR 1997	3000	MRL akute orale Exposition
			400	MRL subchronische Exposition
	EU	CSTEE 1998	370	TDI
DiNP	EU	CSTEE 1998	150	TDI
	EU	EFSA 2005	150	TDI
DiDP	EU	CSTEE 1998	250	TDI
	EU	EFSA 2005	150	TDI

Tab. 12

Potentielle Reproduktions- und entwicklungstoxische Wirkungen der Phthalate beim Menschen

	Ernste Besorgnis	**Besorgnis**	**Geringe Besorgnis**	**Minimale Besorgnis**	**Vernachlässigbare Besorgnis**
BBP				**E**	**R** (männl. Erwachsene)
DBP			**E, hohe Dosen**	**E**	**R** (Erwachsene)
DEHP	**E:** schwerkranke Kinder bei Versorgung mit Medizinprodukten	**R:** Kinder < 1 J; **E:** bei männlichen Feten und bei Frauen unter best. medizinischer Therapie	**R: hohe Dosen männl. Kinder > 1 J**, männliche Nachkommen während der Schwangerschaft	**R**	
DnOP					**R**
DINP				**E/R**	
DIDP				**E**	**R**

E : Entwicklungsschädigend; R Reproduktionsschädigend (NTP-CERHR 2000; 2003a-f)

Aufnahme und Verteilung sowie Stoffwechsel von Phthalaten im Menschen

Aufgenommene Phthalate werden im Körper rasch verstoffwechselt und als Mono-Ester bzw. weiter oxidierte Sekundärmetabolite im Urin ausgeschieden. Ca. 70 % des aufgenommenen DnBP, DiBP und BBzP werden in Form der Monoester MnBP, MiBP und MBzP ausgeschieden (Anderson et al., 2001). DiNP wird zu 19 % als OH-MiNP und zu 10 % als oxo-MiNP ausgeschieden (Koch und Angerer, 2007a). DEHP zeigt einen sehr komplexen Stoffwechsel (Abb. 9), wobei nur 6 % als Monoester (MEHP), 23 % als 5-OH-MEHP, 15 % als 5-oxo-MEHP, 19 % als 5cx-MEHP und 4 % als 2cx-MEHP ausgeschieden werden (Koch et al., 2005b, d).

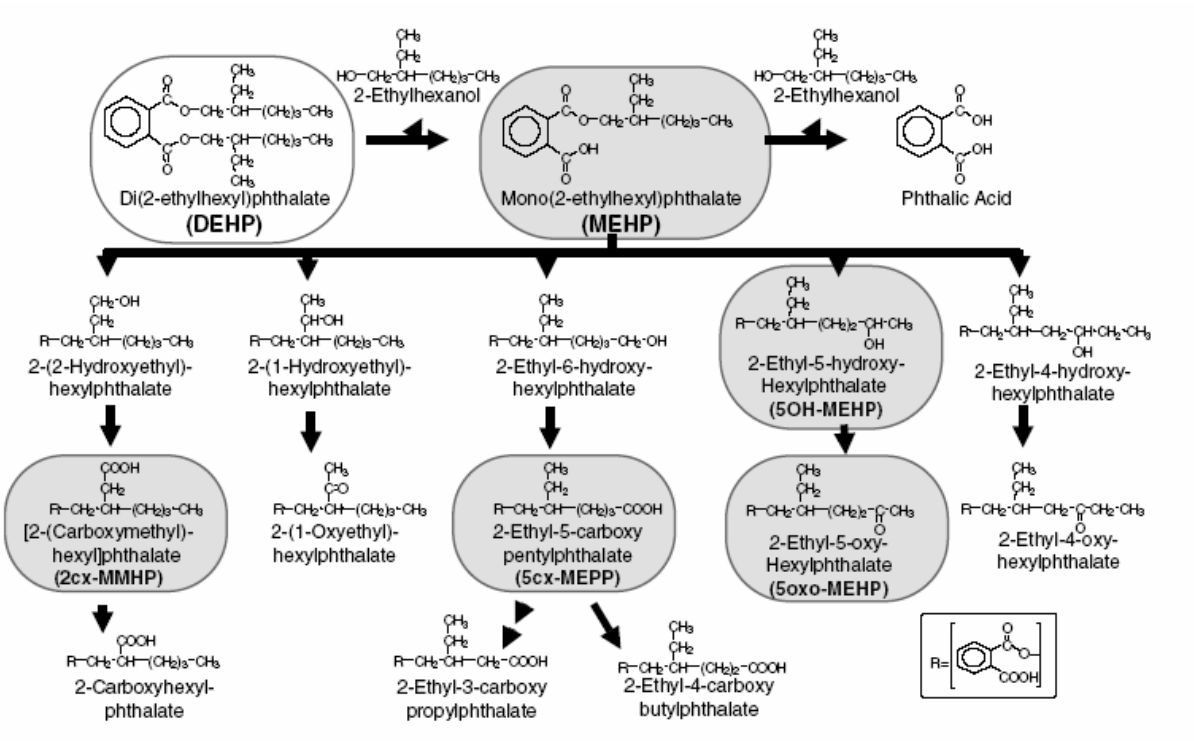


Abb. 9

Metabolismus von Di-Ethyl-Hexyl-Phthalat (DEHP) (nach Koch et al., 2005b) –

Die Metabolite, die in der vorliegenden Untersuchung analysiert wurden, sind grau hinterlegt.

Innere Belastung mit Phthalaten – Humanbiomonitoring

Die Analytik für Stoffwechselprodukte verschiedener Phthalate steht erst seit kurzem zur Verfügung. Zunächst war die Analytik für MEHP, ein primäres – leider auch in der Umwelt - aus DEHP gebildetes Stoffwechselprodukt. Es folgten Methoden für Monoester von Dibutylphthalat und von anderen höher molekularen Phthalaten wie DiOP, DiNP etc. Angesichts der erst kurzen Verfügbarkeit dieser Methoden liegen bislang nur wenige Studien zur inneren Belastung der Bevölkerung vor (Fromme et al., 2007; Wittassek et al., 2007b; Koch et al., 2007) (Tab. 13).

Tab. 13

Monoester-Metabolitenkonzentrationen verschiedener Phthalate im Urin (Medianwerte) (µg/l)

	Anzahl	Alter(J)		MEP	MBP	MiBP	MBzP	MEHP
Koch et al., 2003	85	6-64 J	BRD 2002	90,2	181	-	21,0	10,3
	36	2,6-6 J		n.u.	139		22,1	6,6
Koch et al	19	20-59 J	BRD 2003	n.u.	91,8	-	12,7	9,0
Becker et al., 2004;		3-14 J	BRD 2002	-	-	-	-	7,2
Koch et al., 2007	254			-	166	-	18,8	-
Blount et al 2000; NHANES III	289	Erw	USA 1998	305	41	-	21,2	2,7
	328	6-11 J		74,7	40,0	-	40,3	4,9
Silva et al., 2004 NHANES 99-	753	12-19 J	USA	193	36,1	-	28,3	3,7
00	1456	> 20 J	1999/2000	180	23,0	-	13,6	3,0
			USA					
NCEH, 2005; NHANES 01-02	2541		2001/2002	169	20,4	2,6	15,7	4,1
Duty et al., 2005	406			145	14,5	-	6,8	5,2
Jönsson et al., 2005	234			240	78	-	16,0	<15
Fromme et al., 2007	399	14-60	BRD 2006		49,6	44,9	7,2	4,9
			BRD 1988-					
Wittassek et al., 2007	634	20-29 J	2003	n.u.	112	34,5	7,4	7,6

Bis vor wenigen Jahren konnte ausschließlich MEHP als Marker einer DEHP-Belastung im Humanbiomonitoring untersucht werden. Da dieses Stoffwechselprodukt von DEHP jedoch leicht auch unter Umweltbedingungen gebildet werden kann, konnten hier Kontaminationen nie sicher ausgeschlossen werden. Nur die Sekundärmetabolite können im Urin kontaminationsfrei gemessen werden; da diese auch in höheren Konzentrationen als MEHP vorliegen, sollten diese primär analysiert werden. Nachdem seit einigen Jahren bereits die Analytik für die Sekundärmetabolite 5OH-MEHP und 5-oxo-MEHP zur Verfügung stehen, liegen hier bereits einige Untersuchungsergebnisse vor – auch bei Kindern. Dabei zeigte sich, dass die Metabolitenkonzentationen im Urin bei den jüngsten Kindern am höchsten sind und mit zunehmendem Alter abnehmen (Becker et al., 2004). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Anwendung bestimmter medizinischer Gerätschaften (Sonden, Infusionsschläuche etc) zu extrem hohen inneren Belastungen mit DEHP-Stoffwechselprodukten führt (Koch et al., 2005a, 2006; Silva et al. 2006; Weisbach et al., 2006). Seit kurzem können auch weitere DEHP-Metabolite bestimmt werden (Fromme et al., 2007; Wittaseck et al., 2007b); erste Daten zur Ausscheidung von DEHP-Metaboliten incl. der neu zu analysierenden Stoffe 5cx-MEPP und 2cx-MEPP von Studenten aus verschiedenen Städten in Deutschland (Wittassek et al., 2007b) und von Erwachsenen aus Bayern (Fromme et al., 2007) wurden kürzlich publiziert (Tab. 14).

Tab. 14

DEHP-Metabolitenkonzentrationen in Urinproben aus der Allgemeinbevölkerung sowie von besonderen Risikogruppen (Medianwerte µg/l)

Autor; Jahr	Anzahl	Altersgruppe	**MEHP**	**5OH-MEHP**	**5oxo-MEHP**	**5cx-MEPP**	**2cx-MMHP**
Allgemeinbevölkerung							
Koch et al., 2003b, c	85	7-63	10.3	46.8	36.5	n.u.	n.u.
Barr et al., 2003	62		4.5	35.9	28.3	n.u.	n.u.
Becker et al., 2004	254	3-14	7.2	52.1	41.4	n.u.	n.u.
Kato et al., 2004	127		< LOD	17.4	15.6	n.u.	n.u.
Preuss et al., 2005	19	Kinder, Erw.	9.8	47.5	39.7	85.5	36.6
Silva et al., 2006	129	Erwachsene (gm)	3.1	15.1	7.8	16.2	5.2
CDC, 2005		6-11 J (gm) 12-19 J (gm) > 20 J (gm)	4.40 4.57 4.20	33.6 24.9 18.1	23.34 17.5 12.0	n.u.	n.u.
Fromme et al., 2007	399	14-60 BRD, Bayern	4,9	19,2	14,7	26,2	8,3
Wittassek et al., 2007b	634	Studenten BRD 1988-2003	7,6	21,0	16,7	26,9	8,7
Besondere Risikogruppen							
Koch et al., 2005d	18	Plättchenspender	257	926	774	n.u.	n.u.
Koch et al., 2006	42	Kranke Neugeborene	#	557*	406*	5 550*	129*
Silva et al., 2006	6	Kranke Neugeborene	94.4	2 399	79.1	10228	62.2

2.3. **Passivrauchbelastung**

Zigarettenrauchen stellt in Industrieländern, auch in Deutschland, das bedeutendste einzelne Gesundheitsrisiko und die führende Ursache frühzeitiger Sterblichkeit dar.

In Deutschland rauchen etwa 35 % der erwachsenen Bevölkerung, wobei für Männer ein leicht abnehmender Trend, für Frauen jedoch eine Zunahme in den letzten Jahren zu verzeichnen ist (Lampert und Burger, 2004) (Abb. 10). Diese Zunahme betrifft insbesondere jüngere Frauen, d.h. Frauen im gebärfähigen Alter und junge Mütter.

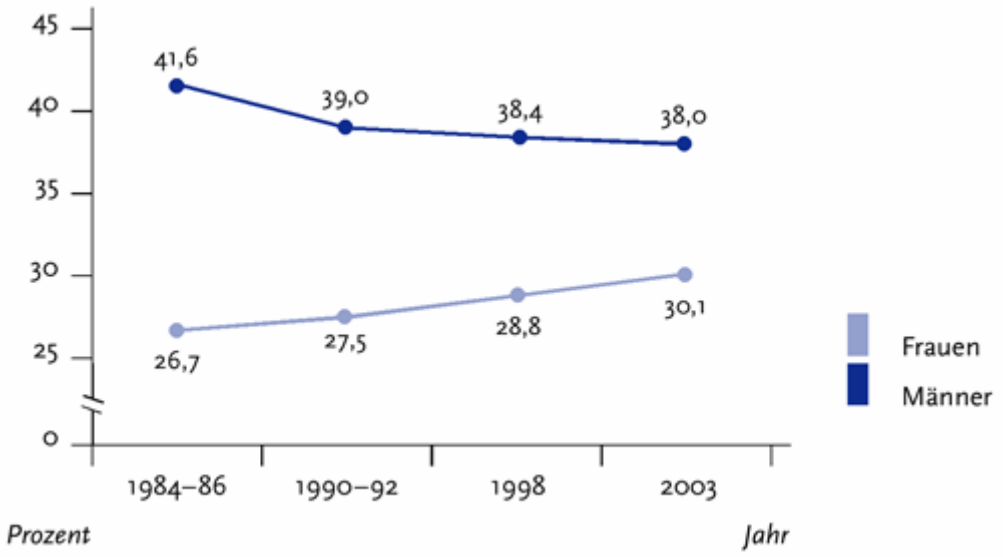


Abb. 10

Anteil der Raucher in der 25-69 J alten Bevölkerung in Deutschland (nach Lampert und Burger 2004)

Rauchinhaltsstoffe

Im Zigarettenrauch konnten bislang mehrere Tausend Inhaltsstoffe nachgewiesen werden, viele davon sind im Nebenstromrauch, den der Passivraucher einatmet, in höheren Konzentrationen vorhanden als im Hauptstromrauch, den der Raucher selbst inhaliert. Darunter sind zahlreiche krebserzeugende Substanzen, u.a. auch Benzol, Benzo-a-pyren, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, aromatische Amine, aber auch Stoffe, die eher die Schleimhäute und Atemwege reizen, wie z.B. Formaldehyd, Stickoxide etc. und auch kleine Partikel (die gerade in jüngster Zeit als Auslöser von Atemwegssymptomen diskutiert werden). Tab. 15 zeigt die Konzentrationen ausgewählter Rauchinhaltsstoffe im Nebenstromrauch und das Verhältnis Nebenstrom/Hauptstromrauch an. Tab. 16 weist einige als krebserzeugend eingestufte Stoffe im Nebenstromrauch von Zigaretten aus. Im Innenraum ist Tabakrauch der bedeutendste und gefährlichste vermeidbare (!) Schadstoff, die Innenraumnoxe Nr. 1.

Tab. 15

Inhaltsstoffe des Zigarettenrauchs, insbesondere des Nebenstromrauchs

Substanzen	**Nebenstrom Rauch (NS)**	**Nebenstrom-rauch/Haupt-stromrauch**
Gasphase*		
Kohlenmonoxid	25-50 mg	2,5
Kohlendioxid	80-480 mg	8,1
Methan	4 mg	3,1
Acetylen	22 µg	0,8
Ammoniak	5800	73
Partikelphase*		
Teer	1-70 mg	1,7
Nikotin	2,7-6,7 mg	2,7
Toluol	600µg	5,6
Phenol	50-400 µg	2,6
Naphthalen	45 µg	16
**Auswahl krebserzeugender Stoffe im Zigarettenrauch in ng/ Zigarette **		
Benzo(a)pyren	68-136	3,4
Dimethylnitrosamin	680-823	19-129
Methylethylnitrosamin	9,4-30	5-25
Diethylnitrosamin	8,2-73	2-56
N-Nitrosonornikotin	500-2750	5
4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-Pyridyl)1-butanon	800-2200	10
Nitrosopyrrolidin	204-387	9-76
Chinolin	18000	11
Methylchinoline	8000	11
Hydrazin	96	3
2-Naphthylamin	67	39
4-Aminobiphenyl	140	30
o-Toluidin	3000	19

* Byrd. Medical Clinics of North America (1992) 76: 377 ff; **Stock. Lancet (1980) 1082.

Tab. 16

Krebsauslösende Stoffe im Haupt- und Nebenstromrauch (Auszug)

Substanz	**Einstufung der IARC**	**Nebenstromrauch / Hauptstromrauch**
Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, z.B. Benzo(a)Pyren	2A	3-20
Aromatische Amine, z.B. 4-Aminobiphenyl	1	31
N-Nitrosamine, z.B. Nitrosodimethylamin, N-Nitosopyrrolidin	2A 2B	20-130 6-120
Tabakspezifische Nitrosamine, z.B. n-Nitrosonornicotin	2B	1-5
Benzol	1	8-10
Formaldehyd	2A	1-50
Cadmium	1	4-13

International Agency on Research in Cancer, Klassifikation

1: kanzerogen; 2A: wahrscheinlich kanzerogen, 2B: möglicherweise kanzerogen

Passivrauchbelastung in Innenräumen

Zahlreiche Untersuchungen zur Innenraumbelastung durch Passivrauchen zeigen hohe Gehalte an Stickoxiden, aber auch an Nikotin und Formaldehyd, das ebenfalls beim Zigarettenrauchen freigesetzt wird, und an Feinstaub auf (s. auch Tab.17, 18).

Tab. 17

Passivrauchen - Schadstoffkonzentrationen im Raum

Angaben in µg/m3	Arbeitsplatz	Restaurant	Bar	Wohnung
Stickstoffoxid	50-440	17-270	80-520	
Stickstoffdioxid	68-410	40-190	2-116	
Zyanwasserstoff	3-49 Büro	50-150	30-40	8-120
Formaldehyd	12-13000			8-280
Nikotin	1-37	1-80	8-110	

Tab. 18

Passivrauchen: Durchschnittliche Konzentrationen lungengängiger Feinstäube (PM 2,5) in der Gastronomie und in Fernreisezügen in Deutschland
Messungen des Deutschen Krebsforschungszentrums, Sept. – Nov. 2005

	Anzahl Messungen	PM 2,5 Mittelwert
Diskotheken	10	638 µg/m3
Bars/Kneipen	10	543 µg/m3
Zugbistros	20	464 µg/m3
Restaurants	40	223 µg/m3
Cafes	20	191 µg/m3
Restaurants*	3	25 µg/m3

* in denen nicht geraucht wurde

Daten aus den 1990er Jahren aus Deutschland zeigen, dass Insbesondere kleine Kinder häufig in ihrer Wohnung dem Passivrauch ihrer Eltern ausgesetzt sind; nach einem Mikrozensus betrifft dies etwa 55 % der Kinder unter 5 Jahren. Bei 25 % der Kinder rauchen beide Elternteile (Helmert und Lang 1997). In den USA ist in den letzten Jahren eine deutliche Abnahme der Passivrauchbelastung für Kinder beschrieben: die Passivrauchbelastung in Wohnungen mit Kindern nahm von 35 % im Jahr 1990 auf 25 % im Jahr 2000 ab; diese Abnahme ist stärker als die Abnahme des Raucheranteils, der im gleichen Zeitraum von 26 auf 23 % sank (Soliman et al., 2004). In Deutschland wurden nach Ergebnissen des aktuellen und repräsentativen Kinder-Umwelt-Surveys KUS in den Jahren 2003 bis 2006 immer noch etwa die Hälfte der Kinder in der Wohnung dem Passivrauch von Erwachsenen ausgesetzt (Schulz et al., 2007 – Heft 01/07 WaBoLu).

Passivrauchen: Gesundheitliche Auswirkungen bei Kindern

Die Auswirkungen des Passivrauchens auf die Gesundheit von Kindern waren Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Vor 10 Jahren legte die Forschergruppe um Cook, Strachan und Anderson eine umfangreiche Metaanalyse auf der Basis von Hunderten publizierter Studien in 9 Beiträgen in der Zeitschrift Thorax vor (Anderson und Cook 1997; Cook und Strachan,1997, 1998a, b, 1999; Strachen und Copok 1997, 1998 a-c; kurze Zusammenfassung bei Heudorf 2001). Die inzwischen vorliegenden weiteren zahlreichen Untersuchungen bestätigen im Wesentlichen die in der Metaanalyse erhaltenen Ergebnisse.

In die Metaanalyse zum **plötzlichen Kindstod** wurden in 28 Fall/Kontrollstudien insgesamt 5755 Todesfällen und 34313 Kontrollen sowie 8 Bevölkerungs(Kohorten)Studien mit insgesamt 2239 Todesfällen und 1.859.584 Kontrollen einbezogen. Insgesamt ergab sich für Kinder mit Passivrauchbelastung ein nahezu dreifach höheres Risiko, an einem plötzlichen Kindestod zu versterben als für Kinder, in deren Umgebung nicht geraucht wird (Anderson und Cook, 1997) (Tab. 19).

Tab. 19
Passivrauchbelastung und plötzlicher Kindstod
(Metaanalyse verschiedener epidemiologischer Studien)

	Studien (n)	**OR (95 CI)**
Rauchen der Mutter		
Vor der Geburt	34	2,77 (2,45-3,13)
Nach der Geburt	9	2,80 (2,00-3,93)
Rauchen des Vaters	4	1,37-3,46 versch. Studien

Anderson, Cook: Thorax (1997) 52: 1003 – 1009.

In insgesamt 40 Studien (Fall/Kontroll- und Kohortenstudien) mit mehr als 20.000 Kindern konnte auch ein signifikant höheres Risiko für passivrauchbelastete Kinder im Vergleich mit nicht passivrauchbelasteten für rezidivierende **Mittelohrentzündungen** gefunden werden (Stachan, Cook, 1998).

Etwa 100 Studien zu **Erkrankungen der Atemwege bei Säuglingen und Kleinkindern sowie bei Schulkindern –** mit insgesamt mehr als 250.000 Kindern in verschiedenen Regionen der Erde - zeigten ein um ca 50 % erhöhtes Erkrankungsrisiko für passivrauchbelastete Kinder im Vergleich mit nicht-passivrauchbelasteten. Das Risiko war höher, wenn die Mutter rauchte, was u.a. darauf zurückgeführt wird, dass die Mütter mehr mit den Kindern zusammen sind als die Väter (Strachan, Cook, 1997). Die Risikoerhöhung war umso stärker, je jünger die Kinder waren und nahm insbesondere im Schulkindalter ab. Dies kann damit erklärt werden, dass mit zunehmendem Alter die gemeinsam mit den (rauchenden) Eltern verbrachte Zeit abnimmt und somit auch die Exposition durch das Rauchen von Vater oder Mutter geringer wird (Cook und Strachan, 1997; Strachan und Cook, 1998). Auch die Lungenfunktionsparameter der Kinder waren bei Passivrauchbelastung deutlich und signifikant vermindert (Cook und Strachan, 1998; Cook et al., 1998) (Tab. 20, 21).

Demgegenüber war die Datenlage im Hinblick auf einen Einfluß einer Passivrauchbelastung auf die **allergische Sensibilisierung** von Kindern uneinheitlich. Weder eine Passivrauchbelastung vor der Geburt bzw. im Säuglingsalter noch eine häusliche Passivrauchexposition im Schulalter war signifikant mit einer höheren Sensibilisierungsrate assoziiert (Strachan und Cook, 1998). Hierzu liegen aber inzwischen weitere Untersuchungen vor.

Tab. 20

Passivrauchbelastung und Erkrankungen und Symptome im Kindesalter – Metaanalyse zahlreicher epidemiologischer Studien (Strachan und Cook 1999) (OR=Odds-Ratio)

	Ein Elternteil raucht	**Mutter raucht**	**Vater raucht**	**Beide Eltern rauchen**
Erkrankung der unteren Atemwege (Alter 0-2 J)	OR	OR	OR	OR
Alle Studien	1,57	1,72	1,29	
Giemen (Kohortenstudien)	1,55	2,08		
Untere Atemwegsinfektionen (Bronchitis/Pneumonie)	1,54	1,57		
Krankenhausaufnahme wg. KH untere Atemwege	1,71	1,53	1,32 (n.s.)	
Symptome der unteren Atemwege (Alter 5-16 J)				
Giemen	1,24	1,28	1,14	1,47
Husten	1,40	1,40	1,21	1,67
Atemnot	1,31			
Asthma (Kohortenstudien)	1,21	1,36	1,07 (n.s.)	1,50
Asthma (Fall/Kontroll-Studien)	1,37			
Bronchiale Reaktivität		1,29		
Mittelohrentzündung				
Akute Mittelohrentzündung	1,0-1,6			
Rezidivierende Mittelohrentzündung	1,48			
Mittelohr-Erguß	1,38			
Ärztl. Vorstellung wegen Ohrschmerzen	1,21			

Cook und Strachan, 1999

Tab. 21

Passivrauchbelastung und Erkrankung der unteren Atemwege - Metaanalyse (Anzahl Studien und gepoolte OddsRatios)

	Ein Elternteil raucht		**Mutter raucht**		**Vater raucht**	
	n	OR	n	OR	n	OR
Erkankungen der unteren Atemwege						
Säuglinge und Kleinkinder Alle Studien	27	1,49 (1,40–1,58)	27	1,64 (1,55–1,73)	16	1,29 (1,19–1,41)
Erkrankung der unteren Atemwege	24	1,46 (1,37–1,56)	23	1,61 (1,51–1,71)	13	1,27 (1,15–1,30)
Erkrankung der unteren Atemwege, Bronchitis u/o Pneumonie	11	1,46 (1,35–1,59)	7	1,56 (1,43–1,71)	4	1,31 (1,16–1,48)
Bevölkerungsstudien – Giemen	5	1,54 (1,30-1,81)	7	1,98 (1,71-2,30)	3	1,19 (0,92-1,53)
Krankenhausaufnahme – Erkrankung der unteren Atemwege, Bronchitis, Bronchiolitis, Pneumonie	8	1,45 (1,27-1,66)	9	1,54 (1,40-1,69)	6	1,21 (1,01-1,44)
Schulkinder	**beide Eltern rauchen**		**Mutter raucht**		**Vater raucht**	
Asthma	8	**1,50** (1,29-1,73)	11	**1,36** (1,20-1,55)	9	**1,07** (0,92-1,24)
Giemen	11	**1,47** (1,14-1,90)	18	**1,28** (1,19-1,38)	10	**1,14** (1,06-1,23)
Husten	16	**1,67** (1,48-1,89)	14	**1,40** (1,20-1,64)	9	**1,21** (1,09-1,34)
Auswurf	5	**1,46** (1,04-2,05)				
	Ein Elternteil raucht		**Mutter raucht**		**Vater raucht**	
Asthma alle Altersklassen	14	**1,37 (1,15-1,64)**	8	**1,59 (1,27-1,99)**	7	**0,94 (0,78-1,12)**

n= Anzahl der Studien; Strachan, Cook Thorax (1997) 52: 905-914 Kleinkinder und Cook, Strachan. Thorax (1997) 52: 1081-1094 Schulkinder Strachan, Cook: Thorax (1998) 53: 204-212 nur Asthma

Zur Frage des Einflusses einer Passivrauchbelastung auf das **Krebsrisiko** bei Kindern wurde ebenfalls eine große Metaanalyse publiziert, auf der Basis von 48 Fall/Kontrollstudien sowie von prospektiven epidemiologischen Untersuchungen mit insgesamt ca. 14000 Krebserkrankungen bei Kindern (Thornton und Lee 1998). Die weitaus meisten Studien betrafen Krebserkrankungen bis zum Alter von 15 Jahren und schlossen Erkrankungen bei „älteren" Jugendlichen nicht ein. Die Metaanalyse zeigte keine signifikanten Zusammenhänge zwischen einer Rauchbelastung in der Schwangerschaft und den untersuchten bösartigen Erkrankungen. Gleichwohl gaben einige Studien Hinweise darauf, dass Kinder, deren Mütter vor der Schwangerschaft geraucht hatten, ein erhöhtes Krebsrisiko hatten. Demgegenüber wurden bei der Mehrheit der Studien, die eine Passivrauchbelastung durch die Väter untersuchten, erhöhte Krebsrisiken für die Kinder gefunden; die Odds-Ratios lagen zwischen 1,1 und 1,2, d.h. die Risikoerhöhung betrug 10-20 % (Thornton und Lee, 1998). Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die Daten aus den Jahren 1957 bis 1997 stammten, als eher Väter zu Hause rauchten und die Raucherprävalenz bei Frauen noch geringer war, und dass nur Erkrankungen, die vor dem 15. Lebensjahr diagnostiziert wurden, untersucht wurden und eventuell später auftretende Erkrankungen in diesen Arbeiten nicht erfasst wurden.

Tab. 22
Passivrauchbelastung und Krebsrisiko im Kindesalter
Metaanalyse - (Anzahl der Studien und gepoolte relative Risiken)

	Studien n	**Mutter raucht in Schwangerschaft**	Studien n	**Vater raucht**
Alle Krebsarten	10	1,08 (0,97-1,19)	4	1,26 (1,13-1,40)
Leukämie	13	0,96 (0,85-1,08)	7	1,09 (1,03-1,15)
Lymphome	5	1,15 (0,89-1,49)	5	1,21 (1,07-1,37)
Hirntumor	13	1,03 (0,90-1,18)	8	1,18 (1,03-1,36)
Tumor des Nervengewebes	4	1,04 (0,77-1,40)	5	1,11 (1,03-1,20)
Wilm´s Tumor	5	0,93 (0,68-1,27)	3	0,98 (0,80-1,18)
Knochentumor	2	1,71 (0,99-2,97)	3	1,09 (0,92-1,29)
Weichteiltumor	6	1,01 (0,78-1,30)	4	1,10 (0,83-1,45)

Thornton, Lee: Indoor Built Environ (1998) 7: 65-86.

Insgesamt erscheint unter den Auswirkungen des Passivrauchens besonders gravierend, dass Passivrauchbelastung für Säuglinge ein auf das Doppelte bis das Dreifache erhöhtes Risiko des plötzlichen Kindstods bedeutet. Sehr bedenklich ist auch der Einfluß des Passivrauchens auf die Atemwege und Asthma bei Kindern. Angesichts der Häufigkeit dieser Probleme bie Kindern bedeutet eine Risikoerhöhung um 50 % (Odds-Ratio 1,5) eine sehr große Zahl an erkrankten Kindern. Die Weltgesundheitsorganisation schätzt, dass ca 15-26 % der Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kleinkindern dem Passivrauchen zuzuordnen sind (unter der Annahme, dass 35 % der Mütter zu Hause rauchen); d.h. „in Europa werden jährlich 300.000 bis 500.000 Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kleinkindern durch Passivrauchen verursacht und wären vermeidbar" (Wichmann 1996). Aus umweltmedizinischer Sicht ist Passivrauchen für Kinder die „Umweltnoxe Nr. 1" – sowohl im Hinblick auf die Schwere der nachgewiesenen (!) gesundheitlichen Auswirkungen (plötzlicher Kindstod, Atemwegserkrankungen, möglicherweise Krebserkrankungen) als auch vor dem Hintergrund der Häufigkeit der Exposition (etwa 50 % der Kinder sind zu Hause Passivrauch ausgesetzt).

Expositionsmarker einer Passivrauchbelastung – Humanbiomonitoring-Studien

Nikotin stellt eine hochspezifische Komponente des Zigarettenrauches dar. Durch Rauchen einer Zigarette werden etwa 7-8 mg Nikotin freigesetzt. Nikotin wird im Körper rasch verstoffwechselt und 60-90 % davon werden als Cotinin im Urin ausgeschieden.

Prinzipiell kann eine innere (Passiv)Rauchbelastung durch Analyse von Nikotin oder dem spezifischen Stoffwechselprodukt Cotinin untersucht werden, im Blut, Urin, Speichel oder in Haarproben. Aus methodischen Gründen (Standardsierbarkeit und Einfachheit der Probenahme) werden üblicherweise Urinproben für die Analytik verwendet; wegen der längeren Halbwertszeit von Cotinin im Vergleich mit Nikotin hat sich die Bestimmung von Cotinin als Marker für eine Passivrauchbelastung etabliert (Surgeon General 2006; Benowitz 1999).

Aus der Fülle der Untersuchungen zur (Passiv)Rauchbelastung mittels Cotininbestimmung werden nachfolgend die Daten des Kinder Umwelt Surveys vorgestellt, die die aktuellsten und repräsentativen Daten von Kindern aus Deutschland darstellen (Becker et al., 2007 WaBoLu). Zu beobachten war ein Altersgang: Vorschulkinder wiesen eine höhere Belastung auf als Kinder im Alter von 6-8 Jahren. Danach nimmt die Cotinin-Belastung in den oberen Perzentilen und im Maximalwert zu, wahrscheinlich bedingt durch einige Aktiv-Raucher im Kollektiv; bei den 12-14jährigen Kindern ist diese Zunahme noch eindeutiger, mit Maximalwerten, wie sie eindeutig nur bei Rauchern zu finden sind.

Tab. 23
Cotiningehalte in Urinproben von 3-14 jährigen Kindern
Repräsentative Daten des Kinder-Umwelt-Survey, BRD, 2003-2006

	Kinder (n)	Mittelwert	Median	P 95
Kinder Umwelt Survey 2003-2006		µg/l	µg/l	µg/l
Alle Kinder 3-14 J	1723	31,6	2	28
Einfluß des Alters				
Kinder 3-5 J	373	4,2	<2	23
Kinder 6-8 J	431	3,2	<2	10
Kinder 9-11 J	432	7,0	<2	18
Kinder 12-14 J*	488	99,3	2	915
Einfluß einer Passivrauchbelastung				
Mehr als ein Raucher in der Wohnung	271	9,0	5	33
Ein Raucher in der Wohnung	500	4,4	2	17
Kein Raucher in der Wohnung	884	<2	<2	5

3. Untersuchungsteilnehmer und Analysemethoden

Teilnehmer:

Auswahl der Kinder: Die Eltern der Kinder wurden im Rahmen der Einschulungsuntersuchungen gefragt, ob ihre Kinder teilnehmen möchten. Die Einschulungsuntersuchungen wurden gewählt, weil dort alle Kinder einer Altersgruppe vorgestellt werden, unabhängig von ihrem sozialen Status oder Migrationshintergrund.

Anamnese: Mit allen Kindern bzw. deren Eltern wurde ein Fragebogen zu möglichen Aufnahmequellen für Acrylamid, Phthalate und Nikotin (Passivrauchbelastung) ausgefüllt. Spontanurin wurde gewonnen und am Entnahmetag bis zur Analytik tiefgefroren. Die Analytik wurde im Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen durchgeführt.

Urin-Untersuchungen:

Analysemethode Acrylamidmetabolite

In den Urinproben wurden die Merkaptursäuren AAMA (N-(R, S)-Acetyl-S-(2-carbamoylethyl)-L-cystein) und GAMA (N-(R, S)-Acetyl-S-(2-carbamoyl-2hydroxyethyl)-L-cystein) nach Festphasen-extraktion mittels LC-MS/MS quantifiziert: Nach Festphasenextraktion wurden die AAMA und GAMA mittels LC-MS/MS quantifiziert (Böttcher et al., 2005a). Für die Qualitätskontrolle wurde Poolurin dotiert (Q low 20 µg/l; Q high 100 µg/l) und in jeder Serie mitgezogen. Die Präzision, angegeben als relative Stadardabweichung (RSD %), ist für Q low, 7% für AAMA und 10% für GAMA und für Q high, 6 % für AAMA und 5 % für GAMA. Die Nachweisgrenze für beide Merkaptursäuren beträgt 2 µg/l, die Bestimmungsgrenze 4 µg/l Urin.

Analysemethoden Phthalatmetabolite:

Die Analytik basiert auf einer multidimensionalen Flüssigkeitschromatographie/Tandem Massen-spektrometrie (LC/LC-MS/MS) und ermöglicht die simultane Erfassung verschiedener Phthalatmeta-bolite im Urin (Koch et al., 2003a, 2007b; Preuss et al., 2005). Damit können Primär- und/oder Sekundärmetabolite in einem einzigen Analyseschritt detektiert werden.

Nach enzymatischer Hydrolyse der glucuronierten Konjugate und Reinigung auf verschiedenen Säulen erfolgt die Detektion mittels der ESI-Tandem Massenspektrometrie negative Ionisationsmetho-de (Sciex API 200, PE VBiosysteme, Langen, Deutschland) und Quantifizierung mit Isotopen Dilution.

Die Nachweisgrenze liegt bei 0,25 µg/l für 5-OH-MEHP, 5oxo-MEHP, 5cx-MEPP, 2cx MEPP, MEHP, MBzP, OH-MiNP und oxo-MiNP und bei 1 µg/l für MnBP und MiBP. Die Bestimmungsgrenze liegt bei der doppelten Nachweisgrenze.

Analysemethode Cotinin

Zwei ml Harn wird mit deuteriertem Cotinin (Cotinin-d3) als internen Standard sowie 5 M Natronlauge versetzt und anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wird im Stickstoffstrom zur Trockene gebracht, in Toluol aufgenommen und nach kapillargaschromatographischer Trennung im SIM-Modus quantifiziert (DFG 2003)

Stadtgesundheitsamt Frankfurt, im Februar 2007

Fragebogen zur Untersuchung von Einschülern auf Phthalat-, und Acrylamidmetabolite sowie auf Cotinin im Urin

Familienname……. Vorname…… Geburtsdatum…….Geschlecht: …..

Schule: …….. ID Nr……Labor Nr…… Urin vom (Datum)…….

Was nimmt Ihr Kind zu sich? Isst oder trinkt Ihr Kind…..	Oft	Gelegent-lich	Nie	Heute oder gestern	
	> 3x/ Woche	Bis zu 2x/Woche	(oder bis 1x/Monat)	Ja	nein
Ernährung					
Getränke aus Kunststoff-Flaschen					
Lebensmittel in Kunststoffverpackungen					
Viel frisches Obst- und Gemüse					
Fleisch und Wurst					
Fisch und Fischprodukte					
Kartoffelchips /-sticks					
Cracker, Salzstangen, Popcorn					
Butterkekse, Lebkuchen					
Pommes frites					
Frittierte Lebensmittel (Kalamares, Kroketten)					
Bratkartoffel, Schweizer Rösti					
Knäckebrot					
Toastbrot					
Müsli, Cornflakes					
Schokolade					
Nutzt Ihr Kind folgende Körperpflege-mittel, nimmt es Medikamente?					
Shampoo (wenn möglich mit Produkt-Namen)					
Körpercreme					
Schminke (zB Karneval)					
Haare getönt/gefärbt					
Medikamente (welche?)					
Nimmt Ihr Kind Spielsachen in den Mund? Welche? Materialien?					
Passivrauchbelastung					
Raucht jemand in der Familie? Wird in der Wohnung geraucht? Anzahl Zig/Tag ca					

Einverstanden: ……

Datum, Unterschrift

4. Ergebnisse

4.1. Teilnehmer sowie Fragen zu Ernährungs- und Lebensgewohnheiten

Insgesamt 111 Kinder, 63 Jungen und 48 Mädchen, nahmen an der Untersuchung teil; bei einem Kind war sehr wenig Urin abgegeben worden, weshalb bei diesem nur die Phthalatmetabolite analysiert wurden, die Stoffwechselprodukte von Acrylamid aber nicht mehr untersucht werden konnten.

Alter, Gewichtsstatus incl. Body-Mass-Index und Kreatininausscheidung sind in Tab.24 dargestellt. Jungen und Mädchen unterschieden sich nicht im Alter; Mädchen hatten ein etwas geringeres Körpergewicht als die Jungen (signifikant), der Body-Mass-Index zeigte jedoch keine Unterschiede. Angesichts des geringeren Körpergewichts war die Kreatininausscheidung der Mädchen auch etwas geringer, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant.

Tab. 24
Alter, Körpergewicht, Body Mass Index sowie Kreatininkonzentration im Urin der teilnehmenden Kinder (Mittelwert±Standardabweichung; Median)

	Dimension	Alle	Jungen	Mädchen	Unterschied
Anzahl	n	111	63	48	
Alter	Jahre	6,1 ± 0,26 6,1	6,1 ± 0,27 6,05	6,1 ± 0,27 6,1	n.s.
Körpergewicht	kg	23,1 ± 5,0 22,0	23,7 ±4,6 22,3	22,4 ± 5,4 21,3	p=0,035
Body Mass Index	kg/m2	18,1 ± 2,2 15,5	16,2 ±2,1 15,5	15,9 ± 2,3 15,5	n.s.
Kreatinin		0,69 ± 0,35 0.66	0,72 ±0,32 0,75	0,66 ±0,39 0,56	n.s. (p=0,075)

Die anamnestisch angegebenen Ernährungsgewohnheiten sind in Tab. 25 und Abb. 11 und 12 zusammengestellt. Mit Ausnahme eines bei Mädchen signifikant geringeren Fischkonsums waren keine Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen erkennbar.

Deutlich mehr als 80 % der Kinder konsumierten regelmäßig (häufig) Getränke aus Kunststoffflaschen und Lebensmittel aus Plastikverpackungen. Ca. 90 % der Kinder aßen oft Fleisch und frisches Obst und Gemüse, ca. zwei Drittel der Kinder nahmen sehr häufig Müsli, Cornflakes und Toastbrot zu sich, mehr als die Hälfte der Kinder aßen häufig Schokolade. Die Angaben zur generellen Häufigkeit des Verzehrs dieser Nahrungsmittel stimmten weitgehend überein mit der Angabe, ob diese auch kurzfristig (gestern oder heute) vor der Untersuchung verzehrt worden waren. Nahrungsmittel, die von weniger als 10 % der Kinder häufig verzehrt wurden, wie z.B. Fisch und Fischprodukte, Kartoffelchips, Butterkekse, Pommes frites, frittierte Lebensmittel etc., wurden analog von mehr als 90 % der Kinder auch nicht kurzfristig vor der Untersuchung verzehrt.

Tab. 25

Angaben zum generellen und aktuellen Verzehr bestimmter Lebensmittelgruppen

	generell			aktuell	
	oft (>3/W)	**gelegentlich (<2/W)**	**nie/selten (≤1/M)**	**gestern /heute**	**nicht gestern /heute**
	Prozent	**Prozent**	**Prozent**	**Prozent**	**Prozent**
Getränke aus Kunststoffflaschen	82,9	8,1	9,0	88,3	11,7
Lebensmittel (Kunststoffverpackung)	83,6	12,6	3,6	87,4	12,6
viel Obst/Gemüse	91,9	8,1	0	88,2	11,8
Fleisch/Wurst	87,4	12,6	0	82,9	17,1
Fisch/Fischprodukte	0,9	77,5	21,6	14,4	85,6
Kartoffelchips /-sticks	6,3	36,0	57,7	7,2	92,8
Cracker, Salzstangen, Popcorn	3,6	52,3	44,1	11,7	88,3
Butterkekse, Lebkuchen	5,4	52,3	42,3	11,7	88,3
Pommes frites	7,2	56,8	36	13,5	86,5
Frittierte Lebensmittel (Kalamares, Kroketten)	4,5	41,4	54,1	9,0	91,0
Bratkartoffel, Rösti	0	10,8	89,2	0,9	99,1
Knäckebrot	4,5	18,0	77,5	9,0	91,0
Toastbrot	62,2	20,7	17,1	46,8	53.2
Müsli, Cornflakes	69,4	24,3	6,3	55,0	45,0
Schokolade	54,1	39,6	6,3	57,7	42,3

Analog wurden weitere mögliche Expositionspfade Phthalate erfragt, nämlich die Nutzung von Körperpflegemitteln, die Medikamentenaufnahme und die Frage, ob Spielsachen häufig in den Mund genommnen werden. Shampoo-Kontakt bis 2x/Woche wurde bei 82 % der Kinder bejaht, Körpercremes wurden weit seltener verwandt – bei 90 % selten bis nie. 7 % der Kinder nahmen häufig Medikamente ein. Nur ca. 6 % der Kinder nahmen gelegentlich oder oft Spielsachen in den Mund (Tab. 26, Abb. 13).

Tab. 26

Angaben zu weiteren Expositionen – Körperpflege, Medikamente, Spielgewohnheiten

	generell			aktuell	
	oft (>3/W)	**gelegentlich (<2/W)**	**nie/selten (≤1/M)**	**gestern /heute**	**nicht gestern /heute**
	Prozent	**Prozent**	**Prozent**	**Prozent**	**Prozent**
Shampoo	17,1	82,0	0,9	33,3	66,7
Körpercreme	8,1	34,2	57,7	15,3	84,7
Medikamente	7,2	2,7	90,1	8,1	91,9
Spielsachen in den Mund	3,6	2,7	93,7	5,4	94,5

Angaben zu weiteren Expositionen – Passivrauchen

Bei 38 Kindern (34,2%) wurde angegeben, dass ein Familienmitglied raucht; bei 16 Kindern (14,4 %) wurde angegeben, dass auch in der Wohnung geraucht wird. In Raucherwohnungen wurden im Mittel 14±7 (Median 15; Bereich 2-30) Zigaretten pro Tag geraucht.

Abb. 10

Angaben zur generellen Häufigkeit des Verzehrs bestimmter Lebensmittelgruppen

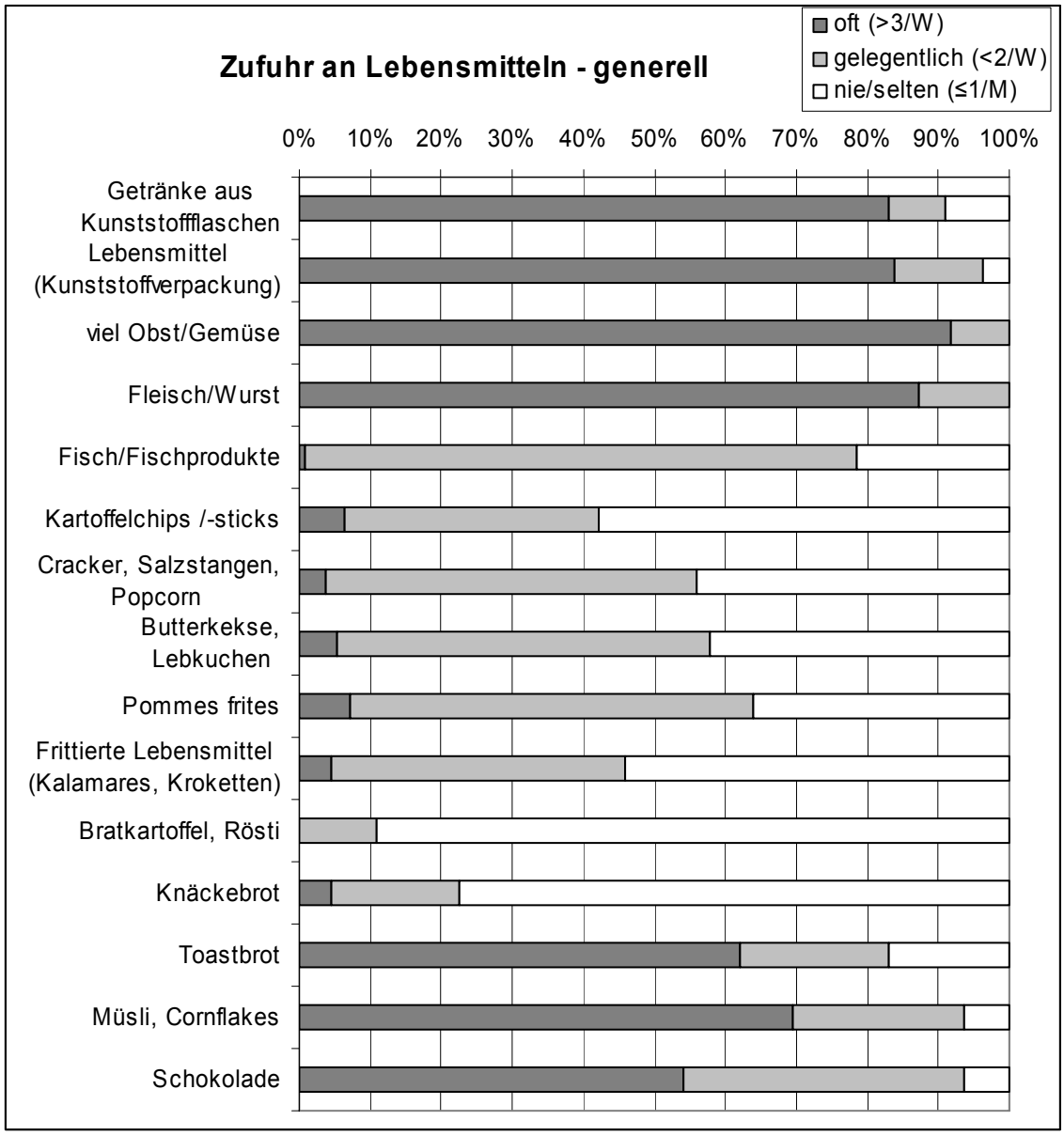


Abb. 11

Angaben zur kurzfristigen Zufuhr an Lebensmitteln

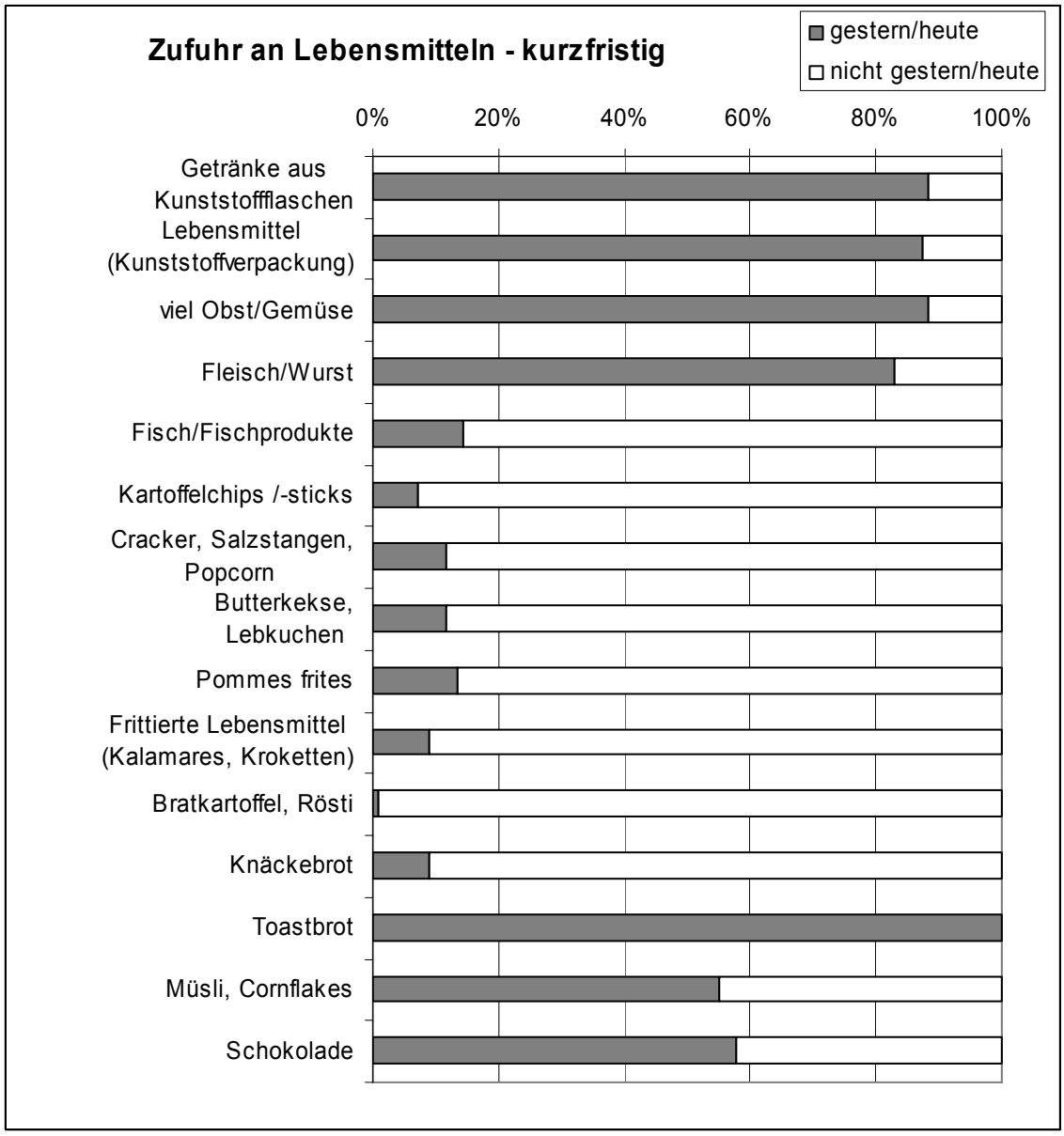
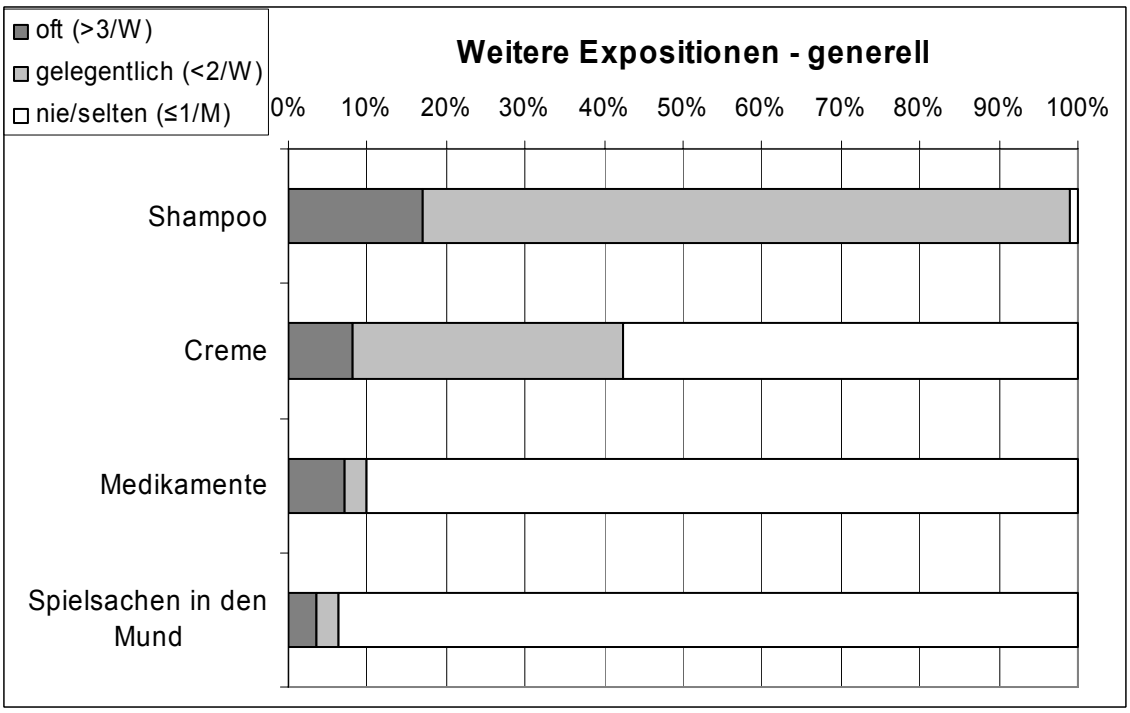
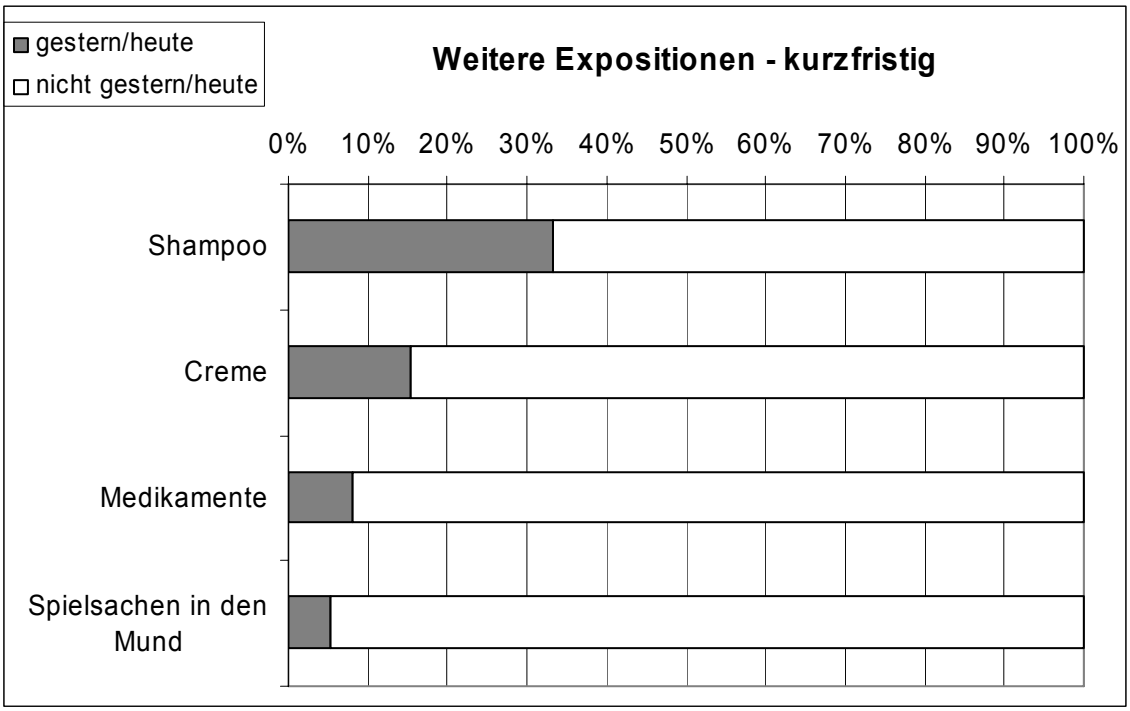


Abb. 12 a, b

Angaben zur möglichen weiteren Expositionen – generell und aktuell





4.2. **Passivrauchen**

Als Marker für eine innere Belastung durch Zigarettenrauchen und auch durch Passivrauchen ist u.a. Cotinin im Urin etabliert. Cotinin, ein Abbauprodukt von Nikotin, wird mit einer längeren Halbwertszeit als Nikotin im Urin ausgeschieden und zeigt zuverlässig eine Rauch- bzw. Passivrauchbelastung an; dies ist das Ergebnis zahlreicher Untersuchungen (Lit bei Benowitz, 1999).

In unserer Untersuchung wurde Cotinin im Urin untersucht. Damit sollten zunächst die anamnestischen Angaben zur Passivrauchbelastung der Kinder bestätigt werden. Zum anderen sollte überprüft werden, ob auch Passivrauchen einen Einfluß auf die innere Acrylamidbelastung zeigt.

Die durchschnittliche Cotinin-Konzentration im Urin der teilnehmenden Kinder betrug 1,5 µg /l. Rauchte ein Familienmitglied, so betrug die mittlere Belastung der Kinder 4,05 µg Cotinin/l, wurde in der Wohnung selbst geraucht, stieg die mittlere Belastung auf 13,6 µg Cotinin/lUrin an. Wurde in der Wohnung nicht geraucht, war die mittlere Cotininbelastung mit 1,36 µg /l etwa 10fach geringer. Die Kinder, bei denen kein Familienmitglied überhaupt rauchte, hatten die niedrigsten Cotinin-Werte im Urin, im Mittel 1,19 µg /l (Tab. 27; Abb. 14, 15). Es zeigten sich auch eindeutige Zusammenhänge mit der Anzahl der in der Wohnung gerauchten Zigaretten.

Tab. 27
Cotininkonzentrationen in den Urinproben der Kinder (µg/l)– in Abhängigkeit von der Passivrauchbelastung

	Anzahl	**x ± sdev.**	**Median**	**P 95**
Kinder – diese Untersuchung		µg/l	µg/l	µg/l
alle	111	4,3 ± 7,1	1,55	22,13
Raucher in der Familie	38	9,4 ± 10,4	4,05	31,2
Rauchen in der Wohnung	16	15,2 ± 11,3	13,6	36,9
kein Raucher in der Familie	73	1,70 ± 1,45	1,19	5,57
Kein Raucher in der Wohnung	95	2,49 ± 0,24	1,36	8,00

Abb. 14
Cotininkonzentrationen in den Urinproben der Kinder (µg/l)– in Abhängigkeit von der Passivrauchbelastung

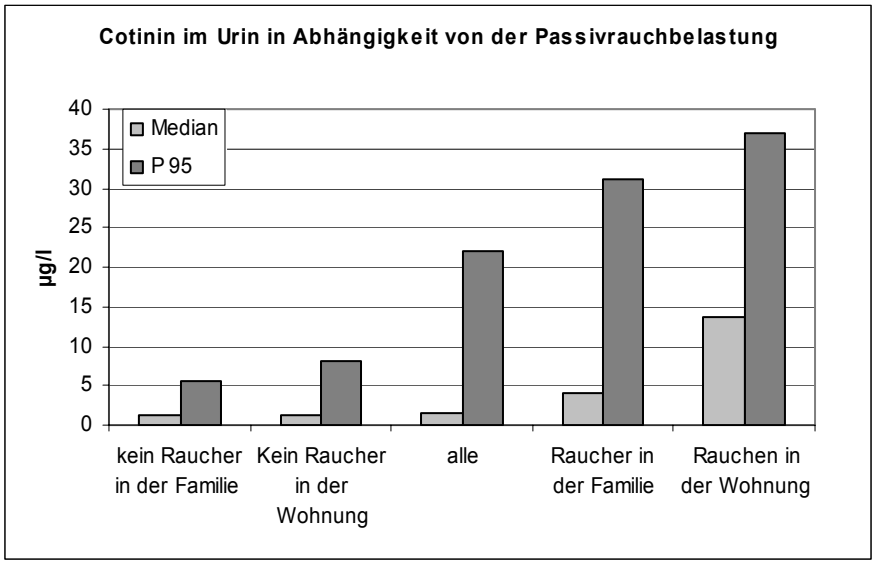
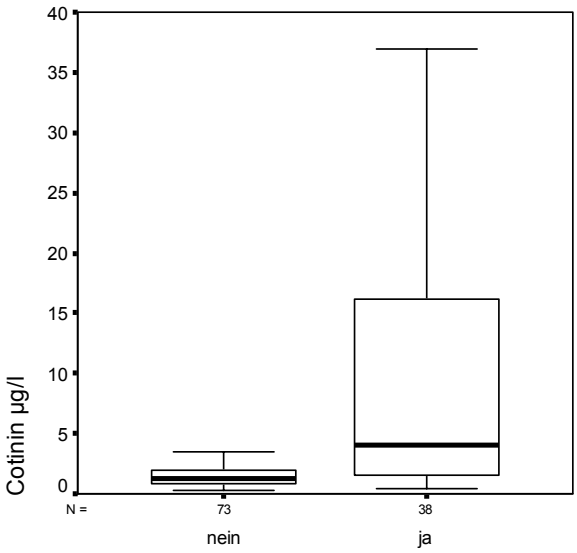
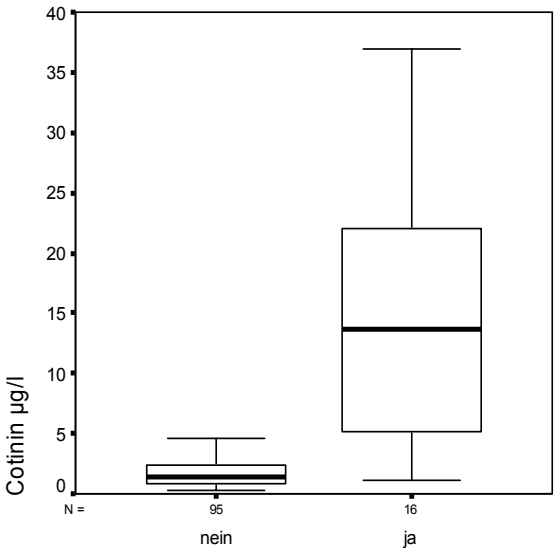


Abb. 15, ab

Cotinin im Urin - in Abhängigkeit von den Rauchgewohnheiten in der Familie und der Rauchbelastung in der Wohnung



Raucher in der Familie



Rauchen in der Wohnung

Cotinin im Urin - Vergleich mit anderen Untersuchungen

Die bei unserer Untersuchung erhaltenen Cotinin-Belastungen der Kinder können mit den Daten des aktuellen Kinder-Umwelt-Surveys 2003-2006 verglichen werden (Tab. 28). Dort war eine Methode mit einer höheren Bestimmungsgrenze (2µg/l) angewandt worden, weshalb zahlreiche Werte unter der Bestimmungsgrenze lagen, auch die Median-Werte der nicht passivrauchbelasteten Kinder. Vergleicht man aber die 95.Perzentile, so zeigt sich hier eine gute Übereinstimmung: bei Betrachtung „alle Kinder“ liegen die P95-Werte bei 22 µg/l (Frankfurt) und 28 µg/l (KUS), werden die Kinder mit Raucher in der Wohnung berücksichtigt, sind die 95er Perzentilen bei 36 µg/l (Frankfurt) bzw. 33 µg/l (KUS, 2007); wird in der Wohnung resp. der Familie nicht geraucht, haben 95 % der Kinder weniger als 5,5 µg Cotinin/l(Frankfurt) bzw. 5 µg Cotinin/l (KUS 2007).

Tab. 28
Cotinin im Urin der Kinder - im Vergleich mit anderen Untersuchungen

	Kinder (n)	x ± sdev.	Median	P 95
Kinder – diese Untersuchung		µg/l	µg/l	µg/l
alle	111	4,3 ± 7,1	1,55	22,13
Raucher in der Familie	38	9,4 ± 10,4	4,05	31,2
Rauchen in der Wohnung	16	15,2 ± 11,3	13,6	36,9
kein Raucher in der Familie	73	1,70 ± 1,45	1,19	5,57
Kein Raucher in der Wohnung	95	2,49 ± 0,24	1,36	8,00
Kinder-Umwelt-Survey (KUS)				
Alle Kinder 3-14 J	1723	31,6	2	28
Kinder 3-5 J	373	4,2	<2	23
Kinder 6-8 J	431	3,2	<2	10
Mehr als ein Raucher in der Wohnung	271	9	5	33
Ein Raucher in der Wohnung	500	4,4	2	17
Kein Raucher in der Wohnung	884	<2	<2	5

Zwischenbewertung Passivrauchbelastung (Cotinin im Urin)

- Methode: Die angewandte Methode hat eine ausreichend niedrige Nachweisgrenze, um auch bei nicht passivrauchbelasteten Kindern die Cotiningehalte im Urin sicher zu bestimmen.
- Einfluß Passivrauchbelastung: Es zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen der Cotinin-Ausscheidung im Urin und der anamnestisch angegebenen Passivrauchbelastung: die durchschnittliche Cotinin-Konzentration der Kinder ingesamt betrug 1,5 µg/l. Kinder, in deren Familie niemand rauchte, hatten im Mittel die niedrigsten Werte (1,19 µg/l); Kinder, in deren Wohnung geraucht wurde, wiesen im Mittel eine mehr als 10-fach höhere Belastung auf (13,6 µg/l). Darüber hinaus zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit der Anzahl der in der Wohnung gerauchten Zigaretten.
- Vergleich mit anderen Untersuchungen: Die Ergebnisse zeigten eine insgesamt vergleichbar hohe Belastung wie die aktuellen und repräsentativen Daten des Kinder-Umwelt-Surveys; allerdings wurde dort eine weniger sensitive Messmethode angewandt, sodaß dort die Cotinin-Konzentrationen in den Urinproben der nicht passivrauchbelasteten Kinder in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle unter der Nachweisgrenze von 2 µg/l lagen.

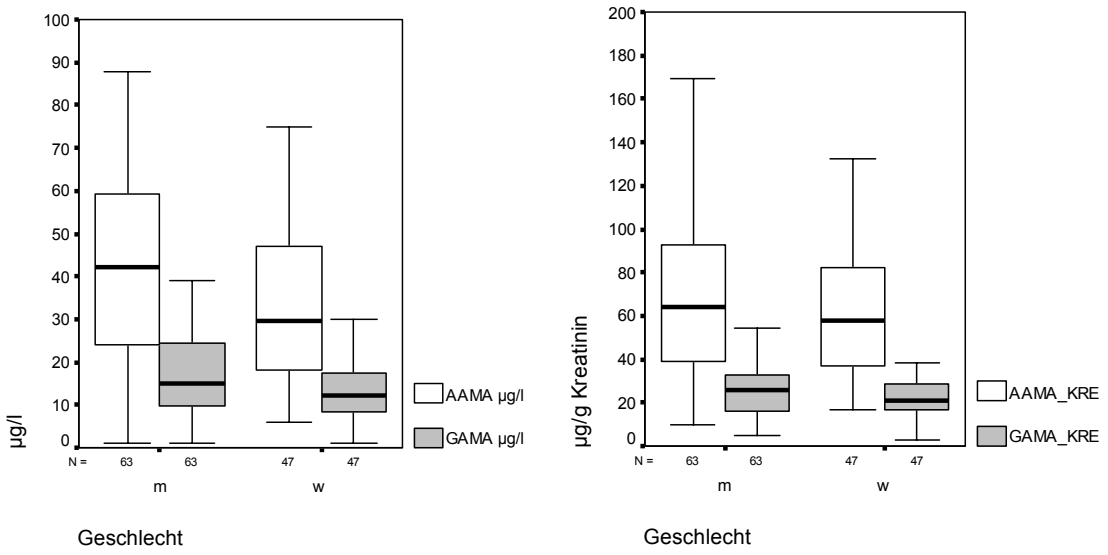
4.3. Acrylamid

Acrylamid wird nach der Aufnahme in den Körper rasch verstoffwechselt und als Mercaptursäure-Stoffwechselprodukte AAMA und GAMA ausgeschieden. Die Metabolite AAMA und GAMA lagen bei 99 bzw. 96 % der Kinder über der Nachweisgrenze. D.h., die Methode ist ausreichend sensitiv, um in umweltmedizinischen Bevölkerungsstudien eingesetzt zu werden. Die Daten der Kinder sind in Tab. 31 zusammengefaßt. AAMA (Mittelwert 57,8 µg/l, Median 36,0µg/l und 95. Perzentile 135,7 µg/l) lag in etwa dreifach höherer Konzentration vor als GAMA (Mittelwert 18,3 µg/l, Median 13,4µg/l und 95. Perzentile 45,6 µg/l). Im Literbezug wiesen Jungen grenzwertig signifikant höhere Metabolitenkonzentrationen im Urin auf als Mädchen. Wurde jedoch auf die Kreatininausscheidung bezogen, die das höhere Körpergewicht, bzw. die größere Muskelmasse der Jungen berücksichtigt, zeigten sich keine Unterschiede (Tab. 29, Abb 16).

Tab. 29
Acrylamid-Mercaptursäureausscheidung bei Jungen und Mädchen – im Liter- und im Kreatininbezug (Mittelwert± Standardabweichung; Median)

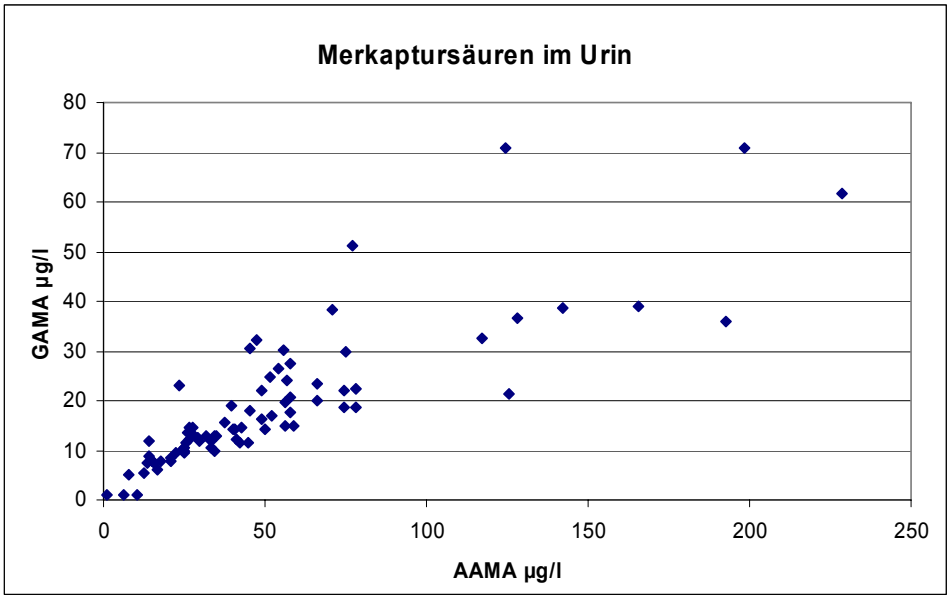
	Dimension	**Alle**	**Jungen**	**Mädchen**	**Unterschied Junge/ Mädchen**
Anzahl	n	111	63	48	
AAMA	µg/l	57,78±119,5 35,99	54,40±47,26 42,19	62,30±175,42 29,75	0,046
GAMA	µg/l	18,31±15,27 13,40	19,42±13,69 15,07	16,82±17,21 12,32	0,061
AAMA+GAMA	µg/l	76,09±130,17 49,89	73,82±59,34 58,45	79,13±188,11 42,35	0,052
AAMA	µg/g Kreatinin	76,68±98,74 59,26	72,92±45,22 64,15	81,73±142,49 57,59	0,363
GAMA	µg/g Kreatinin	25,82±13,94 22,35	26,99±14,45 25,54	24,25±13,20 21,03	0,201
AAMA+GAMA	µg/g Kreatinin	102,51±107,56 82,32	99,91±57,48 90,94	105,98±151,45 78,93	0,309

Abb. 16 **Acrylamid-Mercaptursäureausscheidung bei Jungen und Mädchen - im Liter und Kreatininbezug**



Wie erwartet, zeigten sich enge Korrelationen zwischen den beiden Acrylamidstoffwechselprodukten AAMA und GAMA (r=0,914; p<0,000) (Abb. 17). Das Verhältnis GAMA/ AAMA betrug 0,4 (0,05-1,2; P 95: 0,7).

Abb. 17
Mercaptursäuren im Urin - Korrelation AAMA zu GAMA



Einfluß der Passivrauchbelastung auf die Acrylamidbelastung

Aus dem eindeutigen Zusammenhang zwischen Cotininbelastung und Anamese ist abzuleiten, dass die Angaben zum Rauchverhalten in der Wohnung korrekt gemacht wurden (s.S. 40). Kinder, in deren Wohnungen geraucht wurde, hatten zwar eine signifikant höhere Cotininbelastung im Urin als Kinder ohne Passivrauchbelastung; eine Passivrauchbelastung führte jedoch nicht zu einer erkennbar höheren Acrylamidbelastung.

Es zeigten sich auch keine Zusammenhänge zwischen der Acrylamidmetaboliten-Ausscheidung und den verschiedenen gemessenen bzw. erfragten Parametern einer Passivrauchbelastung; (AAMA / Cotinin r: -0,10; AAMA / Raucher in der Familie 0,004; AAMA / Raucher in der Wohnung 0,102; alle nicht signifikant). (s. auch Abb. 18, 19).

Abb. 18
AAMA und GAMA im Urin - in Abhängigkeit von der Passivrauchbelastung in der Wohnung (Anamnese)

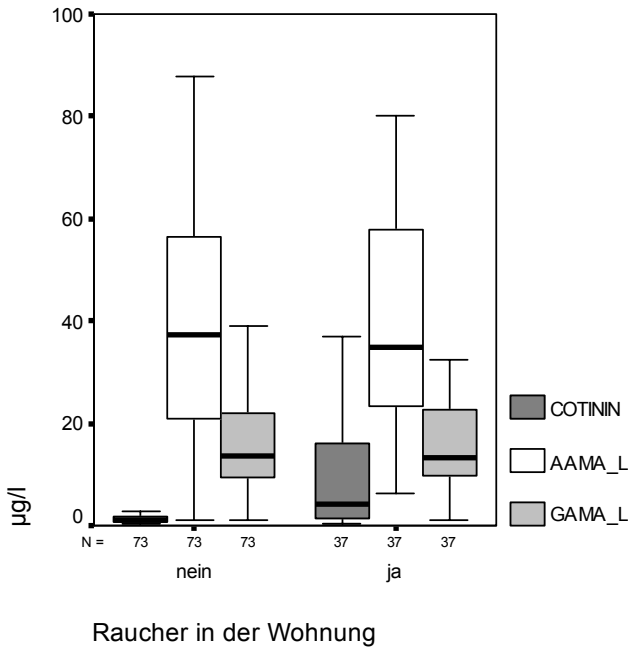
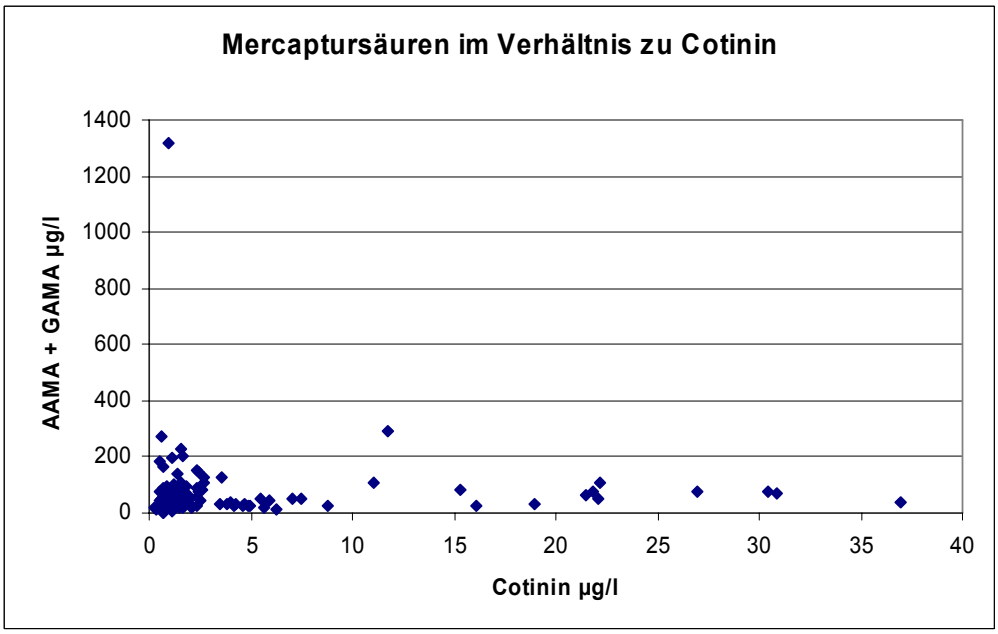


Abb. 19
AAMA+GAMA im Urin - im Verhältnis zur Passivrauchbelastung (Cotinin)



Einfluß der Aufnahme bestimmer Lebensmittel(gruppen) auf die Acrylamidbelastung

Aus zahlreichen Lebensmitteluntersuchungen mit teilweise hohen Acrylamidbelastungen, insbesondere in hocherhitzen Kartoffelprodukten (Pommes, Kartoffelchips, Bratkartoffeln), aber auch in bestimmten hocherhitzten Getreideprodukten (Müsli, Corn flakes, bestimmte Kekse wie Lebkuchen etc.) war auf eine hohe Belastung der Bevölkerung mit Acrylamid geschlossen worden (S. s. 4 ff).

Vor diesem Hintergrund hatten wir speziell nach dem Verzehr dieser Lebensmittelgruppen gefragt, und zwar sowohl nach der generellen Häufigkeit (häufig, > 3x/Woche; gelegentlich < 2x/Woche sowie selten bis nie bis 1x/Monat), als auch nach dem relativ kurz zurückliegenden Verzehr (gestern oder heute vs. nicht gestern oder heute).

Die erwarteten Zusammenhänge mit dem Verzehr von Pommes, Kartoffelchips konnten in Korrelationstests bestätigt werden. Bei der Frage nach der kurzfristig zurückliegenden Zufuhr wurden keine engeren Korrelationen erhalten als bei der Frage nach der generellen Häufigkeit der Aufnahme dieser Lebensmittel (Tab. 30).

Tab. 30
Assoziationen zwischen innerer Acrylamidbelastung und Aufnahme potentiell belasteter Lebensmittel (Korrelationen)

	AAMA		**GAMA**		**AAMA**		**GAMA**	
	Häufigkeit		**Häufigkeit**		**Tag/Vortag**		**Tag/Vortag**	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Ernährung								
Kartoffelchips /-sticks	**0,192**	**0,044**	0,115	0,232	***0,159***	***0,098***	***0,159***	***0,098***
Cracker, Salzstangen, Popcorn	0,030	0,753	-0,015	0,876	-0,032	0,737	0,013	0,894
Butterkekse, Lebkuchen	0,092	0,341	0,065	0,497	0,120	0,211	0,092	0,340
Pommes frites	**0,322**	**0,001**	**0,310**	**0,001**	***0,164***	***0,087***	***0,164***	***0,088***
Frittierte Lebensmittel (Kalamares, Kroketten)	0,154	0,108	0,133	0,165	0,142	0,140	0,115	0,232
Bratkartoffel, Schweizer Rösti	-0,025	0,797	-0,033	0,732	0,140	0,144	***0,161***	***0,092***
Knäckebrot	-0,029	0,763	-0,008	0,937	***-0,181***	***0,058***	-0,136	0,155
Toastbrot	-0,015	0,874	-0,015	0,875	-0,066	0,494	-0,102	0,289
Müsli, Cornflakes	0,122	0,245	0,016	0,869	0,010	0,915	-0,084	0,382

Fettgedruckt: signifikant

Tab. 31 zeigt die AAMA- und GAMA-Ausscheidung der Kinder, gruppiert nach der anamnestisch angegebenen Häufigkeit der Aufnahme bestimmter Lebensmittelgruppen. Wurden Pommes frites sowie frittierte Lebensmittel häufig verzehrt, hatten die Kinder eine signifikant höhere Mercaptursäureausscheidung als die Gruppe der Kinder, die diese Lebensmittel selten verzehrte (s. auch Abb. 20 a, b).

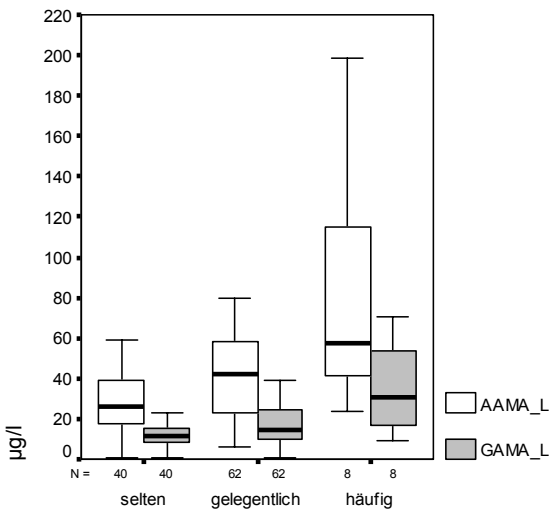
Auch häufiger Verzehr von Müsli und von bestimmten Keksen zeigte einen deutlichen Einfluß auf die Mercaptursäureausscheidung, der im statistischen Test allerdings nicht signifikant war (Tab. 31; Abb. 20c, d).

Tab. 31
AAMA- und GAMA-Ausscheidung im Urin in Abhängigkeit von der angegebenen Häufigkeit des Verzehrs bestimmter Lebensmittel(gruppen) - Medianwerte

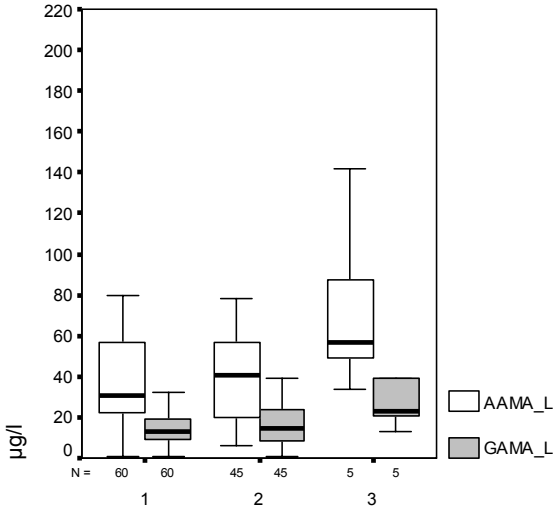
Verzehr von	**selten**	**gelegentl.**	**häufig**	**selten/häufig**
	µg/l	µg/l	µg/l	p-Wert (Mann-Whitney-Test)
AAMA		**AAMA**		
Chips	29,98	49,57	40,47	0,518
Cracker	27,96	39,94	34,61	0,853
Butterkeks	32,01	39,74	56,5	0,273
Pommes	25,91	42,50	57,85	**0,003**
Fritt. LM	30,88	40,37	56,5	**0,037**
Bratkartoffel	37,71	29,71	0	0,996
Knäckebrot	34,86	38,08	33,31	0,965
Toastbrot	32,01	39,88	34,49	0,742
Müsli	24,87	33,19	38,01	0,091
Schokolade	27,63	37,71	38,75	0,16
GAMA		**GAMA**		
Chips	13,04	14,83	14,51	0,573
Cracker	13,55	13,7	12,86	0,883
Butterkeks	13,24	13,17	26,41	0,131
Pommes	11,18	14,56	30,77	**0,004**
Fritt. LM	13,04	14,19	23,04	**0,022**
Bratkartoffel	14,12	10,93	0	0,73
Knäckebrot	13,25	15,28	12,52	0,785
Toastbrot	12,32	17,85	13,16	0,59
Müsli	11,49	16,11	13,25	0,352
Schokolade	10,34	14,15	13,24	0,148

Abb. 20 a-d

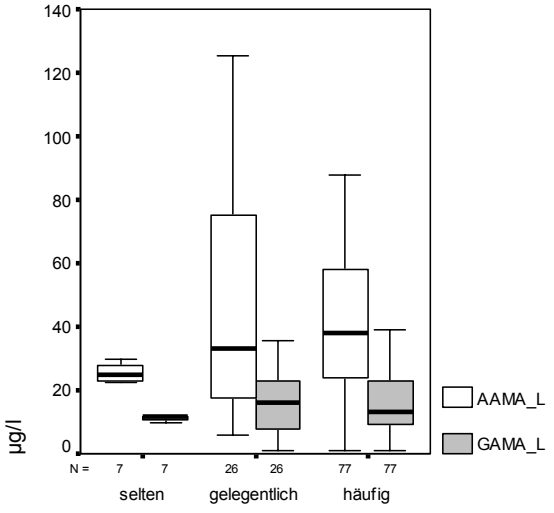
AAMA- und GAMA im Urin in Abhängigkeit von dem Verzehr bestimmter Lebensmittelgruppen



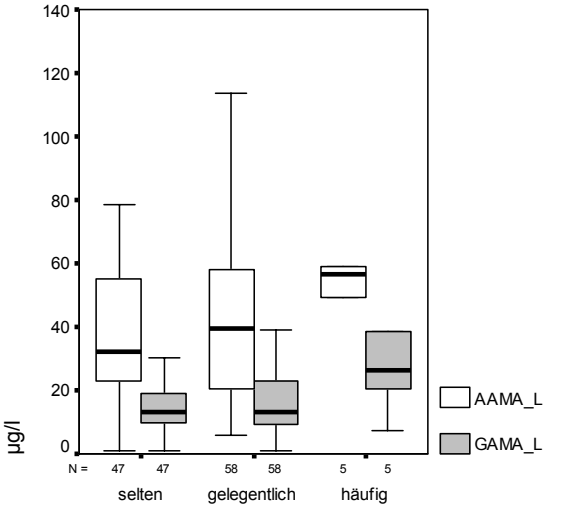
Verzehr von Pommes frites



Verzehr frittierter Lebensmittel



Verzehr Müsli



Verzehr an Butterkeksen

Weitere mögliche Einflussfaktoren – Kosmetika und Körperpflegemittel

Nach der 26. EU-Richtlinie darf der Rest-Acrylamidgehalt in Körperpflegemitteln, die auf der Haut verbleiben, 0,1 mg/kg nicht überschreiten, bei sonstigen kosmetischen Mitteln muss er unter 0,5 mg/kg liegen.
In der Gesamtbetrachtung der Kinder zeigten sich keine Hinweise auf Assoziationen zwischen der AAMA- und GAMA-Konzentration im Urin der Kinder und den Angaben zur Anwendung von Körperpflegemitteln und Medikamenten – weder in den Korrelationstests noch in den nicht parametrischen Gruppenvergleichen.

Einzelfallbetrachtung
Es fiel aber auf, dass ein Kind eine sehr viel höhere Acrylamidausscheidung aufwies als alle anderen Kinder. In der Urinprobe dieses Kindes wurden 1225 µg AAMA/l und 90 µg GAMA/l gefunden. Dieser Wert liegt mehr als 30-fach über dem Median der AAMA-Ausscheidung. Auch die GAMA-Konzentration im Urin dieses Kindes lag mit 90 µg/l deutlich über der durchschnittlichen GAMA-Ausscheidung von 13 µg/l. In der Anamnese hatten sich keine Hinweise auf eine spezifische nahrungsmittelbedingte Belastung ergeben; häufiger oder kurzfristiger Verzehr von Pommes frites, frittierten Lebensmitteln, Chips etc. war nicht angegeben worden. Die weitere Anamnese hatte gezeigt, dass ein bestimmtes Körperpflegemittel nur bei diesem Kind genutzt wurde, bei keinem der anderen Kinder. Vor diesem Hintergrund wurde eine amtliche Probe dieses Produkts untersucht. Außerdem wird zur Kontrolle eine weitere Urinprobe des Kindes untersucht.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen stehen bei Berichtlegung noch aus.

Vergleich mit anderen Untersuchungen

Mit unserer Untersuchung liegen erstmals Daten zur Acrylamidausscheidung bei Kindern vor. Die Daten können deswegen nicht mit anderen Daten von Kindern, sondern nur mit Daten aus Untersuchungen bei Erwachsenen verglichen werden. Im Literbezug haben Kinder vergleichbare Metabolitenkonzentrationen im Urin wie nichtrauchende Erwachsene. Die Konzentration an AAMA übersteigt die des oxidativen Metaboliten GAMA immer deutlich. Das Verhältnis GAMA / AAMA, also des toxikologisch relevanteren oxidativen Metaboliten GAMA zu AAMA, liegt bei den Untersuchungen Kindern deutlich höher als in der Vergleichsuntersuchung bei Erwachsenen aus Süddeutschland (Böttcher et al., 2005), es liegt aber in dem gleichen Bereich wie bei 65 nichtrauchenden Erwachsenen aus Dänemark (Bjellaas et al., 2005) (Tab. 32) Auffällig ist, dass in den beiden Studien bei Erwachsenen die Nichtraucher stets einen geringeren Anteil von GAMA im Vergleich zu AAMA aufwiesen. Das deutet darauf hin, dass Raucher weniger AA zu GAMA metabolisieren als Nichtraucher, möglicherweise weil ihr oxidativer Stoffwechsel durch weitere rauchbedingte Schadstoffbelastung überlastet ist und deswegen weniger Enzymkapazität für den oxidativen Metabolismus von AA zu GAMA zur Verfügung steht.

Tab. 32
Acrylamid-Mercaptursäureausscheidung der untersuchten Kinder - Vergleich mit Studien bei Erwachsenen

		An-zahl	**AAMA µg/l**		**GAMA µg/l**		**GAMA/AAMA**	
			Med.	Bereich	Med.	Bereich	Med.	Bereich
Diese Untersuchung	Kinder	111	**36,0**	1-1225,3	**13,4**	1-90,08	**0,39**	0,05-1,19
	Jungen	*63*	*42,2*	*1-228,3*	*15,1*	*1-70,9*	*0,40*	*0,15-1,00*
	Mädchen	*48*	*29,7*	*5,9-1225*	*12,3*	*1-90,08*	*0,39*	*0,05-1,19*
Böttcher et al., 2005 Mutation Research	Erwachsene	29	60	3-338	8	1-45	0,16	0,03-0,53
	Raucher	*13*	*127*	*17-338*	*19*	*3-45*	*0,15*	*0,03-0,30*
	Nichtraucher	*16*	***29***	*3-83*	***5***	*1-14*	***0,22***	*0,100,53*
Bjellaas et al., 2005 Xenobiotika	Erwachsene	76	35	10-500	19	0-263	0,40*	0 – 2,44
	Raucher	*11*	*337*	*64-500*	*111*	*0-263*	*0,25**	*0 – 0,69*
	Nichtraucher	*65*	***29***	*10-178*	***17***	*0–143*	***0,46****	*0 – 2,44*

*molare Ratio

Berechnung der Acrylamid-Aufnahme aus den literbezogenen Merkaptursäuren-Konzentrationen im Urin

Aus dem Ergebnis der AAMA- und GAMA-Ausscheidung kann – unter der Annahme eines Gleichgewichtszustandes („steady state“) - die Aufnahme von Acrylamid nach folgender Formel abgeschätzt werden:

AA-Aufnahme µg/kgKG und Tag:

$$\frac{UE_{summe}\ (\mu mol/g\ Kreatinin)\ x\ Kreatinin\text{-}Ausscheidung_{geglättet}\ (g/Tag)}{F_{UE} + Körpergewicht\ (kg)}\ x\ MG\ Ausgangssubstanz\ (g/Mol)$$

UE_{Summe}: Molare Ausscheidung der Metabolite in µmol/g Kreatinin, hier AAMA und GAMA

Kreatinin-Ausscheidung $_{geglättet}$: Referenzwerte für Kreatininausscheidung bezogen auf Größe und Geschlecht von 3-18 J alten Kindern und Jugendlichen (Remer et al., 2002)

MG Ausgangssubstanz: Molekulargewicht der aufgenommenen Substanz, hier Acrylamid

F_{UE}: Molares Verhältnis der Metabolitenausscheidung zur Aufnahme der Ausgangssubstanz

Tab. 33

Aufnahme von Acrylamid bei den untersuchten Kindern

	Alle (n=109)	**Jungen (n=62)**	**Mädchen (n= 47)**
	µg/ kg KG*Tag	µg/ kg KG*Tag	µg/ kg KG*Tag
Mittelwert±sdev	0,955±0,975	0,99±1,21	0,90±0,49
Median	0,73	0,72	0,75
P 95	1,90	2,16	1,84
Maximalwert	9,64	9,64	2,66

Die mittlere Acrylamidaufnahme (Median) beträgt 0,73 µg/kg KG und Tag, Jungen und Mädchen sind demnach vergleichbar. Die 95.Perzentile beträgt 1,9 µg/kgKG und Tag, d.h. 95 % der Kinder nehmen weniger als diese Menge Acrylamid pro Tag auf.

Damit liegt die so ermittelte mittlere Acrylamid-Zufuhr der untersuchten Kinder in dem von der WHO abgeschätzten Bereich von 0,3-0,8 µg/kgKG*Tag und etwas niedriger als nach den Abschätzungen anhand der Acrylamid-Belastung der Lebensmittel und der aufgenommenen Nahrungsmengen für Kinder dieses Alters berechnet wurde (Mosbach et al. 2003). Die hier anhand der gemessenen inneren Belastung ermittelte Acrylamid-Aufnahme liegt in etwa in dem gleichen Bereich wie bei erwachsenen Nichtrauchern.

Allerdings liegt bei 30 % der Kinder eine Aufnahme von mehr als 1 µg/kgKG*Tag vor, bei 2,8 % über 2µg/kgKG*Tag, mit einem Maximalwert von 9,6 µg/kgKG*Tag.

Tab. 34
Abschätzung Acrylamidaufnahme von Kindern und Erwachsenen aus den Ergebnissen der Mercaptursäureausscheidung
Fixe Annahmen KG und Urinmenge Erwachsene; Berechnung mit Medianen

		µg Aufnahme/kg KG* Tag
Diese Untersuchung	Kinder	0,73
	Jungen	0,72
	Mädchen	0,75
Böttcher et al., 2004#	Erwachsene	0,82
	Raucher	1,75
	Nichtraucher	0,41
Bjellas et al., 2005#	Erwachsene	0,65
	Raucher	5,38
	Nichtraucher	0,55

hier berechnet mit Annahme 1,4 l Urin/Tag und 70 kgKG.

Zwischenbewertung Acrylamid:

- Methode: Die eingesetzte Methode hat eine ausreichend niedrige Nachweisgrenze, um die allgemeine Acrylamidbelastung von Kindern als AAMA- und GAMA-Ausscheidung zu messen. Die gemessenen Metabolite sind hochsignifikant miteinander korreliert.
- Geschlechtsunterschiede: Die AAMA- und GAMA-Konzentrationen (µg/l) im Urin der Mädchen sind (grenzwertig signifikant) geringer als die der Jungen; im Kreatininbezug ergeben sich keine Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen.
- Einfluß Passivrauchen: Es zeigten sich keine Zusammenhänge zwischen der gemessenen AAMA- und GAMA-Konzentration im Urin und der Passivrauchbelastung.
- Einfluß Nahrungsmittel: Es zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen dem anamnestisch angegebenen häufigen Verzehr von Pommes oder von frittierten Lebensmitteln; darüber hinaus war ein deutlicher Einfluß des Verzehrs von Müsli und bestimmter Kekse auf die AAMA- und GAMA-Ausscheidung zu verzeichnen (nicht signifikant).
- Einfluß Körperpflegemittel: In der Zusammenhangsanalyse zeigten sich keine Assoziationen zur Anwendung von Körperpflegemitteln generell und aktuell; bei einem Kind mit einer extrem hohen AAMA- und GAMA-Ausscheidung wird dem Verdacht auf Exposition über ein bestimmtes Körperpflegemittel derzeit nachgegangen.
- AAMA- und GAMA-Ausscheidung Vergleich mit anderen Studien: Mit unserer Untersuchung liegen erstmals Daten zur Acrylamidausscheidung bei Kindern vor. Die Daten können deswegen nicht mit anderen Daten von Kindern, sondern nur mit Daten aus Untersuchungen bei Erwachsenen verglichen werden. Im Literbezug haben Kinder vergleichbare Metabolitenkonzentrationen im Urin wie nichtrauchende Erwachsene.
- Abschätzung der Acrylamid-Aufnahme: Die mittlere Acrylamidaufnahme (Median) beträgt 0,73 µg/kg KG und Tag, Jungen und Mädchen haben im Mittel vergleichbare Werte.
- Acrylamid-Aufnahme – Vergleich mit anderen Studien: Die errechnete Acrylamid-Aufnahme liegt etwa um 30-70 % höher als bei erwachsenen Nichtrauchern.

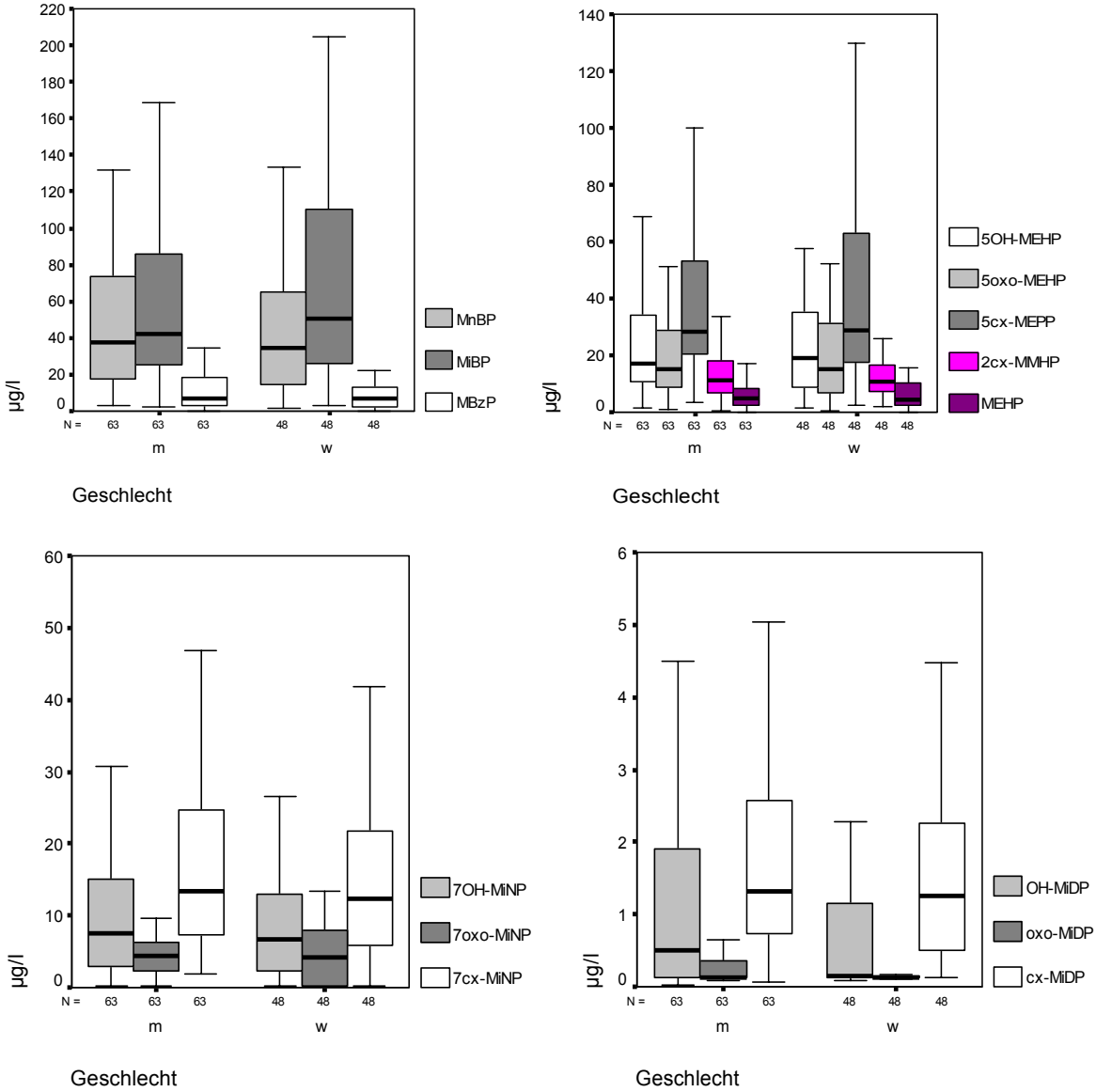
4.4. **Phthalate**

Es wurden die Stoffwechselprodukte verschiedener Phthalate untersucht. Tab. 35 zeigt die Ausgangssubstanzen, die untersuchten Stoffwechselprodukte sowie deren Ergebnisse im Median-Wert, der 95., Perzentile und die Maximalwerte. Die höchsten Konzentrationen fanden sich bei MnBP (Median 36,8 µg/l) und MiBP (Median 42,8 µg/l), den Metaboliten von Butylphthalaten. Die Metaboliten von DEHP wiesen in der Summe ebenfalls recht hohe Konzentrationen auf: die Medianwerte betrugen für MEHP 4,7 µg/l, 5OH-MEHP 17,4 µg/l, 5oxo-MEHP 15,1 µg/l, 5cx-MEPP 28,4 µg/l und für 2cx-MMHP 11,3 µg/l. An dritter Stelle lagen die Stoffwechselprodukte von DiNP: 7OH-MiNP 7 µg/l, 7oxo-MiNP 4.22 µg/l und 7cx-MiNP 13,1 µg/l. Signifikante Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen ergaben sich nicht (Tab. 35, Abb. 21).

Tab. 35
Phthalate und ihre untersuchten Metaboliten im Urin der Kinder

Ausgangs-substanzen	**Untersuchte Metabolite**	**n> NWG**	**Median**	**P 95**	**Maximal-wert**	**Unterschied Junge/Mädchen**
			µg/l	µg/l	µg/l	p-Wert
DnBP	**MnBP**	111	36,8	155,5	341,0	0,782
DiBP	**MiBP**	111	42,77	215,05	870,97	0,761
BBzP	**MBzP**	95	7,16	93,65	289,0	0,553
DEHP	**MEHP**	107	4,66	21,05	172	0,851
	5OH-MEHP	111	17,4	86,05	311,0	0,993
	5oxo-MEHP	111	15,10	70,95	214	0,766
	5cx-MEPP	111	28,4	101,0	441	0,858
	2cx-MMHP	111	11,33	46,08	238,0	0,798
DiNP	**7OH-MiNP**	106	7,01	25,5	83,3	0,484
	7oxo-MiNP	87	4,22	12,45	45,50	0,974
	7cx-MiNP	110	13,10	45,50	41,60	0,511
DIDP	**OH-MiDP**	66	0,39	4,86	9,79	0,096
	oxo-MiDP	33	0,13	1,19	3,44	0,566
	cx-MiDP	104	1,31	4,46	16,00	0,423

Abb. 21
Phthalatmetabolitenausscheidung bei Jungen und Mädchen
DBP und BBzP-Metabolite (a), DEHP-Metabolite (b), DiNP-Metabolite (c), DiDP-Metabolite (d)



Einfluß potentieller Phthalat-Expositionen über Bedarfsgegenstände und Medikamente

Da Phthalate in Bedarfsgegenständen, Lebensmitteln und – bestimmte Phthalate wie ButylPhthalat – auch in bestimmten Medikamenten enthalten sein können, hatten wir speziell nach diesen möglichen Expositionen gefragt. Mittels zweier statistischer Verfahren Korrelationstests (Tab. 36) und nichtparametrische Tests zum Vergleich der Gruppen nie/selten vs. häufig/>3xpro Woche (Tab. 37) wurden Assoziationen zwischen der Ausscheidung der verschiedenen Phthalatmetabolite im Urin und den anamnestischen Angaben untersucht. Getestet wurde nach den Angaben der Häufigkeit der Aufnahme von Getränken aus Kunststoffflaschen, von Lebensmitteln aus Kunststoffverpackungen, der Verwendung von Shampoo und Körpercremes sowie der Einnahme von Medikamenten.

Tab. 36
Assoziationen zwischen innerer Phthalatbelastung und potentieller Exposition über Bedarfsgegenstände und Medikamente – generelle Häufigkeit (Korrelationen)

	Getränke aus Kunststoff-flaschen		**Lebensmittel aus Kunststoff-verpackungen**		**Shampoo**		**Körpercreme**		**Medikamente**	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Anzahl										
MEHP	-0,112	0,241	0,098	0,305	-0,034	0,724	-0,034	0,727	0,089	0,351
5OH-MEHP	-0,032	0,736	0,125	0,193	0,035	0,718	-0,009	0,927	0,169	0,076
5oxo-MEHP	-0,003	0,973	0,181	0,057	-0,016	0,868	-0,035	0,718	0,149	0,119
5cx-MEPP	-0,021	0,830	0,152	0,111	-0,033	0,732	-0,072	0,451	**0,190**	**0,046**
2cx-MMHP	0,011	0,905	**0,191**	**0,045**	-0,019	0,843	0,153	0,110	0,164	0,086
MnBP	-0,085	0,376	0,052	0,589	0,090	0,345	-0,067	0,486	0,098	0,306
MiBP	-0,010	0,918	0,122	0,203	-0,022	0,817	-0,131	0,171	0,137	0,152
MBzP	0,051	0,594	0,176	0,065	0,032	0,736	-0,004	0,970	0,077	0,419
OH-MiNP	0,037	0,697	0,144	0,130	0,139	0,145	-0,017	0,857	0,175	0,066
oxo-MiNP	0,017	0,862	0,150	0,116	0,092	0,337	0,008	0,931	0,125	0,192
cx-MiNP	0,042	0,662	**0,196**	**0,040**	0,177	0,063	-0,024	0,802	**0,216**	**0,023**
OH-MiDP	0,042	0,664	0,079	0,409	0,054	0,575	0,117	0,222	0,081	0,396
oxo-MiDP	-0,133	0,165	-0,030	0,765	0,027	0,780	0,028	0,771	-0,057	0,549
cx-MiDP	-0,012	0,897	0,093	0,330	0,111	0,247	-0,050	0,604	0,059	0,538

Es zeigten sich mit beiden Testverfahren keine Assoziationen zwischen der angegebenen Zufuhr von Getränken aus Plastikflaschen und den verschiedenen untersuchten Metaboliten. Auch zwischen der Anwendung von Shampoo und Körpercremes und der Konzentration der untersuchten Metaboliten konnten keine Assoziationen gefunden werden.

In den Korrelationstests deuteten sich grenzwertig signifikante Assoziationen zwischen je einem DEHP-Metaboliten (2cx-MMHP) und einem DiNP-Metaboliten (cx-MiNP) und der Aufnahme von Lebensmitteln aus Kunststoffverpackungen an (Tab. 36), die sich aber in dem nichtparametrischen Gruppenvergleich nicht bestätigen ließen (Tab. 37).

Auffällig war eine - unerwartete – Assoziation zwischen der Angabe Medikamenteneinnahme und dem DiNP-Metaboliten 7cx-MiNP; diese zeigte sich mit beiden statistischen Testverfahren.

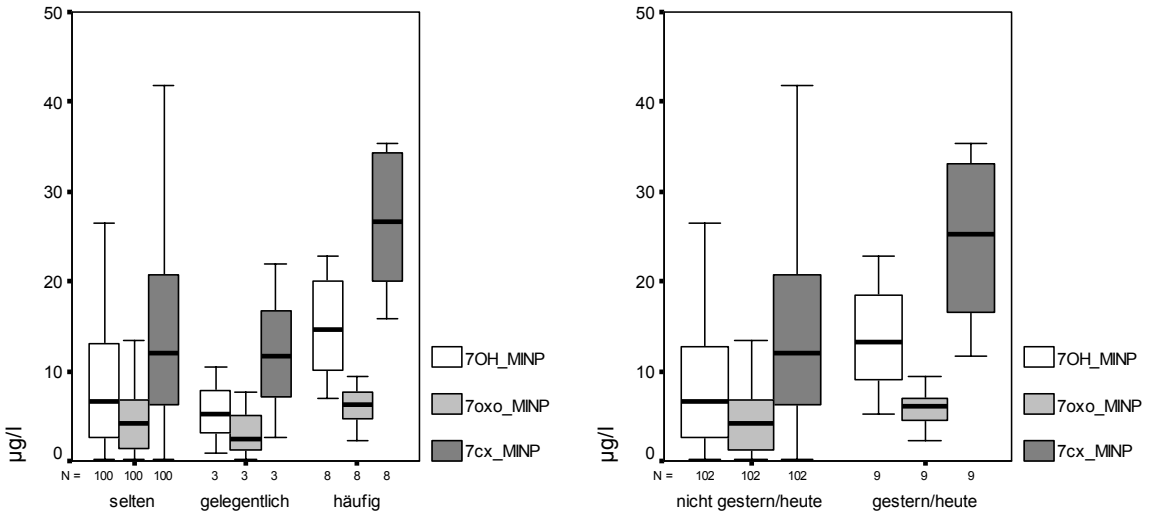
Tab. 37

Assoziationen zwischen innerer Phthalatbelastung und potentieller Exposition über Bedarfsgegenstände und Medikamente (nichtparametr. Tests)

	Getränke aus Kunststoffflaschen				**Lebensmittel aus Kunststoffverpackungen**			
	Selten	Gele-gentlich	Häufig	p-Wert	Selten	Gele-gentlich	Häufig	p-Wert
Anzahl	10	9	92		4	14	93	
MEHP	5,7	7,1	8,8	0,293	5,28	3,61	4,88	0,909
5OH-MEHP	12,6	25,4	17,9	0,987	13,80	12,70	20,60	0,630
5oxo-MEHP	12,4	19,7	15,2	0,839	9,56	8,56	16,60	0,393
5cx-MEPP	28,0	30,9	28,3	0,844	22,20	23,00	29,80	0,488
2cx-MMHP	9,8	12,2	10,8	0,685	5,66	8,37	12,30	0,178
MnBP	45,5	70,1	34,7	0,685	41,80	19,90	37,50	0,827
MiBP	59,7	39,7	43,4	0,657	76,28	23,77	43,97	0,813
MBzP	4,1	8,7	7,2	0,370	4,13	2,96	7,93	0,557
OH-MiNP	4,8	7,4	7,3	0,555	5,66	3,25	7,44	0,937
oxo-MiNP	3,3	4,2	4,4	0,647	3,25	2,44	4,46	0,965
cx-MiNP	9,9	18,7	13,4	0,431	13,35	6,52	14,40	0,993
OH-MiDP	0,2	0,9	0,4	0,572	1,12	0,22	0,42	0,993
oxo-MiDP	0,13	0,13	0,31	0,354	0,15	0,13	0,13	0,522
cx-MiDP	1,4	1,9	1,8	0,657	1,06	1,00	1,35	0,720
	Shampoo				**Körpercreme**			
	Selten	Gelegen tl.	Häufig	p-Wert	Selten	Gelegen tl.	Häufig	p-Wert
Anzahl	1	91	19		64	38	9	
MEHP		4,88	4,43	0,641	4,52	4,65	5,03	0,827
5OH-MEHP		18,50	17,40	0,881	19,10	13,85	22,10	0,540
5oxo-MEHP		15,10	15,20	0,764	15,25	12,20	20,60	0,663
5cx-MEPP		29,80	27,80	0,616	30,90	24,70	41,40	0,681
2cx-MMHP		11,33	12,97	0,719	9,70	12,53	15,30	0,123
MnBP		37,50	36,80	0,424	41,95	29,25	36,80	0,953
MiBP		47,07	38,47	0,684	47,73	44,90	35,96	0,202
MBzP		6,71	8,10	0,621	7,83	5,49	14,30	0,465
OH-MiNP		6,90	10,70	0,199	7,05	6,44	10,70	0,347
oxo-MiNP		4,16	4,93	0,453	4,18	3,75	6,00	0,226
cx-MiNP		12,20	17,30	0,118	13,35	11,40	19,90	0,421
OH-MiDP		0,34	0,48	0,584	0,24	0,45	0,46	0,331
oxo-MiDP		0,13	0,13	0,890	0,13	0,13	0,13	0,664
cx-MiDP		1,14	1,48	0,203	1,37	1,11	1,17	0,731
	Medikamente							
	Selten	Gelegen tl.	Häufig	p-Wert	Selten	Gelegen tl.	Häufig	p-Wert
Anzahl	100	3	8					
MEHP	4,52	3,51	8,21	0,187				
5OH-MEHP	16,75	43,30	27,00	0,121				
5oxo-MEHP	14,20	43,30	27,20	0,166				
5cx-MEPP	28,00	71,80	50,90	0,052				
2cx-MMHP	10,76	15,35	19,47	0,111				
MnBP	35,95	34,40	66,40	0,168				
MiBP	42,59	28,91	102,21	0,096				
MBzP	6,93	6,30	12,07	0,338				
OH-MiNP	6,63	5,27	14,55	**0,014**				
oxo-MiNP	4,16	2,39	6,30	0,079				
cx-MiNP	12,05	11,70	26,70	**0,005**				
OH-MiDP	0,33	0,83	1,23	0,339				
oxo-MiDP	0,13	0,13	0,13	0,888				
cx-MiDP	1,30	1,13	2,25	0,268				

P-Wert Mann-Whitney U Test selten vs. häufig; Ausnahme Shampoo: gelegentl. vs. Häufig

Abb. 22
Assoziation zwischen der angegebenen Häufigkeit einer Medikamenteneinnahme und den Nonyl-Phthalat-Metaboliten



Vergleich mit anderen Untersuchungen

Tabellen 38-40 geben einen Überblick über verschiedene Studien zur Phthalat-Metaboliten-Ausscheidung in Deutschland und den USA. DEP-Metabolite wurden in unserer Untersuchung nicht analysiert. Zu dem **Abbauprodukt von DnBP**, MnBP liegen einige Studien vor, die einen Altersgang erkennen lassen, mit höheren Werten bei jüngeren Kindern. Darüber hinaus ist – bei Betrachtung der Daten von Kindern aus Deutschland – eine Abnahme der MBP-Konzentrationen von 2001/2 (Koch et al. 2007) bis 2007 (diese Untersuchung) erkennbar. Dies trifft gleichermaßen auch auf MBzP, ein **Stoffwechselprodukt von BBzP,** zu. Demgegenüber lässt sich für MiBP, **Abbauprodukt von DiBP**, keine klare Abnahme zeigen, allerdings ist dort die Datenlage auch deutlich geringer als bei den anderen Metaboliten.

Tab. 38

Monoester-Metabolitenkonzentrationen verschiedener Phthalate im Urin – Studienvergleiche (Medianwerte) (µg/l)

	Anzahl	Alter J)		MEP	MBP	MiBP	MBzP	MEHP
Koch et al., 2003	85	6-64 J	BRD 2002	90,2	181	-	21,0	10,3
	36	2,6-6 J		n.u.	139		22,1	6,6
Koch et al., 2005c	19	20-59 J	BRD 2003	n.u.	91,8	-	12,7	9,0
Becker et al., 2004;		3-14 J	BRD 2002	-	-	-	-	7,2
Koch et al., 2007	254			-	166	-	18,8	-
Blount et al 2000; NHANES III	289	Erw	USA 1998	305	41	-	21,2	2,7
	328	6-11 J		74,7	40,0	-	40,3	4,9
Silva et al., 2004 NHANES 99-	753	12-19 J	USA	193	36,1	-	28,3	3,7
00	1456	> 20 J	1999/2000	180	23,0	-	13,6	3,0
			USA					
NCEH, 2005; NHANES 01-02	2541		2001/2002	169	20,4	2,6	15,7	4,1
Duty et al., 2005	406			145	14,5	-	6,8	5,2
Jönsson et al., 2005	234			240	78	-	16,0	<15
Fromme et al., 2007	399	14-60	BRD 2006		49,6	44,9	7,2	4,9
			BRD 1988-					
Wittassek et al., 2007	634	20-29 J	2003	n.u.	112	34,5	7,4	7,6
			Frankfurt					
Diese Untersuchung	**111**	**6 J**	**2007**	**n.u.**	**36,8**	**42,8**	**7,2**	**4,7**

Die meisten Studien liegen zur **DEHP-Metabolitenausscheidung** vor (Tab. 39). Bei Betrachtung der Stoffwechselprodukte MEHP, 5OH-MEHP und 5oxo-MEHP zeigt sich wieder der Altersgang mit höheren Metabolitenkonzentrationen im Urin bei jüngeren Kindern, ebenso wie eine leicht abnehmende Tendenz über die Jahre. Im Vergleich mit der Untersuchung bei 3-14 J alten Kindern aus Deutschland aus dem Jahre 2001/2 weisen die im Jahre 2007 untersuchten 6 Jahre alten Kinder aus Frankfurt im Mittel deutlich niedrigere Konzentrationen an 5OH-MEHP und 5-oxo-MEHP auf; die Metaboliten-Spiegel betragen etwa ein Drittel der im Jahre 2001/2 festgestellten Werte.

Erst in den letzten Jahren wurden auch Untersuchungen zu weiteren Metaboliten 5cx-MEPP und 2cx-MMHP publiziert, allerdings bislang ausschließlich bei Erwachsenen (Preuss et al., 2005; Silva et al., 2006; Fromme et al., 2007; Wittassek et al., 2007b). Die hier untersuchten Kinder haben im Mittel vergleichbare Metabolitenkonzentrationen wie die untersuchten Erwachsenen. In der Studie von Wittassek (2007), in welcher in der Humanprobenbank eingelagerte Urinproben von jungen Erwachsenen aus den Jahre 1988-2003 untersucht wurden, zeigt sich eine eindeutig abnehmende Tendenz von 1988 bis 2003.

Tab. 39

DEHP-Metabolitenkonzentrationen in Urinproben aus der Allgemeinbevölkerung sowie von besonderen Risikogruppen (Medianwerte µg/l)

Autor; Jahr	Anzahl	Altersgruppe	**MEHP**	**5OH-MEHP**	**5oxo-MEHP**	**5cx-MEPP**	**2cx-MMHP**
Allgemeinbevölkerung							
Koch et al., 2003b, c	85	7-63 J	10.3	46.8	36.5	n.u.	n.u.
Barr et al., 2003	62		4.5	35.9	28.3	n.u.	n.u.
Becker et al., 2004	254	3-14 J	7.2	52.1	41.4	n.u.	n.u.
Kato et al., 2004	127		< LOD	17.4	15.6	n.u.	n.u.
Preuss et al., 2005	19	Kinder, Erw.	9.8	47.5	39.7	85.5	36.6
Silva et al., 2006	129	Erwachsene (gm)	3.1	15.1	7.8	16.2	5.2
CDC, 2005		6-11 J (gm) 12-19 J (gm) > 20 J (gm)	4.40 4.57 4.20	33.6 24.9 18.1	23.34 17.5 12.0	n.u.	n.u.
Fromme et al., 2007	399	14-60 BRD, Bayern	4,9	19,2	14,7	26,2	8,3
Wittassek et al., 2007b	634	Studenten BRD 1988-2003	7,6	21,0	16,7	26,9	8,7
Diese Untersuchung	***111***	***6 J***	***4,7***	***17,4***	***15,1***	***28,4***	***11,3***

Zur Ausscheidung von **Metaboliten von DiNP** wurden zwei Untersuchungen bei Erwachsenen aus Deutschland publiziert; im Vergleich mit diesen haben die untersuchten Kinder eine deutlich höhere MiNP-Metabolitenausscheidung. Bei der Untersuchung der Proben aus der Humanprobenbank 1988-2003 zeigte sich bei den Abbauprodukten von DiNP ein deutlich zunehmender Trend.

Zur Ausscheidung von **DiDP-Metaboliten** werden hier erstmals Ergebnisse vorgelegt; bislang liegen hierzu keine Publikationen vor, die einen Vergleich ermöglichen würden.

Tab. 40

Monoester-Metabolitenkonzentrationen von DiNP und DiDP im Urin – Studienvergleiche (µg/l)
– Median- und P95Werte

	An-zahl	**Alter J**	**DiNP**			**DiDP**		
			OH-**MiNP**	oxo-**MiNP**	cx-**MiNP**	**OH-MiDP**	**oxo-MiDP**	**cx-MiDP**
Wittassek et al., 2007 [1988-2003]	634	20-29	2,0 (11,9)	1,0 (5,6)	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
Fromme et al., 2006 [2005]	27 F 23 M	14-60	5,7 (11,5) 5,5 (18,7)	3,1 (8,1) 3,0 (9,3)	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
Frankfurt, [2007]	111	6	7,1 (25,2)	4,2 (12,5)	13,1(45,5)	0,4 (4,9)	0,13 (1,2)	1,3 (4,5)

Berechnung der Aufnahme der verschiedenen Phthalate aus den literbezogenen Metaboliten-Konzentrationen im Urin

Aus den Ergebnissen der Metaboliten-Ausscheidung wurde die Aufnahme der verschiedenen Phthalate abgeschätzt. Demnach liegt die DEHP-Aufnahme am höchsten (Median 4,4 µg/kgKG und Tag; P 95 18 µg/kgKG und Tag); sie ist etwa doppelt so hoch wie die Aufnahme von DnBP (Median 1,9 µg/kgKG und Tag; P 95 6,4 µg/kgKG und Tag) und DiBP (Median 2,1 µg/kgKG und Tag; P 95 11 µg/kgKG und Tag) sowie DiNP (Median 2,4 µg/kgKG und Tag; P 95 9,5 µg/kgKG und Tag). Die Aufnahme von BBzP und DiDP liegt um etwa eine Größenordnung niedriger (Medianwerte 0,3 µg BBzP/kgKG und Tag und 0,28 µg DiDP/kgKG und Tag) (Tab. 41, Abb. 23).

Tab. 41
Aufnahme verschiedener Phthalate bei den untersuchten Kindern - berechnet aus der Ausscheidung der Metaboliten

	DEHP [µg/kgKG und Tag]	**DnBP [µg/kgKG und Tag]**	**DiBP [µg/kgKG und Tag]**	**BBzP [µg/kgKG und Tag]**	**DiNP [µg/kgKG und Tag]**	**DiDP [µg/kgKG und Tag]**
Median	4,45	1,91	2,12	0,31	2,40	0,28
95th P	17,99	6,39	10,99	2,61	9,53	1,18
Min	1,06	0,16	0,28	0,00	0,04	0,02
Max	44,53	11,16	59,43	10,43	31,19	2,17

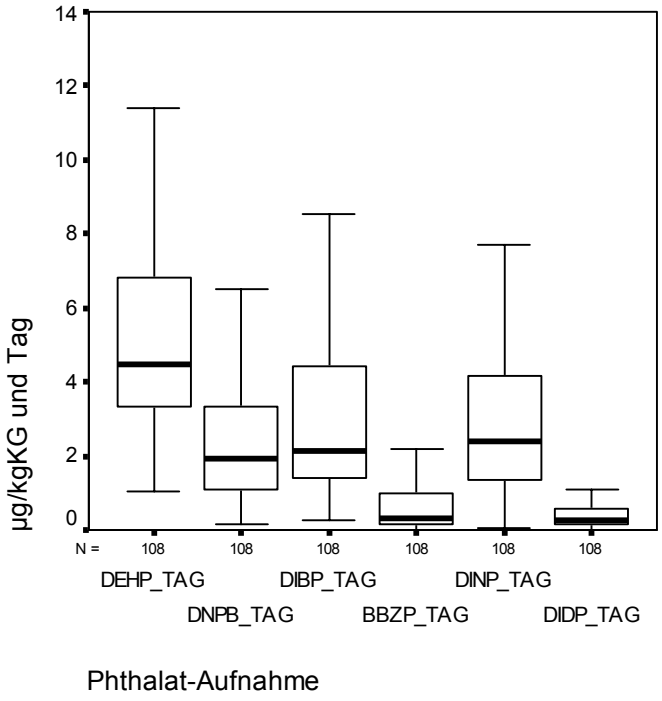


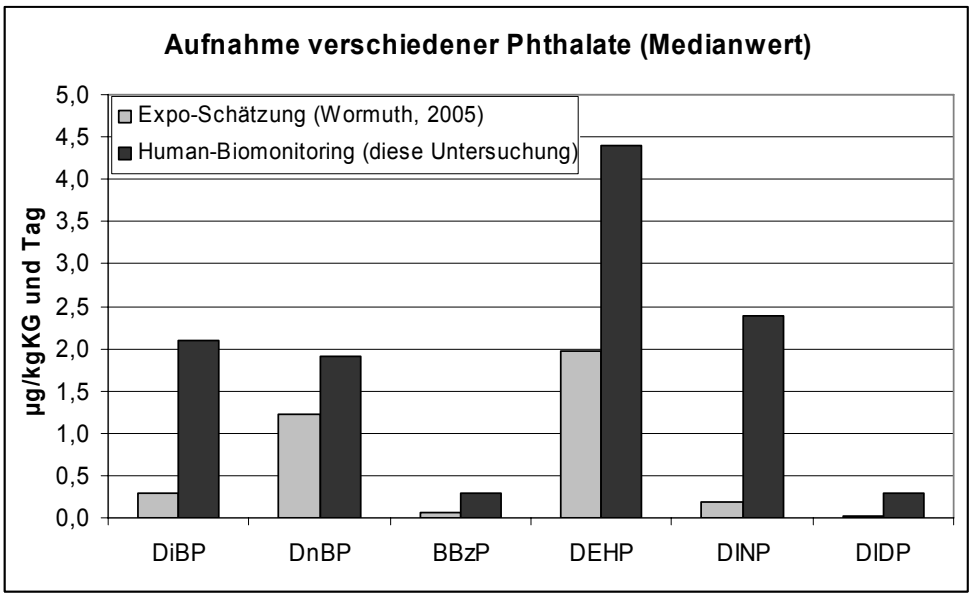
Abb. 23
Aufnahme verschiedener Phthalate bei den untersuchten Kindern - berechnet aus der Ausscheidung der Metaboliten

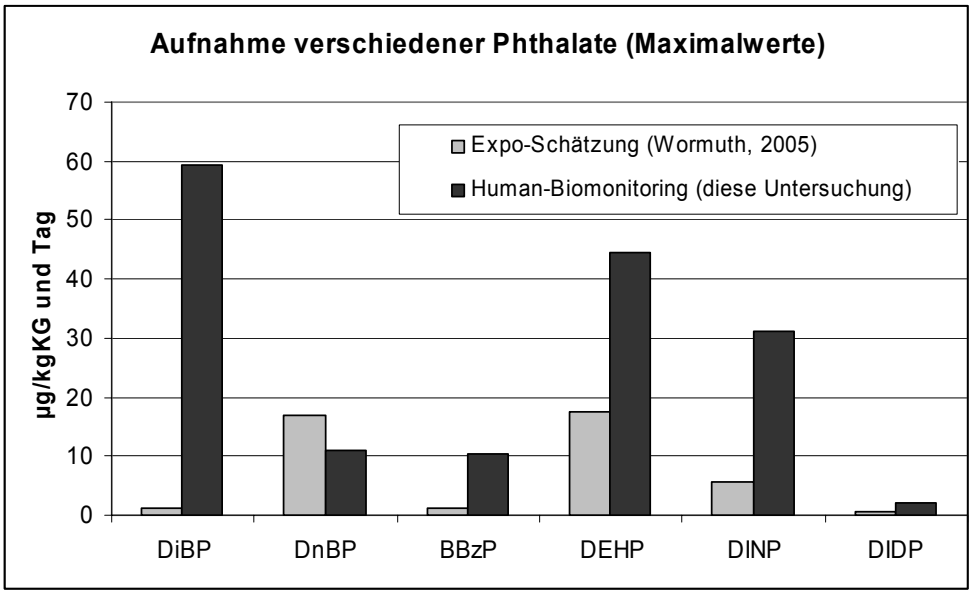
Vergleich der ermittelten Phthalat-Aufnahme mit anderen Studien

a. Vergleich mit rechnerischer Expositionsabschätzung

Vergleicht man die oben berechneten Aufnahmemengen der verschiedenen Phthalate mit den rechnerischen Expositionsabschätzungen von Wormuth et al. (2005) für Kinder im Alter von 4-10 Jahren in Europa zeigt sich, dass die gemessenen Werte sowohl im Median als auch (mit Ausnahme von DiNP) in dem Maximalwerten die aus den Nahrungs- und Umweltdaten abgeschätzten Werte deutlich überschreiten. Im Median liegt die gemessene Aufnahme an DEHP 2fach, die an BBzP und DiBP mehr als 5fach und die an DINP und DIDP mehr als 10fach über den Werten der rechnerischen Expositionsabschätzung (Abb. 24).

Abb. 24
Vergleich der aus dem Human-Biomonitoring erhaltenen Daten zur Phthalat-Aufnahme mit den rechnerischen Expositionsabschätzungen aus Lebensmittel- und Umweltproben



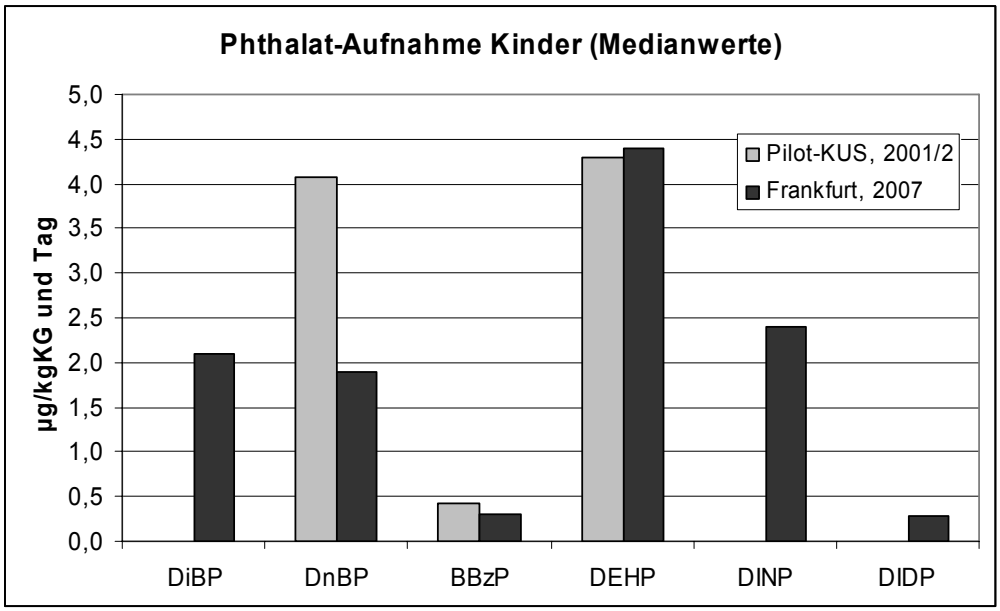


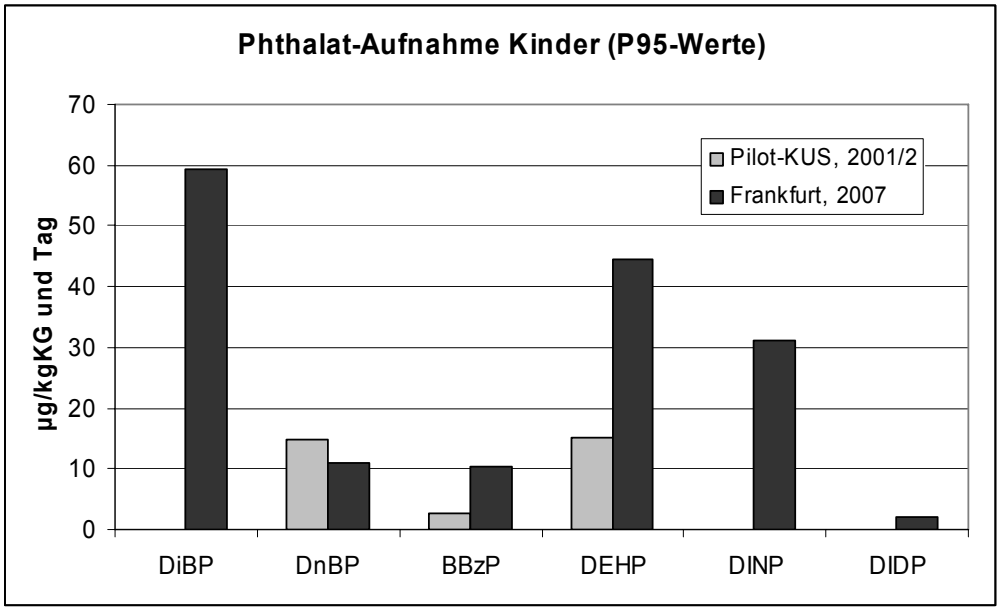
b. **Vergleich mit Expositionsermittlung aus anderen Humabiomonitoring-Daten**

Im Vergleich mit den Proben der Kinder aus der Pilotstudie für den Kinder-Umweltsurvey, die in den Jahren 2001/2002 gewonnen wurden, ist die mittlere DEHP-Zufuhr der 2007 in Frankfurt untersuchten Kinder vergleichbar, die mittlere DnBP und BBzP-Aufnahme liegt deutlich niedriger (ca. 50 % geringer). Vergleicht man jedoch die P95-Werte, so ist keine Abnahme erkennbar (Abb. 25)

Da die Konzentrationen der Metabolite von DiBP, DiNP und DiDP erstmals in unserer Untersuchung bei Kindern analysiert wurden, liegen hierzu keine Vergleichsdaten vor.

Abb. 25
Phthalataufnahme der untersuchten Kinder 2007 – im Vergleich mit den Daten der Pilot-Studie zum Kinder-Umwelt Survey 2001/2





Zwischenbewertung Phthalate:

- Methode: Die eingesetzte Methode, die in einem einzigen Analyseschritt insgesamt 14 Metabolite von 6 verschiedenen Phthalaten ermittelt, hat eine ausreichend niedrige Nachweisgrenze, um die allgemeine Belastung von Kindern mit den Phthalaten zu messen. Die gemessenen Metabolite sind hochsignifikant miteinander korreliert.
- Geschlechtsunterschiede: Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Ausscheidung der verschiedenen Phthalatmetabolite zwischen Jungen und Mädchen.
- Einfluß Phthalatexpositionen über Bedarfsgegenstände und Körperpflegemittel: Es zeigten sich keine Zusammenhänge zwischen dem anamnestisch angegebenen häufigen Verzehr von Getränken aus Kunststoffflaschen oder von Lebensmitteln aus Kunststoffverpackungen. Auch zwischen der Anwendung von Shampoo und Körpercremes und der Konzentration der untersuchten Metaboliten konnten keine Assoziationen gefunden werden.
- Einfluß Phthalatexpositionen und Medikamente: Es zeigten sich keine Assoziationen zwischen der anamnestisch angegebenen Medikamentenaufnahme und Butyl-Phthalat-Metaboliten Auffällig war eine - unerwartete – Assoziation zwischen der Angabe Medikamenteneinnahme und allen untersuchten DiNP-Metaboliten.
- Phthalatmetaboliten-Ausscheidung - Vergleich mit anderen Studien: Da in unserer Untersuchung sehr neue Methoden eingesetzt wurden und bestimmte Stoffwechselprodukte – z.B. von DiDP - überhaupt erstmals untersucht wurden, liegen Vergleichswerte nur für einige der untersuchten Metaboliten vor, wobei oft keine Kinder untersucht worden waren. Im Vergleich mit früheren Daten bei Kindern in Deutschland lässt sich eine Abnahme der mittleren Metaboli-tenkonzentrationen von DnBP, BBzP und auch DEHP erkennen. Die bei den Kindern jetzt gefundenen Metabolitenkonzentrationen von DiNP liegen höher als die aus zwei Untersuchungen von Erwachsenen, zu den hier erhaltenen Metabolitenkonzentrationen von DiDP sind bislang keine Daten publiziert, sodaß hier keine Vergleiche möglich sind.
- Abschätzung der Phthalat-Aufnahme: Die Aufnahme an DEHP war am höchsten, sie betrug im Mittel 4,4 µg/kgKG und Tag. Die Aufnahmeraten von DnBP, DiBP und DiNP lagen im Mittel bei 2-2,4 µg/kgKG und Tag, die von BBzP und DiDP bei 0,3 µg/kgKG und Tag waren deutlich geringer.
- Phthalataufnahme der Kinder – im Vergleich mit anderen Untersuchungen: Die bei den untersuchten Kindern aufgrund der gemessenen inneren Belastung erhaltenen Aufnahmeraten für die verschiedenen Phthalate sind deutlich höher als nach den durch rechnerische Expositionsabschätzungen ermittelten Phthalat-Aufnahmen für Kinder in Europa erwartet worden war. Für DEHP wurde eine doppelt so hohe, für DiNP und DiDP eine mehr als 10fach so hohe Aufnahme ermittelt als nach den rechnerischen Expositionsabschätzungen erwartet worden war.

  Vergleicht man die jetzt bei den Frankfurter Kindern erhaltenen Aufnahmeraten für die verschiedenen Phthalate mit (Human-Biomonitoring)-Daten von Kindern aus dem Jahre 2001/2, die mit der gleichen Methode erhoben wurden, so lässt sich im Mittel eine Abnahme der Butyl- und Benzylphthalat-Aufnahme erkennen, bei gleich bleibender Aufnahme an DEHP.

5. Diskussion

Umweltmedizinische Untersuchungen haben in Frankfurt bereits eine gewisse Tradition. Wiederholt wurden aktuelle umweltmedizinische Fragen aufgegriffen und - wo möglich - durch Untersuchung der inneren Belastung der Betroffenen untersucht und bewertet. Im Umfeld von bestimmten Gewerbebetrieben wurden Bewohner auf ihre spezifische Zusatzbelastung hin untersucht, sei es die Perchlorethylenbelastung im Umfeld von Chemischreinigungen (Hentschel et al., 1993, 1995) oder die Benzolbelastung im Umfeld von Tankstellen (Heudorf und Hentschel 1995; Herr et al., 1997; Heudorf et al., 1998). In Frankfurt wurde auch eine der ersten Untersuchungen von Nutzern PCB-kontaminierter Innen-räume durchgeführt: die Untersuchung von Erzieherinnen aus entsprechenden Kindertagesstätten (Heudorf et al., 1995).

Inzwischen liegt eine ganze Serie an Untersuchungen zur inneren Belastung, gerade auch von Kindern mit jeweils „aktuellen“ Schadstoffen, vor: So wurden im Rahmen von Störfällen die Belastung mit Ortho-Nitroanisol (Heudorf und Peters 1994) bzw. mit Isoproturon (Heudorf et al., 1997 a, b) analysiert. Bei Innenraumbelastungen mit polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen PAK (Heudorf und Angerer 1998, 1999, 2000, 2001) und Pestiziden (Heudorf et al., 2000a, 2003; Heudorf und Angerer 2001 b, c) und Zigarettenrauch (Heudorf et al., 2001d) wurden ebenfalls Untersuchungen vorgenommen. Die Analysen zur PAK-Belastung fanden Eingang in die Beratung der Arbeitsgemeinschaft der Bauministerien der Länder zur Erstellung einer PAK-Empfehlung. Die Daten zur Belastung mit Organophosphaten und Pyrethroiden wurden auch der Erarbeitung von Referenzwerten der Kommission Humanbiomonitoring des Umweltbundesamtes für die allgemeine Belastung der Bevölkerung zugrunde gelegt (Heudorf et al., 2004; Kommission Human-Biomonitoring 2003, 2005).

Mit der vorliegenden Untersuchung wurden wiederum aktuelle umweltmedizinische Themen aufgegriffen, solche,

- zu denen derzeit keine ausreichenden aktuellen Kenntnisse vorliegen, wie die Problematik von Acrylamid in der Nahrung und von verschiedenen Weichmachern in den unterschiedlichsten Expositionsmöglichkeiten oder
- die eine zunehmende Belastung von Kindern erkennen lassen, wie z.B. Passivrauchen.

Acrylamid

Seit 2002 ist die Acrylamid-Problematik auch in der breiten Öffentlichkeit bekannt. Viele Messungen von Acrylamid in Lebensmitteln zeigen das immer noch hochaktuelle Problem auf. Soweit wie möglich wurden staatliche Maßnahmen ergriffen zur Minderung der Belastung in entsprechenden Lebensmitteln bzw. zur Begrenzung des Acrylamidgehalts in Kosmetika (s. versch. Pressemitteilungen des BfR). Anhand der vorliegenden Mess-Serien aus Lebensmittel-Überwachungsprogrammen wurde die Acrylamid-Belastung der Bevölkerung abgeschätzt, wobei sich Hinweise ergaben, dass Kinder und Jugendliche eine höhere Acrylamid-Zufuhr haben als Erwachsene (Mosbach-Schulz et al., 2003). Verschiedene Untersuchungen in Deutschland haben wiederholt eine teilweise hohe innere Belastung von Erwachsenen mit Acrylamid – gemessen als Hämoglobin-Addukte – erbracht, wobei bei Nichtrauchern die Nahrungszufuhr die dominante Quelle ist, bei Rauchern kommt darüber hinaus eine erhebliche Acrylamid-Aufnahme durch das Rauchen hinzu (Schettgen et al., 2003, 2004; Bader et al., 2005; Hagmar et al., 2005; Bjellaas et al., 2007). Angesichts der Datenlage in Deutschland hat die Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes kürzlich einen Referenzwert für erwach-

sene Nichtraucher von 1,3 µg AAVal /l Blut erarbeitet und gleichzeitig darauf hingewiesen, dass Raucher im Durchschnitt 4-6fach höhere AAVal-Werte im Blut aufweisen (Kommission Human-Biomonitoring, im Druck).

Untersuchungsdaten zur inneren Acrylamidbelastung von Kindern gibt es bislang nicht, weder in Deutschland noch im Ausland. Angesichts der toxischen Eigenschaften von Acrylamid – nervenschädigend und möglicherweise krebsauslösend – sollte mit der vorliegenden Untersuchung hier eine Lücke geschlossen werden. Erstmals werden Daten zur inneren Acrylamidbelastung bei Kindern vorgelegt – als Grundlage für eine Problemabschätzung und Bewertung und ggf. für Empfehlungen für expositionsmindernde Maßnahmen.

Die hierbei erstmals bei Kindern eingesetzte Methode der Untersuchung der spezifischen Acrylamid-Stoffwechselprodukte in Urinproben hat sich als ausreichend sensitiv erwiesen, um bei Kindern eine „allgemeine Hintergrund-Belastung" sicher zu untersuchen. Nahezu bei 100 % der Kinder konnten die Stoffwechselprodukte AAMA und GAMA nachgewiesen werden. Aus den Daten der Metaboliten-Ausscheidung wurde eine Acrylamid-Aufnahme der Kinder von 0,7µg/kg Körpergewicht und Tag berechnet. Diese liegt in dem Bereich, wie er anhand rechnerischer Expositionsabschätzungen aus Lebensmittelbelastungen und –Aufnahmen abgeschätzt worden war (WHO 2002; Madle et al., 2003); er liegt aber um ca. 30 % über der mit der gleichen Methode untersuchten Acrylamidaufnahme von Erwachsenen (Böttcher et al., 2005; Bjellaas et al., 2005). Etwa 30 % der Kinder nehmen mehr als 1µg Acrylamid pro kg Körpergewicht und Tag auf.

Als wesentliche Einflussfaktoren zeigten sich – wie erwartet – besondere Ernährungsgewohnheiten. So hatten Kinder, die nach Angaben ihrer Eltern häufig Pommes frites verzehren, eine mehr als doppelt so hohe AAMA-Konzentration im Urin als Kinder, die selten oder nie Pommes essen: 58 vs. 26µg AAMA/l Urin. Auch der häufige Verzehr von anderen frittierten Lebensmitteln, wie beispielsweise Calamares oder Kroketten, war mit einer signifikant höheren AAMA-Ausscheidung assoziiert: 56 vs. 31 µg AAMA/l Urin. Mit zunehmendem Verzehr von Müsli – wahrscheinlich vorwiegend geröstete Knusper-Produkte - und Cornflakes waren ebenfalls höhere AAMA-Ausscheidungen zu erkennen.

Zur Ermittlung der nahrungsbedingten Exposition hatten wir einen Fragebogen genutzt, der Elemente des Erhebungsbogens von Kütting et al. (2005) enthielt. Kütting et al. hatten einen sehr umfassenden Fragebogen mit mehr als 40 Items bei insgesamt 10 Patientinnen eingesetzt, allerdings keine Assoziationen zwischen der inneren Acrylamid-Belastung, gemessen als Acrylamid-Hämoglobin-addukte, und den erfragten Ernährungsgewohnheiten/Nahrungsaufnahmen gefunden. Da die Analyse der Hämoglobin-Addukte die Belastung über die letzten 3 Monate erfasst, wurde auch nach der Nahrungsaufnahme in diesem Zeitraum gefragt. Offenbar ist es aber für die Untersuchungsteilnehmer sehr schwer bis unmöglich, sich ausreichend genau an Zusammensetzung und Menge der aufgenommenen Nahrung zu erinnern, sodaß die Zuverlässigkeit der anamnestischen Angaben in Frage gestellt werden muss.

In unserer Untersuchung wurden die Stoffwechselprodukte von Acrylamid im Urin untersucht. Angesichts der relativ kurzen biologischen Halbwertszeit erfassen diese eher die Exposition der letzten Tage (Fuhr et al., 2006). Vor diesem Hintergrund hatten wir den Fragebogen modifiziert und zusätzlich zur generellen Aufnahme von Nahrungsmitteln mit bekanntermaßen hohen Acrylamid-Gehalten nach der aktuellen Aufnahme am Tag oder Vortag der Urinprobe gefragt. Dies geschah unter der Vorstellung, dass die Eltern und Kinder sich daran genauer erinnern können und die Zuver-

lässigkeit dieser Angaben wahrscheinlich höher einzuschätzen ist als die Angaben zur generellen Nahrungsaufnahme. Im allgemeinen Vergleich der Angaben zur generellen vs. aktuellen Nahrungsmittelauswahl/-zufuhr ergab sich eine recht gute Übereinstimmung (S. S. 36-38). Parallel dazu zeigten sich auch bei beiden Abfragen gleichgerichtete Zusammenhänge zur Acrylamid-Mercaptursäureausscheidung, wobei die Assoziationen zur Angabe der generellen Nahrungsmittelzufuhr etwas stärker waren als zur aktuellen. Möglicherweise war hier der abgefragte Zeitraum (Tag- oder Vortag der Untersuchung) etwas zu kurz gewählt. Andererseits weisen die Acrylamid-Mercaptursäurekonzentrationen in den Urinproben der Kinder auf eine allgemeine Acrylamidaufnahme über die Nahrung hin: die mittleren Konzentrationen an AAMA+GAMA lagen mit 50 µg/l deutlich über den Werten, die bei Erwachsenen nach 2 Tagen Fasten beschrieben wurden, nämlich 11 µg/l (Böttcher et al., 2006a).

Demgegenüber fanden sich keine Hinweise, dass eine Passivrauchbelastung in der Wohnung zu einer höheren Acrylamid-Aufnahme bei Kindern führt. Ebenso wenig konnten in der Gesamtbetrachtung Zusammenhänge zwischen der Anwendung von Körperpflegemitteln und der Acrylamid-Metabolitenausscheidung gefunden werden. Dies kann – in Übereinstimmung mit verschiedenen Untersuchungen bei Erwachsenen - als Hinweis darauf gewertet werden, dass die Nahrung auch bei Kindern der Hauptzufuhrweg von Acrylamid ist und dass die geltenden Regelungen zur Begrenzung der Acrylamidbelastung in Kosmetika und Körperpflegemitteln offenbar greifen. Leider liegen keine publizierten Untersuchungsergebnisse zur Acrylamidbelastung von Körperpflegemitteln vor; eine telefonische Nachfrage beim Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit erbrachte, dass auch diesem Amt nur wenige Untersuchungen vorliegen, die aber in der Regel unauffällige Werte zeigten.

Vor diesem Hintergrund ist der Einzelfall eines Kindes mit extrem hohen Werten für eine Acrylamid-Metaboliten-Ausscheidung im Urin, die etwa 30fach über den mittleren Werten der anderen Kinder lagen, besonders bemerkenswert. Eine nahrungsmittelbedingte Aufnahme war bei den Ernährungsgewohnheiten des Kindes zum einen unwahrscheinlich, zum anderen hätte sie eine so hohe innere Belastung kaum herbeiführen können. Aus den Fragebögen ging hervor, dass nur dieses Kind ein spezielles Körperpflegemittel (Shampoo und Creme) benutzte, das von keinem der anderen untersuchten Kinder benutzt wurde. Bei der weiteren detaillierten Anamnese wurde angegeben, dass dieses Kind gerne ein bestimmtes „Glitzerhaarspray“ aus einer australischen Produktion nutzt. Beide Präparate wurden zur Untersuchung an das LHL, das Hessische Landeslabor in Wiesbaden, gegeben. Sollte sich hier eine hohe Acrylamidbelastung zeigen, stellt sich die Frage nach größeren weiteren Untersuchungen solcher Produkte, um die Verbraucher sicher zu schützen.

Unabhängig aber vom Ausgang dieser weiteren Recherchen können den Eltern bereits jetzt – basierend auf den hier vorgelegten Daten – Empfehlungen gegeben werden, wie sie die Acrylamidaufnahme ihrer Kinder vermindern können: es gilt, den Kindern insbesondere Pommes frites und andere frittierte Kartoffelprodukte eher selten zu geben oder zumindest darauf zu achten, dass diese nach Zubereitung nicht dunkelbraun, sondern nur hellgelb sind – Stichwort „vergolden statt verkohlen“. Eine weitere Minderungsmöglichkeit bestünde darin, seltener geröstete Zerealien, dafür eher naturbelassene zu verzehren. Dabei geht es nicht um ein „Total-Verbot“, sondern um ein abwägendes Handeln im Sinne einer vernünftigen, machbaren Minimierung.

Weichmacher - Pthalate

Weichmacher, Phthalate, werden in zahlreichen Anwendungsbereichen eingesetzt, aus denen auch vielfältige Expositionsmöglichkeiten für die Bevölkerung resultieren. Abschätzungen aus den Daten der Gehalte an verschiedenen Phthalate in Lebensmitteln, Bedarfsgegenständen etc. wiesen auf nicht unerhebliche Expositionen der Bevölkerung hin, insbesondere von Kindern (Wormth et al., 2005). Angesichts der reproduktions- und entwicklungstoxischen Wirkungen der Phthalate wurden u.a. seitens der EU Minderungsmaßnahmen eingeleitet. So wurden Phthalate in Säuglingsartikeln und Spielsachen, die von Kindern in den Mund genommen werden, bereits vor Jahren verboten. Gleichwohl gibt es immer wieder noch Probleme mit den Phthalaten. So zeigt eine aktuelle Stellungnahme des Bundesinstituts für Risikobewertung, dass aus Twist-off-Verschlüssen, die vor allem zum Verschließen von Gläsern mit ölhaltigen Speisen wie Nudelsaucen und Pesto eingesetzt werden, offenbar relevante Mengen an Phthalaten freigesetzt werden und in die Lebensmittel gelangen können (BfR 007/2007).

Verschiedene Untersuchungen haben wiederholt teilweise recht hohe innere Belastungen mit bestimmten DEHP-Stoffwechselprodukten erbracht, insbesondere bei Patienten nach Kontakt mit bestimmten Medizinprodukten (s. Tab. 14, S. 25). Nachdem bis vor wenigen Jahren nur wenige Phthalat-Metabolite analysiert und entsprechende Belastungs-Daten publiziert werden konnten, hat sich die Analytik gerade in letzter Zeit rasant entwickelt, sodass heute bereits 14 verschiedene Metabolite von 6 verschiedenen Phthalaten in einem Schritt zu analysieren sind. Diese neue Methode wurde bei unserer Untersuchung eingesetzt. Damit können wir erstmals Aussagen beispielsweise auch zur inneren Belastung mit Stoffwechselprodukten von DINP und DIDP treffen, die seitens der Industrie zunehmend produziert und als Ersatz für das DEHP eingesetzt werden. Die Methode hat sich als ausreichend sensitiv erwiesen, die „allgemeine Hintergrund-Belastung“ von Kindern mit den untersuchten Phthalaten sicher zu bestimmen.

Im Jahre 2005 hat die Kommission Human-Biomonitoring auf der Grundlage der aus Deutschland vorliegenden Daten zur **DEHP**-Metabolitenausscheidung (Becker et al., 2004; Koch 2003 b, c, 2004 a) vor dem Hintergrund vergleichbarer Daten aus den USA (Barr et al., 2003; Kato et al., 2004) folgende Referenzwerte für DEHP-Metabolite für die Allgemeinbevölkerung abgeleitet:

- 5-oxo-MEHP: 150 µg/l Urin und
- 5OH-MEHP: 220 µg/l Urin (Kommission Human-Biomonitoring, 2005).

Im Vergleich mit der Untersuchung von 3-14 J alten Kindern in Deutschland aus dem Jahre 2001/2 haben die im Frühjahr 2007 untersuchten 6 Jahre alten Kinder aus Frankfurt deutlich niedrigere DEHP-Metabolitenkonzentrationen 5OH-MEHP und 5oxo-MEHP im Urin: Die Mittelwerte betragen ein Drittel der damals festgestellten Konzentrationen und auch die 95. Perzentilen liegen etwa 50 % unter den damals erhaltenen Werten (P 95: 2001/2 188 µg 5OH-MEHP/l und 139 µg 5oxo-MEHP/l; 2007: 86 µg 5OH-MEHP/l und 71 µg 5oxo-MEHP/l). Dies könnte darauf hin deuten, dass die Expositionen für Kinder abnahmen, nachdem DEHP in bestimmten Produkten verboten wurde und insgesamt seitens der Industrie weniger eingesetzt wird. Ein Kind wies mit beiden Metaboliten eine Überschreitung des oben genannten Referenzwertes auf (311 µg 5OH-MEHP/l und 214 µg 5oxo-MEHP/l), alle anderen Kinder unterschritten den Referenzwert deutlich, die nächst höheren Werte lagen bei 116 µg 5OH-MEHP und 97 µg 5oxo-MEHP/l. Bei dem Kind mit Referenzwertüberschreitung wurden eine Kontrolluntersuchung und weitere Recherchen zur möglichen Exposition durchgeführt.

Vor wenigen Monaten hat die Kommission Human-Biomonitoring darüber hinaus mittels eines neuen Ableitungsverfahrens auf der Basis von TDI-Werten (tolerable tägliche Aufnahme) toxikologisch begründete Human-Biomonitoringwerte für DEHP publiziert (Kommission Human-Biomonitoring 2007 a-c). Da sich die tolerable Zufuhr (TDI) von DEHP für Kinder von 6-13 Jahren und von Frauen im gebärfähigen Alter von der tolerablen Zufuhr der restlichen Allgemeinbevölkerung unterscheidet (s. S. 22) ergaben sich unterschiedliche HBM-I-Werte für die verschiedenen Bevölkerungsgruppen. Unter Zugrundelegung des TDI-Werts von 50 µg DEHP/kgKG und Tag soll bei 6-13 J alten Kindern die Summe der DEHP-Stoffwechselprodukte 5OH-MEHP plus 5oxo-MEHP den Wert von 500 µg/l Morgenurin nicht überschreiten (HBM-I-Wert). Bei Unterschreitung dieses Werts geht die Kommission davon aus, dass auch der TDI-Wert von DEHP unterschritten ist.

Das eine bereits oben genannte Kind aus unserer Untersuchung wies mit 525 µg/l auch eine Überschreitung des HBM-I-Werts auf, der weiter nachgegangen wird. Ansonsten zeigt unsere Untersuchung, dass dieser HBM-I-Wert von den anderen Kindern deutlich unterschritten wird. Die Konzentrationen 5OH-MEHP + 5oxo-MEHP lagen bei 95 % der Kinder unter 150 µg/l, der zweithöchste gemessene Wert betrug 210 µg/l.

Zur Ausscheidung von Stoffwechselprodukten von **Di-n-Butylphthalat DnBP und von Butyl-Benzyl-Phthalat BBzP** sind sehr viel weniger Vergleichsuntersuchungen publiziert als zu DEHP-Metaboliten. Vereinzelt gefundene extrem hohe MnBP-Konzentrationen in Urinproben konnten auf die Einnahme von Medikamenten zurückgeführt werden, die mit DnBP-haltigen Überzügen (sog. Coatings) versehen sind. Angesichts der insgesamt geringeren Datenlage hat die Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamt hierzu noch keine Referenz- oder HBM-Werte veröffentlicht.

Im Vergleich mit den im Rahmen des Pilot-Tests des KUS im Jahre 2001/2 untersuchten Kindern im Alter von 3-14 Jahren wiesen die im Frühjahr 2007 untersuchten Frankfurter Kinder deutlich niedrigere mittlere Metaboliten-Konzentration auf. Damals hatten die mittleren Spiegel bei 166 µg MBP/l und 18,8 µg MBzP/l gelegen, in der aktuellen Untersuchung lagen die mittleren Belastungen bei 37 µg MnBP und 7,2 BBzP/l. Dies kann als Hinweis auf eine Abnahme der Exposition über die Jahre bewertet werden, möglicherweise als Folge weiterer staatlicher Maßnahmen. So wurden in der EU u.a. im Jahre 2004 auch DnBP und BBzP in Kosmetika und im Jahre 2005 in Spielwaren verboten.

Vergleicht man die anhand der Metaboliten-Ausscheidung errechneten Aufnahmemengen, so liegen diese im Mittel bei 1,9 µg DnBP bzw. bei 0,3 µg BBzP und Tag. Auch die Maximalwerte liegen deutlich unter den auf S. 22 zusammengefaßten TDI-Werten. Legt man jedoch die TDI-Wert-Absenkung der EFSA aus dem Jahre 2005 für DnBP auf 10 µg/kgKg und Tag zugrunde, so erreichen zwei Kinder diesen TDI-Wert.

DiNP und DiDP werden zunehmend produziert und eingesetzt, dies zeigen Daten der ECPI. In der retrospektiven Untersuchung von Urinproben aus den Jahren 1988-2003 aus der Humanprobenbank nahm in dieser Zeit von 0,6 auf 1,6 µg/l zu, die von OH-MiNP von 1,5 auf 2,3 µg/l (Wittassek et al., 2007). Eine aktuellere Untersuchung aus Bayern zeigte im Jahre 2006 mit > 5 µg OH-MINP und 3 µg oxo-MiNP/l noch höhere mittlere Metaboliten-Konzentrationen (Fromme et al., 2007). Vergleichsdaten für Kinder liegen nicht vor. Im Vergleich mit diesen Daten von Erwachsenen haben die untersuchten Frankfurter Kinder noch höhere mittlere DiNP-Metabolitenspiegel (7,1 µg OH-MiNP, 4,2 µg oxo-MiNP und 13,1 µg/l cx-MiNP pro Liter).

Da DiDP-Metabolite erstmals untersucht wurden, können hier keine weiteren Vergleiche angestellt werden. Die Metabolitenkonzentrationen und die daraus errechneten Aufnahmen lagen etwa eine Größenordnung niedriger als die von DiNP. Die anhand der Metaboliten-Konzentrationen errechneten Aufnahmen lagen auch im ungünstigen gemessenen Fall deutlich unter den TDI-Werten (S. S 22).

In den Zusammenhangsanalysen konnten wir keine Assoziationen zwischen den untersuchten Phthalatmetaboliten und den erfragten möglichen Expositionen über Aufnahme von Getränken aus Plastikflaschen, von Lebensmitteln aus Plastikverpackungen oder von der Anwendung von Körperpflegemitteln finden. Unerwartet war eine statistisch signifikante Assoziation zwischen DiNP-Metaboliten und der Angabe Medikamentenaufnahme. Eine telefonische Nachfrage bei dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte ergab jedoch, dass DiNP als Zusatzstoff in Arzneimitteln nicht eingesetzt wird. Insofern muss diese Assoziation als zufällig und nicht ursächlich gewertet werden.

Im Vergleich mit den von Wormuth et al. (2005) sehr detailliert durchgeführten Expositionsanalysen anhand von Phthalatgehalten in Lebensmitteln, Bedarfsgegenständen etc. waren die auf der Basis der Messung der Metabolitenspiegel im Urin erhaltenen Aufnahmeraten für die verschiedenen Phthalate deutlich höher. Im Median lag die von uns ermittelte Zufuhr an DEHP um das 2fache, die an BBzP und DiBP mehr als das 5fach und die an DiNP und DiDP um mehr als das 10fache über den Werten der rechnerischen Expositionsabschätzung.

Passivrauchen

Die Passivrauchbelastung der Kinder wurde aus zwei Gründen erhoben, zum einen, da der aktuelle Kinder- Umwelt-Survey eine Zunahme der Passivrauchbelastung bei Kindern gezeigt hatte, zum anderen, weil der Frage einer zusätzlichen Acrylamid-Belastung durch Passivrauchen nachgegangen werden sollte.

Die ermittelten Cotinin-Gehalte im Urin der Kinder stimmten sehr gut mit den anamnestischen Angaben zur Passivrauchbelastung überein, sodaß davon ausgegangen werden kann, dass die Angaben der Eltern die tatsächliche Belastung sehr gut widerspiegeln. Zusammenhänge zur Acrylamid-Metabolitenausscheidung zeigten sich nicht; daraus wird geschlossen, dass eine Passivrauchbelastung – im Gegensatz zum aktiven Rauchen – nicht zu einer höheren Acrylamidaufnahme führt.

Die mittleren Konzentrationen an Cotinin im Urin der gesamten Kinder betrug 1,55 µg/l, die 95. Perzentile lag bei 22 µg/l. Diese Werte stimmen sehr gut mit den Daten des Kinder-Umwelt-Surveys 2003-6 überein und bestätigen die häufige Passivrauchbelastung von Kindern. Es zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit zur angegebenen Passivrauchbelastung durch rauchende Familienangehörige und zum Rauchen in der Wohnung. Die Daten zeigen eindeutig, dass – wenn schon nicht der eigentlich zu empfehlende völlige Verzicht auf das Rauchen gelingt - ein konsequentes „Rauchverbot in der Wohnung“ durchaus die Belastung bei Kindern mindern kann – vielleicht als erster Schritt zur weiteren Minimierung.

Zusammenfassend

In unserer Untersuchung wurden die Belastungen von Kindern mit drei verschiedenen Schadstoff-Gruppen untersucht:

- Acrylamid, das im Wesentlichen über Lebensmittel aufgenommen wird,
- Phthalate, die über verschiedene Bedarfsgegenstände und mittelbar auch über Lebensmittel aufgenommen werden können, sowie
- Passivrauchen, dem die Kinder in der Wohnung auf dem Luftweg ausgesetzt sind.

Die toxikologischen, umweltmedizinischen Grundlagen sind für diese drei Schadstoff-Gruppen sehr unterschiedlich.

Acrylamid hat sich im Tierversuch eindeutig als krebserzeugend erwiesen und es besteht der Verdacht, dass diese Substanz auch bei Menschen Krebs verursachen könnte. Eine nervenschädigende Wirkung von Acrylamid in höheren Dosen ist jedoch eindeutig bestätigt. Vor diesem Hintergrund sind aus Gründen der Vorsorge auch staatliche Minderungsmaßnahmen angezeigt, z.B. Begrenzungen des Acrylamidgehalts in Kosmetika oder das Signalwertkonzept für Lebensmittel. – Darüber hinaus kann der Einzelne seine Nahrungsmittelauswahl so gestalten, dass er wenig Acrylamid aufnimmt.

Phthalate werden insbesondere aufgrund von Beobachtungen zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität in Tierversuchen als problematisch eingestuft. Belastbare Daten zu möglichen Effekten bei Menschen sind nicht publiziert. D.h., es werden Rückschlüsse von Tierversuchen auf mögliche vergleichbare Wirkungen auf den Menschen gezogen und deswegen unter Vorsorgeaspekten staatliche Regelungen und Expositionsbegrenzungen, z.B. in Säuglings- und Kinderartikeln und Bedarfsgegenständen, getroffen. – Über diese staatlichen Maßnahmen hinaus kann der Einzelne, z.B. die Eltern für ihre Kinder, darauf achten, dass nur CE gekennzeichnete Spielsachen und keine vom „grauen Markt“ genutzt werden.

Die Bewertung der Wirkungen des Passivrauchens basiert nicht nur auf Tierversuchen und dem anschließenden Rückschluß auf mögliche schädigende Wirkungen beim Menschen. Hier liegt eine Fülle umfangreicher Untersuchungen bei Menschen und insbesondere auch bei Kindern vor, die zeigen, dass Passivrauchen tatsächlich das Risiko für plötzlichen Kindstod, Mittelohrentzündungen, und Atemwegserkrankungen messbar erhöht. D.h., hier ist nicht nur eine Minderung eines aufgrund von Tierversuchen oder von arbeitsmedizinischen Untersuchungen anzunehmenden Risikos unter dem Aspekt der Vorsorge erforderlich, sondern es geht bei der Forderung nach Minderung der Passivrauchbelastung von Kindern bereits um unmittelbare Gefahrenabwehr. – Unsere Untersuchung hat hier eindeutig zeigen können, dass die Passivrauch-Exposition zu einer inneren Belastung mit Inhaltsstoffen des Nebenstromrauchs führt. Somit wird die generelle Empfehlung an Eltern, auf das Rauchen möglichst zu verzichten, klar unterstützt. Unsere Untersuchung hat auch gezeigt, dass der Verzicht auf das Rauchen in der Wohnung bereits eine nachweisbare Minderung der Passivrauchbelastung für die Kinder bewirkt. Sollten Eltern also auf das Rauchen nicht ganz oder nicht sofort verzichten können, wird empfohlen, zumindest diese Möglichkeit der Expositionsminderung für ihre Kinder zu nutzen.

6. Literatur

Literatur zu Einleitung

Becker K, Kolossa-Gehring M: Workshop „Umwelt und Gesundheit“ im Rahmen des Symposiums „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland – erste Ergebnisse“ am 26. September 2006 im Robert Koch-Institut. UmweltMedizinischerInformationsDienst 3/2006; November 2006; S. 37-39.

Becker K, Müssig-Zufika M, Conrad A, Lüdecke A, Schulz C, Seiwert M, Kolossa-Gehring M. Kinder-Umwelt-Survey 2003/06 – KUS- Human-Biomonitoring. Stoffgehalte in Blut und Urin der Kinder in Deutschland. Umweltbundesamt. WaBoLu-Hefte01/07; Berlin 2007

Becker K, Seiwert M, Angerer J, Heger W, Koch HM, Nagorka R, Rosskamp E, Schlüter C, Seifert B, Ullrich D. DEHP metabolites in urine of children and DEHP in house dust. Int J Hyg Environ Health (2004) 207: 409-417

Koch HM, Müller J, Drexler H, Angerer J. Dibutylphthalat (DBP) in Arzneimitteln: ein bisher unterschätztes Risiko für Schwangere und Kleinkinder? Umweltmedizin in Forschung und Praxis (2005) 10: 144-146.

Koch HM, Preuss R, Drexler H, Angerer J. Exposure of nursery school children and their parents and teachers to di-n-butylphthalate and butylbenzylphthalate Int Arch Occup Environ Health (2005) 78: 223-9.

RKI. Kinderumwelt und Gesundheit. Status – Defizite – Handlungsvorschläge. Symposium Potsdam 2001. RKI, Berlin 2001

RKI: Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz (2007) 50 (Heft 5/6): ganzes Heft

RKI: www.kiggs.de/experten/downloads/dokuemnte/ppt_gesamt_kiggs.pdf

Scheffer I, Wolf U, Kolossa-Gehring M, Kurth BM. Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) und Kinder-Umwelt-Survey (KUS) – erste Ergebnisse. UmweltMedizinischerInformationsDienst 3/2006; November 2006; S. 5-7 (www.kiggs.de)

Schulz C, Conrad A, Becker K, Kolossa-Gehring M, Seiwert M, Seifert B. Twenty years of the German Environmental Survey (GerES): human biomonitoring--temporal and spatial (West Germany/East Germany) differences in population exposure. Int J Hyg Environ Health. (2007) 210: 271-97

Schulz C, Wolf U, Becker K, Conrad A, Hünken A, Lüdecke A, Müssig-Zufika M, Riedel S, Seiffert I, Seiwert M, Kolossa-Gehring M. Kinder-Umwelt-Survey (KUS) im Rahmen des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. (2007) 50: 889-94.

WHO EEA World Health Organisation, European Environment Agency, Taburlini et al /eds): Children´s health and environment: A review of evidence. Environmental issue report Nr. 29, Kopenhagen 2002

Literatur zu Acrylamid

Auld RB and Bedwell SF. Peripheral neuropathy with sympathetic overactivity from industrial contact with acrylamide. Can Med Assoc J (1967) 96: 652-654.

Bader M, Hecker H, Wrbitzky R. Querschnittsstudie zur ernährungs- und tabakrauchbedingten Belastung mit Acrylamid. Deutsches Ärzteblatt (2005) 102: A2640-A2643

BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung), 2002. Acrylamidgehalte in Lebensmitteln, sortiert nach Warengruppen. Präsentation des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit vom 04.12.2002. http://www.bfr.bund.de/cd/1857

BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung), 2004. BfR-Pressemitteilung vom 01. September 2004. www.bfr.bund.de

BfR, (Bundesinstitut für Risikobewertung), 2006 – Selbsteinstufung der Acrylbelastung. www.bfr.bund.de/cd/8616

Bjellaas T, Janak K, Lundanes E, Kronberg L, Becher G. Determination and quantification of urinary metabolites after dietary exposure to acrylamid. Xenobiotica (2005) 35: 1003-1018.

Bjellaas T, Olesen PT, Frandsen H, Haugen M, Stolen LH, Paulsen JE, Alexander J, Lundanes E, Becher G. Comparison of estimated dietary intake of acrylamide with hemoglobin adducts of acrylamide and glycidamide. Toxicological Sciences (2007) 98: 110-117.

Böttcher MI, Kütting B, Angerer J. Acrylamid-Mercaptursäuren als Biomarker der inneren Acrylamid-Belastung und erste Abschätzung des Einflusses von unterschiedlichem Ernährungsverhalten. Umweltmedizin in Forschung und Praxis (2004) 9: 206.

Boettcher MI, Angerer J. Determination of the major mercapturic acids of acrylamide and glycidamide in human urine by LC-ESI-MS/MS. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. (2005a) 824: 283-94.

Boettcher MI, Schettgen T, Kütting B, Pischetsrieder M, Angerer J. Mercapturic acids of acrylamide and glycidamide as biomarkers of the internal exposure to acrylamide in the general population. Mutat Res. (2005b) 580: 167-76.

Boettcher MI, Bolt HM, Angerer J. Acrylamide exposure via the diet: influence of fasting on urinary mercapturic acid metabolite excretion in humans. Arch Toxicol. (2006a) 80: 817-819.

Boettcher MI, Bolt HM, Drexler H, Angerer J. Excretion of mercapturic acids of acrylamide and glycidamide in human urine after single oral administration of deuterium-labelled acrylamide. Arch Toxicol. (2006b) 80: 55-61.

BUA Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe der GdCh, 1993. BUA – Stoffbericht 103: Acrylamid. S. Hirzel Verlag.

Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin: Einfluß der Ernährung auf die Aufnahme von Acrylamid. Stellungnahme des BgVV vom 4. Juli 2002; www.bfr.bund.de

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR): Abschätzung der Acrylamidaufnahme durch hochbelastete Nahrungsmittel in Deutschland. Studie des BfR, Kurzfassung vom 15. Juli 2003 www.bfr.bund.de

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR): Acrylamide in foods: Consumers are aware of the risk but are scarcely changing their behaviour at all. Pressemitteilung 28/2006 vom 13.10.2006. www.bfr.bund.de

Burek JD, Albee RR, Beyer JE, Bell TJ, Carreon RM, Moeden DC, Wade CE, Hermann EA, Gorzinski SJ. Subchronic toxicity of acrylamide administered to rats in the drinking water followed by up to 144 days of recovery. Journal of environmental pathology and toxicology (1980) 4: 157-82.

BVL Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. 2006 www.bvl.bund.de (Signalwertsystem und Rückgang)

Calleman CJ, Wu Y, He F, Tian G, Bergmark E, Zhang S, Deng H. Relationship between biomarkers of exposure and neurological effects in a group of workers exposed to acrylamide. Toxicol Appl Pharmacol (1994) 126: 361-371.

Christensen LH, Breiting VB, AAsted A, Jorgensen A, Kebuladze I. Long-term effects of polyacrylamide hydrogel on human breast tissue. Plast Reconstr Surg (2003) 111: 1878-79.

Collins JJ, Swaen GM, Marsh GM, Utidjian HM, Caporossi JC, Lucas LJ. Mortality patterns among workers exposed to acrylamide. J Occup Med (1989) 31: 614-617.

Davenport JG, Farrell DF, Sumi M, Giant axonal neuropathy caused by industrial chemicals: neurofilamentous axonal masses in man. Neurology (1976) 26: 919-923.

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), 2006. Acrylamid. In: Henschler D, Greim H (Hrsg.). Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe: Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Wiley-VCH.

Dybing E, Farmer PB, Andersen M, Fennell TR, Lalljie SP, Müller D, Olin S, Petersen BJ, Schlatter J, Scholz G, Scimeca JA, Slimani N, Törnquist M, Tujetlaars S, Verger P: Human exposure and internal dose assessment of acrylamide in food. Food and chemical toxicology (2005) 43: 365-410.

ECB (European Chemicals Bureau), 2002. European Union Risk Assessment Report. http://eccb.jrc.it

EU Richtlinie 88/379/EEC, 1988. The impact of Labling schemes www.berr.gov.uk/files/file8163.pdf

European Union Risk Assessment Report: Acrylamide. Office for Official Publications of the European Communities, 2002. http://europa.eu.int

Fuhr U, Boettcher MI, Kinzig-Schippers M, Weyer A, Jetter A, Lazar A, Taubert D, Tomalik-Scharte D, Pournara P, Jakob V, Harlfinger S, Klaassen T, Berkessel A, Angerer J, Sorgel F, Schomig E. Toxicokinetics of acrylamide in humans after ingestion of a definded dose in a test meal to improve risk assessment for acrylamide carcinogenicity. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev (2006) 15, 266-271.

Hagmar L, Törnqvist M, Nordander C, Rosen I, Bruze M, Kautiainen A, Magnusson A, Malmberg B, Aprea P, Granath F, Axmon A. Health effects of occupational exposure to acrylamide using haemoglobin adducts as biomarkers of internal dose. Scand J Work Environ Health (2001) 27: 219-226.

Hagmar L, Wirfält W, Paulsson, Törnqvist M. Differences in hemoglobin adduct levels of acrylamide in the general population with respect to dietary intake, smoking habits and gender. Mutation Research (2005) 580: 157-165.

Hashimoto, K. [The toxicity of acrylamide (author's transl)]. Sangyo Igaku. (1988) **22**: 233-48.

Heudorf U, Teßmann R: Umweltnoxen auf dem Prüfstand: Wie schädlich sind Acrylamid und Phthalate (Weichmacher)? Hessisches Ärzteblatt (2005) 66: 305-306.

http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31988L0379:EN:HTML

IARC, 1994. Acrylamide. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 60, 389-434.

IPCS INCHEM (International Programme on Chemical Safety), 1999. Pesticide Information Monograph on Acrylamide. http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim652.htm

JECFA 2005, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Sixty-fourth meeting; Rome, 8-17 February http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/summary_report_64_final.pdf.

JIFSAN 2004. Acrylamid in food workshop: Update – Scientific Issues, Uncertainties and Research Strategies; Toxicology and Metabolic Consequences Working Group; April 13-15 2004.

Kommission Human-Biomonitoring: Stellungnahme zu Acrylamid. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, im Druck

Kütting B, Schettgen T, Beckmann MW, Angerer J, Drexler H. Influence of diet on exposure to acrylamide--reflections on the validity of a questionnaire. Ann Nutr Metab. (2005) 49: 173-177.

LFGB Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch. BGBl I (2005) 2618 ff

LGL (Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit), 2006. Untersuchungsergebnisse: Acrylamid in Lebensmitteln. http://www.lgl.bayern.de/lebensmittel/acrylamid/acrylamid-werte.htm

Madle S, Broschinski L, Mosbach-Schulz O, Schöning G, Schulte A. Zur aktuellen Risikobewertung von Acrylamid in Lebensmitteln. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz (2003) 46: 405-415.

Marsh GM, Lucas LJ, Youk AO, Schall LC. Mortality patterns among workers exposed to acrylamide: 1994 follow up. Occup Environ Med (1999) 56: 181-190.

McCollister DD., Oyen F, Rowe VK. Toxicology of acrylamide. Toxicol appl Pharmacol (1964) 6: 172-181.

Mosbach-Schulz O, Seiffert I, Sommerfeld C, 2003. Abschätzung der Acrylamid-Aufnahme durch hochbelastete Nahrungsmittel in Deutschland. http://www.bfr.bund.de

NTP (National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services), 2005. 11th Report on Carcinogens. http://ntp.niehs.nih.gov/

Rice JM. The carcinogenicity of acrylamide. Mutat Res (2005) **580**: 3-20.

Schettgen T, Broding HC, Angerer J, Drexler H. Hemoglobin adducts of ethylene oxide, propylene oxide, acrylonitrile and acrylamide-biomarkers in occupational and environmental medicine. Toxicol Lett. (2002) 134: 65-70.

Schettgen T, Weiss T, Drexler H, Angerer J. A first approach to estimate the internal exposure to acrylamide in smoking and non-smoking adults from Germany. Int J Hyg Environ Health (2003) 206: 9-14.

Schettgen T, Kütting B, Hornig M, Beckmann MW, Weiss T, Drexler H, Angerer J. Trans-placental exposure of neonates to acrylamide--a pilot study. Int Arch Occup Environ Health (2004a) 77:213-6.

Schettgen T, Rossbach B, Kütting B, Letzel S, Drexler H, Angerer J. Determination of haemoglobin adducts of acrylamide and glycidamide in smoking and non-smoking persons of the general population. Int J Hyg Environ Health (2004b) 207: 531-9

Schwegler U, Roscher E, Schramek N, Wanninger G, Fromme H, Siegl T. Literaturstudie zu möglichen Expositionspfaden, zum kanzerogenen Potential und zu Ergebnissen von Humanbiomonitoring-Untersuchungen bei Acrylamid und aromatischen Aminen im Rahmen einer bayerischen Studie. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Bd 14 der Schriftenreihe. März 2006.

Schweizerisches Heilmittelinstitut: Empfehlungen betreffend nicht-resorbierbarer Füllmaterialien zur Faltenkorrektur durch Unterspritzung. BAG-Bulletin (2002) 17: 316.

Sickles DW, Stone JD, Friedman MA. Fast axonal transport: A site of acrylamide neurotoxicity? NeuroToxicology (2002) 23, 223-251.

Smith CJ, Perfetti TA, Rumple MA, Rodgman A, Doolittle DJ. “IARC Group 2A Carcinogens” reported in cigarette mainstream smoke, Food Chem Toxicol (2000) 38: 371-383.

Sobel W, Bond GG, Parsons TW, Brenner FE, 1986. Acrylamide cohort mortality study. Br J Ind Med (1986) 43: 785-788.

Sörgel F, Weissenbacher R, Kinzig-Schippers M, Hofmann A, Illauer M, Skott A, Landersdorfer C. Acrylamide: Increased concentrations in homemade food and first evidence of its variable absorption from food, variable metabolism and placental and breast milk transfer in humans. Chemotherapy (2002) 48: 267-274.

Sumner SC, Fennell TR, Moore TA, Chanas B, Gonzales F, Ghanayem BI. Role of cytochrome P450 2E1 in the metabolism of acrylamide and acrylonitrile in mice. Chem Res Toxicol (1999) 12: 1110-1116.

Svensson K, Abramsson L, Becker W, Glynn A, Hellenäs KE, Lind Y, Rosén J. Dietary intake of acrylamide in Sweden. Food Chem Toxicol. (2003) 41: 1581-6

Tareke E, Rydberg P, Karlsson P, Eriksson S, Törnqvist M. Acrylamide – a cooking carcinogen? Chem Res Toxicol (2002) 13: 517-790.

Thomann P, Koella WP, Krinke G, Petermann H, Zak F, Hess R. The assessment of peripheral neurotoxicity in dogs: comparative studies with acrylamide and clioquinol. Agents Actions (1974) 4: 47-53.

Tyl RW, Friedman MA, Losco PE, Fisher LC, Johnson KA, Strother DE, Wolf CH. Rat two-generation reproduction and dominant lethal study of acrylamide in drinking water. Reproductive Toxicology (2000) 14: 385-401.

Urban M, Kavvadias D, Riedel K, Scherer G. Urinary Mercapturic Acids and a Hemoglobin Adduct for the Dosimetry of Acrylamide Exposure in Smokers and Nonsmokers. Inhalation Toxicology (2006) 18: 831-839.

US EPA (US Environment Protection Agency), 1993. Acrylamide (CASRN 79-06-1), http://www.epa.gov/iris/subst/0286.htm.

Van Landrigham CB, Lawrence GA, Shipp AM. Estimates of lifetime-absorbed daily doses from the use of personal-care products containing polyacrylamide: a Monte Carlo analysis. Risk Anal. (2004) 24: 603-619.

Vierbohm C, Härlen I: Acrylamid in Lebensmitteln – Ändert Risikokommunikation das Verbraucherverhalten? in Epp A, Hertel R, Böl G: BfR Wissenschaft, Berlin 2001 (BfR 1/2007)

WHO (World Health Organization), 1985. Acrylamide. Envrionmental Health Criteria 49. World Health Organization, Geneva.

WHO (World Health Organization), 2002. Health implications of acrylamide in food. Report of a Joint FAO/WHO consultation, WHO headquarters, Geneva, Switzerland 25-27. June 2002.: http://www.who.int/foodsafety/publications/chem/en/acrylamide_full.pdf

Literatur zu Phthalaten

Anderson W, Castle L, Scotter M. A biomarker approach to measuring human dietary exposure to certain phthalate diesters. Food Addit. Contam. (2001) 18: 1068-1074.

ATSDR 1995. Toxicological profile for diethylphthalate. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease.

ATSDR 1997. Toxicological profile for Di-n-Octylphthalate. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

ATSDR 2001. Toxicological profile for Di-n-butyl Phthalate. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease.

ATSDR 2002. Toxicological profile for Di(2-ethylhexyl)Phthalate. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease. http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp9.pdf

Barr DB, Silva MJ, Kato K, Reidy JA, Malek NA, Hurtz D, Sadowski M, Needham LL, Calafat AM. Assessing human exposure to phthalates using monoesters and their oxidized metabolites as biomarkers. Environ Health Perspect (2003) 111: 1148-1151.

Becker K, Seiwert M, Angerer J, Heger W, Koch HM, Nagorka R, Rosskamp E, Schlüter C, Seifert B, Ullrich D. DEHP metabolites in urine of children and DEHP in house dust. Int J Hyg Environ Health (2004) 207: 409-417

Becker K, Seiwert M, Kraus S, et al.. German Environmental Survey 1998 (GerES III): Pesticides and other pollutants in housedust. Proceeding of the 9th International Conference on Indoor Air and Climate (2002) Vol. 4 883-887

Blount BC, Silva MJ, Caudill SP, Needham LL, Pirkle JL, Sampson EJ, Lucier GW, Jackson RJ, Brock JW. Levels of seven urinary phthalate metabolites in a human reference population. Environ Health Perspectives (2000) 108: 979-982.

Bundesinstitut für Risikobewertung BfR: Übergang von Weichmachern aus Twist-off-Verschlüssen in Lebensmittel. Stellungnahme Nr. 007/2007. www.bfr.bund.de

Butte W, Hofmann W, Hostrup O, Schmidt A, Walker G. Endokrin wirksame Substanzen im Haus-staub: Ergebnisse eines repräsentativen Monitorings. Staub Reinhaltung der Luft (2001) 61: 19-23.

Butte W: Organische Verbindungen/Phthalate (Weichmacher). In Wichmann/Schlipköter/Fülgraff: Handbuch Umweltmedizin 31. Erg.Lief. 04/2005. 1-36

Calafat AM, McKee R. Integrating Biomonitoring Exposure Data into Risk Assessment Process: Phthalates (Diethyl Phthalate and Di[2-Ethyhexyl] Phthalate as a Case study. Environ Health Perspectives (2006) 114: 1783-9.

Calafat AM, Needham LL, Silva MJ, Lambert G. Exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate among premature neonates in a neonatal intensive care unit. Pediatrics (2004) 113: 429-34

Calafat AM, Xiayun Y, Silva MJ, Kuklenyik Z, Needham L. Human exposure assessment to environmental chemicals using biomonitoring. Internat J Andrology (2006) 29: 166-171.

CDC 2003. Second National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. NCEH Pub No. 02-0716. Atlanta GA: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Environmental Health. Available: www.cdc.gov/exposurereport.

CDC 2005. Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. July 2005; www.cdc.gov/exposurereport/3rd/pdf/thirdreport.pdf

CSTEE (EU Scientific Committee for Toxicity, Ecotocxicity and the environment) Phthalate migration from soft PVC toys and child-care articles. Opinion expressed at the CSTEE third plenary meeting, Brussels, April 24th 1998.

CSTEE, Scientific committee on toxicity, ecotoxicity and the environment, Opinion on phthalate migration from soft PVC toys and child-care articles – Date made available since the 16th of June 1998, opinion expressed at the 6th CSTEE plenary meeting, Brussels, 26/27 November 1998

CSTEE, Scientific committee on toxicity, ecotoxicity and the environment. Opinion on the results of a second risk assessment of Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in human health part. Adopted by the CSTEE during the 41th plenary meeting of 8 January 2004.

Duty SM, Ackerman RM, Calafat AM, Hauser R. Personal care product use predicts urinary concentrations of some phthalate monoesters. Environ Health Perspectives (2005) 113: 1530-5.

EC – CHCPD: European Commission Health and Consumer Protection Directorate-General. Opinion on Medical Devices Containing DEHP Plasticised PVC; Neonates and other Groups Possibly at Risk from DEHP Toxicity. Adopted by the Scientific Committee on Medical Products and Medical Devices on 26 September 2002.

ECB — European Chemicals Bureau, 2004.Risk assessment report for Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP (Consolidated final report: February 2004). Doc. No. R042_0402_env_hh_4-6.

ECPI (European Council for Plasticicers and Intermediates, 2004. Personal communication between D.F. Cadogan, Director of ECPI secretariat Brussels, and H.N. Koch researcher at the University of Nuremberg-Erlangen, March 2004

EFSA European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Material in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Butylbenzylphthalate (BBP) for use in food contact materials. Question N EFSA-Q-2003-190, 23.06.2005; EFSA Journal (2005) 241: 1-14.

EFSA European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Material in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) for use in food contact materials. Question N EFSA-Q-2003-191, 23.06.2005; EFSA Journal (2005) 243: 1-20.

EFSA European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Material in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Di-Butyphthalate (DBP) for use in food contact materials. Question N EFSA-Q-2003-192, 23.06.2005; EFSA Journal (2005) 242: 1-17.

EFSA European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Material in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Di-isononylphthalate (DINP) for use in food contact materials. Question N EFSA-Q-2003-194, 23.06.2005; EFSA Journal (2005) 244: 1-18.

EFSA European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Material in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Di-isodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials. Question N EFSA-Q-2003-195, 30.07.2005; EFSA Journal (2005) 245: 1-14.

Fromme H, Bolte G, Koch HM, Angerer J, Boehmer S, Drexler H, Mayer R, Liebl B. Occurrence and daily variation of phthalate metabolites in the urine of an adult population. Int J Hyg Environ Health (2007) 210: 21-33

Fromme H, Lahrz T, Piloty M, Gebhart H, Oddoy A, Rüden H. Occurrence of phthalates and musk fragrances in indoor air and dust from apartments and kindergartens in Berlin (Germany) Indoor Air. (2004) 14: 188-95

Hauser R, Duty S, Godfrey-Bailey L, Calafat AM. Medications as a source of human exposure to phthalates. Environ Health Perspect. (2004) 112: 751-3.

Health Canada, Priority Substances List. Assessment Report: Bis(2-ethylhexyl) Phathalate, Government of Canada, Environment Canada, Health Canada. 1994. (Internet-Adresse: http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/exsd/pdf/bis_2_ethylhexyl_phthalate.pdf)

Health Canada DEHP in medical devices: an exposure and toxicity assessment. Medical Devices Bureau, Therapeutic Products Directorate, Health Products and Fodd Branch, Health Canada, 2002. Ottawa, Canada.

Holstrup O. und Butte W. Endocrin wirksame Xenobiotika in Haushalten. Konzentrationen in der Luft und im Hausstaub. Bericht im Auftrag des Niedersächsischen Ministeriums für Frauen, Arbeit und Soziales, Oldenburg, 2001.

Hubinger JC, Havery DC. Analysis of consumer cosmetic products for phthalate esters. J Cosmet Sci. (2006) 57: 127-37

IARC (International Agency for Research on Cancer), Some Industrial Chemicals. IARC Monographs (2000) 77: 41-148.

Jönsson BA, Richthoff J, Rylander L, Giwercman A, Hagmar L. Urinary phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in young men. Epidemiology (2005) 16: 487-93.

Karle V, Short B, Martin G, Bulas D, Geston P, Luban N, O´Brien A, Rubin R. et al. Extracorporal membrane oxygenation exposes infants to the plasticizer, di(2ethylhexyl) phthalate. Critical care medicine (1997) 25: 696-703.

Kato K, Silva MJ, Brock JW, Reidy JA, Malek NA, Hodge CC, Nakazawa H, Needham LL, Barr DB. Quantitative detection of nine phthalate metabolites in human serum using reversed-phase high-performance liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry. J Anal Toxicol (2003) 27: 284-289.

Kato K, Silva M, Reidy JA, Hurtz D, Malek NA, Needham LL, Nakazawa H, Barr DB, Calafat A. Mono (2-Ethyl-5-Hydroxyhexyl) Phthalate and Mono (2-Ethyl-5-Oxohexyl) Phthalate as Biomarkers for Human Exposure Assessment to Di-(2-Ethylhexyl)Phthalate. Environ Health Perspectives (2004) 112: 327-330.

Kavlock R, Boekelheide K, Chapin R, Cunningham M, Faustman E, Foster P, Golub M, Henderson R, Hinberg I, Little R, Seed J, Shea K, Tabacova S, Tyl R, Williams P, Zacharewski T. NTP Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction: phthalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate. Reprod Toxicol (2002) 16: 529-653.

Kersten NE, Reich T. Schwer flüchtige organische Umweltchemikalien in Hamburger Hausstäuben. Gefahrst Reinh Luft (2003) 63: 85-91.

Koch HM, Gonzalez-Reche LM, Angerer J. On-line cleanup by multidimensional LC-ESI-MS/MS for high throughput quantification of primary and secondary phthalate metabolites in human urine. J Chromatogr. B (2003a) 784: 169-182.

Koch HM, Drexler H, Angerer J. An estimation of the daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and other phthalates in the general population. Int J Hyg Environ Health (2003b) 206: 77-83

Koch HM, Drexler H, Angerer J: Die innere Belastung der Allgemeinbevölkerung mit Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP). Umweltmedizin in Forschung und Praxis (2003c) 8: 15-23.

Koch HM, Drexler H, Angerer J. Internal exposure of nursery-school children and their parents and teachers to di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) Int J Hyg Environ Health (2004a) 207: 15-22.

Koch HM, Bolt H, Angerer J. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) metabolites in human urine and serum after single oral dose of deuterium labelled DEHP. Arch Toxicol (2004b) 78: 120-130.

Koch HM, Angerer J, Drexler H, Eckstein R, Weisbach V.Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) exposure of voluntary plasma and platelet donors. Int J Hyg Environ Health (2005a) 208: 489-98.

Koch HM, Bolt HM, Preuss R, Angerer J. New metabolites of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in human urine and serum after single oral doses of deuterium-labelled DEHP Arch Toxicol (2005b) 79: 367-76.

Koch HM, Preuss R, Drexler H, Angerer J. Exposure of nursery school children and their parents and teachers to di-n-butylphthalate and butylbenzylphthalate Int Arch Occup Environ Health (2005c) 78: 223-9.

Koch HM, Bolt HM, Preuss R, Eckstein R, Weisbach V, Angerer J. Intravenous exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): metabolites of DEHP in urine after a voluntary platelet donation. Arch Toxicol (2005d) 79: 689-93

Koch HM, Müller J, Drexler H, Angerer J. Dibutylphthalat (DBP) in Arzneimitteln: ein bisher unterschätztes Risiko für Schwangere und Kleinkinder? Umweltmedizin in Forschung und Praxis (2005e) 10: 144-146.

Koch HM, Preuss R, Angerer J. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): Human metabolism and internal exposure—an update and latest results. Int J Androl (2006) 29: 155-65; discussion 181-5

Koch HM, Angerer J. Di-iso-nonylphthalate (DINP) metabolites in human urine after a single oral dose of deuterium-labelled DINP. IJHEH (2007a) 210: 9-19.

Koch HM, Müller J, Angerer J. Determination of secondary, oxidised di-iso-nonylphthalate (DINP) metabolites in human urine representative for the exposure to commercial DINP plasticizers. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. (2007b) 847: 114-25.

Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes: Stoffmonographie Di(2-ethylhexyl)-phthalat (DEHP) – Referenzwerte für 5oxo-MEHP und 5OH-MEHP im Urin. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz (2005) 48: 706-722.

Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes: Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM)-Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen – Teil I: Einführung. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz (2007) 50: 249-250.

Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes: Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM)-Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen – Teil II: Grundlagen und Ableitungsweg. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz (2007) 50: 251-254.

Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes: Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM)-Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen – Teil III: HBM-Werte für Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz (2007) 50: 255-259.

Koo HJ, Lee BM. Estimated exposure to phthalates in cosmetics and risk assessment. J Toxicol Environ Health A. (2004) 67: 1901-14

NTP-CERHR 2000. NTP-CERHR Expert Panel Report on Di(2-ethylhexyl) Phthalate. NTP-CERHR-DEHP.

NTP-CERHR, 2003a. Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di-isononyl Phthalate (DINP). NIH Publ No. 03-4484.

NTP-CERHR, 2003b. Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di-Isodecyl Phthalate (DIDP). NIH Publ No. 03-4485.

NTP-CERHR, 2003c. Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di-n-Butyl Phthalate (DBP). NIH Publ No 03-4486.

NTP-CERHR, 2003d. Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects Butyl Benzyl Phthalate (BBP). NIH Publ No. 03-4487.

NTP-CERHR, 2003e. Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di-n-Octyl Phthalate (DnOP). NIH Publ No. 03-4488.

NTP-CERHR, 2003f. Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di-n-Hexyl Phthalate (DnHP). NIH Publ No. 03-4489.

NTP-CERHR, 2005. October 14, 2005, Meeting summary; Expert Panel Re-Evaluation of DEHP, 2005

Otake T, Tshinaga J, Yanagisawa Y. Analysis of organic esters of plasticizer in indoor air by GC-MS and GC-FPD. Environ Sci Technol (2001) 35: 3099-3102

Pöhner A, Simrock S, Thumulla J, Weber S, Wirkner T. Hintergrundbelastung des Hausstaubs von Privathaushalten mit mittel- und schwerflüchtigen organischen Schadstoffen. Z. Umweltmed (1998) 6: 337-345.

Preuss R, Koch HM, Angerer J. Biological monitoring of the five major metabolites of di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in human urine using column-switching liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci (2005) 816: 269-80.

Rais-Bahrami K, Nunez S, Revenis ME, Luban NLC, AShort BL: Follow-Up Study of Adolescents Exposed to Di(2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP) as Neonates on Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Support . Environmental Health Perspectives (2004) 112: 1339–1340.

Schettler T. Human exposure to phthalates via consumer products. Int J Androl (2006) 29: 134-9; discussion 181-5.

Shen HY, Jiang HL, Mao HL, Pan G, Zhou L, Cao YF. Simultaneous determination of seven phthalates and four parabens in cosmetic products using HPLC-DAD and GC-MS methods. J Sep Sci. (2007) 30: 48-54.

Silva M, Barr DB, Reidy JA, Malek NA, Hodge CC, Caudill SP, Brock JW, Needham LL, Calafat AM. Urinary levels of seven phthalate metabolites in the US population from the National health and Nutition Examination Survey (NHANES) 1999-2000. Environmental Health Perspectives (2004) 112: 331-338.

Silva MJ, Reidy JA, Preau JL, Samandar E, Needham LL, Calafat A.M. Measurement of eight urinary metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate as biomarkers for human exposure assessment. Biomarkers (2006) 11: 1-13.

Silva MJ, Samandar E, Preau JL. Jr, Needham LL, Calafat AM. Urinary oxidative metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate in humans. Toxicology (2006) 219 : 22-32.

Stroheker T, Cabaton N, Nourdin G, Regnier JF, Lhuguenot JC, Chagnon MC. Evaluation of antiandrogenic activity of di-(2-ethylhexyl)phthalate. Toxicology (2005) 208: 115-121.

Tickner JA, Schettler T, Guidotti T, McCally M, Rossi M. Health risks posed by use of Di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) in PVC medical devices: a critical review. Am J Ind Med (2001) 39: 100-11.

Tsumura Y, Ishimitsu S, Saito I, Sakai H, Kobayashi Y, Tonogai Y. Eleven phthalate esters and di(2-ethylhexyl) adipate in one-week duplicate diet samples obtained from hospitals and their estimated daily intake. Food Addit Contam (2001) 18: 449-60.

Tsumura Y, Ishimitsu S, Saito I, Sakai H, Tsuchida Y, Tonogai Y. Estimated daily intake of plasticizers in 1-week duplicate diet samples following regulation of DEHP-containing PVC gloves in Japan. Food Addit Contam (2003) 20: 317-24.

US FDA (US Food and Drug Administration). 2003. Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products. Rockville, MD: US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research www.access-data.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm

US FDA (US Food and Drug Administration), 2000. Indirect Food additives: Adhesives and Components of Coatings Adhesives. 21 CFR 175.105. Available: www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx-00/21cfr175-00.html

US FDA (US Food and Drug Administration), 2002.Safety assessment of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) release from medical devices. US Food and Drug Administration, Washington, DC, Available at: http://www.fda.gov/cdrh/ost/dehp-pvc.pdf

Wittassek M, Heger W, Koch HM, Becker K, Angerer J, Kolossa-Gehring M. Daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in German children – A comparison of two estimation models based on urinary DEHP metabolite levels. Intern J Hygiene Environ Health (2007a) 210: 35-42.

Wittassek M, Wiesmüller GA, Koch HM, Eckhard R, Dobler L, Müller J, Angerer J, Schlüter C: Internal phthalate exposure over the last two decades – A retrospective human biomonitoring study. Intern J Hygiene Environ Health (2007b) 210: 319-333.

Wormuth M, Scheringer M, Vollenweide, M, Hungerbuhler K. What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans? Risk Anal (2006) 26: 803-24.

Literatur zum Passivrauchen:

Anderson HR, Cook DG. Passive smoking and sudden infant death syndrome: review of the epidemiological evidence. Thorax (1997) 52: 1003-1009.

Becker K, Müssig-Zufika M, Conrad A, Lüdecke A, Schulz C, Seiwert M, Kolossa-Gehring M. Kinder-Umwelt-Survey 2003/06 – KUS- Human-Biomonitoring. Stoffgehalte in Blut und Urin der Kinder in deutschland. Umweltbundesamt. WaBoLu-Hefte01/07; Berlin 2007

Bakoula CG, Kafritsa YJ, Kavadias GD, Lazopoulou DD, Theodoridou MC, Maravelias KP, Matsaniotis NS. Objective passive-smoking indicators and respiratory morbidity in young children. The Lancet (1995) 346: 280-1.

Benowitz NL. Biomarkers of environmental tobacco smoke exposure. Environmental Health Perspectives (1999) 207 Suppl2: 349-355.

Byrd. Medical Clinics of North America (1992) 76: 377 ff

Cook DG, Strachan DP. Parental smoking and prevalence of respiratory symptoms and asthma in school age children. Thorax (1997) 52: 1081-1094.

Cook DG, Strachan DP. Parental smoking, bronchial reactivity and peak flow variability in children. Thorax (1998a) 53: 295-301.

Cook DG, Strachan DP, Carey IM. Parental smoking and spirometric indices in children. Thorax (1998b) 53: 884-893.

Cook DG, Strachan DP. Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for reasearch. Thorax (1999) 54: 357-366.

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, Methoden in biologischem Material, Cotinin, Methodennummer 2, Band 2, 15. Lieferung, Aufgabe 2003

Deutsches Krebsforschungszentrum, Bornhäuser A, Pötschke-Langer M (Hrsg): Passivrauchende Kinder in Deutschland – frühe Schädigungen für ein ganzes Leben. Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, 2004.

Helmert U, Lang P. Passivrauchen bei Kindern im Alter bis zu 5 Jahren. Das Gesundheitswesen (1997) 59: 461-466.

Heudorf U: Passivrauchen und Erkrankungsrisiko bei Kindern – Ergebnisse epidemiologischer Untersuchungen. Internistische Praxis (2001) 41: 679-689

Hoffmann B, Jöckel KH, Straif K, Wichmann HE. Staub und Staubinhaltsstoffe/Passivrauchen. In: Wichmann, Schlipköter, Fülgraf (Hrsg): Handbuch der Umweltmedizin. 33. Erg.Lieferung 03/2006, VI-2. ecomed Fachverlag

Lampert T, Burger M: Rauchgewohnheiten in Deutschland – Ergebnisse des telefonischen Bundes-Gesundheitssurveys 2003. Gesundheitswesen (2004) 66: 511-517.

Schulz C, Wolf U, Becker K, Conrad A, Hünken A, Lüdecke A, Müssig-Zufika M, Riedel S, Seiffert I, Seiwert M, Kolossa-Gehring M. Kinder-Umwelt-Survey (KUS) im Rahmen des Kinder – und Jugendgesundheitssirveys (KiGGS) Erste Ergebnisse. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz (2007) 50: 889-894.

Schulze A, Lampert T: Bundes-Gesundheitssurvey: Soziale Unterschiede im Rauchverhalten und in der Passivrauchbelastung in Deutschland. Robert Koch-Institut, Berlin 2006

Soliman S, Pollack HA, Warner KE. Decrease in the prevalence of environmental tobacco smoke exposure in the home during the 1990s in families with children. Amer J Public Health (2004) 94: 314-320.

Stock. Lancet (1980) 1082.

Strachan DP, Cook DG. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. Thorax (1997) 52: 905-91

Strachan DP, Cook DG. Parental smoking, middle ear disease and adenotonsillectomy in children. Thorax (1998a) 53: 50-56

Strachan DP, Cook DG. Parental smoking and allergic sensitisation in children. Thorax (1998b) 53: 117-123.

Strachan DP, Cook DG. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. Thorax (1998c) 53: 204-212.

Surgeon General: The Health Consequences of Involuntary Exposure to tobacco smoke. A report of the Surgeon General. Department of Health and Human Services, UK, 2006 www.tabakkontrolle.de

Thornton AJ, Lee PN: Parental smoking and risk of childhood cancer: A review of the evidence. Indoor Built Environ (1998) 7: 65-86.

Wichmann H-E: Neue WHO-Luftqualitätsleitlinien für Europa. Krebserzeugende Stoffe in Innenräumen. Umweltmedizin Forschung Praxis (1996) 1: 173-174.

Literatur zur Diskussion

(In der Diskussion zitierte Literatur zu Acrylamid, Phthalaten und Passivrauchen ist in den stoffspezifischen Absätzen im Literaturverzeichnis aufgeführt und wird hier nicht nochmals wiedergegeben.)

Hentschel W, Kalker U, Peters M: Perchlorethylen in der Umgebung von Chemischreinigungen Staub Reinhaltung Luft (1993) 53: 335-340.

Hentschel W, Heudorf U, Schmid A: Perchlorethylen in der Nachbarschaft von Chemischreinigungen. Auswirkungen der 2. BImSchV. Staub- Reinhaltung der Luft (1995) 55: 373-375.

Herr J, Fischer AB, Heudorf U, Herr C, Harpel S, Petereit-Wolf G, Angerer J, Eikmann T: Benzol-Belastung bei Anwohnern von Tankstellen. Umweltmedizin in Forschung und Praxis (1997) 2: 171-175.

Heudorf U, Peters M: Human-Biomonitoring nach einem schweren Chemiestörfall - Ergebnisse der Untersuchungen nach dem Störfall in der Hoechst AG vom 22.2.1993. Das Gesundheitswesen (1994) 56: 558-562.

Heudorf U, Hentschel W: Benzol im Umfeld von Tankstellen. Zentralblatt für Hygiene und Umweltmedizin (1995a) 196: 416-424.

Heudorf U, Angerer J, Göen Th: PCB-Konzentrationen im Blut von Mitarbeiterinnen PCB-belasteter Kindertagesstätten, Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin, (1995b) 30: 398-407

Heudorf U, Bader M, Koch A, Ewers U, Angerer J: Humanbiomonitoring: Expositions- und Risikoabschätzung nach einem Chemieunfall. Umweltmedizin in Forschung und Praxis (1997a) 2: 23-24.

Heudorf U, Peters M: Risikomanagement nach einem Chemieunfall am Beispiel der Isoproturon-Freisetzung der AgrEvo vom Januar 1996. Das Gesundheitswesen (1997b) 59: 661-666.

Heudorf U, Ullrich D, Ung L: Untersuchung der personenbezogenen Umgebungsluft im Atembereich auf flüchtige organische Stoffe. Vergleich der Anwohner von Tankstellen mit Kontrollpersonen. Umweltmedizin in Forschung und Praxis (1998) 3: 291-296.

Heudorf U, Angerer J: Humanbiomonitoring auf PAK-Metabolite von Kindern aus Wohnungen mit PAK-haltigem Kleber. Umweltmed Forsch Prax (1998) 3: 266-274.

Heudorf U, Angerer J: Humanbiomonitoring auf PAK-Metabolite von Kindern aus Wohnungen mit PAK-haltigem Kleber. Ergänzende Mitteilung. Umweltmedizin Forschung Praxis (1999) 4: 97-100.

Heudorf U, Angerer J: Humanbiomonitoring auf PAK-Metaboliten im Urin von Kindern aus Wohnungen mit PAK-haltigem Parkettkleber – Ergebnisse aus der umweltmedizinsichen Sprechstunde des Frankfurter Gesundheitsamtes. Umweltmedizin Forschung Praxis (2000) 5: 218-226.

Heudorf U, Letzel S, Peters M, Angerer J: PCP in the blood plasma: Current exposure of the population in Germany, based on data obtained in 1998. Int J Hyg Environ Health (2000a) 203: 135-139.

Heudorf U, Angerer J: Humanbiomonitoring auf PAK-Metaboliten im Urin von Kindern aus Wohnungen mit PAK-haltigem Parkettkleber – Ergebnisse aus der umweltmedizinsichen Sprechstunde des Frankfurter Gesundheitsamtes. Umweltmedizin Forschung Praxis (2000b) 5: 218-226.

Heudorf U, Angerer J: Internal exposure to PAHs of children and adults living in homes with parquet flooring containing high levels of PAHs in parquet glue. Int Archives of Occupational and Environmental Medicine (2001a) 74: 91-101.

Heudorf U, Angerer J: Metabolites of pyrethroid insecticides in urine specimens: current exposure in an urban population in Germany. Environmental Health Perspectives (2001b) 109: 213-217.

Heudorf U, Angerer J: Metabolites of organophosphorous insecticides in urine specimens from inhabitants of a residential area. Environmental Reasearch (2001c) 86: 80-87.

Heudorf U, Letzel S, Angerer J, Drexler H.: Einfluss einer Passivrauchbelastung auf die Konzentration von PAK-Metaboliten im Urin von Kindern. Umweltmed Forsch Prax (2001d) 6: 336-342.

Heudorf U, Angerer J, Drexler H: Current internal exposure to pesticides in children and adolescents in Germany: Blood plasma levels of pentachlorophenol (PCP), lindane (g-HCH), and dichloro(diphenyl)ethylene (DDE). A biostabile metabolite of dichloro(dihenyl)trichloroethane (DDT). Int J Hyg Environ Health (2003) 206: 485-491.

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

Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes: Innere Belastung der Allgemein-bevölkerung in Deutschland mit Organophosphaten und Referenzwerte für Organophosphatmetabolite DMP, DMTP und DEP im Urin. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz (2003) 46: 1107-1111.

Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes: Innere Belastung der Allgemeinbevölkerung in Deutschland mit Pyrethroiden und Referenzwerte für Pyrethroidmetabolite im Urin. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz (2005) 48: 1187-1193.

Verzeichnis der Abbildungen

Abb. Nr	Titel der Abbildung	Seite
1	Acrylamid - chemische Struktur	3
2	Acrylamid in Lebensmitteln in Deutschland Medianwerte 2003-2005	6
3	Abschätzung der Acrylamidaufnahme in der bevölkerung - verschiedene Altersgruppen - verschiedene Lebensmittelgruppen (Mosbach 2003)	8
4	Vereinfachter Metabolismus von Acrylamid beim Menschen	10
5a	Hämoglobinaddukte von Acrylamid im Blut von Rauchern und Nichtrauchern	12
5b	Stoffwechselprodukte von Acrylamid in Urinproben von Nichtrauchern und Rauchern (Medianwerte)	13
6	Grundstruktur der Phthalate	14
7	Aufnahme verschiedener Phthalate in verschiedenen Altersgruppen - Expositionsabschätzung anhand von Modellrechnungen (Wormuth 2005)	19
8	Aufnahme verschiedener Phthalate in verschiedenen Altersgruppen - Expositionsabschätzung -Anteile verschiedener Aufnahmepfade (Wormuth 2005)	20
9	Metabolismus von Di-Ethylhexylphthalat (DEHP)	23
10	Anteil der Raucher in der 25-69 J alten Bevölkerung in Deutschland	26
11	Angaben zur generellen Häufigkeit des Verzehrs bestimmter Lebensmittelgruppen	37
12	Angaben zur kurzsfristigen Zufuhr bestimmter Lebensmittelgruppen	38
13	Angaben zu möglichen weiteren Expositionen - generell und aktuell	39
14	Cotininkonzentrationen in den Urinproben der Kinder - in Abhängigkeit von d Passivrauchbelastung	40
15	Cotinin im Urin - in Abhängigkeit von den Rauchgewohnheiten in der Familie und der Rauchbelastung in der Wohnung (a, b)	41
16	Acrylamid-Mercaptursäureausscheidung bei Jungen und Mädchen - im Liter und Kreatininbezug	43
17	Mercaptursäuren im Urin - Korrelation AAMA zu GAMA	44
18	AAMA und GAMA im Urin - in Abhängigkeit von der Passivrauchbelastung in der Wohnung (Anamnese)	45
19	AAMA+GAMA im Urin - im Verhältnis zur Passivrauchbelastung (Cotinin)	45
20	AAMA- und GAMA im Urin in Abhängigkeit vom dem Verzehr bestimmter Lebensmittelgruppen (a-d)	48
21	Phthalatmetaboliten-Ausscheidung bei Jungen und Mädchen	53
22	Assoziation zwischen der angegebenen Häufigkeit einer Medikamenteneinnahme und den Nonyl-Phthalat-Metaboliten	57
23	Aufnahme verschiedener Phthalate bei den untersuchten Kindern - berechnet aus der Ausscheidung der Metaboliten	60
24	Vergleich der aus dem Human-Biomonitoring erhaltenen Daten zur Phthalat-Aufnahme mit den rechnerischen Expositionsabschätzungen aus Lebensmittel- und Umweltproben	61
25	Phthalat-Aufnahme der untersuchten Kinder 2007 – im Vergleich mit den Daten der Pilot-Studie zum Kinder Umwelt Survey 2001/2	62

Verzeichnis der Tabellen

Tabellen-Nr.	Titel der Tabellen	Seite
1	Acrylamid in verschiedenen Lebensmittelgruppen in Deutschland (BfR 2002)	5
2	Acrylamid in Lebensmitteln in Deutschland 2003-2005 (BVL 2006)	6
3	Im Humanbiomonitoring erfaßbare Parameter für eine Acrylamidbelastung	11
4	Acrylamid-Hämoglobinaddukte im Blut der Allgemeinbevölkerung - Nichtraucher und Raucher	12
5	Acrylamid- und Glycidamid-Mercaptursäuren im Urin von Nichtrauchern und Rauchern	13
6	Verschiedene Phthalate und ihre physikalischen Eigenschaften - sowie Verbrauch in Europa	14
7	Einsatzbereich verschiedener Phthalate (mod. n. NTP CERHR)	15
8	Verschiedene Phthalate in der Raumluft	16
9	Verschiedene Phthalate im Hausstaub - Messungen aus Wohnungen in Deutschland	16
10	Phthalate in Lebensmitteln	17
11	Risiko-Bewertung der Phthalate - Minimal risk level - Tolerable daily intake - Reference dose	22
12	Potentielle reproduktions- und entwicklungstoxische Wirkungen der Phthalate beim Menschen	22
13	Monoester-Metabolitenkonzentrationen verschiedener Phthalate im Urin (Medianwerte; µg/l)	24
14	DEHP-Metabolitenkonzentrationen in Urinproben aus der Allgemeinbevölkerung sowie von besonderen Risikogruppen	25
15	Inhaltsstoffe im Zigarettenrauch - Haupt- und Nebenstromrauch	27
16	Krebsauslösende Stoffe im Zigarettenrauch - Haupt- und Nebenstromrauch	27
17	Passivrauchen - Schadstoffkonzentrationen im Raum	28
18	Passivrauchen - Durchschnittliche Konzentrationen lungengängiger Feinstäube in der Gastronomie und in Fernreisezügen in Deutschland (DKFZ 2005)	28
19	Passivrauchbelastung und plötzlicher Kindstod - Metaanalyse	29
20	Passivrauchbelastung und Erkrankungen und Symptome im Kindesalter - Metaanalyse	30
21	Passivrauchbelastung und Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern - Metaanalyse	30
22	Passivrauchbelastung und Krebsrisiko im Kindesalter	31
23	Cotiningehalte in Urinproben von 3-14jährigen Kindern (KUS 2003-6; Schulz 2007)	32
24	Alter, Körpergewicht und Body-Mass-Index sowie Kreatininkonzentrationen im Urin der teilnehmenden Kinder	35
25	Angaben zum generellen und aktuellen Verzehr bestimmter Lebensmittelgruppen	36
26	Angaben zu weiteren Expositionen - Körperpflege, Medikamente, Spielgewohnheiten	36
27	Cotininkonzentrationen in den Urinproben der Kinder - in Abhängigkeit von der Passivrauchbelastung	40
28	Cotinin im Urin der Kinder - im Vergleich mit anderen Untersuchungen	42

29	Acrylamid-Mercaptursäureausscheidung bei Jungen und Mädchen - im Liter und Kreatininbezug	43
30	Assoziationen zwischen innerer Acrylamidbelastung und Aufnahme potentiell belasteter Lebensmittel (Korrelationen)	46
31	AAMA- und GAMA-Ausscheidung in Abhängigkeit von der angegebenen Häufigkeit des Verzehrs bestimmter Lebensmittelgruppen	47
32	Acrylamid-Mercaptursäureausscheidung der untersuchten Kinder - Vergleich mit Studien bei Erwachsenen	50
33	Aufnahme von Acrylamid bei den untersuchten Kindern	51
34	Abschätzung der Acrylamidaufnahme von Kindern und Erwachsenen aus den Ergebnissen der Mercaptursäureausscheidung	52
35	Phthalate und ihre untersuchten Metaboliten im Urin der Kinder	53
36	Assoziationen zwischen innerer Phthalatbelastung und potentieller Exposition über Bedarfsgegenstände und Medikamente (Korrelationen)	55
37	Assoziationen zwischen innerer Phthalatbelastung und potentieller Exposition über Bedarfsgegenstände und Medikamente (nichtparametr. Tests)	56
38	Monoester-Metabolitenkonzentrationen verschiedener Phthalate im Urin - Studienvergleiche	58
39	DEHP-Metabolitenkonzentrationen von im Urin - Allgemeinbevölkerung sowie best. Risikogruppen - Studienvergleiche	59
40	Monoester-Metabolitenkonzentrationen von DiNP und DiDP im Urin - Studienvergleiche	59
41	Aufnahme verschiedener Phthalate bei den untersuchten Kindern - Berechnet aus der Ausscheidung der Metaboliten	60

Glossar

Institutionen / Untersuchungen	
ATSDR	U.S. Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
CERHR	U.S. Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction
ECPI	European Council for Plasticicers and Intermediates
EFSA	European Food Safety Authority, Europ. Behörde für Lebensmittelsicherheit
EPA	U.S. Environmental Protection Agency
IARC	International Agency on Research on Cancer
KiGGS	Kinder und Jugend-Gesundheits-Survey (repräsentative Untersuchung bei 18000 Kindern und Jugendlichen in Deutschland 2003-2003)
KUS	Kinder-Umwelt-Survey (repräsentative Untersuchung bei 1800 Kindern und Jugendlichen in Deutschland 2003-2003)
RKI	Robert Koch Institut
SCTEE	European Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment
UBA	Umweltbundesamt
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
Bewertung der Stoffaufnahmen; Köpermaße; Statistische Begriffe	
ADI	Acceptable daily intake (erlaubte tägliche Zufuhr)
MRL	Minimum risk level
RfD	Referenzdosis
TDI	Tolerable daily intake (tolerierbare tägliche Zufuhr)
BMI	Body Mass Index; Körpermassen-Index Körpergewicht (kg) /(Körperlänge m)2
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
Median	Mittlerer Wert (statistisches Maß; 50 % der Werte liegen darunter und 50 % darüber)
P95	95. Perzentile (statistisches Maß; 95% der Werte einer Gruppe liegen darunter, 5 % darüber)
Untersuchte Stoffe und deren Abbauprodukte	
Acrylamid	
AA	Acrylamid
AAMA	Acrylamid-Mercaptursäure (Stoffwechselprodukt von Acrylamid)
GA	Glycidamid (Stoffwechselprodukt von Acrylamid)
GAMA	Glycidamid-Mercaptursäure (Stoffwechselprodukt von Acrylamid)
Phthalate	
DEP	Diethylphthalat
DEHP	Di(2-ethylhexyl) phthalat
DnBP (DNBP)	Di-n-butyl phthalat
DiBP (DIBP)	Di-iso-butyl phthalat
BBzP	Butylbenzyl phthalat
DNOP (DnOP)	Di-n-octylphthalat

DIOP (DiOP)	Di-iso-octylphthalat
DiNP (DINP)	Di-iso-nonyl phthalat
DiDP (DIDP)	Di-iso-decyl phthalat
MEHP	Mono-(2-ethyl-hexyl) Phthalat (Stoffwechselprodukt von DEHP)
5OH-MEHP	Mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalat (Stoffwechselprodukt von DEHP)
5oxo-MEHP	Mono(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalat (Stoffwechselprodukt von DEHP)
5cx-MEPP	Mono(2-ethyl-5-carboxypentyl) phthalat (Stoffwechselprodukt von DEHP)
2cx-MMHP	Mono(2-carboxymethyl-hexyl) phthalat (Stoffwechselprodukt von DEHP)
MnBP	Mono-n-butyl phthalat (Stoffwechselprodukt von DnBP)
MiBP	Mono-iso-butyl phthalat (Stoffwechselprodukt von MiBP)
MBzP	Monobenzyl phthalat (Stoffwechselprodukt von BBzP)
OH-MiNP	Mono-iso-nonyl phthalat mit einer Hygroxygruppe (Stoffwechselprodukt von DiNP)
oxo-MiNP	Mono-iso-nonyl phthalat mit einer Ketogruppe (Stoffwechselprodukt von DiNP)
cx-MiNP	Mono-iso-nonyl phthalat mit einer Carboxygruppe (Stoffwechselprodukt von DiNP)
OH-MiDP	Mono-iso-decyl phthalat mit einer Hygroxygruppe (Stoffwechselprodukt von DiDP)
oxo-MiDP	Mono-iso-decyl phthalat mit einer Ketogruppe (Stoffwechselprodukt von DiDP)
cx-MiDP	Mono-iso-decyl phthalat mit einer Carboxygruppe (Stoffwechselprodukt von DiDP)
Nikotin (Passivrauchen)	
Cotinin	Stoffwechselprodukt von Nikotin