

**Bayerisches Landesamt für
Gesundheit und Lebensmittelsicherheit**



**Fraunhofer-Institut für Verfahrenstechnik
und Verpackung IVV**



Fraunhofer Institut
Verfahrenstechnik
und Verpackung

**Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und
Umweltmedizin der Friedrich-Alexander-
Universität Erlangen-Nürnberg**



Bayerisches Landesamt für Umwelt



Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben

Integrated Exposure Assessment Survey (INES)

Bericht:

**Pfadübergreifende Erfassung und gesundheitliche Bewertung der
Exposition gegenüber Phthalaten
(Zusammenfassung)**

Im Auftrag des
Bayerischen Staatsministeriums für Umwelt und Gesundheit

Bearbeiter:

PD Dr. Hermann Fromme, Sigrun Boehmer, PD Dr. Gabriele Bolte ¹

Dr. Martin Schlummer, Ludwig Gruber, Dr. Jan Ungewiss ²

PD Dr. Wolfgang Körner, Dieter Heitmann ³

Prof. Jürgen Angerer, Dr. Holger M. Koch, PD Dr. Thomas Göen, Prof. Dr. Hans Drexler ⁴

¹ Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Sachgebiet Umweltmedizin. Veterinärstrasse 2, D-85764 Oberschleißheim

² Fraunhofer-Institut für Verfahrenstechnik und Verpackung IVV, Giggenhauser Straße 35, D-85354 Freising

³ Bayerisches Landesamt für Umwelt, Bürgermeister-Ulrich-Strasse 160, D-86179 Augsburg

⁴ Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Universität Erlangen-Nürnberg, Schillerstraße 25/29, D-91054 Erlangen

Einleitung

Bei den Phthalaten handelt es sich um die Ester der 1,2-Benzoldicarbonsäure (ortho-Phthalsäure). Insbesondere das Di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP), das Di-n-butylphthalat (DnBP), das Benzylbutylphthalat (BzBP), das Diisononylphthalat (DiNP) und das Diisodecylphthalat (DiDP) sind die industriell heute bedeutsamsten Phthalate und werden seit über 40 Jahren großtechnisch eingesetzt. In Deutschland wurden in den Jahren 1994 und 1995 circa 400.000 Tonnen an Phthalaten produziert (DEHP: 250.000 t, DBP: 21.000 t, BzBP: 9.000 t), weltweit sind es mehrere Millionen Tonnen pro Jahr. In Deutschland selbst wurden damals jährlich etwa 260.000 t Phthalate verbraucht. Aufgrund ihrer chemisch-physikalischen Charakteristika werden Phthalate zu ungefähr 90 % als Weichmacher, insbesondere bei der Herstellung von Weich-PVC, eingesetzt. Weitere Anwendungsbereiche sind der Einsatz als Dielektrikum in Kondensatoren, Entschäumer bei der Papierherstellung, Emulgatoren für Kosmetika, Hilfsstoffe in Pharmaka, Textilhilfsstoffe, Beschichtungssysteme, Betonzusatzstoffe, in Klebstoffen, Farben/Lacken und Dichtungsmassen. Während DEHP zum überwiegenden Teil bei der Weich-PVC-Herstellung eingesetzt wird, werden DnBP und BzBP mit einem großen Mengenanteil in anderen, zum Teil speziellen Anwendungen verwendet. In Westeuropa liegt die derzeitige jährliche Produktion an Phthalaten bei ca. einer Million Tonnen, wobei 900.000 t in der PVC-Herstellung eingesetzt werden. In den letzten Jahren deuten die Angaben der Hersteller darauf hin, dass im europaweiten Verbrauch DEHP zunehmend gegen DiNP und DiDP ersetzt wird.

Grundsätzliches

Die Feldarbeit wurde, nach dem Vorliegen eines positiven Votums durch die Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer in der Zeit von April bis Oktober 2005 durchgeführt. Die Teilnehmer stammten alle aus der Region München, waren nach eigener Einschätzung zum Zeitpunkt der Untersuchung gesund und hatten ein normales Verzehrverhalten. In der Gruppe befanden sich keine Vegetarier, Veganer oder Personen mit einer besonderen Diät.

Zielsetzung des Gesamtprojektes INES (Integrated Exposure Assessment Survey) war es, für eine Gruppe der derzeit toxikologisch bedeutsamsten Substanzen eine pfadübergreifende Expositionsabschätzung und Risikoermittlung der allgemeinen Bevölkerung durchzuführen. Der vorliegende Berichtsband stellt das Teilprojekt zu den Phthalaten dar. Hierbei wurden im Rahmen einer integrativen Betrachtung alle wesentlichen Zufuhrpfade, die bei einer

Abschätzung der Gesamtexposition bedeutsam sein können, untersucht. Zu diesem Zweck wurde:

- die Aufnahme über Nahrungsmittel durch eine Duplikatuntersuchung der verzehrten Lebensmittel abgeschätzt,
- die Belastungssituation in den Wohninnenräumen der Teilnehmerinnen und Teilnehmer bestimmt, sowie
- im Rahmen eines Human-Biomonitorings die interne Belastung quantifiziert.

Probenahme / Analytik

Jeden Tag wurde von den Teilnehmerinnen/ Teilnehmern ein Protokoll ausgefüllt, in dem für alle Mahlzeiten die verzehrten Nahrungsmittel eingetragen werden mussten. Darüber hinaus wurde einmal ein Fragebogen ausgefüllt, insbesondere um mögliche Einfluss- und Störfaktoren abschätzen zu können. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurden durch schriftliches Informationsmaterial und eine einmalige mündliche Unterweisung auf die Ziele der Untersuchung hingewiesen und über die Art und Weise der Probensammlung unterrichtet.

Während des Sammelzeitraums erhielt jede Teilnehmerin/ jeder Teilnehmer eine Kühlbox mit Kühllackus und den Probengefäßen für die Nahrungsmittelduplikate der verzehrfertigen Lebensmittel. Darüber hinaus wurden Aluminiumschalen zur Sammlung außer Haus beigelegt.

Während des Sammelzeitraums wurden von insgesamt 50 Probanden (27 Frauen und 23 Männern) Tagesduplikate aller Nahrungsmittel über 7 Tage gesammelt. Die Sammelgefäße wurden jeden Tag abgeholt, umgehend (gekühlt) ins Labor transportiert und der Inhalt gewogen. Um eine gewisse Kontrolle durchzuführen, wurde der Inhalte der Sammelgefäße mit den Verzehrprotokollen der Teilnehmer verglichen. Die Proben wurden anschließend homogenisiert und bis zur weiteren Analytik bei -20°C gelagert. Nach Fett-Extraktion der Tagesmischproben und weiterer Aufarbeitungsschritte wurden die Proben mittels GC-MS analysiert.

Während der Duplikatuntersuchung wurde jeden Tag über insgesamt 8 Tage eine Morgenurinprobe in einem Probengefäß aus Polyethylen gesammelt, umgehend gekühlt und jeden Tag ins Labor geschickt. Die Proben wurden bis zur weiteren Analytik bei -20°C gelagert.

Die aktive Probenahme der Raumluft erfolgte hinsichtlich der Randbedingungen und des verwendeten Adsorbens ähnlich wie für die Bestimmung von leichtflüchtigen organischen Verbindungen (VOC) gemäß VDI-Richtlinie 4300 Blatt 6. Die Probenahmedauer wurde jedoch aus logistischen Gründen auf 24 Stunden verlängert. Die Inhaber der Wohnungen wurden angehalten, den Probenahmeraum möglichst wie gewohnt zu lüften, um eine realitätsnahe durchschnittliche Belastung zu erfassen. Dauer und Art des Lüftens wurde von den Raumnutzern dokumentiert, sowie deren Aufenthalt und der Aufenthalt weiterer Personen im Zimmer während der Probenahme vermerkt. Nach der Luftprobenahme erfolgte die Analyse der Tenax-Adsorberröhrchen mittels Thermodesorption und GC-MS.

Die Probenahme von Hausstaub erfolgte mit einem jeweils vorher gesäuberten Staubsauger (Bürstsauger, 60 cm langes Kunststoff-Ansaugrohr, 20 Jahre alt). Die Luftaustrittsöffnung des Ansaugrohres war mit zwei übereinander liegenden Teefiltern verschlossen auf denen der Staub abgeschieden wurde. Der Staub wurde mit n-Hexan extrahiert (Soxhlet). Nach Einengung wurde ein Aliquot des Extraktes in ein Tenax-Röhrchen injiziert und mittels der bei der Innenraumluftanalytik beschriebenen TDS-GC-MS-Methode analysiert.

Ergebnisse

Das Alter der Teilnehmerinnen bewegte sich zwischen 14 und 60 Jahren, das der männlichen Probanden lag bei 15 bis 56 Jahren. Die Teilnehmerinnen an der Duplikatuntersuchung konsumierten im Wochenmittel täglich (Summe der festen und flüssigen Nahrungsmittel) 2692 g (1837 – 4488 g) und die männlichen Probanden 3405 g (1945 – 5663 g).

Nahrungsmittelduplikate

Die höchste tägliche nahrungsbedingte Zufuhr, als Median und 95. Perzentil ausgedrückt, wurde für das DEHP, DiBP, DnBP und BzBP mit Werten von 162 bzw. 309 µg/Tag, 42 bzw. 157 µg/Tag, 16 bzw. 91 µg/Tag und 15 bzw. 25 µg/Tag gefunden. Bezogen auf das Körpergewicht lag der Median (95. Perzentil) der Zufuhr für das DEHP bei 2,43 µg/kgKG (3,95 µg/kgKG) und für das DnBP bei 0,26 µg/kgKG (1,35 µg/kgKG). Die mediane Zufuhr von DEHA lag bei 42 µg/Tag (0,67 µg/kg KG) und von MEHP bei 1,3 µg/Tag (0,02 µg/kg KG). Unsere Ergebnisse zeigten, dass die Zufuhr von MEHP über Nahrungsmittel in unserer Studienpopulation nur äußerst gering ist.

Wenn alle 350 einzelnen Zufuhrwerte betrachtet wurden, ergab sich für DEHP ($p=0,007$), MEHP ($p=0,001$), DnBP ($p=0,009$), DiNP ($p=0,001$) und DEHA ($p=0,006$) die höchste Zufuhr in der Altersklasse der 46 bis 60 Jährigen.

Innenraumluftmessungen / Hausstaubuntersuchungen

Die höchsten Gehalte wurden für das DEHP mit $11,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ gefunden, gefolgt von DnBP und DiBP mit 2,3 bzw. $2,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Die Medianen Gehalte lagen bei $2,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (DEHP), $0,59 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (DnBP), $0,66 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (DiBP), $0,32 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (DEP) und $0,17$ (DMP).

Die höchsten Gehalte wurden für das DEHP mit $2900 \text{ mg}/\text{kg}$ gefunden, gefolgt von DiNP und BzBP mit $970 \text{ mg}/\text{kg}$ bzw. $230 \text{ mg}/\text{kg}$. Die Medianen Gehalte lagen bei $670 \text{ mg}/\text{kg}$ (DEHP), $155 \text{ mg}/\text{kg}$ (DiNP), $28 \text{ mg}/\text{kg}$ (BzBP), $18 \text{ mg}/\text{kg}$ (DiBP) und $17 \text{ mg}/\text{kg}$ (DnBP).

Unter Verwendung der Mediane lag der Anteil des DEHP an den Gesamtgehalten in den Luftproben bei ca. 55% während er bei den Hausstaubproben 65% betrug. In den Hausstaubproben hatte das DiNP einen mittleren Anteil von 17%, während es in den Luftproben nicht oberhalb der Nachweisgrenze gefunden werden konnte.

Unter Berücksichtigung der logarithmierten Werte ergab sich in der statistischen Analyse eine signifikante Korrelation zwischen den Luft- und den Staubgehalten für das DEP und das DnBP.

Human-Biomonitoring

In diesen 399 Proben wurden die Monoester MnBP und MiBP in 100% der Proben, MBzP in 99% und MEHP in 95% der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze des analytischen Verfahrens nachgewiesen. Auch die sekundären Metabolite des DEHP, das 5OH-MEHP, 5oxo-MEHP, 5cx-MEPP and 2cx-MMHP und des DiNP (oxo-MiNP und OH-MiNP) konnten in fast allen Proben bestimmt werden.

Die höchsten Gehalte an den primären Metaboliten wurden für das MnBP (Median $49,0 \mu\text{g}/\text{l}$; $43,6 \mu\text{g} / \text{g}$ Kreatinin), das MiBP (Median $46,7 \mu\text{g} / \text{l}$; $47,5 \mu\text{g} / \text{g}$ Kreatinin), das MBzP (Median $7,9 \mu\text{g} / \text{l}$; $6,9 \mu\text{g} / \text{g}$ Kreatinin) und das MEHP (Median $4,6 \mu\text{g} / \text{l}$; $4,3 \mu\text{g} / \text{g}$ Kreatinin) beobachtet. Die statistische Auswertung zeigte keine signifikanten Unterschiede der Metabolitengehalte zwischen den Geschlechtern, aber für das MiBP und MEHP signifikant niedrigere Gehalte bei den älteren Probanden.

Für die sekundären Metabolite des DEHP ergaben sich mediane Konzentrationen von $24,9 \mu\text{g}/\text{l}$ (5cx-MEPP), $19,5 \mu\text{g}/\text{l}$ (5OH-MEHP), $14,6 \mu\text{g}/\text{l}$ (5oxo-MEHP) und $9,8 \mu\text{g}/\text{l}$ (2cx-MMHP).

Wenn alle einzelnen Urinproben betrachtet wurden ergab sich ein Anteil der einzelnen DEHP-Metabolite am Gesamthalt von 6 % (MEHP), 35 % (5cx-MEPP), 26 % (5OH-MEHP),

19 % (5oxo-MEHP) und 12 % (2cx-MMHP). Die statistische Auswertung zeigte hier keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern und auch nicht zwischen den drei vorgenannten Altersklassen.

Die medianen Konzentrationen der beiden DiNP-Metabolite oxo-MiNP und OH-MiNP lagen bei 3,0 µg/l (2,9 µg/g Kreatinin) und 5,5 µg/l (5,2 µg/g Kreatinin).

Tägliche Phthalatzufuhr errechnet aus den Biomonitoring-Werten

Die aus der Metabolitenausscheidung rückgerechnete DEHP-Zufuhr lag bei 0,03 bis 173 µg/kg KG (bei Benutzung von MEHP) und 0,5 bis 199 µg/kg KG. Für die anderen Diester ergaben sich, soweit Daten zur Metabolitenausscheidung vorlagen, folgende Bereiche der täglichen Zufuhr: 0,4 bis 27,3 µg/kg KG (DnBP), 0,2 bis 14,9 µg/kg KG (DiBP) und 0,02 bis 9,3 µg/kg KG (BzBP). Für das DiNP ergab sich eine mediane (95. Perzentil) tägliche Zufuhr von 0,7 µg/kg KG (3,5 µg/kg KG), wenn der sekundäre Metabolit OH-MiNP zur Berechnung herangezogen wurde.

Schlussfolgerungen

Unsere Ergebnisse belegen, dass Phthalate in Raumluft und Hausstaub, in den Duplikatproben und im Human-Biomonitoring auch in Bayern z.T. in hohen Konzentrationen nachgewiesen werden können und eine Exposition der Bevölkerung besteht.

Im Vergleich zur wissenschaftlichen Literatur liegen die Ergebnisse des Human-Biomonitorings, der Duplikatstudie, der Innenraumluft und des Hausstaubs in einem Bereich, der in den letzten Jahren auch von anderen Arbeitsgruppen in Europa und weltweit beschrieben wurde. Allerdings ist die Datenlage, gerade was Studien zur nahrungsbedingten Aufnahme betrifft, äußerst begrenzt.

Insgesamt deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass die aktuelle Exposition der Bevölkerung in Bayern hauptsächlich durch die Aufnahme über Nahrungsmittel geprägt wird. Dies trifft insbesondere auch für das DEHP zu. Dies verdeutlicht nochmals, dass Duplikatstudien einen unverzichtbaren Beitrag zur Beschreibung der Exposition der Bevölkerung gegenüber problematischen Schadstoffen leisten können und der Nahrungsmittelpfad insgesamt einer besonderen Beobachtung bedarf.

Bei der vorliegenden Untersuchung ergab sich die Möglichkeit, die Zufuhr über den Nahrungsmittelpfad aus den Ergebnissen der Duplikat-Studie zu ermitteln und die

Gesamtzufuhr über alle Pfade aufgrund der Biomonitoring-Daten zu berechnen. Sowohl für das DEHP als auch das DiBP ergab sich eine signifikante Korrelation der über die beiden vorgenannten Methoden ermittelten Zufuhr, während er für das DnBP nicht nachgewiesen werden konnte.

Die Ergebnisse zur Phthalatzufuhr über Nahrungsmittel bzw. zur Gesamtzufuhr kann zudem mit den zur Zeit bestehenden duldbaren Aufnahmemengen verglichen werden, die auf der Basis der aktuellen toxikologischen Literatur von Fachinstitutionen abgeleitet worden sind. Diese sogenannten TDI-Werte (tolerable daily intake) beschreiben die Menge einer Substanz, die täglich lebenslang zu sich genommen werden kann, ohne dass negative gesundheitliche Wirkungen befürchtet werden müssen. Für das DEHP liegt der TDI-Wert bei 50 µg/kg Körpergewicht und für DnBP und DiBP bei 10 µg/kg KG. Wenn die DEHP-Zufuhr aufgrund der Mediane bzw. des 95. Perzentils der über 7 Tage verzehrten Nahrungsmittel berechnet wird ergibt sich eine Auslastung des TDI-Wertes von 5% bzw. 8%. Werden alle 350 Einzeldaten betrachtet wird lediglich an zwei Tagen der TDI überschritten. Wenn nur der Nahrungsmittelpfad betrachtet wird ergibt sich für das DnBP eine Auslastung des TDI von 3% bzw. 14%. Gleiches gilt auch für das DiBP. Wenn allerdings das 95. Perzentil der Gesamtzufuhr betrachtet wird ergibt sich bereits eine TDI-Ausschöpfung von 42% (DnBP) bzw. 56% (DiBP).

Dies bedeutet zusammenfassend, dass beim DEHP für die erwachsene deutsche Bevölkerung nicht mit einer gesundheitlich bedenklichen Aufnahme gerechnet werden muss. Die für das DnBP und DiBP zu beobachtende höhere Ausschöpfung des TDI und die Biomonitoring-Daten deuten darauf hin, dass für diese Phthalate andere bedeutsame Quellen (z.B. eingekapselte Medikamente) berücksichtigt werden müssen und der TDI in diesen Fällen zu einem hohen Anteil ausgeschöpft wird. Minimierungsstrategien wären hier daher notwendig.