



Bestimmung von Alkyl(thio)phosphaten als Metabolite
von Organophosphatpestiziden im Urin schleswig-
holsteinischer Kinder und Erwachsener

Herausgeber:
Ministerium für Arbeit, Soziales und Gesundheit
des Landes Schleswig-Holstein
Adolf-Westphal-Str. 4
24143 Kiel

in Zusammenarbeit mit dem
Landesamt für soziale Dienste
des Landes Schleswig-Holstein
Brunswiker Str. 4
24105 Kiel

Ansprechpartnerin:
Gudrun Petzold
Tel. 0431/988-5421

ISSN 0935-4379

Mai 2010

Diese Druckschrift wird im Rahmen der Öffentlichkeitsarbeit der schleswig-holsteinischen Landesregierung herausgegeben. Sie darf weder von Parteien noch von Personen, die Wahlwerbung oder Wahlhilfe betreiben, im Wahlkampf zum Zwecke der Wahlwerbung verwendet werden. Auch ohne zeitlichen Bezug zu einer bevorstehenden Wahl darf die Druckschrift nicht in einer Weise verwendet werden, die als Parteinahme der Landesregierung zugunsten einzelner Gruppen verstanden werden könnte. Den Parteien ist es gestattet, die Druckschrift zur Unterrichtung ihrer eigenen Mitglieder zu verwenden.

Die Landesregierung im Internet:
www.landesregierung.schleswig-holstein.de

Titelfoto: www.lebensmittelfotos.com

Die vorliegende Studie wurde vom Landesamt für soziale Dienste des Landes Schleswig-Holstein, Dezernat Umweltbezogener Gesundheitsschutz, durchgeführt. Ansprechpartner für weiterführende Fragen sind
Dr. Birger Heinzow, Tel. 0431-988-4330 und
Dr. Guido Ostendorp, Tel. 0431-988-4322

Inhalt

Danksagung.....	4
Kurzfassung.....	5
Verzeichnis der Abkürzungen und Fachbegriffe.....	6
1 Einleitung.....	7
2 Durchführung der Studie.....	9
2.1 Allgemeines.....	9
2.2 Analytik.....	9
2.2.1 Probenahme und Probenvorbehandlung.....	9
2.2.2 Extraktion und Derivatisierung der Analyten.....	10
2.2.3 Gaschromatografische Bestimmung.....	10
2.2.4 Auswertung.....	10
3 Ergebnisse.....	11
3.1 Bewertung der Analysemethode.....	11
3.2 Auswertung der Befunde.....	11
3.2.1 Gruppe 1: Hintergrundwerte für schleswig-holsteinische Schulkinder.....	11
3.2.2 Gruppe 2: Untersuchung von Eltern-Kind-Paaren.....	14
4 Auswertung der Ernährungsprotokolle – Ansatz zur Identifikation einzelner höher belasteter Lebensmittel.....	18
5 Überlegungen zur Abschätzung der täglichen Aufnahme von Orga- nophosphatpestiziden – Versuch einer toxikologischen Annäherung.....	31
5.1 Auswahl der betrachteten Pestizidwirkstoffe.....	33
5.2 Höhe und Bewertung der Belastung.....	34
5.3 Beispielrechnungen zur Plausibilitätsabschätzung.....	39
5.4 Abschätzung einer plausiblen Hintergrundbelastung durch Lebensmittel.....	41
6 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen.....	42
7 Literatur.....	43
8 Anhang.....	46

Danksagung

Besonders bedanken möchten wir uns bei den Eltern und Kindern, die sich an der Untersuchung aktiv beteiligt haben und durch ihr Engagement die Durchführung dieser Studie erst ermöglicht haben, so dass neue Erkenntnisse zum Vorkommen von Schadstoffen in der Nahrung und im Lebensumfeld unserer Kinder gewonnen werden konnten.

Kurzfassung

Organophosphate gehören zu den am häufigsten angewandten Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmitteln. Die Exposition der Bevölkerung gegenüber Organophosphatpestiziden erfolgt, soweit keine berufliche Exposition besteht, überwiegend über Rückstände in Nahrungsmitteln, aber auch durch die Anwendung entsprechender Mittel im häuslichen Bereich. Wegen des raschen Abbaus im Körper können nicht die Wirkstoffe selbst, sondern nur deren mit dem Urin ausgeschiedene Metabolite nachgewiesen werden. Der Metabolismus der Organophosphate im menschlichen Körper führt üblicherweise zur Bildung der Alkyl(thio)phosphate DMP, DMTP, DMDTP, DEP, DETP und DEDTP.

Im ersten Teil der Studie wurden Morgenurinproben von 67 Kindern im Alter zwischen 6 und 14 zur Ermittlung von Referenzwerten untersucht. Im zweiten Teil des Projektes wurden Urinproben von einem Elternteil (zumeist die Mutter) und deren Kind/er untersucht. Dabei wurde über 5 Tage hinweg ein Ernährungsprotokoll geführt und täglich Morgenurin gesammelt. Analysiert wurden Proben von 11 Erwachsenen und 13 Kindern. Die Analytik der Organophosphatmetabolite erfolgte nach Festphasenextraktion (modifiziertes Styrol-Divinylbenzol-Polymer) und Derivatisierung mit Pentafluorbenzylbromid mittels GC-MS und isoto-penmarkierten Standards.

Am häufigsten wurden DMP und DMTP gefunden, DEDTP war nur in einzelnen Proben und sehr gerin-

gen Konzentrationen nachweisbar. Das Verhältnis der Summe der Methylphosphate zur Summe der Ethylphosphate betrug ca. 3 zu 1 (95. Perzentil).

In den über 5 Tage gewonnenen Einzelproben fanden sich Konzentrationen von einigen 10 bis 100 µg/l, wobei höhere Werte sporadisch bei den meisten Teilnehmenden auftraten. Diese Belastungsspitzen waren wegen der raschen Metabolisierung und Ausscheidung der Pestizide von kurzer Dauer und üblicherweise am Folgetag nicht mehr nachweisbar. Somit lag, zumindest bei den betroffenen Probandinnen und Probanden dieser Studie, keine dauerhaft erhöhte innere Belastung vor, sondern es kam zu unregelmäßigen Belastungsspitzen.

Die Identifikation möglicherweise belasteter Lebensmittel als Quellen für Pestizide beziehungsweise deren Abbauprodukte wurde anhand der Organophosphatausscheidung und Ernährung innerhalb einer Familie über mehrere Tage vorgenommen. Da ein großer Teil der Nahrungsmittel von allen Familienmitgliedern und häufig über mehrere Tage hinweg verzehrt wurde, konnten durch Vergleich zahlreiche Speisen als Ursache der plötzlich und kurzfristig auftretenden Belastungsspitzen ausgeschlossen werden und für andere mögliche Zusammenhänge vermutet werden. Beispiele dafür werden vorgestellt.

Verzeichnis der Abkürzungen und Fachbegriffe

ADI

Acceptable daily intake

ARfD

Akute Referenzdosis

BfR

Bundesinstitut für Risikobewertung

BG:

Bestimmungsgrenze - geringste mit dem gewählten Verfahren bestimmbare Konzentration

CAS

Chemical Abstract Service

DAP

Dialky(thio)phosphat

DMP

Dimethylphosphat

DMTP

Dimethylthiophosphat

DMDTP

Dimethyldithiophosphat

DEP

Diethylphosphat

DETP

Diethylthiophosphat

DEDTP

Diethyldithiophosphat

DI

Tägliche Aufnahme

GC

Gaschromatograph

G-EQUAS

German External Quality Assurance System

HBM

Humanbiomonitoring

HM

Höchstmenge

HMÜ

Höchstmengeüberschreitung

IESTI

International estimated short time intake

KG

Körpergewicht

LP

Large Portion

MRL

Maximum Residue Level

MW

Mittelwert

SD

Standardabweichung

MS

Massenspektrometer

Median

50-stes Perzentil, Zentralwert - statistische Kenngröße, die von der Hälfte der Werte über-, von der anderen Hälfte der Werte unterschritten wird

nmol

Milliardenstel Mol

OPP

Organophosphatpestizid

Perzentil (P90, P95)

Prozentrang - statistische Kenngröße, die von der angegebenen Prozentzahl der Werte unter-, von den übrigen Werten überschritten wird

VF

Variabilitätsfaktor

µg

Millionstelgramm

1 Einleitung

Organophosphate gehören zu den wichtigsten und häufig angewandten Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmitteln in der Bundesrepublik Deutschland und zahlreichen anderen EU-Ländern sowie den USA. Die Exposition der Bevölkerung gegenüber Organophosphatpestiziden erfolgt, soweit keine berufliche Exposition besteht, überwiegend über Rückstände in Nahrungsmitteln, aber auch durch die Anwendung entsprechender Mittel im häuslichen Bereich. Organophosphatpestizide (OPP) hemmen das Enzym Acetylcholinesterase (AChE), das die Spaltung von Acetylcholin katalysiert. Dadurch kommt es zur Überladung der Nervensynapsen mit dem Neurotransmitter Acetylcholin und als Folge zu Atemnot, Speichelfluss, Durchfall und Erbrechen, Herz-Kreislaufproblemen, Krämpfen und Koma. Solche akuten Vergiftungen erfordern hohe Dosen und können nur nach Fehlanwendungen vom Pflanzenschutzmitteln zum Beispiel im Haushalt vorkommen.

Neuropsychologische Effekte werden nach chronischer Exposition gegenüber Organophosphaten ohne akute Intoxikation diskutiert (Fiedler, Kipen et al. 1997). Kanzerogene Eigenschaften der Organophosphate beim Menschen sind nicht bekannt. Kinder sind in Bezug auf chronische neurotoxische Wirkungen als empfindliche Risikogruppe anzusehen (Umweltbundesamt 2004; Rosas and Eskenazi 2008) (Grandjean, Harari et al. 2006).

Für zahlreiche Substanzen aus der Gruppe der Organophosphate sind in den letzten Jahren Verbote ausgesprochen worden und der Einsatz ist in den Ländern der Europäischen Union nicht mehr zulässig. In

Deutschland werden mittlerweile ausschließlich die auf EU-Ebene festgesetzten Grenzwerte (http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm) umgesetzt. Im Jahre 2007 wurden in den bundesweiten Programmen der Lebensmittelüberwachung bei 1,5 % der Lebensmittelproben Höchstmengenüberschreitungen (HMÜ) mit Organophosphatpestiziden festgestellt. In Importen aus Drittländern (z. B. exotische Früchte) werden durch die amtlichen Lebensmitteluntersuchungen noch vereinzelt inzwischen nicht mehr zugelassene Pestizide nachgewiesen.

Zur Bestimmung der Gesamt-Exposition und zur Bewertung des Gesundheitsrisikos von Fremdstoffen ist die Kenntnis der inneren Belastung wichtig. Dazu dient die Untersuchung von Körperflüssigkeiten auf die Wirkstoffe bzw. ihre Metaboliten (Humanbiomonitoring) oder auf Effekt-Biomarker (z.B. Acetylcholinesterase).

Wegen des raschen Abbaus im Körper können im Falle der Organophosphatpestizide nicht die Wirkstoffe selbst, sondern nur deren mit dem Urin ausgeschiedene Metabolite nachgewiesen werden. Die meisten Organophosphate werden durch verschiedene Plasma- und Gewebeesterasen hydrolysiert und nahezu vollständig über den Harn ausgeschieden (Eto 1974).

Der Metabolismus der Organophosphatpestizide im menschlichen Körper führt üblicherweise zur Bildung der in Tabelle 1 aufgeführten Dialkyl(thio)phosphate (DAP).

Tabelle 1: Dialkyl(thio)phosphat-Metabolite von Organophosphatpestiziden

Name	Molmasse	CAS
Dimethylphosphat (DMP)	110	813-78-5
Dimethylthiophosphat (DMTP)	126	1112-38-5
Dimethyldithiophosphat (DMDTP)	142	756-80-9
Diethylphosphat (DEP)	138	598-02-7
Diethylthiophosphat (DETP)	154	2465-65-8
Diethyldithiophosphat (DEDTP)	170	298-06-6

Diese Metabolite spezifizieren jedoch nur Gruppen von Organophosphatpestiziden mit zwei Methyl- oder zwei Ethylgruppen (siehe Anhang Tabelle 10). Informationen über die genaue Identität der einzelnen aufgenommenen Organophosphatpestizide sind nicht ableitbar, da der jeweils spezifische dritte Substituent bei der Metabolisierung hydrolytisch abgespalten wird. Die innere Belastung mit Organophosphatpestiziden wird somit nur summarisch erfasst.

Hintergrundwerte der Bevölkerung in Deutschland sind bereits durch einige Studien ermittelt worden (HBM-Kommission 2003; Heudorf, Angerer et al. 2004; Heudorf, Butte et al. 2006). Auch im Umweltsurvey des Umweltbundesamtes sind bei Kindern und Erwachsenen die Gehalte im Urin bestimmt und Referenzwerte für die Bundesrepublik veröffentlicht worden (HBM-Kommission 2003; Heudorf, Angerer et al. 2004; Heudorf, Butte et al. 2006).

Untersuchungen aus den USA zeigen, dass die Gehalte im Urin zwischen Individuen (interindividuell) und auch bei Personen (intraindividuell) stark variieren.

Da die Wirkungsweise der Organophosphatpestizide gleich ist, sind additive Wirkungen bei der gleichzeitigen Aufnahme mehrerer Organophosphat-Verbindungen zu erwarten. Diesem Problem widmet sich die kumulative Risikobewertung, die die Organophosphatpestizide nach deren unterschiedlichen Wirkungsstärken addiert (Boobis, Ossendorp et al. 2008). Mit dem Humanbiomonitoring wird ein ähnlicher inte-

graler Ansatz verfolgt, indem die Konzentration der Metaboliten als Dosis zusammengefasst und umgerechnet wird und mit den Humanbiomonitoring-Äquivalenzwerten (HBM-Äquivalent) für die jeweiligen Pestizide verglichen wird (Aprea, Strambi et al. 2000). Ziel unserer Untersuchung war, bei Kindern, als der wichtigsten Risikogruppe, aktuelle Daten über die Gesamtexposition mit Organophosphatpestiziden für Schleswig-Holstein zu ermitteln und Informationen über die intraindividuelle Varianz und mögliche Quellen der Exposition zu erhalten.

2 Durchführung der Studie

2.1 Allgemeines

Das Projekt gliedert sich in zwei Teile.

Gruppe 1: Bei der ersten Gruppe handelt es sich um Grundschulkinder aus ländlichen und städtischen Regionen. Zunächst sollte die Hintergrundbelastung ermittelt werden, um aktuelle Werte für Schleswig-Holstein abzuleiten, die Frage zu klären, welcher Konzentrationsbereich zu erwarten ist und wie sich die Belastung im Vergleich zu früheren Untersuchungen in Deutschland darstellt. Dazu wurden im Zeitraum von Mai bis November 2007 Morgenurinproben von Schülerinnen und Schülern schleswig-holsteinischer Grundschulen untersucht. Insgesamt beteiligten sich 67 Kinder im Alter zwischen 6 und 11 Jahren an der Studie; dies entspricht einer Beteiligungsquote von circa einem Drittel der angefragten Personen.

Gruppe 2: In diesem Teil des Projektes sollte mit der Untersuchung von Eltern-Kind-Paaren geklärt werden, ob bei Kindern beobachtete Belastungen dauerhaft oder nur sporadisch auftreten und ob diese gegebenenfalls mit dem Verzehr bestimmter Lebensmittel

2.2 Analytik

Für die Bestimmung von Organophosphatmetaboliten im Urin stehen seit etwa zehn Jahren verschiedene Analysemethoden zur Verfügung (Moate, Lu et al. 1999; Hardt and Angerer 2000; Aprea, Colosio et al. 2002; Bravo, Caltabiano et al. 2004). Diese sind häufig apparativ sehr aufwändig und/oder wenig robust. Es wurde für diese Studie eine neue Analyseverfahren auf der Grundlage einer Festphasenextraktion (De Alwis, Needham et al. 2009) entwickelt mit dem Ziel, diese Probleme möglichst zu verringern.

2.2.1 Probennahme und Probenvorbehandlung

Bei den Proben handelte es sich um Morgenurin, der von den Probanden in 250 ml-Nalgene-Flaschen gesammelt wurde.

Eingehende Proben wurden 1:1 (Vol:Vol) mit Wasser verdünnt und in Glasgefäßen im Kühlschrank bei 5°C aufbewahrt. Versuche ergaben, dass die Proben gekühlt bis zu 3 Wochen aufbewahrt werden können. In der Regel erfolgte die Aufarbeitung innerhalb von 7 Tagen nach Probeneingang.

korrelieren. Es wurden im Zeitraum von Februar bis Juni 2008 Urinproben von einem Elternteil (zumeist die Mutter) und deren Kind/er untersucht. Dabei wurde über fünf aufeinander folgende Tage hinweg ein Ernährungsprotokoll geführt und täglich Morgenurin gesammelt. Analysiert wurden Proben von 11 Erwachsenen und 13 Kindern. Nahrungsmittelproben wurden nicht gesammelt oder untersucht. Die Eltern wurden gebeten den Speiseplan abwechslungsreich zu gestalten.

Es handelte sich bei allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern um nicht beruflich oder auf andere Weise besonders exponierte Personen, die freiwillig mitmachten und in die Untersuchung und Datenauswertung nach entsprechender Aufklärung über Sinn und Zweck der Studie (als Erziehungsberechtigte) einwilligten. Daten zu den Personen, ihren Ernährungsgewohnheiten und medizinischen und umweltbezogenen Faktoren wurden mittels Fragebogen erhoben und für die Auswertung pseudonomisiert. Alle persönlichen Ergebnisse wurde den Probanden durch einen „Arztbrief“ mitgeteilt.

Für Teil 1 der Studie wurde zusätzlich der Kreatininhalt der Urinproben photometrisch (Jaffé-Methode) im Labor Dr. Krenz-Weinreich (Eutin) ermittelt. Die Dichte wurde mittels Aräometer bestimmt.

Wir danken Dr. Larry Needham und Dr. Dana Barr vom Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, die uns isotonenmarkierte Standards zur Verfügung gestellt haben.

Für die Aufarbeitung wird der Urin auf Raumtemperatur gebracht, 5 ml entnommen und durch Zugabe von 3 mol HCl der pH-Wert auf pH 0,5 eingestellt. Für Kontrollproben und Kalibrierstandards werden 5 ml eines blindwertfreien Tagesurins in gleicher Weise behandelt. Anschließend werden 100 µl des internen Standards (D6-DMP und D6-DMTP sowie DBP in einer Konzentration von je ca. 0,2 µg/ml in Methanol) und bei den für die Kalibrier- und Kontrollstandards vorgesehenen Urinen zusätzlich die entsprechende Menge Standardlösung (s. u.) zugegeben.

2.2.2 Extraktion und Derivatisierung der Analyten

Die SPE-Kartusche wird nacheinander mit je 5 ml Diethylether/Acetonitril (1:1) Wasser/Methanol (1:1) und destilliertem Wasser konditioniert. Anschließend wird die angesäuerte Probe durch die Kartusche gesaugt und diese im Stickstoffstrom getrocknet. Die Analyten werden mit 2 x 5 ml Diethylether/Acetonitril (1:1) in ein mit 10 mg Kaliumcarbonat versehenes Glasgefäß eluiert.

Das Eluat wird im Wasserbad (25 °C) im Stickstoffstrom bis fast zur Trockne eingengt. Nach Zugabe von 0,75 ml wasserfreiem Acetonitril wird bis zur völligen Trockne eingengt.

2.2.3 Gaschromatische Bestimmung

Die Messung wurde auf einem Varian GC CP3800 mit Autosampler AS8400 und einem Quadrupol-Massenspektrometer MS1200 durchgeführt. Zur Auftrennung der Analyten wurde eine Varian Factor Four VF-5ms Kapillarsäule (30 m; 0,25 mm ID; 0,25 µm Filmdicke) verwendet (Injektor und Quelle: 250 °C; Transferlin e:

Für die Derivatisierung werden 5 mg Kaliumcarbonat und 1,5 ml Acetonitril, sowie 150 µl Pentafluorbenzylbromid in Acetonitril (1:2) hinzu gegeben. Nach 5 minütiger Behandlung im Ultraschallbad werden die Proben im geschlossenen Gefäß für 15 Stunden auf 40 °C erwärmt.

Nach Abschluss der Derivatisierungsreaktion werden 5 ml destilliertes Wasser hinzugefügt und zweimal mit je 5 ml iso-Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nach Zugabe von ca. 0,2 ml Toluol bei 22 °C im Stickstoffstrom auf ca. 0,5 ml eingengt.

280 °C; Säule: 80 °C; 5 °C/min → 150 °C; 10 °C/min → 200 °C, 20 °C/min → 300 °C; 2 min isotherm; Trägergas: Helium 1 ml/min; splitlose Injektion, 1 µl).

Die Detektion und Quantifizierung erfolgt über die in Tabelle 2 aufgeführten Massen.

Tabelle 2: Analyten und Massenspuren

Analyt	Massenspuren (m/e)
DMP	306, 307
D6-DMP	312, 313
DMTP	110, 211, 322
D6-DMTP	116, 328
DMDTP	157, 138
DEP	258, 278, 334
DETP	169, 274, 350
DEDTP	157, 185, 366
DBP	279, 335

Fett: Quantifizierungsmassen

Die Kalibrierung erfolgt über interne Standards (D6-DMP für DMP, D6-DMTP für DMTP, für alle anderen DBP) über das Gesamtverfahren mit Hilfe eines blindwertfreien Kontrollurins. Es werden fünf Konzentrationsniveaus zwischen 2 und 10 µg/l eingesetzt.

2.2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS, Version 11. Werte unterhalb der Bestimmungsgrenze (< BG) wurden grundsätzlich mit „0“ in die Berechnung einbezogen, weil davon auszugehen ist, dass die Stoffe üblicherweise tatsächlich auch nicht in Spuren vorhanden sind, weil sie bzw. das betreffende Pestizid nicht aufgenommen wurden.

Die skizzierte Methode erreicht eine Bestimmungsgrenze von 0,1 µg/l und eine Nachweisgrenze von ca. 0,05 µg/l. Die externe Qualitätskontrolle erfolgte durch Teilnahme an den G-EQUAS-Ringversuchen.

Nicht auswertbare Messungen aufgrund von Störungen im Chromatogramm, wie z. B. falsches Intensitätsverhältnis der Massenspuren, wurden als fehlende Werte, nicht als „0“-Werte behandelt, da hiermit eine Unterschätzung verbunden sein könnte. Bei der Bildung von Summen führten fehlende Einzelwerte entsprechend zu fehlenden Summenwerten, wenn im übrigen nur Werte < BG zur Summe beitrugen.

3 Ergebnisse

3.1 Bewertung der Analysemethode

Die entwickelte Analysemethode erfüllte die Erwartungen nur zum Teil. So ist der apparative Aufwand zwar gering und die labortechnische Handhabung relativ robust, jedoch nach wie vor vergleichsweise zeitaufwändig.

Die Reproduzierbarkeit für einen gegebenen Urin und die Richtigkeit der Ergebnisse, auch dokumentiert über Ringversuche, waren zufrieden stellend. Allerdings ergaben sich bei realen Proben gelegentlich Schwierigkeiten mit der Derivatisierung der Analyten. Ursache dafür sind sehr wahrscheinlich individuelle Bestandteile wie z. B. organische Säuren des einzelnen Urins (Schwack, Zeisler et al. 2009), zumal sich

die geringen Wiederfindungsraten oder Derivatisierungsraten in einem solchen Fall auch bei mehrfachen Versuchen reproduzieren ließen.

Mit Hilfe der entwickelten Methode können mit vergleichsweise einfachen Mitteln im Rahmen eines Projektes orientierende Hintergrundwerte für die innere Belastung mit Organophosphatpestiziden gewonnen werden. Sie erfordert jedoch größte Sorgfalt bei der Durchführung und Auswertung. Wegen der genannten Probleme und des erforderlichen Zeitaufwandes erscheint sie für einen großen und schnellen Probendurchsatz weniger geeignet.

3.2 Auswertung der Befunde

3.2.1 Gruppe 1: Hintergrundwerte für schleswig-holsteinische Schulkinder

In den folgenden Tabellen 3a bis 3d sind die statistischen Kennwerte der Untersuchungsergebnisse für das gesamte Kollektiv zusammengefasst, sowohl bezogen auf das Urinvolumen als auch bezogen auf Kreatinin. Der Kreatiningehalt der Urinproben lag zwi-

schen 0,34 g/l und 2,94 g/l (Median 1,25 g/l), die Dichte zwischen 1,0054 kg/l und 1,0712 kg/l (Median 1,0355 kg/l). Die Korrelation zwischen Dichte und Kreatiningehalt ist signifikant ($p < 0,01$; Bild 1).

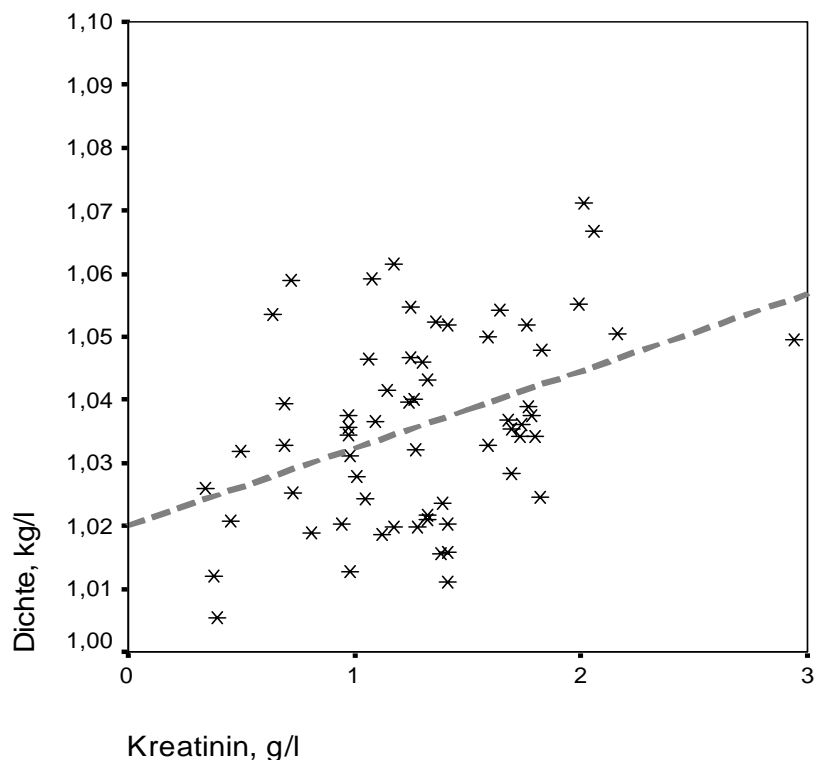


Bild 1: Abhängigkeit zwischen Dichte und Kreatiningehalt

Tabelle 3a: Statistische Kennwerte der Ergebnisse für 67 Morgenurinproben von Kindern ($\mu\text{g/l}$ Urin)

	% > BG	MW	SD	P 50	P 75	P 95	Max
DMP	82	14	31	5,4	13	37	223
DMTP	88	16	39	6,9	14	37	258
DMDTP	36	2,8	11	0,0	2,0	7,0	79
DEP	67	3,9	6,0	1,7	4,8	23	26
DETP	9	2,3	8,0	0,0	0,0	16	49
DEDTP	9	0,2	0,5	0,0	0,0	1,7	2,4
DMP+DMTP	94	29	69	12	27	72	480
DEP+DETP	67	6,0	12	1,8	4,9	26	72
Σ Methyl-	95	31	79	12	31	77	560
Σ Ethyl-	68	6,0	12	1,9	5,0	26	72
Σ Gesamt	100	36	80	17	34	88	569

Tabelle 3b: Statistische Kennwerte der Ergebnisse für 67 Morgenurinproben von Kindern ($\mu\text{g/g}$ Kreatinin)

	MW	SD	P 50	P 75	P 95	Max
DMP	14	26	4,8	14	81	139
DMTP	15	29	5,8	15	97	149
DMDTP	2,3	6,8	0,0	1,7	16	43
DEP	4,5	8,8	1,2	4,3	22	55
DETP	3,2	12	0,0	0,0	36	67
DEDTP	0,1	0,3	0,0	0,0	1,3	1,5
DMP+DMTP	29	54	10	28	209	262
DEP+DETP	7,5	19	1,3	5,2	38	122
Σ Methyl-	30	59	11	31	215	306
Σ Ethyl-	7,5	19	1,5	5,2	36	122
Σ Gesamt	36	68	13	34	220	377

Tabelle 3c: Statistische Kennwerte der Ergebnisse für 67 Morgenurinproben von Kindern ($\mu\text{mol/l}$ Urin)

	MW	SD	P 50	P75	P 95	Max
DMP	0,109	0,247	0,043	0,108	0,295	1,78
DMTP	0,110	0,275	0,049	0,100	0,264	1,83
DMDTP	0,018	0,068	0,000	0,013	0,044	0,505
DEP	0,026	0,039	0,011	0,031	0,150	0,173
DETP	0,013	0,047	0,000	0,000	0,096	0,291
DEDTP	0,008	0,003	0,000	0,000	0,009	0,013
DMP+DMTP	0,219	0,519	0,089	0,204	0,546	3,61
DEP+DETP	0,038	0,073	0,012	0,032	0,161	0,442
Σ Methyl-	0,233	0,581	0,089	0,231	0,573	4,11
Σ Ethyl-	0,038	0,072	0,012	0,033	0,160	0,442
Σ Gesamt	0,262	0,587	0,123	0,249	0,621	4,17

Tabelle 3d: Statistische Kennwerte der Ergebnisse für 67 Morgenurinproben von Kindern ($\mu\text{mol/g}$ Kreatinin)

	MW	SD	P 50	P75	P 95	Max
DMP	0,109	0,206	0,038	0,113	0,651	1,11
DMTP	0,106	0,204	0,041	0,105	0,684	1,06
DMDTP	0,015	0,043	0,000	0,011	0,103	0,276
DEP	0,030	0,058	0,008	0,028	0,145	0,359
DETP	0,019	0,072	0,000	0,000	0,212	0,393
DEDTP	0,001	0,002	0,000	0,000	0,007	0,008
DMP+DMTP	0,215	0,405	0,076	0,210	1,56	1,97
DEP+DETP	0,047	0,120	0,008	0,034	0,234	0,753
Σ Methyl-	0,226	0,437	0,085	0,230	1,62	2,25
Σ Ethyl-	0,047	0,119	0,009	0,034	0,219	0,753
Σ Gesamt	0,262	0,494	0,096	0,253	1,61	2,68

Legende: MW: Arithmetisches Mittel, P 50/75/95: 50., 75., 95. Perzentil, Max: Maximum, SD: Standardabweichung

Von 67 Proben war eine nicht auswertbar, in allen übrigen Proben konnte mindestens ein Metabolit nachgewiesen werden. In der Regel wurden ein bis drei Dialkyl(thio)phosphate nachgewiesen. Die Zahl der tatsächlich aufgenommenen Pestizide kann hingegen größer sein, wenn z. B. mehrere Wirkstoffe aufgenommen wurden, die zu den gleichen Metaboliten führen und die hier entsprechend als Summe erfasst wurden. Gleiches gilt ebenso für die Auswertung des zweiten Projektteils.

Am häufigsten wurden DMP (82 %) und DMTP (88 %) gefunden, DEDTP (9 %) war nur in einzelnen Proben und sehr geringen Konzentrationen nachweisbar. Das Verhältnis der Summe der Methylphosphate zur

Summe der Ethylphosphate beträgt ca. 10 zu 1 (Mediane) bzw. ca. 3 zu 1 (Referenzwerte).

Da es sich um eine vergleichsweise wenig etablierte Analytik handelt, liegen nur wenige Vergleichsdaten vor. Im Vergleich zu den Referenzwerten der HBM-Kommission (HBM-Kommission 2003; HBM-Kommission 2009) (Untersuchungszeitraum 2001-02 und 2003-06) und zu Untersuchungen an der Universität Erlangen (Angerer, Koch et al. 2001) wurden bei den hier vorliegenden Proben deutlich geringere Gehalte der dominierenden Metaboliten DMP und DMTP gefunden (Tabelle 4). Insgesamt war die Verteilung der einzelnen Spezies jedoch ähnlich. Auch wurden vereinzelt Belastungen von mehreren $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ festgestellt.

Tabelle 4: Konzentrationen ($\mu\text{g}/\text{l}$ Urin) der Metabolite von OPP im Urin von Kindern und Jugendlichen bzw. der Allgemeinbevölkerung (95. Perzentil)

	LA sD `09 (n = 66) 2007-08 Alter: 6-11	HBM-Kom. `09 (n = 431) 2003-06 Alter: 3-14	HBM-Kom. `03 (n = 1149) 2001-02 Alter: --	Erlangen `01 (n = 50) Alter: 22-57
DMP	37	75	135	102
DMTP	37	100	162	179
DMDTP	7	10	12	--
DEP	23	30	16	18,5
DETP	16	10	7,1	15,6
DEDTP	2	--	<1	--

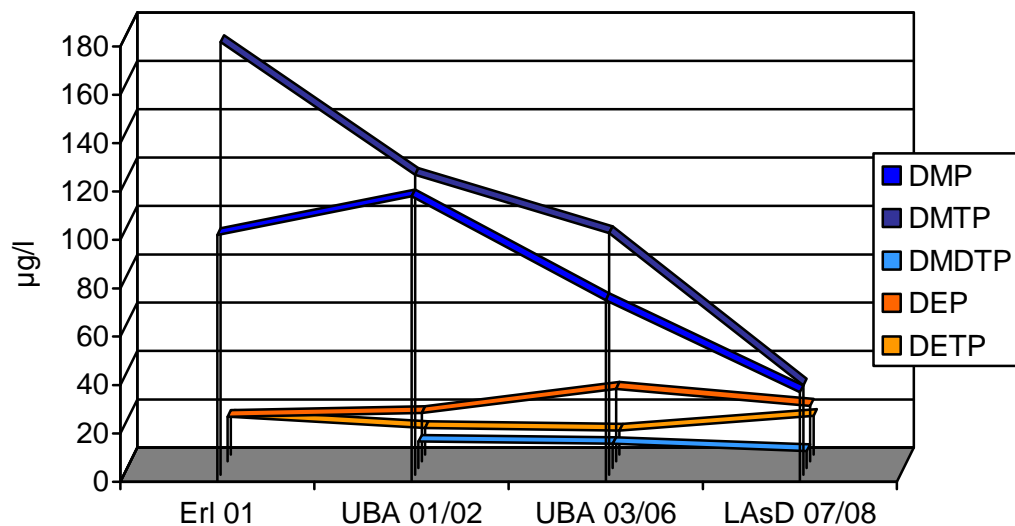


Bild 2: Vergleich der DAP-Gehalte im Urin verschiedener Studien aus Deutschland

Der Vergleich der Daten könnte auf einen Rückgang zumindest der Konzentrationen der Dimethyl(thio)phosphate hindeuten (Abbildung 2), wie er sich auch in den Daten der Lebensmittelüberwachung (MLUR 2009) ergibt. Bei der Bewertung der Ergebnisse ist aber auch zu berücksichtigen, dass neben Erfolgen bei der Reduktion der Pestizidbelastung möglicherweise auch verschiedene methodische Einflüsse zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können. So etwa die analytische Methode, die Probenahme (Morgen-, 24-Stunden- oder Spontanurin) oder jahreszeitlich bedingt unterschiedliche Ernährungsmuster oder häusliche Pestizidanwendungen.

Da die Halbwertszeit von Organophosphaten im Organismus verhältnismäßig kurz ist, sind die höchsten Urinergehalte innerhalb weniger Stunden nach Aufnahme zu erwarten (Drevenkar, Frobe et al. 1979).

Grundsätzlich wäre deshalb eine Sammlung von 24 Stunden-Urin am sinnvollsten, um die über den Tag aufgenommene Menge zu ermitteln. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass eine Morgenurinprobe die mittlere tägliche Aufnahme am besten widerspiegelt und deshalb in den Fällen empfohlen wird, in denen eine 24h Sammlung schwierig ist (Kissel, Curl et al. 2005; Scher, Alexander et al. 2007).

3.2.2 Gruppe 2: Untersuchung von Eltern-Kind-Paaren

Im zweiten Teil der Studie wurden Urinproben von Eltern-Kind-Paaren auf Organophosphatpestizid-Metabolite untersucht. Die Probandinnen und Probanden sammelten an fünf aufeinander folgenden

Tagen Morgenurin, der jeweils einzeln analysiert wurde. Es beteiligten sich 11 Erwachsene und 13 Kinder mit 120 Urinproben an den Untersuchungen. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 5a bis 5d dargestellt.

Tabelle 5a: Statistische Kennwerte der Ergebnisse für 13 Kinder, 65 Proben ($\mu\text{g/l}$ Urin)

	% > BG	MW	SD	P 50	P 75	P 95	Max
DMP	65	11	20	4,6	10	78	100
DMTP	94	22	32	9,9	21	112	161
DMDTP	38	4,8	14	0,0	2,9	39	76
DEP	32	3,6	6,0	1,0	4,3	20	24
DETP	37	6,2	11	0,0	8,7	36	47
DEDTP	11	0,5	1,6	0,0	0,0	4,6	9,6
DMP+DMTP	95	32	50	17	31	202	247
DEP+DETP	51	10	14	5,0	12	47	50
Σ Methyl-	95	37	62	17	32	249	323
Σ Ethyl-	57	10	14	5,7	12,1	47	50
Σ Gesamt	97	44	64	24	38	251	323

Tabelle 5b: Statistische Kennwerte der Ergebnisse für 13 Kinder, 65 Proben ($\mu\text{mol/l}$ Urin)

	MW	SD	P 50	P 75	P 95	Max
DMP	0,084	0,158	0,037	0,080	0,625	0,800
DMTP	0,155	0,229	0,070	0,149	0,793	1,14
DMDTP	0,031	0,086	0,000	0,018	0,248	0,484
DEP	0,024	0,040	0,006	0,028	0,132	0,157
DETP	0,037	0,064	0,000	0,052	0,212	0,278
DEDTP	0,003	0,009	0,000	0,000	0,025	0,052
DMP+DMTP	0,238	0,371	0,124	0,227	1,51	1,83
DEP+DETP	0,061	0,085	0,028	0,074	0,289	0,308
Σ Methyl-	0,268	0,448	0,126	0,240	1,81	2,31
Σ Ethyl-	0,062	0,083	0,034	0,071	0,287	0,308
Σ Gesamt	0,309	0,459	0,162	0,273	1,82	2,31

Tabelle 5c: Statistische Kennwerte der Ergebnisse für 11 Erwachsene, 55 Proben ($\mu\text{g/l}$ Urin)

	% > BG	MW	SD	P 50	P 75	P 95	Max
DMP	69	8,9	12	4,7	14	39	50
DMTP	95	13	12	9,0	19	46	49
DMDTP	40	3,2	7,7	0,0	1,5	29	33
DEP	27	2,0	3,4	0,0	2,3	11	12
DETP	33	3,8	10	0,0	2,4	18	60
DEDTP	9	0,2	0,6	0,0	0,0	2,1	2,6
DMP+DMTP	96	22	22	13	29	77	86
DEP+DETP	55	5,1	10	1,5	5,9	24	60
Σ Methyl-	96	25	27	13	30	83	116
Σ Ethyl-	58	5,0	10	1,6	4,6	23	60
Σ Gesamt	98	28	28,0	17	36	89	116

Tabelle 5d: Statistische Kennwerte der Ergebnisse für 11 Erwachsene, 55 Proben ($\mu\text{mol/l}$ Urin)

	MW	SD	P 50	P 75	P 95	Max
DMP	0,072	0,093	0,037	0,114	0,312	0,400
DMTP	0,094	0,086	0,064	0,135	0,328	0,348
DMDTP	0,021	0,049	0,000	0,010	0,183	0,210
DEP	0,013	0,023	0,000	0,015	0,075	0,078
DETP	0,023	0,061	0,000	0,014	0,108	0,355
DEDTP	0,001	0,003	0,000	0,000	0,011	0,014
DMP+DMTP	0,161	0,167	0,091	0,218	0,575	0,645
DEP+DETP	0,030	0,061	0,008	0,034	0,146	0,355
Σ Methyl-	0,178	0,196	0,091	0,219	0,599	0,836
Σ Ethyl-	0,031	0,061	0,010	0,034	0,146	0,355
Σ Gesamt	0,202	0,202	0,106	0,264	0,635	0,836

Legende: BG: Bestimmungsgrenze, MW: Arithmetisches Mittel, P 50/75/95: 50., 75., 95. Perzentil, Max: Maximum, SD: Standardabweichung

Die Verteilung und die Kennwerte der untersuchten Stoffe entsprechen im Wesentlichen den Ergebnissen aus Teil 1 der Studie und unterscheiden sich für die beiden Kinderkollektive statistisch nicht voneinander.

Schwangeren bestimmt worden (Jaddoe, Mackenbach et al. 2006; Magnus, Irgens et al. 2006; Jaddoe, van Duijn et al. 2008; Ye, Pierik et al. 2008; Ye, Pierik et al. 2009).

Der Vergleich zwischen den durchschnittlichen Belastungen von Erwachsenen und ihren Kindern legt bei Kindern eine Tendenz zu höheren Werten nahe; der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant (U-Test, Irrtumswahrscheinlichkeiten $p > 0,05$).

In der Tabelle 6 sind die Mittelwerte den Ergebnissen der Erwachsenen aus Studienteil 2 gegenübergestellt. Es zeigt sich, dass die in einem vergleichbaren Zeitraum im Humanbiomonitoring gefundenen Konzentrationen der Dialkyl(thio)phosphate und das Verhältnis zwischen Methyl- und Ethyl(thio)phosphaten bei den drei Erwachsenen-Kollektiven sehr ähnlich sind.

In zwei europäischen Geburtskohortenstudien in den Niederlanden (Generation R-Studie) und in Norwegen (MoBa-Studie) sind Dialkyl(thio)phosphate im Urin von

Tabelle 6 Vergleich der Ergebnisse von aktuellen Biomonitoring-Studien zur Organophosphatbelastung in Europa: Mittelwerte ($\mu\text{g/l}$ Urin)

Erwachsene	Schleswig-Holstein	Niederlande	Norwegen
N	55*	100	110**
DMP	8,9	14,9	10,4
DMTP	13	15,1	9,9
DMDTP	3,2	0,65	0,75
DEP	2,0	3,8	1,9
DETP	3,8	2,5	1,2
DEDTP	0,2	0,1	0,18
Σ Gesamt	28,3	37,1	24,2

*55 Proben von 11 Personen (5 Morgenurinproben); ** 10 Sammelproben von jeweils 11 Probandinnen

Vergleicht man die einzelnen Tagesproben der Kinder und Eltern, wird deutlich, dass neben einer geringen Grundbelastung erhöhte Konzentrationen der Dialkyl(thio)phosphate von zum Teil bis zu einigen $100 \mu\text{g/l}$ sporadisch bei den meisten Teilnehmenden auftreten. Diese Belastungsspitzen sind wegen der raschen Metabolisierung und Ausscheidung der Pes-

tizide von kurzer Dauer und üblicherweise am Folgetag nicht mehr nachweisbar. Somit liegt in der Regel keine dauerhaft erhöhte innere Belastung vor, sondern es kommt zu unregelmäßigen Belastungsspitzen, die eng mit der Aufnahme des Stoffes, z. B. über ein entsprechend kontaminiertes Lebensmittel, zusammenhängen.

Lambert und Mitarbeiter haben in einer Studie zu Metaboliten von Organophosphatpestiziden im Urin von Kindern aus verschiedenen Regionen auf Unterschiede des Vorkommens zwischen unterschiedlich landwirtschaftlich geprägten Regionen und auf jahreszeitliche Einflüsse hingewiesen (Lambert, Lasarev et al. 2005). In unserer Untersuchung zeigt sich, dass bereits zwischen benachbarten Wochentagen erhebliche

Unterschiede bestehen. Es ist festzuhalten, dass deshalb eine Einzelbestimmung wegen der interindividuellen und intraindividuellen Variabilität keine zuverlässige Aussage über die chronische Pestizidexposition einer Person und mögliche Quellen erlaubt. Die Grundbelastung, bei außer Acht lassen der Belastungsspitzen, liegt nach unseren Ergebnissen etwa zwischen 5 und 40 µg/l Urin.

4 Auswertung der Ernährungsprotokolle - Ansatz zur Identifikation einzelner höher belasteter Lebensmittel

Die Identifikation höher belasteter Lebensmittel aus den Ernährungsprotokollen bereitet bislang Schwierigkeiten. Mit dem gewählten Ansatz, Dialkyl(thio)phosphat-Ausscheidung und Ernährung innerhalb einer Familie über mehrere Tage hinweg zu beobachten, sollte versucht werden, bestimmte Nahrungsmittel aus als potenzielle Quellen einzuzugrenzen.

Hilfreich ist dabei, dass in einer Familie – überwiegend gemeinsame Mahlzeiten vorausgesetzt – sehr ähnliche Verzehrgeohnheiten bestehen. Weil ein großer Teil der Nahrungsmittel von allen Familienmitgliedern und häufig über mehrere Tage hinweg verzehrt wird, können durch Vergleich zahlreiche Spei-

sen als Ursache der plötzlich und kurzfristig auftretenden Belastungsspitzen ausgeschlossen werden. Die folgenden Beispiele verdeutlichen dies. Es soll aber an dieser Stelle noch einmal darauf hingewiesen werden, dass Untersuchungen der entsprechenden Nahrungsmittel nicht vorliegen und es sich somit hier lediglich um Plausibilitätsprüfungen, nicht jedoch um den Nachweis von Kausalzusammenhängen handelt.

Beispiel 1:

Das folgende Bild 3 zeigt die gemessenen DAP-Konzentrationen im Morgen-Urin zweier Kinder und ihrer Mutter über fünf Tage hinweg.

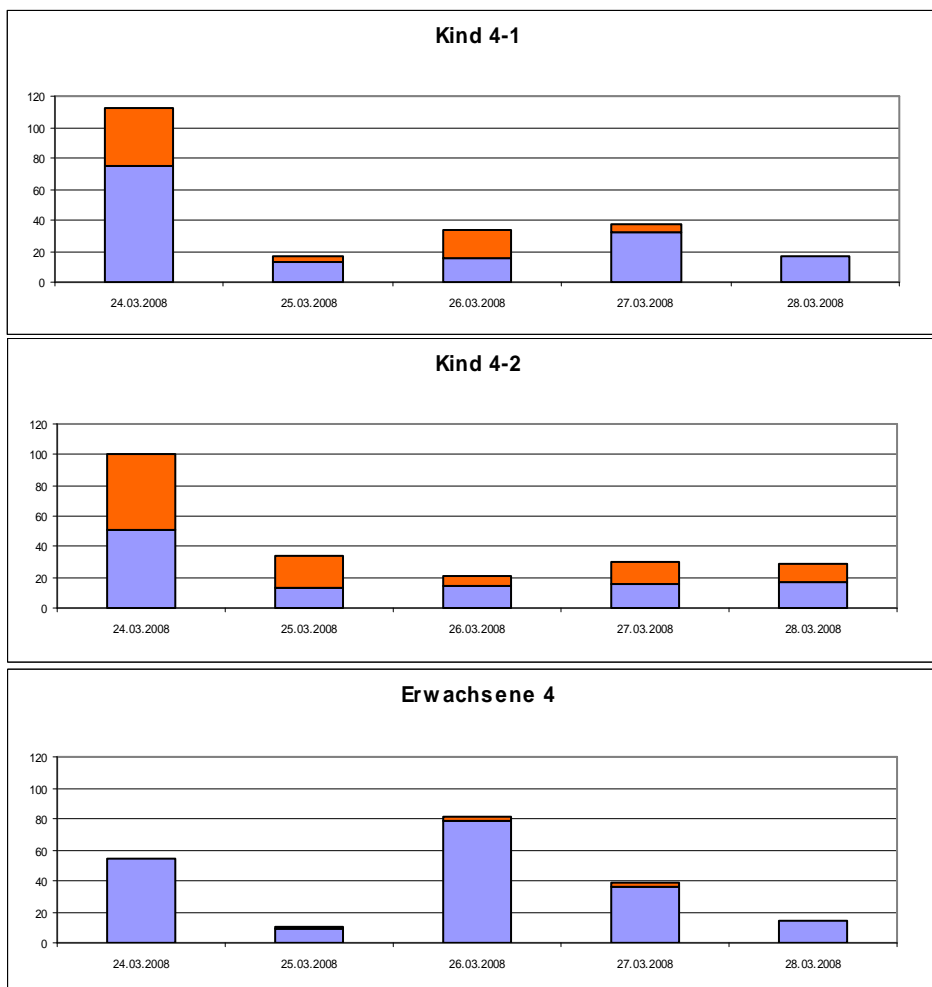


Bild 3: DAP-Konzentrationen im Morgen-Urin dreier Familienmitglieder (orange: Summe Ethylphosphate, blau: Summe Methylphosphate, in µg/l)

Beide Kinder zeigen an allen Tagen eine nahezu identische Belastung, die sich deutlich von derjenigen der Mutter unterscheidet. Hervorzuheben sind der 24.3. und der 26.3.2008, sowie die allgemein höheren Konzentrationen von Ethylphosphaten.

Die Ernährungsprotokolle bestätigen die für beide Kinder fast gleiche Ernährung, abgesehen von der unterschiedlich ausgeprägten Vorliebe für einen bestimmten Brotbelag. Auch die Ernährung der Mutter ähnelt der ihrer Kinder, wobei für alle ein deutlicher Schwerpunkt auf Lebensmitteln tierischer Herkunft und Brot im Vergleich zu Obst und Gemüse liegt (siehe nachfolgende Übersicht „Ernährungsprotokoll zu Beispiel 1“).

Lässt man tierische Lebensmittel wie Fleisch- und Wurstwaren, Fisch, Eier, Milchprodukte, sowie Schokolade, die als Quellen eher unwahrscheinlich sind, außer Acht, so fallen in der Ernährung der Mutter und der Kinder zwei Unterschiede auf:

- 1) Die Kinder trinken sehr häufig, die Mutter fast nie Fruchtsäfte und Fruchtsaftgetränke. So haben vor Abgabe der ersten Urinprobe die Kinder, nicht aber die Mutter Orangensaft getrunken.
- 2) Vor der dritten Probe hat die Mutter in Gegensatz zu den Kindern Spinat und Rotwein konsumiert. Dies könnte auf einen Zusammenhang mit der an diesen Tagen deutlich unterschiedlichen Dialkyl(thio)phosphatbelastung deuten.

Legende für die kategorisierten Ernährungsprotokolle:

Die Angaben in den Ernährungsprotokollen wurden zu den folgenden Gruppen zusammengefasst:

Brot = Brot, Brötchen, Baguette etc.

Teigwaren = Kuchen, Kekse, Croissants, Laugengebäck etc.

Fleischwaren = Fleisch, Wurst, Schinken etc.

Schoko = Schokolade, Schokoladen-Nuss-Aufstrich, Pralinen etc.

Zucker = Süßwaren wie Weingummi, Marzipan

Soweit möglich wurden die Gruppen durch farbliche Hervorhebung zur besseren Übersicht noch weiter zusammengefasst.

Ernährungsprotokoll zu Beispiel 1

1	2	3	4	5	Person	Mahlzeit
Ei		Butter	Butter		Kind 4-1	Frühstück, Vormittag
Milch	Nussjoghurt	Milch	Milch	Milch		
Brot	Teigwaren.	Brot	Brot	Brot		
Schokolade		Schokolade	Schokolade	Schokolade		
	Apfelsaft	Eis	Apfelsaft			
Ei	Teigwaren	Butter	Ei	Butter	Kind 4-2	
Milch		Milch	Milch	Milch		
Brot	Brot	Brot	Brot	Brot		
Fleischwaren		Fleischwaren	Fleischwaren	Fleischwaren		
Schokolade	Zucker	Käse	Schokolade	Käse		
	Apfelsaft	Eis	Marmelade	Schokolade		
Milch	Tomate	Milch		Milch	Erwachsene 4	
Brot	Teigwaren	Brot	Brot	Brot		
Ei	Fleischwaren	Fleischwaren	Fleischwaren	Fleischwaren		
Schokolade	Käse	Käse		Käse		
		Nussjoghurt				
Fisch	Milch	Pizza		Milch	Kind 4-1	Mittagessen, Nachmittag
Ketchup	Teigwaren	Teigwaren	Huhn	Huhn		
Apfel	Apfel	Schokolade	Möhre	Apfel		
Apfelsaft	Apfelsaft	Fruchtsaft	Apfelsaft	Eis		
Schokolade						
Fisch	Fleischwaren	Pizza	Fleischwaren	Huhn	Kind 4-2	
Kartoffel		Teigwaren	Bohnen	Brot		
Brokoli	Apfelsaft	Fruchtsaft	Apfelsaft	Apfelsaft		
Apfelsaft	Kiwi	Schokolade	Kiwi	Schokolade		
Orangensaft				Eis		
Schokolade						
Fisch	Brot	Pizza	Huhn		Erwachsene 4	
Kartoffel	Tomate	Spinat	Kartoffel	Blumenkohl		
Apfel	Käse	Zucker	Bohnen	Brokoli		
	Teigwaren			Käse		
Schokolade	Schokolade			Schokolade		
Brot	Nudelsuppe	Brot	Brot	Brot	Kind 4-1	Abendessen
Butter	Teigwaren	Butter	Butter	Butter		
Käse		Fleischwaren	Apfel	Fleischwaren		
Fleischwaren		Zucker		Käse		
Apfelsaft	Apfelsaft	Schokolade	Apfelsaft	Schokolade		
Orangensaft		Erdbeerjoghurt		Erdbeerjoghurt		
Vitaminsaft				Chips		
Brot	Teigwaren	Brot	Brot	Brot	Kind 4-2	
Butter	Nudelsuppe	Butter	Butter	Butter		
Fleischwaren		Fleischwaren	Banane	Fleischwaren		
Käse	Käse	Käse	Apfelsaft			
Apfelsaft	Apfelsaft	Schokolade				
Orangensaft		Fruchtjoghurt		Fruchtjoghurt		
Vitaminsaft				Chips		
Brot	Nudeln	Brot	Brot	Brot	Erwachsene 4	
Butter	Milch	Butter	Butter	Butter		
Fleischwaren	Teigwaren	Fleischwaren		Fleischwaren		
Ei	Ei	Ei		Käse		
Krautsalat	Zucker	Vitaminsaft		Zucker		
Schokolade	Schokolade	Wein	Schokolade	Fruchtjoghurt		
			Chips	Chips		

Beispiel 2:

Bild 4 zeigt die gemessenen Konzentrationen im Urin einer Mutter und ihres Kindes über den fünftägigen Untersuchungszeitraum. Dabei fallen Tag 1 wegen

des Auftretens der Ethyl(thio)phosphate und Tag 4 wegen der deutlich erhöhten Dialkyl(thio)phosphat-Konzentrationen beim Kind auf.

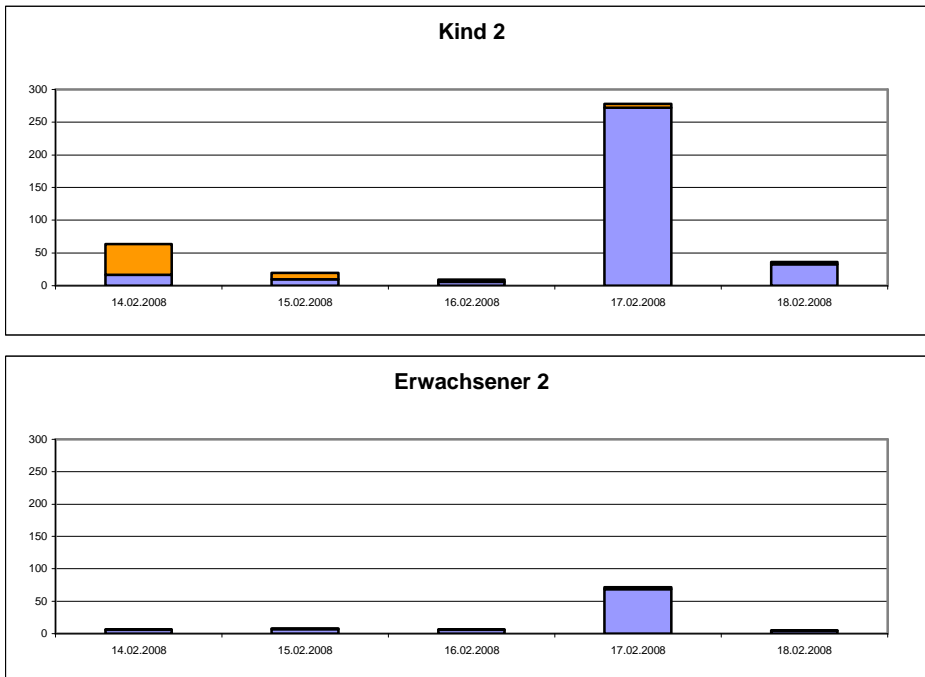


Bild 4: DAP-Konzentrationen im Urin von Mutter und Kind (orange: Summe Ethylphosphate, blau: Summe Methylphosphate, in µg/l)

Die Ernährungsprotokolle zeigen, dass die Ernährung von Mutter und Kind nahezu identisch ist. Der Anteil an Obst und Gemüse sowie frisch zubereiteten Mahlzeiten ist überdurchschnittlich hoch (siehe nachfolgende Übersicht „Ernährungsprotokoll zu Beispiel 2“).

Am ersten Tag nimmt das Kind abweichend von der Mutter eine Portion Milchreis mit Kirschen so wie Apfelsaft zu sich, alle übrigen Nahrungsmittel sind identisch. Der Milchreis mit Kirschen und Apfelsaft werden an keinem weiteren Tag verzehrt, so dass möglicherweise eines der beiden Nahrungsmittel die Quelle für die Pestizide darstellt.

Am vierten Tag weisen Mutter und Kind die höchsten Konzentrationen auf und es dominieren jeweils die Methyl(thio)phosphate. Für diesen Tag lassen sich kaum Unterschiede in der Ernährung von Mutter und Kind feststellen, bis auf den Verzehr von Salatgurke beim Kind zum Abendessen. Diese aß das Kind jedoch bereits am Vortag, ohne dass es zu erhöhten Pestizidbelastungen gekommen wäre. Es erscheint daher plausibel, dass das betroffene Lebensmittel (z.B. Birne) von beiden verzehrt wurde, jedoch in unterschiedlichen Mengen, oder eine andere Quelle ursächlich war.

Ernährungsprotokoll zu Beispiel 2

1	2	3	4	5	Person	Mahlzeit
Milch	Milch	Milch	Milch	Milch	Kind 2	Frühstück, Vormittag
Brot	Brot	Brot	Brot	Brot		
Schokolade	Schokolade	Schokolade	Schokolade	Honig		
Fleischwaren	Himbeermarmelade	Himbeermarmelade		Himbeermarmelade		
			Rosinen	Rosinen		
			Ei	Ei		
Tee, schwarz	Tee, schwarz	Tee, schwarz	Tee, schwarz	Tee, schwarz	Erwachsene 2	Frühstück, Vormittag
Milch	Milch	Milch	Milch	Milch		
Brot	Brot	Brot	Brot	Brot		
Himbeermarmelade	Himbeermarmelade	Himbeermarmelade	Himbeermarmelade	Himbeermarmelade		
	Kräutertee	Kräutertee	Ei	Ei		
Banane	Banane	Banane	Orangensaft	Honig		
Apfel	Apfel	Apfel	Apfel	Jostab.-marmelade		
Möhren	Physalis	Physalis				
		Möhren				
Apfelsaft	Apfel-Mango-Saft	Apfel-Mango-Saft	Apfel-Mango-Saft	Apfel-Mango-Saft	Kind 2	Mittagessen, Nachmittag
Milchreis	Milch	Sauerkraut	Karottensaft	Karottensaft		
Kirschsoße	Spaghetti	Ananas (Dose)	grüne Bohnen	Spaghetti		
Teigwaren	Teigwaren	Teigwaren	Teigwaren			
	Spinat	Kartoffel	Kartoffel	Champignons		
Zucker	Käse		Schokolade			
	Zwiebel			Ananas (Dose)		
	Knoblauch			Pfirsich (Dose)		
	Fleischwaren	Fleischwaren	Fisch	Fleischwaren		
	Quark		Milch	Quark		
	Ananas (Dose)			Eis		
	Pfirsich (Dose)					
	Orangensaft		Sanddornsaft	Orangensaft		
Apfel-Mango-Saft	Apfel-Mango-Saft	Apfel-Mango-Saft	Apfel-Mango-Saft	Apfel-Mango-Saft	Erwachsene 2	Mittagessen, Nachmittag
Kartoffel	Spaghetti	Sauerkraut	Karottensaft	Karottensaft		
Teigwaren	Teigwaren	Teigwaren	Teigwaren	Teigwaren		
Ei	Fleischwaren	Fleischwaren	Fisch	Fleischwaren		
	Zwiebel	Kartoffel	Kartoffel	Champignons		
	Knoblauch		grüne Bohnen	Ananas (Dose)		
Schokolade	Spinat		Schokolade	Pfirsich (Dose)		
	Quark	Käse	Milch	Milch		
				Quark		
	Ananas (Dose)	Ananas (Dose)		Aprikose		
	Pfirsich (Dose)			Kirschen		
	Orangensaft		Sanddornsaft	Orangensaft		
Tee, schwarz	Tee, schwarz		Tee, schwarz	Tee, schwarz		
				Spaghetti		
Milch	Milch	Schokolade	Milch	Milch	Kind 2	Abendessen
Brot	Brot	Brot	Brot	Brot		
Fleischwaren	Fleischwaren	Fleischwaren	Fleischwaren	Fleischwaren		
Käse	Käse	Käse	Käse	Käse		
Joghurt	Banane	Joghurt	Banane	Banane		
Schokolade	Kiwi	Apfel	Birne	Apfel		
		Salatgurke	Salatgurke	Möhren		
Brot	Brot	Brot	Brot	Brot	Erwachsene 2	Abendessen
Fleischwaren	Fleischwaren	Jostabeermar.	Fleischwaren	Fleischwaren		
Käse	Käse	Käse	Käse	Käse		
Joghurt, Nuss	Milch		Milch	Milch		
			Banane	Banane		
			Birne	Apfel		
				Möhren		

Beispiel 3:

An diesem Beispiel wird deutlich, dass eine detaillierte Kenntnis der verzehrten Nahrungsmittel und sonstigen Gewohnheiten nötig ist, um Hinweise auf mögliche

Quellen zu bekommen. Für das Kind wird am zweiten Tag eine der höchsten in dieser Studie gemessenen Belastungen bestimmt (siehe Bild 5).

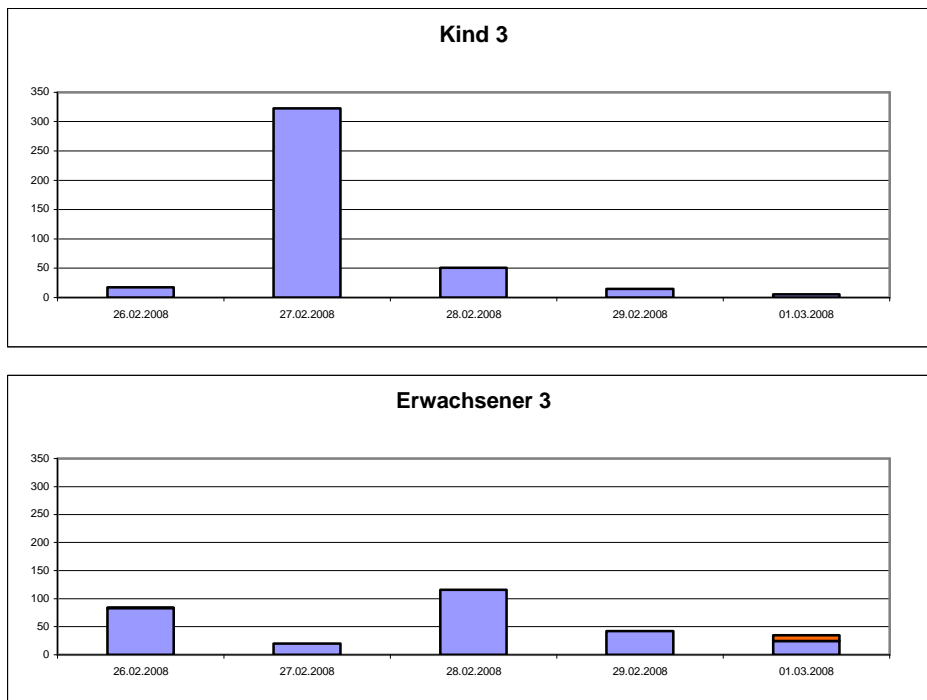


Bild 5: DAP-Konzentrationen im Urin von Mutter und Kind (orange: Summe Ethylphosphate, blau: Summe Methylphosphate, in µg/l)

Das kategorisierte Ernährungsprotokoll 3 gibt zunächst keinen Aufschluss auf mögliche Quellen, da fast alle Nahrungsmittel von Mutter und Kind sowie zum Teil an mehreren Tagen verzehrt wurden. Erst eine detaillierte Aufschlüsselung ergibt, dass das Kind

am betreffenden Tag Kirschtomaten gegessen hatte, während es sich an den übrigen Tagen um gewöhnliche Tomaten handelte. Die Mutter hat an keinem Tag Kirschtomaten gegessen.

Ernährungsprotokoll zu Beispiel 3:

1	2	3	4	5	Person	Mahlzeit
Cerealien	Cerealien	Cerealien	Cerealien	Muesli	Kind 3	Frühstück, Vormittag
Milch	Milch	Milch	Milch	Milch		
Brot	Brot	Brot		Brot		
Käse	Fleischwaren	Fleischwaren	Käse	Butter		
Butter	Butter	Butter	Butter	Käse		
Apfelsaft	Apfelsaft	Apfelsaft	Apfelsaft	Apfelsaft		
Kiwi	Kirschtomaten	Apfel	Apfel	Möhren		
		Zucker		Trockenfrüchte Nüsse		
Brot	Brot	Cerealien	Brot	Brot		
Butter	Butter	Milch	Butter	Butter		
Käse	Käse		Käse	Käse		
Fleischwaren	Fleischwaren		Teigwaren			
Zucker	Erdbeerjoghurt			Erdbeerjoghurt		
Apfel	Banane	Banane	Banane	Birne		
Banane	Kiwi	Apfel		Tee		
Kiwi	Rotbuschtee	Tee, Schwarz	Rotbuschtee			
Mandarine	Kaffee	Kaffee	Tee, schwarz			
Apfelsaft						
Milch						
Grünkohl	Gemüse	Möhren	Erbsen	Kartoffeln	Kind 3	Mittagessen, Nachmittag
Fleischwaren	Fleischwaren	Fisch	Fleischwaren	Käse		
Kartoffel	Reis	Mais	Möhren			
Apfel	Mandarine	Quinoa	Spargel			
	Joghurt (Getreid	Joghurt (Getreid	Kartoffeln	Joghurt		
Senf		Milch	Teigwaren			
Teigwaren		Teigwaren	Mandarine			
Zucker	Zucker	Zucker	Apfel	Zucker		
			Banane			
Grünkohl	Reis	Fisch	Tomatensaft	Tomatensaft		
Fleischwaren	Gemüse	Möhren	Erbsen	Banane		
Kartoffel		Mais	Möhren	Rosenkohl		
Senf	Zucker	Quinoa	Spargel	Brot		
Apfel		Apfel	Kartoffeln	Apfelsaft		
Banane		Teigwaren	Teigwaren	Teigwaren		
Kiwi						
Mandarine						
Teigwaren						
Brot	Cheeseburger	Brot	Brot	Brot	Kind 3	Abendessen
	Pommes	Butter	Butter	Butter		
		Fleischwaren	Käse			
Milch			Milch			
Tomate	Kohlrabi	Kohlrabi	Tomate	Tomate		
Fenchel		Salat	Gurke	Möhre		
Kohlrabi		Mais	Möhre			
Brot	Cheeseburger	Brot	Brot	Brot		
Butter	Pommes	Butter	Butter			
Käse		Käse	Käse			
Fleischwaren		Fleischwaren	Tomate	Rosenkohl		
Tomate	Kohlrabi	Salat	Möhren	Mandarine		
Fenchel		Mais	Apfel	Apfel		
Milch	Milch	Pfefferminztee	Zucker			
		Bier				

Beispiel 4:

Am vierten Untersuchungstag ergibt sich für das Kind eine hohe Ausscheidung von Methylphosphaten; der Befund der Mutter ist unauffällig (siehe Bild 6).

Die Ernährung beider ist vergleichbar mit dem Unterschied, dass das Kind häufiger Fruchtsäfte oder

Fruchtsaftgetränke trinkt. Am vierten Tag trank das Kind ein Traubensaftgetränk, nicht jedoch die Mutter. Traubensaft wurde an keinem weiteren Tag getrunken. Dies könnte ein Hinweis auf eine mögliche Quelle sein.

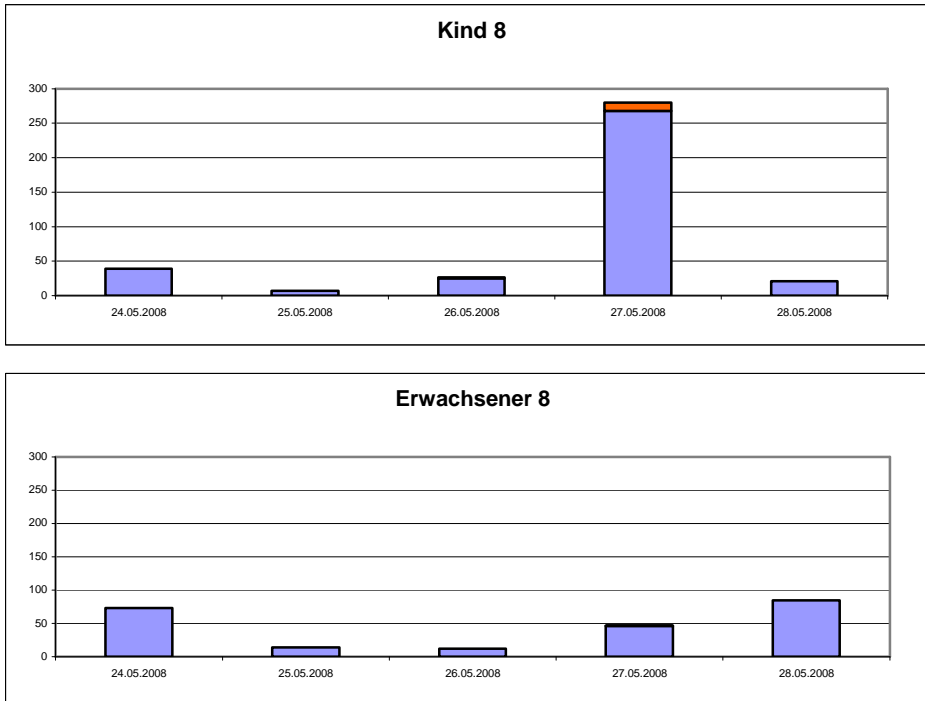


Bild 6: DAP-Konzentrationen im Urin von Mutter und Kind (orange: Summe Ethylphosphate, blau: Summe Methylphosphate, in µg/l)

Ernährungsprotokoll zu Beispiel 4:

1	2	3	4	5	Person	Mahlzeit
Cerealien		Cerealien		Cerealien	Kind 8	Frühstück, Vormittag
Milch	Milch	Milch		Milch		
Brot	Brot	Brot	Brot	Brot		
Käse	Fleischwaren		Fleischwaren	Fleischwaren		
Apfelsaft	Apfelsaft	Orangensaft	Traubensaft	Apfelsaft		
Karotte		Tomaten	Birne	Birne		
Zucker			Apfel			
Schoko	Schoko	Schoko	Tee			
Brot	Brot	Brot	Brot	Brot		
Käse	Marmelade	Käse	Marmelade	Marmelade		
		Fisch				
Tomaten	Tomaten	Tomate	Limo			
Kaffee	Kaffee	Kaffee	Kaffee	Kaffee		
		Orangensaft				
					Erwachsene 8	Frühstück, Vormittag
Huhn			Huhn	Fleischwaren		
Brot	Teigwaren	Teigwaren	Fleischwaren	Teigwaren		
Apfelsaft	Limo	Banane	Erdbeeren	Pilze		
Birne			Limo			
Apfel						
Schoko				Schoko		
Eis	Eis	Eis		Zucker		
Huhn			Fleischwaren	Fleischwaren		
Kartoffeln	Teigwaren		Reis	Teigwaren		
Bohnen			Salat	Pilze		
	Kaffee	Kaffee		Kaffee		
					Kind 8	Mittagessen, Nachmittag
Brot	Pommes	Brot	Brot			
Fleischwaren	Currysauce	Huhn	Fleischwaren			
		Butter	Milch			
		Salat				
Malzbier	Limo	Limo		Malzbier		
			Schoko	Limo		
Brot	Pizza	Brot	Brot	Spargelsuppe		
Fleischwaren	Fleischwaren	Fleischwaren		Fleischwaren		
		Butter	Käse	Cola		
		Salat				
Wein	Bier	Bier	Wein	Rotwein		

Beispiele 5 und 6:

Im Gegensatz zu den bisher vorgestellten Eltern-Kind-Paaren unterscheidet sich die Ernährung von Mutter und Kind hier sehr stark. Nur relativ wenige Nahrungsmittel, die zudem für die Fragestellung wenig relevant sein dürften, wie z. B. Brot, Milch, Butter, werden von beiden Personen gegessen. Diese unter-

schiedlichen Essgewohnheiten spiegeln sich entsprechend auch in den Dialkyl(thio)phosphat-Konzentrationen im Urin wider. Gleichzeitig ist der Ausschluss bestimmter Nahrungsmittel durch Vergleich der beiden Personen kaum möglich.

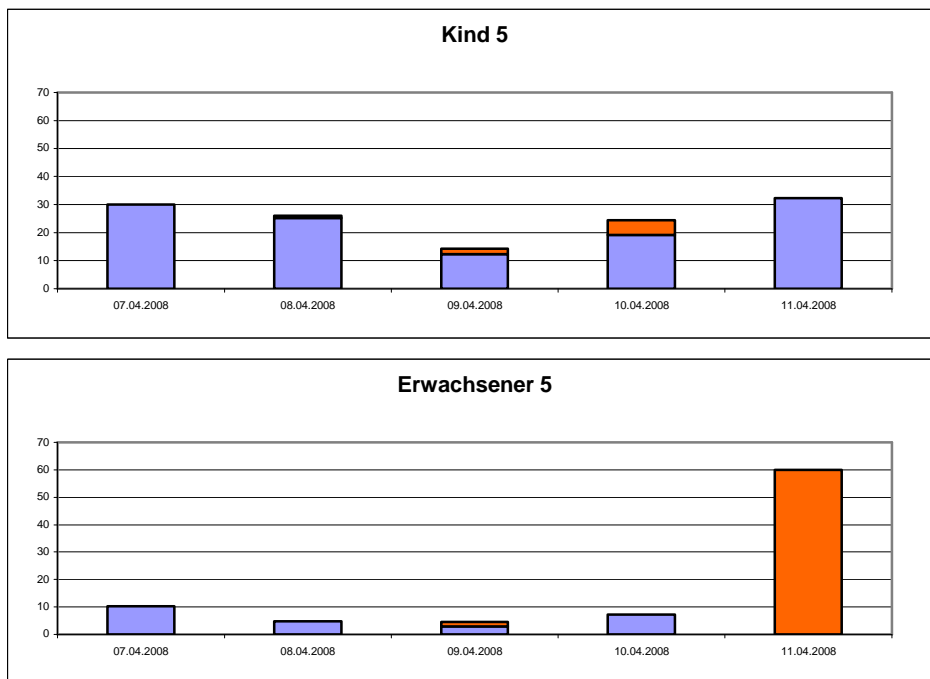
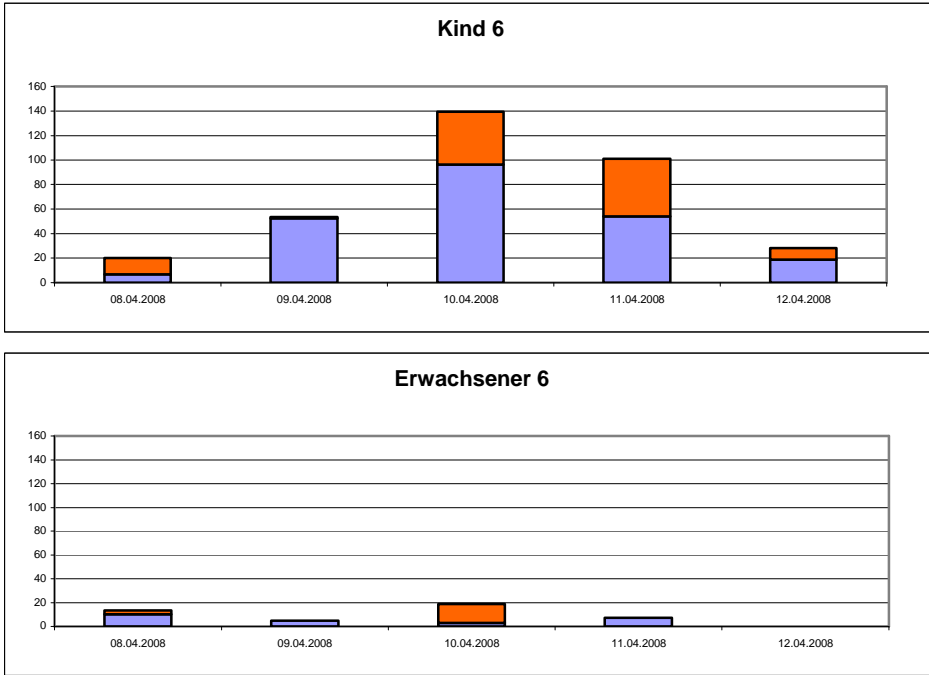


Bild 7: DAP-Konzentrationen im Urin von Mutter und Kind aus Beispiel 5 (orange: Summe Ethylphosphate, blau: Summe Methylphosphate, in µg/l)

Ernährungsprotokoll zu Beispiel 5

1	2	3	4	5	Person	Mahlzeit
Milch	Milch	Milch	Milch	Milch	Kind 5	Frühstück, Vormittag
Teigwaren	Brot	Brot	Brot	Brot		
Rosinen	Schoko	Rosinen	Rosinen	Rosinen		
Ei	Fleischwaren	Fleischwaren	Fleischwaren	Fleischwaren		
Schoko	Tomaten	Tomaten	Tomaten	Limo		
	Limo	Limo	Limo			
Milch	Milch				Erwachsene 5	Frühstück, Vormittag
Brot	Brot	Brot	Brot	Brot		
Ei	Fisch	Fisch	Fleischwaren	Fisch		
Fleischwaren		Fleischwaren	Käse			
Fisch		Schoko		Schoko		
Käse						
Marmelade	Marmelade			Marmelade		
Honig	Honig					
Teigwaren	Brot	Brot		Eis	Kind 5	Mittagessen, Nachmittag
	Fleischwaren	Fleischwaren				
Chips	Teigwaren	Teigwaren				
	Pudding	Müsli	Pudding			
Limo	Limo	Limo				
		Schoko	Schoko			
Teigwaren	Teigwaren	Brot	Brot	Banane	Erwachsene 5	Mittagessen, Nachmittag
	Fisch	Fleischwaren	Fleischwaren	Eis		
	Fleischwaren	Käse				
	Apfel	Teigwaren	Teigwaren			
	Milch	Saft				
Brot	Fleischwaren	Brot	Huhn	Brot	Kind 5	Abendessen
Fleischwaren	Gemüse	Fleischwaren	Pommes	Fleischwaren		
Limo	Kartoffeln		Salat	Limo		
	Limo					
Fleischwaren	Fleischwaren	Fleischwaren	Huhn	Fleischwaren	Erwachsene 5	
Brot	Gemüse	Gemüse	Pommes	Brot		
Apfel	Kartoffeln	Kartoffeln	Salat			
Chips		Chips		Tomatenchips		
Eiersalat	Joghurt	Zucker				
		Saft				

Bild 8: DAP-Konzentrationen im Urin von Mutter und Kind aus Beispiel 6
(orange: Summe Ethylphosphate, blau: Summe Methylphosphate, in µg/l)



Ernährungsprotokoll zu Beispiel 6:

1	2	3	4	5	Person	Mahlzeit
Brot	Brot	Brot	Müsli	Riegel	Kind 6	Frühstück, Vormittag
Fleischwaren	Fleischwaren	Fleischwaren	Milch	Apfel		
Möhre	Bananenbrot	Erdbeerjoghurt	Riegel	Pfefferminztee		
Schoko	Früchteteetee	Orangensaft	Reiswaffel	Limo		
	Joghurt	Gurke	Brot	Brot		
		Früchteteetee	Fleischwaren	Schoko		
Teigw	Riegel	Riegel	Apfel	Apfel		
Schoko	Apfel	Apfel	Riegel	Schoko		
Apfel	Brot	Brot				
	Fleischwaren	Fleischwaren				
	Fisch	Fisch				
					Erwachsene 6	
Huhn	Huhn	Johannisbeersaf	Nudeln	Huhn		
Reis	Erdbeeren	Pute	Käse	Salat	Kind 6	Mittagessen, Nachmittag
Schoko	Quark	Orangensaft	Olivenöl	Brot		
Apfel	Trauben	Zucker		Obstsalat		
		Teigw				
		Kartoffeln				
		Brokoli				
Brot	Fleischwaren	Fleischwaren	Huhn	Fleischwaren		
Fleischwaren	Gemüse	Gemüse	Kartoffeln	Salat		
Banane	Kartoffeln	Kartoffeln	Salat	Brot		
		Teigw	Eis	Zucker		
		Apfel	Apfel	Banane		
					Erwachsene 6	
Brot	Salat	Brot	Brot	Brot		
Fleischwaren	Tomaten	Fleischwaren	Fleischwaren	Fleischwaren	Kind 6	Abendessen
Früchteteetee	Gurken	Gurke	Gurke			
	Käse		Käse			
	Brot		Pfefferminztee			
	Früchteteetee		JogNuss			
Brot	Salat	Brot	Banane	Brot		
Fleischwaren	Tomaten	Fleischwaren	Nudeln			
Fisch	Gurken	Fisch	Tomaten	Tomaten		
Käse	Käse	Käse	Käse	Käse		
Johannisbeersaf	Brot	Möhre	Nussjoghurt	Bier		
	Rotwein		Obstsalat			
					Erwachsene 6	

5 Überlegungen zur Abschätzung der täglichen Aufnahme von Organophosphatpestiziden - Versuch einer toxikologischen Annäherung

Die Hauptexposition der Allgemeinbevölkerung mit Organophosphatpestiziden erfolgt mit hoher Wahrscheinlichkeit über pflanzliche Lebensmittel. Zieht man als mögliche zusätzliche Quelle neben Lebensmitteln beispielsweise den häuslichen Gebrauch von Insektiziden in Betracht, so ist anzunehmen, dass diese Anwendung zu einer Belastung vornehmlich über den Hausstaub führen würde. Damit wäre aber eine relativ gleich bleibende Aufnahme über einen längeren Zeitraum anzunehmen, die wiederum zu relativ gleichmäßiger innerer Belastung führen sollte. Da zudem verschiedene Untersuchungen gezeigt haben, dass kein Zusammenhang zwischen Hausstaubbelastung und Biomarkern der Exposition besteht (Heudorf and Angerer 2001) sind die beobachteten Belastungsspitzen auf diesem Wege nicht erklärbar.

Die Bestimmung der Dimethyl- und Diethyl(thio)phosphate im Urin stellt eine vielfach verwendete Methode der kumulativen Risikobewertung dar, indem angenommen wird, dass die Ausscheidung der Dialkyl(thio)phosphate in der Regel stöchiometrisch der Aufnahme der wirksamen Insektizide entspricht (Aprea, Strambi et al. 2000; Fenske, Lu et al. 2000; Aprea, Sciarra et al. 2001; Heudorf and Angerer 2001; Fenske, Lu et al. 2005). Von Kritikern einer Umrechnung der HBM-Werte in Expositionsdosen wird argumentiert, dass dabei die auf den Pflanzen schon vorhandenen untoxischen Metabolite (DAP) übersehen werden und fälschlich hohe Expositionen der toxischen Pestizide (OPP) angenommen werden und damit das Risiko überschätzt wird (BfR 2007), (Krieger, Dinoff et al. 2003), (Duggan, Charnley et al. 2003; Lu, Bravo et al. 2005).

Grundsätzlich ist nicht auszuschließen, dass nicht nur die wirksamen Pestizide aufgenommen werden, sondern auch bereits auf der Pflanze aus den Ausgangssubstanzen durch hydrolytische Spaltung entstandene Metabolite zu den Urinkonzentrationen der Dimethyl- und Diethyl(thio)phosphate beitragen. Angerer und Hardt vermuteten bereits 1997, dass hydrolytische Spaltung nach der Pestizid-Applikation auf der Pflanze zu Rückständen auch der Dialkyl(thio)phosphate führen könnte (Angerer J. 1997). Unter dem Einfluss von UV-Licht und Wasser zerfallen Organophosphatpestizide üblicherweise relativ schnell. So konnte nachgewiesen werden (Lu, Bravo et al. 2005), dass sowohl frisch gepresste konventionelle als auch ökologische Fruchtsäfte Dialkyl(thio)phosphate enthalten

und dass es nach experimenteller Zugabe (Dotierung) von Organophosphaten zu Fruchtsaft innerhalb von 72 Stunden vermutlich durch Hydrolyse zu einer entsprechenden Bildung (10 - 30%) von Dialkyl(thio)phosphaten kommt.

Bestätigt werden diese Ergebnisse durch Analyse von Dialkyl(thio)phosphaten in pflanzlichen Produkten, die nachgewiesenermaßen Rückstände von 12 verschiedenen Organophosphatpestiziden unterhalb der zulässigen Höchstmengen enthielten. Bei diesen lag das mittlere molare Verhältnis (DAP/OPP) zwischen 7 und 3, es übertraf also der Anteil der durch abiotische Prozesse und Metabolismus in der Pflanze entstandenen Metabolite den der Ausgangssubstanzen (Zhang, Driver et al. 2008). Nach diesen Befunden ist die direkte stöchiometrische Rückrechnung anhand der Dialkyl(thio)phosphate mit erheblichen Unsicherheiten behaftet, eine Argumentation, die auch vom Bundesamt für Risikobewertung vertreten wird (BfR 2007).

Daten zum Vorkommen der deutlich weniger toxischen Metabolite auf Lebensmitteln in Deutschland stehen bislang jedoch noch aus. Ohne dieses Wissen bleibt deshalb grundsätzlich zu hinterfragen, ob es sich bei den im Urin nachgewiesenen Phosphaten um Bioindikatoren einer Aufnahme des Wirkstoffes selbst als (toxikologisch relevanter) Biozid-Rückstand und nachfolgender Verstoffwechslung im Organismus oder um die bereits auf der Pflanze entstandenen (toxikologisch weniger bedeutsamen) Metaboliten handelt. Im ersten Fall wäre eine toxikologische Betrachtung anhand der Ausschöpfung der duldbaren täglichen Aufnahme (acceptable daily intake, ADI-Werte) bzw. der akuten Referenzdosen (acute reference dose, ARfD-Werte) zulässig, im zweiten Fall hingegen mit einer erheblichen Überschätzung verbunden und irreführend.

Einschränkend ist nochmals anzumerken, dass die gemessenen Parameter keinen Rückschluss auf einen spezifischen Organophosphatwirkstoff zulassen: Da die Dimethyl- und Diethyl(thio)phosphat-Metabolite nur unspezifisch für die jeweilige Gruppe stehen, kann keine Aussage getroffen werden, welcher Rückstand als spezifische Quelle der einzelnen Befunde bei den Teilnehmenden anzusehen ist. Weil die einzelnen Organophosphatpestizide unterschiedlich toxisch sind, ergeben sich mit Bezug auf den ADI oder die ARfD zudem unterschiedliche Bewertungen, je nach-

dem welche Ausgangssubstanz zu Grunde gelegt wird. In den entsprechenden Arbeiten wird eine Expositionsschätzung (Dosis) oft unter der Annahme einer Exposition nur gegenüber ein oder zwei Organophosphatpestiziden vorgenommen (Fenske, Kissel et al. 2000; Curl, Fenske et al. 2003).

Die folgenden toxikologischen Abschätzungen sind deshalb mit den zuvor genannten Unsicherheiten und Einschränkungen zu betrachten und als theoretische worst-case Betrachtungen keinesfalls mit einem realen Risiko zu verwechseln.

Für eine erste analoge Prüfung der individuellen Ergebnisse werden für die in den deutschen Untersuchungsprogrammen häufig nachgewiesenen Pestizide, ausgehend von den duldbaren täglichen Aufnahmemengen und der akuten Referenzdosis, die jeweiligen Biomonitoring-Äquivalenzkonzentrationen im Harn als ADI-HBM-Äquivalent und ARfD-HBM-Äquivalent berechnet. Ein Vergleich der in der Studie gemessenen mit den berechneten Werte ermöglicht eine erste Aussage, ob der ARfD- bzw. der ADI-Wert theoretisch überschritten werden, wenn das jeweilige Pestizid alleinige Quelle der DAP-Metabolite im Urin wäre.

ADI-Werte oder duldbare täglichen Aufnahmemengen bezeichnen die Stoffmenge eines Wirkstoffes, die VerbraucherInnen täglich lebenslang aufnehmen könnten, ohne mit einer gesundheitlichen Schädigung rechnen zu müssen. Zur Bewertung von Pflanzenschutzmittelwirkstoffen, die eine starke akute Toxizität aufweisen und schon bei einmaliger oder kurzzeitiger Aufnahme gesundheitsschädliche Wirkungen auslösen können, eignet sich der ADI-Wert nur eingeschränkt. Da er aus längerfristigen Studien abgeleitet wird, charakterisiert er eine akute Gefährdung durch Rückstände in der Nahrung möglicherweise unzureichend. Deshalb wurde neben dem ADI-Wert ein weiterer Expositionsgrenzwert eingeführt, die so genannte akute Referenzdosis (ARfD). Die Weltgesundheitsorganisation hat die ARfD als diejenige Substanzmenge definiert¹) die über die Nahrung innerhalb eines Tages oder einmalig aufgenommen werden kann, ohne dass daraus ein erkennbares Gesundheitsrisiko für die VerbraucherInnen resultiert. Anders als der ADI- wird der ARfD-Wert nicht für jedes Pflanzenschutzmittel festgelegt, sondern nur für solche Wirkstoffe, die in ausreichender Menge geeignet sind, die Gesundheit schon bei einmaliger Exposition zu schädigen.

¹ "The acute RfD of a chemical is an estimate of the amount of a substance in food and/or drinking-water, normally expressed on a body-weight basis, that can be ingested in a period of 24 hours or less without appreciable health risk to the consumer on the basis of all the known facts at the time of evaluation."

Auch wenn eine Überschreitung der ARfD aus Sicht des gesundheitlichen Verbraucherschutzes nicht akzeptabel ist, da die ARfD ein konkretes Indiz für eine mögliche akute Beeinträchtigung der menschlichen Gesundheit darstellt, ist anzumerken, dass selbst bei einer Überschreitung der individuell für den jeweiligen Stoff festgesetzten ARfD nicht direkt auf eine gesundheitliche Gefährdung für den Verbraucher geschlossen werden kann (BfR 2008). Zwischen der Dosis ohne erkennbare schädliche Wirkung (no observed adverse effect level, NOAEL) im Tierversuch und der ARfD liegt immer noch ein Sicherheitsfaktor von in der Regel 100.

Die Berechnungen und Risikoabschätzungen werden für Kinder durchgeführt, weil diese wegen des höheren Grundumsatzes im Vergleich zu Erwachsenen im Verhältnis zum Körpergewichts mehr Nahrung und somit auch höhere Rückstandsmengen aufnehmen (Umweltbundesamt 2004). Dies bedeutet umgekehrt, dass die Berechnungen für Kleinkinder den kritischen Fall repräsentieren und somit z. B. für Erwachsene von einem geringeren Risiko auszugehen ist.

Da von den verzehrten Lebensmitteln dieser Studie keine Rückstandsanalysen vorliegen, soll ferner mit Hilfe der Ergebnisse der Lebensmittelüberwachung ersatzweise abgeschätzt werden, ob die im Rahmen der staatlichen Überwachungsprogramme in den Jahren 2007 und 2008 (Schleswig-Holstein 2009; BVL 2007) nachgewiesenen Pestizidbelastungen von Nahrungsmitteln (Höchstmengenüberschreitungen) unter angenommen ungünstigen Verzehrsmengen überhaupt zu den beobachteten Dialkyl(thio)phosphat-Konzentrationen führen können.

Als konservative toxikologische Bewertung wird über die HBM-Äquivalente eine mögliche Exposition gegenüber Organophosphatpestiziden wie folgt abgeschätzt:

1. Die in den nationalen Untersuchungsprogrammen nachgewiesenen Organophosphatpestizide werden hinsichtlich ihrer Toxizität anhand der ADI-Werte und der ARfD gruppiert und als ungünstigste Betrachtung angenommen, dass die Metabolite nur aus Aufnahme jeweils einer einzigen Verbindung resultieren (worst case bzw. best case Abschätzung).
2. Anhand der nachgewiesenen Höchstmengenüberschreitungen bei häufig verzehrten Lebensmitteln aus dem Untersuchungszeitraum (s. Tabelle 6) wird mit Hilfe der typischen Verzehrsmengen der jeweiligen Lebensmittel (international estimated short term intake, IESTI) die zu erwartenden Konzentrationen der Metaboliten im Urin berechnet (DI-HBM) und mit den gemessenen Einzelwerten verglichen.

3. Anhand der am häufigsten gefundenen Rückstände und ihrer Konzentration auf Lebensmitteln wird eine Hintergrundbelastung geschätzt, die sich im Biomonitoring daraus plausibel abbilden würde.

Für die einzelnen Pestizide werden die jeweiligen Humanbiomonitoring-Äquivalente im Urin nach der Formel (1) und (2) berechnet (s. a. Anhang)

(1) ADI-HBM-Äquivalent (DAP $\mu\text{mol/l}$) = ADI [$\mu\text{g/kg KG}$] x MW [g/mol] x Urinausscheidung [l/kg KG Tag]

(2) ARfD-HBM-Äquivalent (DAP $\mu\text{mol/l}$) = ARfD [$\mu\text{g/kg KG}$] x MW [g/mol] x Urinausscheidung [l/kg KG Tag]

Die Berechnung erfolgt in Anlehnung an die in der Literatur übliche deterministische Abschätzung (Aprea, Strambi et al. 2000; Fenske, Kissel et al. 2000; Fenske, Lu et al. 2000; Aprea, Sciarra et al. 2001; Heudorf and Angerer 2001; Aprea, Colosio et al. 2002; Fenske, Kedan et al. 2002; Fenske, Lu et al. 2002; Aprea and Catenacci 2003; Fenske, Lu et al.

2005) und entsprechend der Empfehlungen der HBM-Kommission (HBM-Kommission 2007) unter folgenden Annahmen:

1. Es wird angenommen, dass die aufgenommenen Wirkstoffe zu 100 % in Form der jeweiligen Dialkyl-(thio)phosphate im Urin ausgeschieden werden.
2. Für Kinder wird die Tagesdosis ($\mu\text{g/kg KG}$) als Konzentration [$\mu\text{g/l Urin}$] mit dem Umrechnungsfaktor für das Urinvolumen/Tag mit 0,03 l/kg normiert.
3. Der Gehalt im Morgenurin wird als repräsentativ für die im 24-Urin ausgeschiedenen Konzentrationen angesehen.
4. Der Risikobezug zur akuten Aufnahme (akute Referenzdosis) wird anhand der einzelnen Tageswerte vorgenommen.
5. Der Risikobezug für die chronische Aufnahme erfolgt über die 5-Tages-Mittelwerte.

5.1 Auswahl der betrachteten Pestizidwirkstoffe

Daten zu Organophosphatpestiziden auf pflanzlichen Lebensmitteln in Deutschland liegen durch die nationalen Rückstandsuntersuchungsprogramme vor

(BVL 2007). Daten aus Schleswig-Holstein für 2007/08 stammen aus den Untersuchungen des Landeslabors in Neumünster (Schleswig-Holstein 2009).

Tabelle 6: OPP-Nachweise bzw. Anzahl der Höchstmengenüberschreitungen aus den Überwachungsprogrammen in Deutschland und des Landes Schleswig-Holstein

	BVL 2007	%	SH 2007/08*
Azinphos-methyl	2	<0,02	
Chlorpyrifos	11	< 0,07	(42)
Chlorpyrifos-methyl	1	<0,01	(7)
Diazinon	3	<0,02	
Dimethoat/Omethoate	70	0,5	3 (7)
Ethion	31	0,15	
Fenitrothion	21	0,15	
Fenthion	21	0,16	1
Malathion	-		(9)
Monocrotophos	21	0,15	
Omethoat			(3)
Oxydemeton-methyl	1	<0,01	1
Parathion			
Parathion-methyl	1	<0,01	
Pirimiphos-methyl	-		(7)
Phosmet	1	0,014	(2)
Tolclofos-methyl	7	0,05	
Triazophos	10	0,07	

* Höchstmengenüberschreitung² in Fettdruck, Nachweise unterhalb der Höchstmenge kursiv in Klammern

² Eine Höchstmengenüberschreitung liegt vor, wenn der zulässige Wert (MRL) überschritten ist.

In den Jahren 2007 und 2008 wurden in Schleswig-Holstein insgesamt 843 pflanzliche Lebensmittelproben auf Rückstände von Pflanzenschutzmitteln durch das Landeslabor untersucht. Darunter befanden sich 5 Proben (0,6 %) mit Rückständen von Organophosphatpestiziden über der Höchstmenge. In der Tabelle 6 sind für Schleswig-Holstein die insgesamt in den Jahren 2007 und 2008 nachgewiesenen Organophosphatpestizide, die zu Dialkyl(thio)phosphaten metabolisiert werden, aufgelistet. In verkehrsfähigen Proben mit Organophosphatpestizid-Nachweis unterhalb der zulässigen Höchstmengen (*kursiv*) wurde am häufigsten Chlorpyrifos, Chlorpyrifos-methyl, Dimethoat, Malathion und Pirimiphos-methyl nachgewiesen. Dabei weist von den 2007 untersuchten 432 Lebensmittelproben nur eine Probe mit Herkunftsland Schleswig-Holstein (Oxydemethon-methyl in Karotten) und jeweils eine Probe aus anderen Herkunftsländern für Dimethoat (Karambole) und Fenthionsulfoxid (Kakifrukt) eine Höchstmengenüberschreitung (HMÜ, **fett**) für Organophosphatpestizide auf. Im Untersuchungsprogramm 2008 wurde bei 2 von 411 untersuchten Lebensmittelproben eine Höchstmengenüberschreitung für Organophosphatpestizide ermittelt, wobei diese Dimethoat (Birne aus Frankreich und Maracuja aus der Türkei) betreffen.

Laut den Berichten der nationalen Rückstandsuntersuchungen des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) sind weitere Organophosphatpestizide nachgewiesen worden, die als mögliche Quelle theoretisch auch in Frage kommen.

Der Bericht des Bundesamtes (BVL 2009) führt alle in der Bundesrepublik festgestellten Überschreitungen von Höchstmengen aus dem Jahr 2007 auf (siehe 1. und 2. Spalte in Tabelle 6). Diese Datenbasis stützt sich auf über ca. 17.000 Untersuchungen in den einzelnen Bundesländern. Dimethoat war mit 0,5 % demnach für die meisten Höchstmengenüberschreitungen verantwortlich. In Anhang 4 und 5 sind dazu die Lebensmittel mit den jeweils höchsten gefundenen Rückstandskonzentrationen und der Prozentsatz der

Fälle mit Höchstmengenüberschreitungen für die einzelnen Organophosphate aufgeführt.

Zusammengefasst kann nach den Befunden der amtlichen Lebensmittelüberwachung durchschnittlich bei 1 von 100 Lebensmittelproben eine Höchstmengenüberschreitung für Organophosphatpestizide auftreten.

5.2 Höhe und Bewertung der Belastung

Legt man die in Tabelle 6 aufgeführten Organophosphat-Insektizide als mögliche Kontaminanten mit erhöhten Rückständen auf von unseren Teilnehmenden hypothetisch verzehrten pflanzlichen Lebensmitteln zugrunde, kann mittels der abgeleiteten HBM-Äquivalente überprüft werden, ob die akute Referenzdosis oder der ADI-Wert überschritten worden sein könnte.

Unter Annahme einer Aufnahme in Höhe der ARfD bzw. des ADI-Wertes und einer vollkommenen Ausscheidung über den Harn ergibt sich rechnerisch eine entsprechende äquivalente Menge der Summe der jeweiligen Metaboliten im Tagesurin (ARfD- bzw. ADI-HBM-Äquivalent). Vereinfacht kann über den Gehalt im Morgenurin für jede einzelne Probe überprüft werden, für welches Organophosphat theoretisch eine relevante Kurzzeitexposition über der ARfD vorliegen könnte. Denn diese wäre nur dann zu erwarten, wenn die im Urin im Einzelnen gefundenen Konzentrationen höher sind, als das berechnete ARfD-Äquivalent.

Da die ADI-Werte sich auf die chronische Aufnahme beziehen wird für diese als Bezugswert der arithmetische Mittelwert der fünf Tagesausscheidungen (Eltern-Kind-Paare) herangezogen, unter der Annahme, dass dies ungefähr der chronischen Aufnahme entspricht.

In Tabelle 7 sind für die in Frage kommenden Biozide die bei vollständiger Ausschöpfung des ADI und der ARfD theoretisch zu erwartenden Organophosphat-Konzentrationen zusammengestellt.

Tabelle 7: Erwartungswerte für Dialkyl(thio)phosphate (ADI-, ARfD-HBM-Äquivalenzkonzentration) im Urin bei Ausschöpfung der ADI-Werte und der ARfD

Pestizid	ADI	ARfD	ADI	ARfD	ADI-HBM	ARfD-HBM*
	mg/kg KG	mg/kg KG	nmol/kg KG	nmol/kg KG	nmol/l Urin	nmol/l Urin
Azinophos-methyl	0,005	0,075	15,8	237	526	7886
Chlorpyrifos-methyl	0,01	0,1	31,1	311	1035	10352
Dimethoat	0,001	0,01	8,7	87,3	145	1453
Fenitrothion	0,006	0,04	21,7	144	722	4813
Fenthion	0,007	0,01	25,2	36,0	839	1199
Malathion	0,024	0,5	72,7	1515	2424	50505
Monocrotophos	0,0006	0,002	2,7	9,0	90	299
Oxydemeton-methyl	0,0003	0,0015	1,2	6,1	41	203
Parathion-methyl	0,001	0,03	3,8	114	127	3802
Phosmet	0,003	0,045	9,5	142	315	4732
Pirimiphos-methyl	0,004	0,15	13	492	437	16393
Toclofos-methyl	0,064	0,7	210	2295	6995	76503
Chlorfenvinphos	0,001	0,01	2,8	27,9	93	929
Chlorpyrifos	0,01	0,1	28,6	286	952	9524
Dioxathion	0,0015	--	3,3	--	110	--
Diazinon	0,005	0,03	16,4	98,7	548	3289
Ethion	0,002	--	5,2	--	174	--
Triazophos	0,001	0,001	3,2	3,2	106	106

KG: Körpergewicht;

ARfD: akute Referenzdosis;

ADI: acceptable daily intake (tolerierbare tägliche Aufnahme);

HBM-ADI: Human-Biomonitoring-Äquivalent, Wert auf Basis des ADI = Erwartete Ausscheidung bei Ausschöpfung des ADI;

HBM-ARfD: Human-Biomonitoring-Äquivalent, Wert auf Basis der ARfD = Erwartete Ausscheidung bei Ausschöpfung des ARfD

*: Unter der Annahme einer Urinausscheidung von 30 ml/kg KG Tag bei einem Körpergewicht von 16,15 kg

In den folgenden Bildern 9 und 10 werden die arithmetischen Mittelwerte der in den fünf Tagesproben jeder Person gemessenen Werte mit den ADI-HBM-Äquivalenten aus Tabelle 7 verglichen. Es zeigt sich, dass in Einzelfällen Überschreitungen der ADI-Werte nicht auszuschließen sind, legt man die oben skizzierten sehr ungünstigen Annahmen zu Grunde.

Die theoretische Überschreitung des ADI betrifft vor allem die Pestizidwirkstoffe mit hoher Humantoxizität, für die z. T. keine Zulassung mehr besteht und die nicht mehr (Dioxathion) oder nur noch gelegentlich (Triazophos, 0,07%) bei der Lebensmittelüberwachung nachgewiesen und auffällig werden.

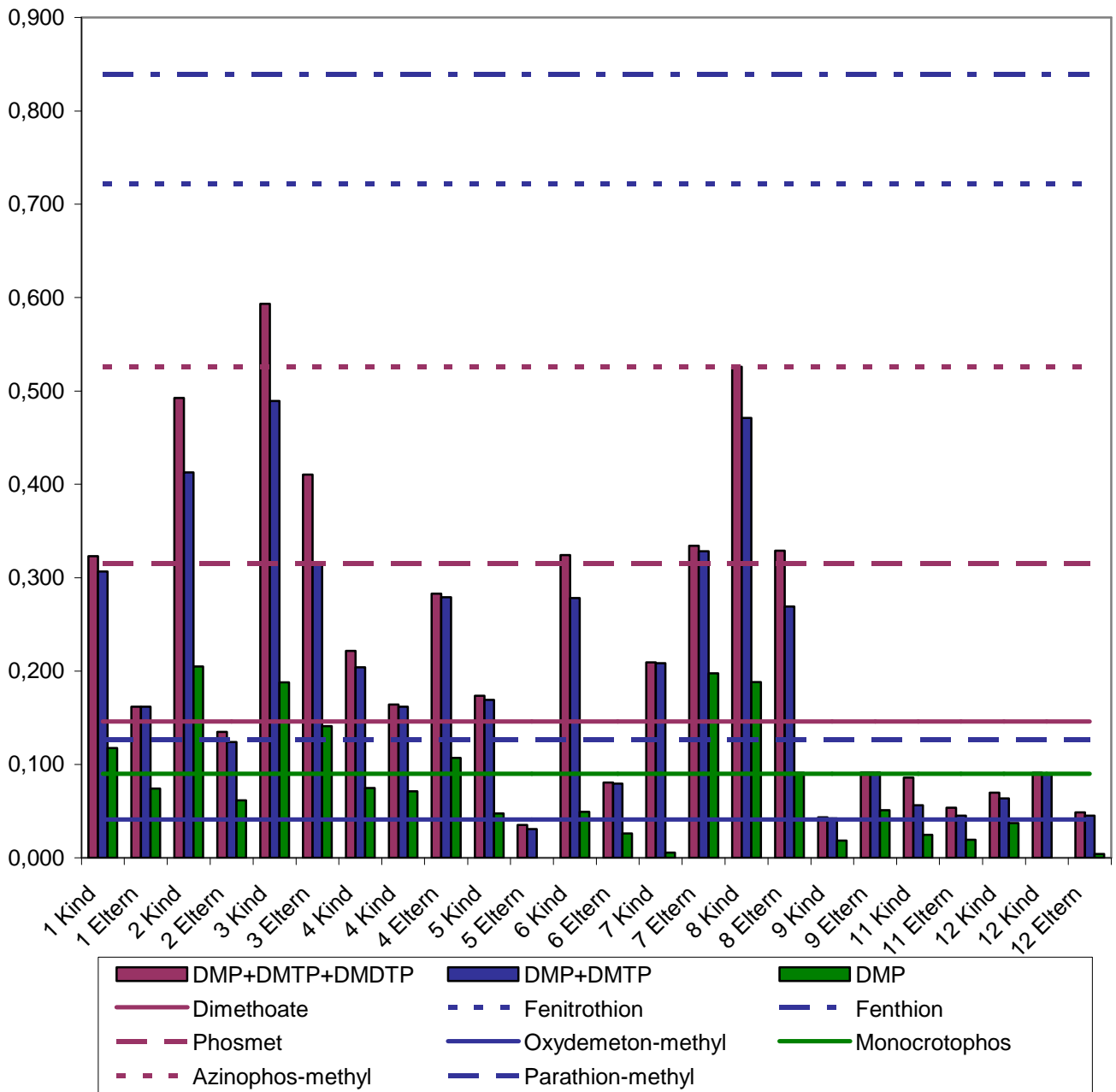


Bild 9: Arithmetischer 5-Tages-Mittelwert der Summen der Dimethyl(thio)phosphate für die Eltern-Kind-Paare im Vergleich zu den ADI-HBM-Werten ausgewählter Pestizide ($\mu\text{mol/l}$)

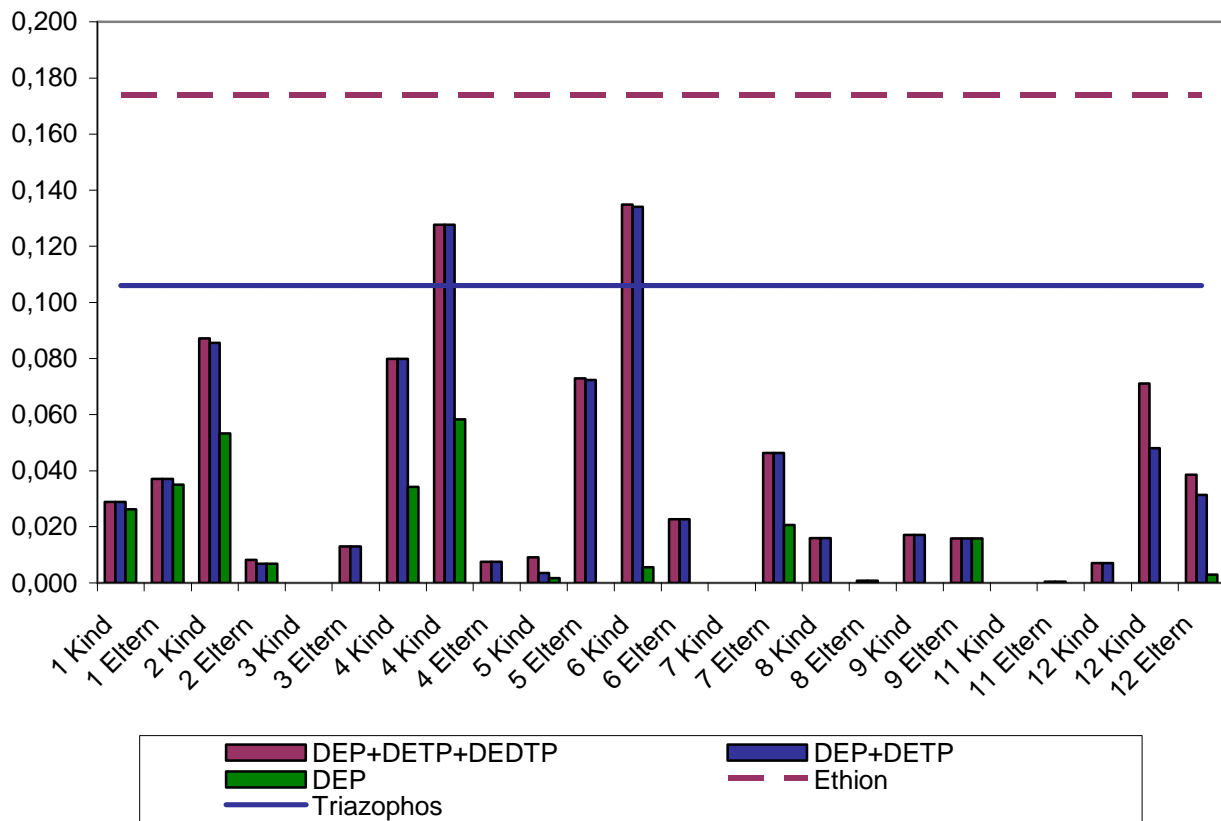


Bild 10: Arithmetischer 5-Tages-Mittelwert der Summen der Diethyl(thio)phosphate für die Eltern-Kind-Paare; rote Linien: HBM ADI ausgewählter Pestizide

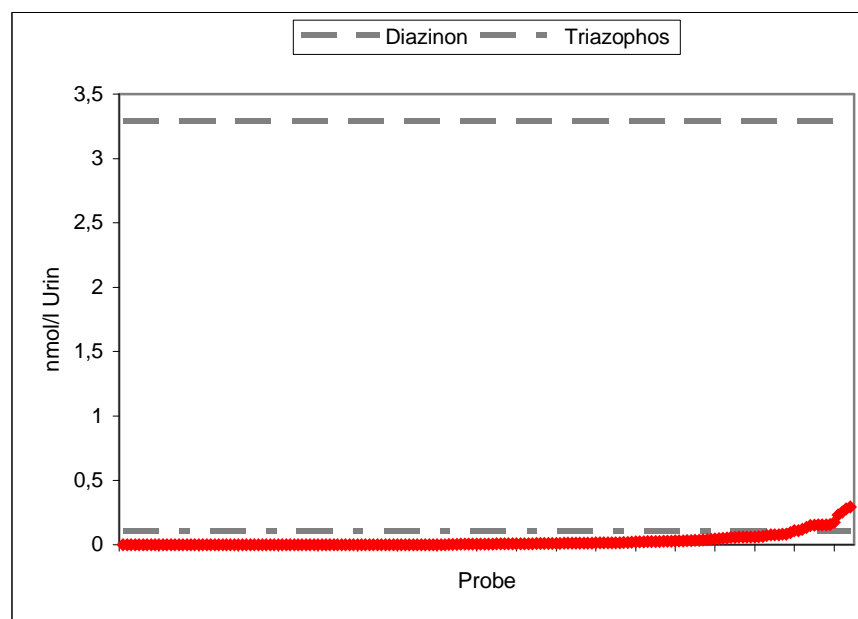
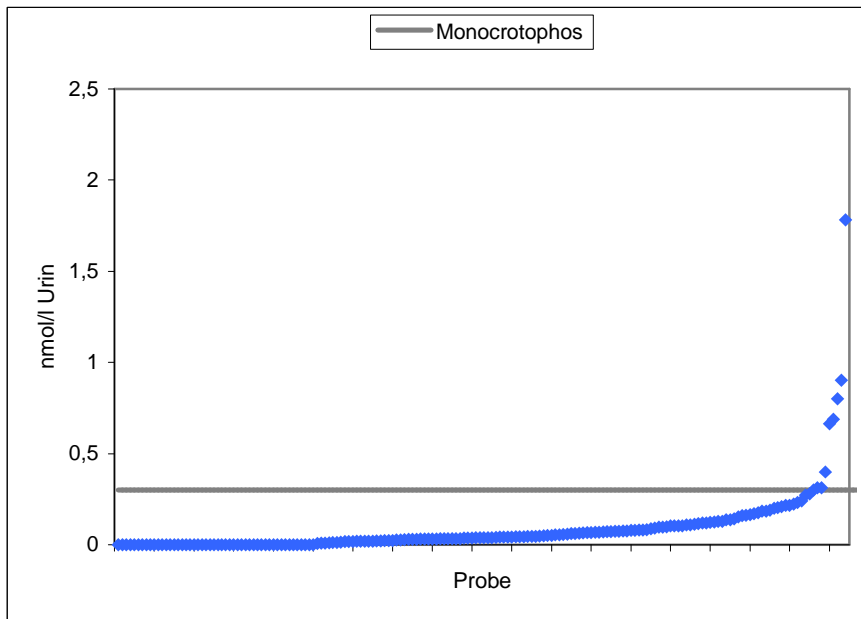
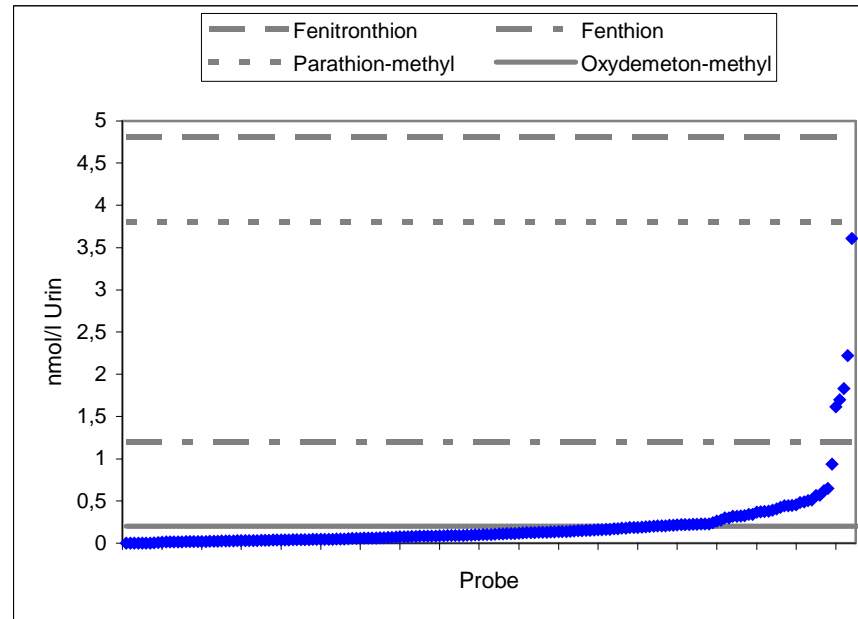
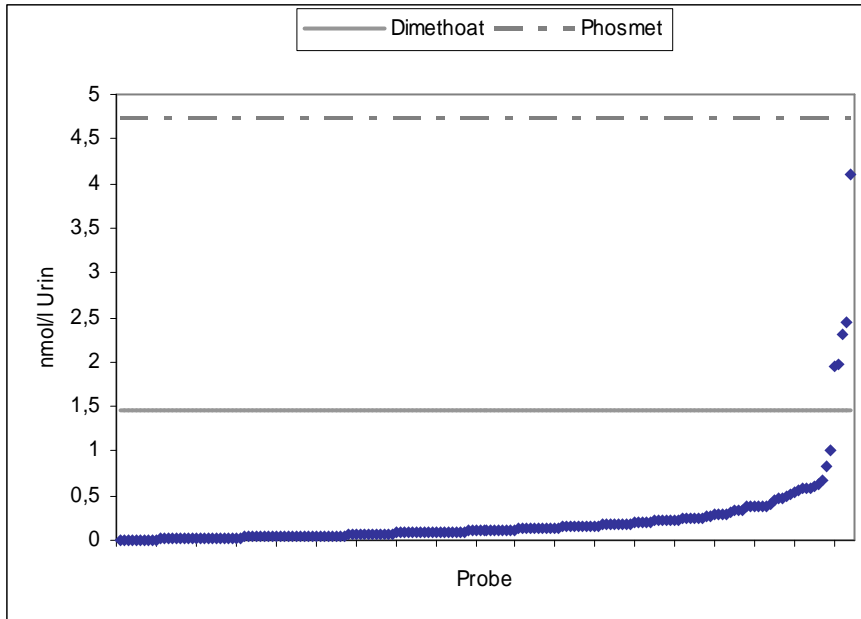
Wie weiter oben erläutert, schwankt die innere Belastung mit Organophosphaten von Tag zu Tag sehr stark. Somit stellt sich die Frage, ob es an Tagen mit besonders großer Pestizidbelastung auch zu kurzzeitiger Überschreitung der ARfD kommen kann. Dazu sind in Bild 11 die Ergebnisse aller 185 Einzelproben mit den bei Ausschöpfung der ARfD zu erwartenden Konzentrationen im Urin (ARfD-HBM) verglichen worden.

Diese Abschätzung zeigt, dass theoretisch die Akute Referenzdosis (ARfD) für bestimmte Organophosphatpestizide überschritten würde, wenn die im Urin gefundenen Metabolite als HBM-Äquivalent nur von diesem Pestizid stammen würden. Das gilt beispielsweise für Dimethoat, welches bei 5 von 185 Proben über dem ARfD-HBM-Äquivalent liegen würde. Für andere Pestizide wie Phosmet, Parathionmethyl, Fenitrothion, Diazinon kann hingegen wahrscheinlich ausgeschlossen werden, dass diese in höherer Dosis als die ARfD aufgenommen wurden.

Betrachtet man die in Schleswig-Holstein in den Jahren 2007 und 2008 nachgewiesenen Wirkstoffe (Tabelle 6) so könnten Dimethoat und Oxydemetonmethyl das entsprechende HBM-Äquivalent theoretisch überschreiten. Oxydemetonmethyl wurde in Karotten nachgewiesen, also einem von Kindern häufig verzehrtem Gemüse.

Von den im bundesweiten Lebensmittelmonitoring nachgewiesenen Pestiziden könnten theoretisch auch Dimethoat, Fenthion, Monocrotophos, Oxydemetonmethyl und Triazophos die jeweiligen ARfD-HBM-Äquivalente überschreiten, da Messwerte des Humanbiomonitorings die berechneten Äquivalenzkonzentrationen überschreiten.

Bild 11: Dialkyl(thio)phosphat-Konzentrationen im Urin und ARfD-HBM-Werte ($\mu\text{mol/l}$) für ausgewählte Pestizidwirkstoffe



5.3 Beispielrechnungen zur Plausibilitätsabschätzung

Anhand des höchsten Befundes der Überwachung durch das Landeslabor Schleswig-Holstein für Oxydemeton-methyl (0,022 mg/kg Karotten) und der für Kinder (2 bis 5 Jahre) in Deutschland angenommenen typischen Verzehrsmengen (Banasiak, Hesecker et al. 2005; EFSA 2007; EFSA 2008) für Karotten von 119 g, würde unter Beibehaltung der zuvor getroffenen Annahme einer Urinmenge von 0,03 l/kg aus dem Verzehr des kontaminierten Lebensmittels eine Belastung mit Dimethyl(thio)phosphat-Metaboliten von etwa 20 nmol/l resultieren. Das ARfD-HBM- und der ADI-HBM-Äquivalent für Oxydemeton-methyl betragen 203 nmol/l bzw. 41 nmol/l. Sie liegen theoretisch zwar innerhalb der üblicherweise vorkommenden Dimethyl(thio)phosphat-Gehalte im Urin, da der Referenzwert für die untersuchte Gruppe der Organophosphate 546 nmol/l beträgt (s. Tabellen 3 a-d und Anhang 3), aber das Rechenbeispiel zeigt, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass die gefundenen Hintergrundbelastungen als akute Referenzwertüberschreitungen durch Oxydemeton-methyl anzusehen sind. Denn selbst bei Verzehr eines nachgewiesenermaßen erhöht belasteten Produktes sind keine entsprechend hohen Gehalte im Urin zu erwarten. Um die ARfD zu überschreiten, müssten die Rückstandsmengen auf Karotten 0,2 mg/kg betragen, ein Gehalt der um das 10 fache über den gefundenen Rückstandsmengen liegt. Auch ein zusätzlicher Variabilitätsfaktor von 7 für Karotten, um die Unsicherheit der Proben-gewinnung zu berücksichtigen, dass eventuell in einer Charge auch höher belastete Anteile vorkommen, ändert nichts an der Bewertung.

Das zweite Beispiel einer möglicherweise relevanten Höchstmengenüberschreitung betrifft Dimethoat. Dieses ist ebenfalls als kritisch im Hinblick auf eine Überschreitung der ARfD anzunehmen, da das ARfD-HBM-Äquivalent (1453 nmol/l) bei einigen Probanden erreicht wird (Bild 11). Zudem könnte Dimethoat wegen des häufigen Vorkommens zur Grundbelastung beitragen und im Einzelfall eine Aufnahme oberhalb des ADI verursachen (Bild 9). Der höchste Gehalt wurde in Schleswig-Holstein in Birnen mit 0,19 mg/kg ermittelt. Die akute Kurzzeit Verzehrsmenge (IESTI) beträgt 231,8 g. Die Berechnung ergibt eine zu erwartende Metabolit-Konzentration im Urin von 390 nmol/l, die zwar unterhalb der ARfD-Äquivalenzkonzentration bleibt, aber bei regelmäßigem Verzehr den ADI-HBM (145 nmol/l) überschreiten würde.

Die beiden hier angestellten Betrachtungen beinhalten für Dimethoat eine reale Expositionsmöglichkeit; für Oxydemeton-methyl ergibt sich hingegen eine Überschätzung der lebensmittelbedingten Exposition um mindestens den Faktor 10, wenn aus den Biomonito-

ringergebnissen auf die tägliche Aufnahme zurückgerechnet wird.

In der Tabelle 8 sind alle als Rückstände nachgewiesenen Organophosphatpestizide aus dem bundesweiten Monitoring 2007 zusammen mit den toxikologischen Kenndaten und den daraus berechneten Gehalten im Humanbiomonitoring aufgeführt, wenn die entsprechenden hohen Kurzzeit-Verzehrsmengen (IESTI) konsumiert würden.

Wie bereits in den Bildern 9 und 10 gezeigt, würden einige Morgenurinproben in den gemessenen Konzentrationen der Dialkyl(thio)phosphate für Azinophos-methyl, Dimethoat, Monocrotophos, Oxydemeton-methyl, Parathion-methyl, Phosmet und Triazophos (Spalte 2: grau unterlegt) die ADI-HBM-Äquivalente überschreiten. Bis auf Triazophos würde dies auch durch reale Rückstandsgehalte (Spalte: HMÜ/HM) und daher theoretisch zu erwartende HBM-Werte (DI-HBM) möglich sein.

Für die akute Referenzdosis könnte analog für Dimethoat, Fenthion, Monocrotophos und Oxydemeton-methyl theoretisch eine Überschreitung der ARfD-HBM-Äquivalente bestehen. Jedoch würden die realen Lebensmittelgehalte nur bei Dimethoat und Monocrotophos entsprechende Uringehalte ergeben können.

Aus der Gegenüberstellung der erwarteten Gehalte nach dem Verzehr der am höchsten belasteten Produkte aus Tabelle 8 würde sich für Dimethoat (Spinat) und Monocrotophos (Bohnen) eine Überschreitung der akuten Referenzdosis (1453 bzw. 299 nmol/l) und damit auch des ADI (145 bzw. 90 nmol/l) ergeben. Der Erwartungswert im Humanbiomonitoring (s. Tabelle 7) würde innerhalb des von uns ermittelten Referenzbereiches für die jeweiligen Organophosphat-Metabolite im Morgenurin liegen (573 nmol/l für Dimethoat, 295 nmol/l für Monocrotophos, Tabelle 3c und 10, 67 Kinder) und eine Überschreitung wäre insofern auch bei einem Teil unserer Teilnehmer theoretisch möglich.

Legt man das in der Lebensmittelüberwachung mit 0,5 % am häufigsten als HMÜ gefundene Dimethoat zugrunde und gleichzeitig eine mittlere Verzehrshäufigkeit von 5 verschiedenen Portionen Obst oder Gemüse pro Tag bei den 185 untersuchten Einzelproben, so würden theoretisch 5 Fälle mit Höchstmengenüberschreitungen erwartet werden können. Dies entspricht auch der Anzahl der im Humanbiomonitoring gefundenen Gehalte oberhalb der ARfD.

Für Monocrotophos würden bei 0,15 % Nachweisen oberhalb der Höchstmenge in Lebensmitteln theoretisch 1 - 2 Fälle zu erwarten sein. Das lässt darauf schließen, dass kaum alle von den theoretisch möglichen 7 Fällen dieser Studie darauf zurückzuführen

sind. Ebenso unwahrscheinlich ist, dass es durch Fenthion, Oxydemeton-methyl und Triazophos zu realen Überschreitungen der ARfD-HBM-Äquivalente kommt.

Tabelle 8: Daten des Bundesweiten Lebensmittelmonitoring 2007 : Rückstandsgehalt und daraus rechnerisch resultierende Metabolitkonzentrationen im Urin (nmol/l)

Pestizid	ADI-HBM	ARfD-HBM	Produkt	HMÜ * (HM)	IESTI - LP	VF	DI	DI-HBM
	nmol/l	nmol/l		mg/kg	Verzehr g/d		nmol /kg KG	nmol/l
Azinophos-methyl	526	7886	Apfel	0,98(0,5)	234	7	44,8	1493
Chlorpyrifos-methyl	1035	10352	Kräuter	0,28 (0,05)	5,4	1	0,3	9
Dimethoat	145	1453	Spinat	2,1 (0,02)	146	1	82,9	2763
Fenitrothion	722	4813	Sellerie	0,27 (0,01)	8,5	7	0,5	17,1
Fenthion	839	1199	Kaki	0,3 (0,01)	92	7	6,1	204,9
Malathion	2424	50505						
Monocrotophos	90	299	Bohnen	1,9 (0,01)	107	1	56,4	1881,6
Oxydemeton-methyl	41	203	Pflaume	0,05 (0,02)	151	7	1,9	63,3
Parathion-methyl	127	3802	Trauben	0,2 (0,02)	211	5	9,9	331,2
Phosmet	315	4732	Kohlrabi	0,58(0,05)	162	5	18,4	611,8
Toclofos-methyl	6995	76503	Salat	1,3 (!)	87	3	23	765,4
Chlorpyrifos	952	9524	Pampelmuse	0,6 (0,3)	359	5	39,3	1311,1
Diazinon	548	3289	Mandarine	0,069 (0,02)	231	7	3,2	108,2
Ethion	174	ARfD fehlt	Pfirsich	0,07 (0,01)	193	7	2,2	72,6
Triazophos	106	106	Apfel	0,012 (0,01)	235	7	0,6	18,6

IESTI-LP: International estimated short time intake – large portion

VF: Variabilitätsfaktor (Banasiak, Hesecker et al. 2005)

DI: Tägliche Aufnahme; DI-HBM: Erwartete Metabolit-Konzentration beim angegebenen DI

* jeweils höchster gemessener Rückstandsgehalt des Untersuchungsprogramms 2006 für Deutschland

Grau: ADI-HBM < 5-Tagesmittelwert, s. Bilder 9 und 10

Orange: ARfD-HBM < Einzelmesswerte, s. Bild 11

Ziffern in rotem Fettdruck: Potentielle Dosis der höchsten HMÜ überschreitet ARfD-HBM-Äquivalent

Angaben zur IESTI sind der Datenbank des BfR entnommen <http://www.bfr.bund.de/cd/10196>

Es ist, wie diese Beispiele zeigen, unsicher, ob die im Biomonitoring gefundenen DAP-Gehalte im Urin auf die als in der akuten Aufnahme kritisch anzusehenden Biozide (ARfD < HBM) zurückzuführen sind. Für Dimethoat ist dies aber im Bereich des Möglichen. Vermutlich gehen aber die meisten im Biomonitoring gefundenen hohen Werte nicht auf mit kritischen Pestiziden belastete Produkte, sondern auf andere Pestizide zurück oder werden durch die bereits auf den Lebensmitteln vorhandenen Metaboliten verursacht.

Eine Reihe anderer Biozide ist nur im Hinblick auf die chronische Zufuhr als möglicherweise kritisch anzusehen, da die gefundenen 5-Tagesmittelwerte oberhalb der ADI-HBM-Äquivalenzkonzentrationen liegen

(Bilder 9 und 10) und die in den Rückstandsuntersuchungen gefundene Gehalte (Tabelle 8) bei einem entsprechenden Verzehr (DI-HBM) theoretisch zu einer Überschreitung des ADI-Wertes geführt haben könnten. Es handelt sich hierbei um Azinophos-methyl, Dimethoat, Monocrotophos, Oxydemeton-methyl, Parathion-methyl und Phosmet. Auch für Triazophos liegt das ADI-HBM-Äquivalent innerhalb der gemessenen Uringehalte (Bild 10). Jedoch ergibt sich mit den in den amtlichen Lebensmitteluntersuchungen gefundenen Höchstgehalten ein erheblich niedrigerer DI-HBM-Wert (Tabelle 8), so dass dieses Pestizid eher unwahrscheinlich für eine Überschreitung des ADI in Frage kommt.

5.4 Abschätzung einer plausiblen Hintergrundbelastung durch Lebensmittel

Die in den vorherigen Kapiteln ausgeführten Überlegungen zum Studienteil 2 legen nahe, dass ein Zusammenhang zwischen erhöhten Konzentrationen von Organophosphatmetaboliten im Urin und der Ernährung besteht. Im Folgenden soll überprüft werden, ob auch die mittlere Belastung plausibel auf die in den Lebensmitteluntersuchungen häufig gefundenen Rückstände zurückgerechnet werden können.

Als die am häufigsten in Lebensmittelproben in Deutschland vorkommenden Organophosphatpestizid-Rückstände sind Chlorpyrifos und Dimethoat anzunehmen (Tabelle 6). Diese wurden in den Untersuchungsprogrammen in mehr als 10% der Proben gefunden, ohne dass diese Befunde jeweils auch Höchstmengenüberschreitungen darstellten.

Mit der nachfolgenden Berechnung wird abgeschätzt, welche DAP-Konzentration im Urin aus dem Verzehr (DI-HBM) nur mäßig belasteter Lebensmittel zu erwarten wäre.

Vereinfacht wird eine mittlere chronische Exposition auf der Grundlage von 10% der Höchstmenge (Maximum residue level = MRLs) für Chlorpyrifos auf Orangen angenommen. Deren durchschnittlicher Verzehr als Orangensaft wird mit 58 g/Tag bzw. 0,058 kg/Tag angesetzt. Es wird wiederum von einem 16,15 kg schweren Kind ausgegangen und einer Urinausscheidung von 0,03 l/kg KG Tag.

Chlorpyrifos (MW = 350 g/mol → 1 µg = 2,8 nmol):

MRL = 0,3 mg/kg → 10% MRL = 30 µg/kg

DI = 0,058 kg x 30 µg/kg = 1,7 µg ~ 4,8 nmol

DI-HBM = 4,8 nmol / 16,15 kg / 0,03 l/kg = 10 nmol/l

Dieser Wert stimmt gut mit der mittleren Belastung der Diethyl(thio)phosphate von 14 nmol/l überein. Es ist daher durchaus möglich, dass die beobachtete Hintergrundbelastung plausibel auf die Kontamination von Lebensmitteln zurückzuführen ist, bei denen die vorgegebenen Höchstmengen eingehalten werden.

6 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

1. Die im Humanbiomonitoring bei Schulkindern aus Schleswig-Holstein gefundenen Gehalte der Metaboliten von Organophosphaten liegen niedriger als in früheren Untersuchungen in Deutschland. Dies ist möglicherweise auf einen Rückgang der Kontaminanten auf Lebensmitteln zurückzuführen, wie er sich aus den Daten der amtlichen Lebensmittelüberwachung andeutet.

2. Bei Erwachsenen sind die Gehalte ebenfalls niedriger als in den vor mehreren Jahren in Deutschland durchgeführten Untersuchungen. Vergleichbare Ergebnisse wurden in zwei kürzlich veröffentlichten Studien in den Niederlanden und Norwegen bei Schwangeren Frauen ermittelt.

3. Bei Kindern findet sich eine Tendenz zu höheren Gehalten als bei Erwachsenen, statistisch signifikante Unterschiede bestehen zwischen den einzelnen Kollektiven (Studienteil 1 und 2, Kinder und Erwachsene) jedoch nicht.

4. Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern kommen an einzelnen Tagen erhöhte Belastungen mit Dialkyl(thio)phosphaten vor. Ein erhöhter Einzelbefund stellt meist jedoch keine dauerhaft erhöhte Belastung der Person dar. Die Beurteilung einer chronischen Belastung ist anhand eines Einzelwertes daher nicht möglich.

5. Das Verfahren einer Sammlung von mehreren Tagesproben wird empfohlen, um Aussagen zu einer chronischen Exposition machen zu können.

6. Zur Identifizierung möglicher Quellen ist eine detaillierte Kenntnis der verzehrten Nahrungsmittel mittels Fragebogenabfrage nicht ausreichend. Erst durch einen längeren Beobachtungszeitraum und den Vergleich mehrerer Personen einer Familie (Eltern-Kind-Paare) lassen sich Hinweise auf mögliche Ursachen finden.

7. Die vereinzelt beobachteten hohen Werte sind nicht ausreichend sicher als Überschreitungen von akuten Referenzdosen bei den Pestiziden Fenthion, Oxydemethon-methyl, Triazophos zu erklären. Sie setzen sich vermutlich aus Mehrfachbelastungen aufgrund höher, aber noch unterhalb der Höchstmengen belasteter, einzelner Produkte zusammen und wahrscheinlich auch auf Dialkyl(thio)phosphate als Rückstände von bereits auf den Pflanzen metabolisierten Organophosphatpestiziden.

8. Für die Pestizide Dimethoat und Monocrotophos wäre es in Einzelfällen unter Berücksichtigung der Daten der Lebensmittelüberwachung jedoch plausibel, dass die akute Referenzdosis (ARfD) überschritten sein könnte.

Die Frage, wie die Ergebnisse des Biomonitorings als Exposition gegenüber Organophosphatpestiziden im Zusammenhang mit der Risikobewertung interpretiert werden können, bleibt deshalb ungeklärt. Ein Grund ist das Fehlen von Daten zu metabolisierten Rückständen von Organophosphatepestiziden auf Lebensmitteln. Solange muss offen bleiben, in welchem Umfang Dialkyl(thio)phosphate auf Pflanzen als Rückstände vorkommen, was allerdings als sehr plausibel anzunehmen ist. Es wäre jedoch auch plausibel, dass die beobachtete niedrige Hintergrundbelastung auf die Kontamination von Lebensmitteln zurückzuführen ist, bei denen die vorgegebenen Höchstmengen eingehalten werden.

In der Kombination der Eltern-Kind-Untersuchung mit Lebensmittelbeprobungen liegt eine Möglichkeit, die Exposition auf die wirkliche Ursache zurückzuführen, ohne dass eine große Zahl von Lebensmittelproben untersucht werden müssen. Aus der Varianz der Urinbelastung und den Ernährungsprotokollen können die für erhöhte Werte wahrscheinlich ursächlichen Lebensmittel eingegrenzt werden, um dann anhand von Rückstellproben eben diese Proben auf Ihren Biozidgehalt und den der Metaboliten zu untersuchen. Für die Analyse der Dialkyl(thio)phosphate in Lebensmittelproben stehen seit kurzem zuverlässige Analyseverfahren zur Verfügung (Schwack et al. 2009).

7 Literatur

- (BfR), B. f. R. (2008). "Grenzwerte für die gesundheitliche Bewertung von Pflanzenschutzmittelrückständen." Aktualisierte Information Nr. 003/2008: 1-16.
- (BVL), B. f. V. u. L. (2007). "Bundesweite Darstellung der festgestellten Höchstmengenüberschreitungen, Probenahmejahr: 2007, EG-Richtlinien 86/362, 86/363, 90/642 und Kleinkindernahrung, ("surveillance" und "follow-up" Proben)."
- (MLUR), M. f. L. U. u. I. R. d. L. S.-H. (2009). "Pestizidrückstände bei pflanzlichen Grundnahrungsmitteln in Schleswig-Holstein nehmen weiter ab." Pressemitteilung vom 21.7.2009.
- Angerer, J., H. M. Koch, et al. (2001). "Untersuchungen zur Belastung und Beanspruchung der Allgemeinbevölkerung und beruflich exponierter Personen durch Organophosphate und Pyrethroide." Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Universität Erlangen-Nürnberg.
- Angerer J., H. J. (1997). "Ausscheidung von Organophosphat-Metaboliten durch die Allgemeinbevölkerung." Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed. **32**: 470-72.
- Aprea, C. and G. Catenacci (2003). "[Environmental and biological reference values of plant pesticides]." G Ital Med Lav Ergon **25**(1): 37-60.
- Aprea, C., C. Colosio, et al. (2002). "Biological monitoring of pesticide exposure: a review of analytical methods." J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci **769**(2): 191-219.
- Aprea, C., G. Sciarra, et al. (2001). "[Biologic monitoring of occupational and non-occupational exposure to pesticides]." Ann Ist Super Sanita **37**(2): 159-74.
- Aprea, C., M. Strambi, et al. (2000). "Biologic monitoring of exposure to organophosphorus pesticides in 195 Italian children." Environ Health Perspect **108**(6): 521-5.
- Banasiak, U., H. Hesecker, et al. (2005). "[Estimation of the dietary intake of pesticide residues based on new consumption data for children]." Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz **48**(1): 84-98.
- BfR (2007). "BfR hält Aufnahme von Organophosphatverbindungen über Fruchtsaft für unwahrscheinlich." Stellungnahme Nr. 041/2007: 1-4.
- Boobis, A. R., B. C. Ossendorp, et al. (2008). "Cumulative risk assessment of pesticide residues in food." Toxicol Lett **180**(2): 137-50.
- Bravo, R., L. M. Caltabiano, et al. (2004). "Measurement of dialkyl phosphate metabolites of organophosphorus pesticides in human urine using lyophilization with gas chromatography-tandem mass spectrometry and isotope dilution quantification." J Expo Anal Environ Epidemiol **14**(3): 249-59.
- Curl, C. L., R. A. Fenske, et al. (2003). "Organophosphorus pesticide exposure of urban and suburban preschool children with organic and conventional diets." Environ Health Perspect **111**(3): 377-82.
- De Alwis, G. K., L. L. Needham, et al. (2009). "Automated solid phase extraction, on-support derivatization and isotope dilution-GC/MS method for the detection of urinary dialkyl phosphates in humans." Talanta **77**(3): 1063-7.
- Drevenkar, V., Z. Frobe, et al. (1979). "The rate of urinary excretion of phosalone residues in occupationally exposed persons." Sci Total Environ **13**(3): 235-43.
- Duggan, A., G. Charnley, et al. (2003). "Di-alkyl phosphate biomonitoring data: assessing cumulative exposure to organophosphate pesticides." Regul Toxicol Pharmacol **37**(3): 382-95.
- EFSA (2007). "Gutachten des Wissenschaftlichen Gremiums für Pflanzenschutzmittel und Ihre Rückstände zur Bewertung der akuten ernährungsbedingten Aufnahme von Pestizidrückständen in Obst und Gemüse." EFSA Jounaql **538**: 1-88.
- EFSA (2008). "Calculation modell "PRIMO" (Pesticide Residue Intake Model)."
- Eto, M. (1974). "Organophosphorus Pesticides: Organic and Biological Chemistry." CRC Press, Cleveland, OH
- Fenske, R. A., G. Kedan, et al. (2002). "Assessment of organophosphorous pesticide exposures in the diets of preschool children in Washington State." J Expo Anal Environ Epidemiol **12**(1): 21-8.
- Fenske, R. A., J. C. Kissel, et al. (2000). "Biologically based pesticide dose estimates for children in an agricultural community." Environ Health Perspect **108**(6): 515-20.
- Fenske, R. A., C. Lu, et al. (2002). "Children's exposure to chlorpyrifos and parathion in an agricultural community in central Washington State." Environ Health Perspect **110**(5): 549-53.
- Fenske, R. A., C. Lu, et al. (2005). "Biologic monitoring to characterize organophosphorus pesticide exposure among children and workers: an analysis of re-

cent studies in Washington State." Environ Health Perspect **113**(11): 1651-7.

Fenske, R. A., C. Lu, et al. (2000). "Strategies for assessing children's organophosphorus pesticide exposures in agricultural communities." J Expo Anal Environ Epidemiol **10**(6 Pt 2): 662-71.

Fiedler, N., H. Kipen, et al. (1997). "Long-term use of organophosphates and neuropsychological performance." Am J Ind Med **32**(5): 487-96.

Grandjean, P., R. Harari, et al. (2006). "Pesticide exposure and stunting as independent predictors of neurobehavioral deficits in Ecuadorian school children." Pediatrics **117**(3): e546-56.

Hardt, J. and J. Angerer (2000). "Determination of dialkyl phosphates in human urine using gas chromatography-mass spectrometry." J Anal Toxicol **24**(8): 678-84.

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

HBM-Kommission (2009). "Neue und aktualisierte Referenzwerte für Schädlingsbekämpfungsmittel: Organophosphat- und Pyrethroid-Metabolite im Urin von Kindern in Deutschland Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 52 (11): im Druck " Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz **52**(11): im Druck.

HBM-Kommission, B. d. U. (2003). "Innere Belastung der Allgemeinbevölkerung in Deutschland mit Organophosphaten und Referenzwerte für Organophosphatmetabolite DMP, DMTP und DEP im Urin." Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz **46**: 1107-1111.

Heudorf, U. and J. Angerer (2001). "Metabolites of organophosphorous insecticides in urine specimens from inhabitants of a residential area." Environ Res **86**(1): 80-7.

Heudorf, U., J. Angerer, et al. (2004). "Current internal exposure to pesticides in children and adolescents in Germany: urinary levels of metabolites of pyrethroid and organophosphorus insecticides." Int Arch Occup Environ Health **77**(1): 67-72.

Heudorf, U., W. Butte, et al. (2006). "Reference values for metabolites of pyrethroid and organophosphorous insecticides in urine for human biomonitoring in environmental medicine." Int J Hyg Environ Health **209**(3): 293-9.

Jaddoe, V. W., J. P. Mackenbach, et al. (2006). "The Generation R Study: Design and cohort profile." Eur J Epidemiol **21**(6): 475-84.

Jaddoe, V. W., C. M. van Duijn, et al. (2008). "The Generation R Study: design and cohort update until the age of 4 years." Eur J Epidemiol **23**(12): 801-11.

Kissel, J. C., C. L. Curl, et al. (2005). "Comparison of organophosphorus pesticide metabolite levels in single and multiple daily urine samples collected from preschool children in Washington State." J Expo Anal Environ Epidemiol **15**(2): 164-71.

Krieger, R. I., T. M. Dinoff, et al. (2003). "Correspondence: preformed biomarkers in produce inflate human organophosphate exposure assessments." Environ Health Perspect **111**(13): A688-9; author reply A89-91.

Lambert, W. E., M. Lasarev, et al. (2005). "Variation in organophosphate pesticide metabolites in urine of children living in agricultural communities." Environ Health Perspect **113**(4): 504-8.

Lu, C., R. Bravo, et al. (2005). "The presence of dialkylphosphates in fresh fruit juices: implication for organophosphorus pesticide exposure and risk assessments." J Toxicol Environ Health A **68**(3): 209-27.

Magnus, P., L. M. Irgens, et al. (2006). "Cohort profile: the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa)." Int J Epidemiol **35**(5): 1146-50.

Moate, T. F., C. Lu, et al. (1999). "Improved cleanup and determination of dialkyl phosphates in the urine of children exposed to organophosphorus insecticides." J Anal Toxicol **23**(4): 230-6.

Rosas, L. G. and B. Eskenazi (2008). "Pesticides and child neurodevelopment." Curr Opin Pediatr **20**(2): 191-7.

Scher, D. P., B. H. Alexander, et al. (2007). "Agreement of pesticide biomarkers between morning void and 24-h urine samples from farmers and their children." J Expo Sci Environ Epidemiol **17**(4): 350-7.

Schleswig-Holstein, L. (2009). "Jahresbericht 2008 und 2007 des Landeslabors".

Schwack, W., T. Zeisler, et al. (2009). "Determination of dialkyl phosphates as breakdown products of organophosphorus insecticides in fruit juices by HPTLC with fluorescence detection." J AOAC Int **92**(3): 691-8.

Umweltbundesamt (2004). "Umweltbedingte gesundheitsrisiken-Was ist bei Kindern anders als bei Erwachsenen." Aktionsprogramm Umwelt und Gesundheit.

Ye, X., F. H. Pierik, et al. (2009). "Levels of metabolites of organophosphate pesticides, phthalates, and bisphenol A in pooled urine specimens from pregnant women participating in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa)." Int J Hyg Environ Health.

Ye, X., F. H. Pierik, et al. (2008). "Urinary metabolite concentrations of organophosphorous pesticides, bisphenol A, and phthalates among pregnant women in Rotterdam, the Netherlands: the Generation R study." Environ Res **108**(2): 260-7.

Zhang, X., J. H. Driver, et al. (2008). "Dialkylphosphates (DAPs) in fruits and vegetables may confound biomonitoring in organophosphorus insecticide exposure and risk assessment." J Agric Food Chem **56**(22): 10638-45.

8 Anhang

Anhang 1: Berechnung des Erwartungswertes für die ADI- und ARfD-HBM-Äquivalente

Die akute Referenzdosis (ARfD) und die akzeptable tägliche Aufnahme (acceptable daily intake – ADI) sind für jedes Pestizid in der Einheit „Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht und Tag“ (mg/kg KG d) gelistet. Über die Molmasse des Pestizidwirkstoffes lässt sich dies in „Nanomol pro Kilogramm Körpergewicht und Tag“ (nmol/kg KG d) umrechnen.

Die Urinausscheidung beträgt bei Kindern 30 Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht und Tag (ml/kg KG d).

Somit ergibt sich die zu erwartende Konzentration des Metaboliten (ADI-HBM bzw. ARfD-HBM) zu:

$$\frac{\text{ADI/ARfD [mg/kg KG d]}}{\text{Molmasse [g/mol]} \times \text{Urinausscheidung [30 ml/kg KG d]}}$$

Bei der Untersuchung von Morgenurin wird vorausgesetzt, dass sowohl die Urinbildung als auch die Metabolitausscheidung gleichmäßig über den Tag erfolgen.

Anhang 2: Berechnung des Erwartungswertes für die DI-HBM-Äquivalente nach Aufnahme des Pestizidwirkstoffes

Die Rückstandshöchstmengen (HR), mit denen einzelne Pestizide in Lebensmitteln nachgewiesen wurden, sind in der Einheit „Milligramm pro Kilogramm“ (mg/kg) gelistet. Es wurden die Werte des unverarbeiteten Lebensmittels eingesetzt. Über die Molmasse des Pestizidwirkstoffes lässt sich dies in „Nanomol pro Kilogramm“ (nmol/kg) umrechnen.

Für die anzunehmende Verzehrmenge des jeweiligen Nahrungsmittels wurden die „großen Portionen“ pro Mahlzeit bzw. Tag (LP in kg/d) der internationalen geschätzten kurzfristigen Aufnahme mit der Nahrung (IESTI) zugrunde gelegt. Die am Tag des Verzehrs einer großen Portion des belasteten Nahrungsmittels aufgenommene Menge des Wirkstoffes (DI = daily intake) beträgt im einfachen Fall also:

$$\text{DI} = \frac{\text{HR [mg/kg]} \times \text{IESTI-LP [kg/d]}}{\text{Molmasse [g/mol]}}$$

Dies gilt, wenn das Gewicht einer einzelnen Frucht < 25 g und kleiner als die Verzehrportion ist (Beispiel: Kirschen, Erdbeeren). Ist dies nicht der Fall, so sind modifizierte Berechnungsverfahren mit Korrekturfaktoren zu verwenden, die dem Umstand Rechnung tragen, dass eine einzelne Frucht höher belastet sein kann als die Mischprobe mehrerer Früchte (Beispiel 1: Birne, Apfel, Beispiel 2: Melone).

Für ein Kind wird wiederum eine Urinausscheidung von 30 Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht und Tag (ml/kg KG d) angenommen, ferner ein durchschnittliches Körpergewicht von 16,15 kg. Somit ergibt sich die zu erwartende Konzentration des Metaboliten im einfachen Fall zu:

$$\text{DI-HBM} = \frac{\text{DI}}{[30 \text{ ml/kg KG d}] \times [16,15 \text{ kg}]}$$

Beispiel 1: Oxydemeton-methyl

$$\begin{aligned} \text{MW} &= 246 \text{ } \mu\text{g}/\mu\text{mol} \rightarrow 1 \text{ } \mu\text{g} = 4,06 \text{ nmol} \\ \text{HR} &= 0,022 \text{ mg/kg}; \text{ IESTI-LP} = 0,119 \text{ kg} \\ \text{DI} &= 0,022 \text{ mg/kg} \times 0,119 \text{ kg} = 2,6 \text{ } \mu\text{g} \sim 10,5 \text{ nmol} \\ \text{DI-HBM} &= 10,5 \text{ nmol} / 30 \text{ ml/kg} / 16,15 \text{ kg} = 22 \text{ nmol/l} \end{aligned}$$

Beispiel 2: Dimethoat

$$\begin{aligned} \text{MW} &= 229 \text{ } \mu\text{g}/\mu\text{mol} \rightarrow 1 \text{ } \mu\text{g} = 4,3 \text{ nmol} \\ \text{HR} &= 0,19 \text{ mg/kg}; \text{ IESTI-LP} = 0,232 \text{ kg} \\ \text{DI} &= 0,19 \text{ mg/kg} \times 0,232 \text{ kg} = 44 \text{ } \mu\text{g} \sim 189 \text{ nmol} \\ \text{DI-HBM} &= 189 \text{ nmol} / 30 \text{ ml/kg} / 16,15 \text{ kg} = 390 \text{ nmol/l} \end{aligned}$$

Anhang 3: Organophosphatpestizide und mögliche Dialkyl(thio)phosphat-Metaboliten

Beim Vergleich mit den Befunden aus den Urinuntersuchungen sind für jedes Pestizid nur die Metabolite zu berücksichtigen, die beim Abbau entstehen können.

Es wurde davon ausgegangen, dass beim Abbau der Wirkstoffe stets auch die Metabolite mit weniger Schwefelatomen entstehen, d. h. beim Abbau eines

Dialkyldithiophosphat-Pestizids entstehen auch immer Dialkylthiophosphat und Dialkylphosphat.

Die für verschiedene ausgewählte Wirkstoffe relevanten Metaboliten und die zugehörigen Referenzwerte (95. Perzentile) sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet.

Organophosphatpestizide und Dialkyl(thio)phosphat-Metaboliten

Pestizid	MW	DMP	DMTP	DMDTP	P95
Methylphosphate	g/mol				nmol/l
Azinophos-methyl	317	x	x	x	573
Chlorpyrifos-methyl	322	x	x		546
Dimethoate/Omethoate	229	x	x	x	573
Fenitrothion	277	x	x		546
Fenthion	278	x	x		546
Malathion	330	x	x	x	573
Monocrotophos	223	x			295
Oxydemeton-methyl	246	x	x		546
Parathion-methyl	263	x	x		546
Phosmet	317	x	x	x	573
Pirimiphos-methyl	305	x	x		546
Toclofos-methyl	305	x	x		546

Pestizid	MW	DEP	DETP	DEDTP	P95
Ethylphosphate	g/mol				nmol/l
Chlorfenvinphos	360	x			150
Chlorpyrifos	350	x	x		161
Dioxathion	456	x	x	x	160
Diazinon	304	x	x		161
Ethion	384	x	x	x	160
Triazophos	313	x	x		161

MW: Molgewicht des Pestizidwirkstoffes

P95: 95. Perzentil der Analysenwerte von 67 Kinderurinen, Tabelle 3a-d

**Anhang 4: Zusammenfassung der bundesweit festgestellten Höchstmengenüberschreitungen
Probenahmejahr: 2007 (BVL 2007)**

Pestizid	HMÜ	Konz (HM)	Produkt
Methylphosphate	n (%)		
Azinophos-methyl	2 (0,014)	0,98 (0,5)	Apfel
Chlorpyrifos-methyl	1 (0,007)	0,28 (0,05)	Kräuter
Dimethoate/Omethoate	70 (0,5)	2,1 (0,02)	Spinat
Fenitrothion	21 (0,15)	0,27 (0,01)	Sellerie
Fenthion	21 (0,16)	0,3 (0,01)	Kaki
Malathion	-		
Monocrotophos	21 (0,15)	1,9 (0,01)	Bohnen
Oxydemeton-methyl	1 (0,007)	0,05 (0,02)	Pflaumen
Parathion-methyl	1 (0,007)	0,2 (0,02)	Pampelmuse
Phosmet	2 (0,014)	0,058 (0,05)	Kohlrabi
Pirimiphos-methyl			
Tolclofos-methyl	7 (0,05)	1,3 (1)	Salat

Ethylphosphate			
Chlorfenvinphos	-		
Chlorpyrifos	11(0,07)	0,6 (0,3)	Pampelmuse
Dioxathion	-		
Diazinon	3(0,02)	0,07 (0,02)	Mandarine
Ethion	31(0,15)	0,07 (0,02)	Pfirsich
Triazophos	10(0,07)	0,012 (0,01)	Apfel

Die Prozentangabe () bezieht sich auf Anzahl der HMÜ von allen untersuchten Proben.

Anhang 5: Zusammenfassung der festgestellten höchsten Organophosphatpestizid-Gehalte in Schleswig-Holstein in den Jahren 2007 und 2008 (Schleswig-Holstein 2009)

Pestizid	Höchster Gehalt	(HM)	Produkt
Methylphosphate	n		
Azinophos-methyl	0,22	(0,05)	Birne
Chlorpyrifos-methyl	0,084	(0,5)	Paprika
Dimethoate/Omethoate	0,187	(0,02)	Birne
Fenitrothion	-		
Fenthion	-		
Malathion	0,344	(1)	Erdbeeren
Monocrotophos	-		
Oxydemeton-methyl	0,022	(0,02)	Karotten
Parathion-methyl	-		
Phosmet	-		
Pirimiphos-methyl	0,65	(1)	Paprika
Toclofos-methyl	0,14	(2)	Salat

Ethylphosphate			
Chlorfenvinphos	0,092	(0,5)	Sellerie
Chlorpyrifos	0,29	(2)	Clementine
Chlorpyrifos	0,31	(0,5)	Weintrauben
Dioxathion	-		
Diazinon	-		
Ethion	-		
Triazophos	-		

Höchstmengensüberschreitungen sind fett gedruckt

HM = ab dem 1. September 2008 ein neuer Rechtsrahmen für Pestizidrückstände ([Verordnung \(EG\) Nr. 396/2005](#) des Europäischen Parlaments und des Rates). Die Verordnung dient der **Harmonisierung** und **Vereinfachung** der Rückstandshöchstgehalte für Pestizide und stärkt gleichzeitig den EU-weiten Verbraucherschutz. Aufgrund der neuen Regeln **unterliegen RHG einer einheitlichen Beurteilung in der EU**, so dass ein ausreichender Schutz aller Verbraucher – vor allem der gefährdeten Gruppen wie Säuglinge und Kleinkinder – gewährleistet wird