



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

Bericht zum 4. Querschnitt (2020/21)

Modul 3

Pestizide

Der vorliegende Bericht wurde im Auftrag des Ministeriums für Umwelt, Naturschutz und Verkehr (MUNV) des Landes Nordrhein-Westfalen erstellt.

Unser herzlicher Dank gilt allen Kindern und ihren Eltern für die Teilnahme an dieser Studie. Ganz besonders danken wir auch den Leitungen und Mitarbeitenden der Kindertagesstätten, die uns bei der Rekrutierung der Probandinnen und Probanden unterstützt haben.

Konzeption, Durchführung der Feldphase, Auswertung und Berichterstattung:
LANUV NRW

Abschlussdatum:
November 2022

Analytik:

Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IPA), Institut der Ruhr-Universität Bochum (Glyphosat)

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin (IPASUM), Universität Erlangen-Nürnberg (Organophosphat-Insektizide und Neonicotinoide)

MVZ Medizinisches Labor Bremen GmbH (Chlorpyrifos und Parathion)

Institut für Arbeits-, Sozial und Umweltmedizin, RWTH Aachen (Pyrethroide)

Veröffentlichung:
September 2023

Vorbemerkung:

Im Auftrag des Ministeriums für Umwelt, Naturschutz und Verkehr (MUNV) des Landes Nordrhein-Westfalen untersucht das Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz NRW (LANUV) in regelmäßigen Abständen die interne Schadstoffbelastung von Kita-Kindern aus Nordrhein-Westfalen. Der vorliegende Bericht fasst die Ergebnisse der vierten Querschnittsuntersuchung (2020/21) zusammen. Die Ergebnisse der vorherigen Querschnitte sind auf den Internetseiten des LANUV¹ unter Umwelt und Epidemiologie veröffentlicht.

Ziel der Untersuchungen ist es, die Belastungssituation von Kindern im Alter zwischen 2 und 6 Jahren gegenüber verschiedensten Schadstoffen aus dem Lebensumfeld der Kinder zu erfassen und soweit möglich auch gesundheitlich zu bewerten.

Die Ergebnisse des vierten Untersuchungsquerschnitts werden in 4 Modulen berichtet.

Modul 1: Studienkonzept sowie Ergebnisse zu Phthalaten, DINCH und Terephthalaten

Modul 2: Ergebnisse zu Parabenen, Isothiazolinonen und Bisphenolen

Modul 3: Ergebnisse zu Pestiziden

Modul 4: Ergebnisse zu Duftstoffen und Alkyl-Pyrrolidonen

Im vorliegenden Bericht sind die Ergebnisse zu Modul 3 – Pestizide dargestellt.

¹ <https://www.lanuv.nrw.de/umwelt/umweltmedizin/umwelt-und-epidemiologie/>

0 Zusammenfassung

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

Glyphosat ist ein nicht-selektiver herbizider Wirkstoff und gehört zu den weltweit am häufigsten verwendeten Pflanzenschutzmitteln. Auf Lebensmitteln können selbst bei sachgerechter und bestimmungsgemäßer Anwendung Rückstände von Glyphosat verbleiben und so zur Glyphosat-Belastung von Kindern beitragen. Im Querschnitt 2020/21 wurden in 9 % der untersuchten Urinproben Glyphosat-Konzentrationen oberhalb der Bestimmungsgrenze von 0,05 µg/l gemessen. Das 95. Perzentil der Belastung lag bei 0,6 µg/l und die Spannweite bei <0,05 µg/l bis 2,2 µg/l. Die auf Basis der im Urin gemessenen Konzentrationen geschätzte maximale Glyphosat-Aufnahme liegt bei 13 µg/kg KG und somit deutlich unter dem aktuell gültigen gesundheitlichen Bewertungsmaßstab (ADI²) von 500 µg/kg KG pro Tag. Im zeitlichen Verlauf (2011 bis 2021) variiert die Belastung der Kinder auf vergleichsweise niedrigem Niveau.

Neonicotinoide sind synthetisch hergestellte Wirkstoffe mit hoher insektizider Wirkung. Sie werden hauptsächlich zur Beizung von Saatgut und als Spritzmittel in der Landwirtschaft eingesetzt. In 56 % der untersuchten Urinproben wurde der Neonicotinoid-Metabolit 6-CINA bestimmt. Die mediane Belastung der Kinder ist niedrig und liegt mit 0,35 µg/l im Bereich der Bestimmungsgrenze von 0,30 µg/l. Der zweite untersuchte gruppenspezifische Neonicotinoid-Metabolit, 2-CITCA, wurde in keiner untersuchten Probe oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen. Im zeitlichen Verlauf (2014 bis 2021) bleibt die mediane Belastung der Kinder unverändert auf niedrigem Niveau. Zusätzlich wurden die Metaboliten von strukturverwandten Substanzen, dem Fungizid Boscalid und dem Insektizid Flonicamid, untersucht. Der Boscalid-Metabolit 2-CINA konnte in 24 % der Proben bestimmt werden. Der Flonicamid-Metabolit 4-TFMNA konnte in 51 % der untersuchten Urinproben bestimmt werden. Die mediane Belastung liegt für beide Metaboliten in Höhe der Bestimmungsgrenze von 0,30 µg/l. Im zeitlichen Verlauf (2014 bis 2021) bleibt die mediane Belastung der Kinder unverändert auf niedrigem Niveau. Trotz der niedrigen medianen Belastung gibt es einzelne Kinder, die Belastungen aufweisen, die deutlich über dem 95. Perzentil liegen.

Pyrethroide sind synthetisch hergestellte Insektizide mit einem breiten Anwendungsspektrum insbesondere im häuslichen Umfeld. Sie finden besonders häufig Verwendung im Material-, Pflanzen- und Vorratsschutz sowie zur Abwehr gegen stechende Insekten und zur Behandlung von Kopflausbefall. Um die Belastung der Kinder in Nordrhein-Westfalen mit Pyrethroiden zu erfassen, wurden insgesamt 8 verschiedene Pyrethroid Metaboliten im Urin gemessen. Die gruppenspezifischen Metaboliten Permethrin/Cypermethrin (cis/trans-DCCA), Deltamethrin (DBCA) sowie Cyhalothrin/Bifenthrin (CIF3CA) wurden in nahezu 100 % der Proben gemessen. Die substanzspezifischen Metaboliten Esfenvalerat (CBPA), Cyfluthrin (F-PBA) und Bifenthrin (2-MPA) wurden hingegen nur in 19 %, 43 % und 11 % der Proben gemessen.

² ADI: Acceptable Daily Intake

Der gruppenspezifische Expositionsmarker für Pyrethroide 3-PBA konnte in allen Proben bestimmt werden. Die höchste Belastung in der Studienpopulation findet sich für 3-PBA (21 µg/l) gefolgt von trans-DCCA (13 µg/l) und dem Deltamethrin Metaboliten DBCA (7 µg/l). Das 95. Perzentil der Belastung ist am niedrigsten für 2-MPA (0,02 µg/l) und am höchsten für 3-PBA (6 µg/l). Die Nutzung Pyrethroid-haltiger Präparate (z.B. Mittel zur Bekämpfung von Kopfläusen oder Mittel zur Abwehr von Mücken) kurz vor der Probenahme sind eine mögliche Erklärung für die teilweise hohe Belastung einzelner Kinder mit Pyrethroiden. Im zeitlichen Trend zeigt sich für 3-PBA, Summe cis/trans-DCCA, DBCA und CIF3CA eine signifikante Zunahme der Belastung. Für alle anderen Metaboliten sind geringe Unterschiede zwischen den verschiedenen Querschnitten zu beobachten. Die mediane Belastung sowie das 95. Perzentil liegen hier etwa in Höhe der Bestimmungsgrenze von 0,01 µg/l.

Für die Pyrethroide Deltamethrin (DBCA) und Cyfluthrin (F-PBA) hat die HBM-Kommission HBM-I Werte für Kinder in Höhe von 90 µg/l und 80 µg/l abgeleitet. Trotz der im zeitlichen Trend zunehmenden Belastung mit Deltamethrin wird der HBM-I Wert in Höhe von 90 µg/l in allen Proben deutlich unterschritten (Maximum 6,7 µg/l). Der HBM-I Wert für Cyfluthrin in Höhe von 80 µg/l wird ebenfalls in allen Proben deutlich unterschritten (Maximum 0,15 µg/l). Die zunehmende Belastung mit Pyrethroiden spiegelt sich für cis-DCCA, trans-DCCA und 3-PBA auch bei der Anzahl der Überschreitungen der Referenzwerte wider, die von der HBM-Kommission veröffentlicht wurden. Es ergeben sich für cis-DCCA 22 (8,8 %), für trans-DCCA 33 (13,2 %) und für 3-PBA 59 (23,6 %) Überschreitungen der jeweiligen Referenzwerte. Somit wird für alle drei Pyrethroid-Metaboliten der statistisch erwartete Bereich von maximal 5 % der Proben oberhalb des Referenzwertes bei einer Stichprobengröße von n=250 deutlich überschritten. Da eine zunehmende Pyrethroid-Belastung von Kindern festzustellen ist, sollte aus umweltmedizinischer Sicht die weitere Entwicklung der Belastungssituation auch in zukünftigen Querschnitten untersucht werden.

Organophosphat-Insektizide sind eine umfangreiche Wirkstoffgruppe, die als Kontakt- und Systeminsektizide breiten Einsatz in der Landwirtschaft finden. Sie hemmen irreversibel die Acetylcholinesterase und besitzen daher eine hohe Toxizität für den Menschen. Um die Belastung der Kinder in Nordrhein-Westfalen mit Organophosphat-Insektiziden zu erfassen, wurden 6 gruppenspezifische Dialkylphosphat-Metaboliten im Urin gemessen. Die Dialkylphosphat-Metaboliten DMP, DMTP und DEP wurden im Querschnitt 2020/21 in nahezu allen Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen. Das 95. Perzentil der Belastung lag für DMP bei 18 µg/l, für DMTP bei 21 µg/l und für die DEP bei 13 µg/l. In allen bisher untersuchten Querschnitten wurden die Metaboliten DMP, DMTP und DEP in nahezu 100 % der untersuchten Proben gemessen. Im zeitlichen Verlauf (2014 bis 2021) ist eine signifikante Abnahme der Belastung für DMP und DMTP zu beobachten. Im Gegensatz dazu bleibt die Belastung mit DEP weitestgehend konstant. Die von der HBM-Kommission abgeleiteten Referenzwerte für DMP (75 µg/l) und DEP (30 µg/l) werden von einigen wenigen Kindern um bis zu Faktor 3 (DMP) bzw. 9 (DEP) überschritten.

Zusätzlich zu den gruppenspezifischen Dialkylphosphat-Metaboliten wurden die substanzspezifischen Metaboliten für Parathion und Chlorpyrifos gemessen. Der Parathion-Metabolit 4-NP wurde in 73 % der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen mit

Werten von 3,6 µg/l für das 95. Perzentil der Belastung. Im zeitlichen Verlauf (2014 bis 2021) bleibt die Belastung mit 4-NP annähernd konstant mit einer medianen Belastung in Höhe von 1 µg/l. Der spezifische Chlorpyrifos-Metabolit TCPYR wurde in 31 % der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen. Das 95. Perzentil der Belastung lag bei 4 µg/l. Im zeitlichen Verlauf (2014 bis 2021) reduzierte sich die Belastung mit Chlorpyrifos deutlich. So lag die Belastung für das 95. Perzentil in den vorherigen Querschnitten bei ~10 µg/l und im aktuellen Querschnitt bei 4,3 µg/l. Der relative Anteil der Proben, in denen Chlorpyrifos quantitativ erfasst werden konnte, sank ebenfalls von ~80 % auf 31 %. Eine gesundheitliche Einordnung der Chlorpyrifos-Ergebnisse ist zurzeit aufgrund der vermuteten entwicklungsneurotoxischen und genotoxischen Wirkung von Chlorpyrifos nicht möglich, da der gesundheitliche Bewertungsmaßstab (ADI) von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) zurückgezogen würde. Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass trotz weitreichender Verbote in Deutschland und der EU eine Belastung mit Organophosphat-Insektiziden weiterhin besteht. Es gibt jedoch Hinweise, dass durch die verwendeten Expositionsmarker neben den Organophosphat-Insektiziden zum Teil auch eine Belastung aus anderen Quellen, z.B. Organophosphat-Flammschutzmittel, erfasst wird, so dass möglicherweise die tatsächliche Belastung überschätzt wird. Aufgrund des hohen Gefährdungspotentials der Organophosphat-Insektizide und der im Vergleich zur Gruppe der hochbelasteten Kinder (95. Perzentil) relativ hohen Belastung einzelner Kinder sollten Organophosphat-Insektizide aus umweltmedizinischer Sicht auch zukünftig untersucht werden.

Inhaltsverzeichnis

0 ZUSAMMENFASSUNG	3
VERZEICHNISSE	7
I. TABELLENVERZEICHNIS	7
II. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	8
III. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	9
1 EINLEITUNG.....	10
1.1. GLYPHOSAT	10
1.2. NEONICOTINOIDE	12
1.3. PYRETHROIDE	14
1.4. ORGANOPHOSPHAT-INSEKTIZIDE	16
2 METHODE	18
2.1 STUDIENPLANUNG.....	18
2.2 BESTIMMUNG VON PESTIZIDEN IM URIN.....	18
2.3 DATENAUSWERTUNG UND GESUNDHEITLICHE BEWERTUNG DER DATEN.....	19
3 ERGEBNISSE.....	20
3.1 GLYPHOSAT IM URIN VON KINDERN.....	20
3.2 NEONICOTINOIDE UND STRUKTURVERWANDTE SUBSTANZEN IM URIN VON KINDERN	21
3.3 PYRETHROIDE IM URIN VON KINDERN	22
3.4 ORGANOPHOSPHAT-INSEKTIZIDE IM URIN VON KINDERN	24
3.5. GESUNDHEITLICHE BEWERTUNG.....	26
4 DISKUSSION.....	29
4.1 GLYPHOSAT	29
4.2 NEONICOTINOIDE	32
4.3 PYRETHROIDE	34
4.4 ORGANOPHOSPHAT-INSEKTIZIDE	37
5 LITERATUR.....	41
6 ANHANG.....	46
A. GLYPHOSAT - EDI BERECHNUNG	46
REFERENCES.....	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.

Verzeichnisse

I. TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: ÜBERSICHT ZU DEN UNTERSUCHTEN PESTIZIDEN BZW. DEREN METABOLITEN UND IHRE BESTIMMUNGSGRENZEN (LOQ).....	18
TABELLE 2: STATISTISCHE LAGEMAßE VON GLYPHOSAT UND AMPA IM URIN VON KINDERN (QUERSCHNITT 2020/2021).....	20
TABELLE 3: RELATIVER ANTEIL DER PROBEN OBERHALB DER BESTIMMUNGSGRENZE UND DIE KONZENTRATION VON GLYPHOSAT UND AMPA (MEDIAN/P95) IM URIN VON KINDERN AUS DEN VIER QUERSCHNITTEN.....	20
TABELLE 4: STATISTISCHE LAGEMAßE DER NEONICOTINOID-METABOLITEN IM URIN VON KINDERN (QUERSCHNITT 2020/2021)	21
TABELLE 5: RELATIVER ANTEIL DER PROBEN OBERHALB DER BESTIMMUNGSGRENZE UND MEDIANE KONZENTRATION DER NEONICOTINOID-METABOLITEN IM URIN VON KINDERN AUS DEN DREI QUERSCHNITTEN, FÜR DIE BISHER DATEN VORLIEGEN.....	21
TABELLE 6: STATISTISCHE LAGEMAßE DER PYRETHROID-METABOLITEN IM URIN VON KINDERN (QUERSCHNITT 2020/2021).....	22
TABELLE 7: RELATIVER ANTEIL DER PROBEN OBERHALB DER BESTIMMUNGSGRENZE UND KONZENTRATION DER PYRETHROID-METABOLITEN IM URIN VON KINDERN AUS DREI QUERSCHNITTEN	23
TABELLE 8: STATISTISCHE LAGEMAßE DER ORGANOPHOSPHAT-INSEKTIZID METABOLITEN IM URIN VON KINDERN (QUERSCHNITT 2020/2021)	25
TABELLE 9: RELATIVER ANTEIL DER PROBEN OBERHALB DER BESTIMMUNGSGRENZE UND MEDIANE KONZENTRATION DER ORGANOPHOSPHAT-INSEKTIZID METABOLITEN IM URIN VON KINDERN AUS DEN DREI BISHER DURCHFÜHRTEN QUERSCHNITTEN.....	25
TABELLE 10: GESUNDHEITSBEZOGENE BEWERTUNGSKRITERIEN UND ANZAHL DER ÜBERSCHREITUNGEN IN DEN DREI QUERSCHNITTEN	27
TABELLE 11: ABSCHÄTZUNG DER TÄGLICHEN EXTERNEN AUFNAHME UND VERGLEICH MIT DEM JEWEILIGEN GESUNDHEITLICHEN BEWERTUNGSMAßSTAB.....	27
TABELLE 12: MOE BERECHNUNGEN FÜR ENTWICKLUNGSNEUROTOXISCHE EFFEKTE VON CHLORPYRIFOS.....	28
TABELLE 13: VERGLEICH DER GLYPHOSAT-BELASTUNG AUS DEM QUERSCHNITT 2020/21 MIT AUSGEWÄHLTEN NATIONALEN UND INTERNATIONALEN STUDIEN	31
TABELLE 14: VERGLEICH DER NEONICOTINOID-BELASTUNG AUS DEM QUERSCHNITT 2020/21 MIT AUSGEWÄHLTEN NATIONALEN UND INTERNATIONALEN STUDIEN	33
TABELLE 15: VERGLEICH DER PYRETHROID-BELASTUNG AUS DEM QUERSCHNITT 2020/21 MIT NATIONALEN UND INTERNATIONALEN STUDIEN.....	35
TABELLE 16: PYRETHROIDE - REFERENZWERTE IM URIN FÜR KINDER IM ALTER ZWISCHEN 3 BIS 14 JAHREN...	35
TABELLE 17: VERGLEICH DER OP-BELASTUNG AUS DEM QUERSCHNITT 2020/21 MIT NATIONALEN UND INTERNATIONALEN STUDIEN (GRUPPENSPEZIFISCHE METABOLITEN)	38
TABELLE 18: ORGANOPHOSPHAT-INSEKTIZIDE - REFERENZWERTE IM URIN FÜR KINDER IM ALTER VON 3 BIS 14 JAHREN	39
TABELLE 19: VERGLEICH DER OP-BELASTUNG AUS DEM QUERSCHNITT 2020/21 MIT INTERNATIONALEN STUDIEN (SUBSTANZSPEZIFISCHE METABOLITEN).....	40

II. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: STRUKTUR VON GLYPHOSAT UND SEINEM HAUPTMETABOLITEN AMPA.	11
ABBILDUNG 2: STRUKTUR VERSCHIEDENER NEONICOTINOIDE UND IHRE IM URIN GEMESSENEN METABOLITEN.	12
ABBILDUNG 3: STRUKTUR VON BOSCALID UND FLONICAMID UND IHRER SPEZIFISCHEN METABOLITEN.	13
ABBILDUNG 4: STRUKTUR DER IN DER KITA-STUDIE NRW GEMESSENEN SUBSTANZSPEZIFISCHEN PYRETHROID-METABOLITEN SOWIE DIE KORRESPONDIERENDEN AUSGANGSSUBSTANZEN.	15
ABBILDUNG 5: STRUKTUR DER IN DER KITA-STUDIE NRW GEMESSENEN GRUPPENSPEZIFISCHEN PYRETHROID-METABOLITEN SOWIE MÖGLICHE AUSGANGSSUBSTANZEN.	16
ABBILDUNG 6: GRUNDSTRUKTUR DER ORGANOPHOSPHAT-INSEKTIZIDE UND MÖGLICHE GRUPPENSPEZIFISCHE DIALKYLPHOSPHAT-METABOLITEN.	17
ABBILDUNG 7: STRUKTUR DER ORGANOPHOSPHAT-INSEKTIZIDE CHLORPYRIFOS UND PARATHION UND IHRE ALS SUBSTANZSPEZIFISCH GELTENDEN METABOLITEN TCPYR UND 4-NP.	17
ABBILDUNG 8: ZEITLICHER TREND DER PYRETHROID-BELASTUNG.	24
ABBILDUNG 9: ZEITLICHER TREND DER BELASTUNG MIT ORGANOPHOSPHAT-INSEKTIZIDEN.	26

III. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

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

1 Einleitung

Im vorliegenden Bericht (Modul 3) werden die HBM-Ergebnisse des 4. Querschnitts (2020/2021) der Kita-Studie NRW zur Belastung von 2- bis 6-jährigen Kindern aus Nordrhein-Westfalen mit verschiedenen Pestiziden vorgestellt. Der Begriff Pestizide ist eine Sammelbezeichnung für eine Vielzahl von unterschiedlichen Substanzen, die Organismen abtöten oder auf andere Weise an der Schädigung hindern sollen. Sie lassen sich in die Gruppe der Pflanzenschutzmittel und der Biozide unterteilen. Pflanzenschutzmittel sind dazu bestimmt, Pflanzen und Pflanzenerzeugnisse vor Schadorganismen zu schützen. Darüber hinaus werden Pflanzenschutzmittel eingesetzt, um unerwünschte Pflanzen oder Pflanzenteile („Unkräuter“) zu vernichten, ein unerwünschtes Wachstum von Pflanzen zu hemmen oder einem solchen Wachstum vorzubeugen. Stehen dagegen der Schutz der Gesundheit von Mensch und Tier oder der Materialschutz im Vordergrund werden chemische Zubereitungen als Biozide bezeichnet.

1.1. Glyphosat

Glyphosat ist ein nicht-selektives Herbizid, welches in Deutschland bereits 1974 zugelassen wurde. Glyphosat wird in der Landwirtschaft zur Bekämpfung von unerwünschten Pflanzen verwendet. Es gehört zur Gruppe der Organophosphor-Pestizide (Abbildung 1) und ist in Deutschland bis Dezember 2023 als Pflanzenschutzmittel zugelassen (BMEL, 2022). Die Nutzung von Glyphosat im Haus- und Kleingartenbereich sowie auf Flächen, die von der Allgemeinheit genutzt werden, ist seit September 2021 verboten (BMEL, 2022).

Glyphosat wird durch alle grünen Pflanzenteile aufgenommen und führt nach drei bis sieben Tagen zu einem Verwelken und Absterben der Pflanze. Der Wirkstoff hemmt das pflanzenspezifische Enzym 5-Enolpyruvylshikimat-3-phosphat (EPSP)-Synthase, das in Pflanzen für die Biosynthese der aromatischen Aminosäuren Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan essenziell ist. Letztendlich wird auf diese Weise in der Pflanze die Proteinbiosynthese gehemmt (ATSDR, 2020).

Eine Exposition von Kindern gegenüber Glyphosat kann über den oralen, dermalen und zu einem geringeren Anteil auch über den inhalativen Pfad erfolgen. Expositionsquellen können Glyphosat-Rückstände an Pflanzen und Böden sowie das Einatmen von Sprühnebel während der Verwendung Glyphosat-haltiger Produkte sein (ATSDR, 2020). Auf Lebensmitteln können selbst bei sachgerechter und bestimmungsgemäßer Anwendung Rückstände von Glyphosat verbleiben und so über den oralen Pfad zur Glyphosat-Belastung beitragen. In Europa wurden die höchsten Glyphosat-Belastungen in Hülsenfrüchten und Getreide gefunden, wobei nur in 2 % bis 3 % der untersuchten Lebensmittel Glyphosat quantifizierbar war (EFSA, 2019a).

Toxikokinetische Studien am Menschen zeigen, dass Glyphosat zwar schnell, aber unvollständig in den Körper aufgenommen wird und dass der Großteil des oral aufgenommenen Glyphosats unverändert über die Faeces und zu einem geringeren Anteil

über den Urin ausgeschieden wird (Zoller et al., 2020). Glyphosat wird nur in geringem Maße zum einzigen bisher bekannten Metaboliten Aminomethylphosphonsäure (AMPA) abgebaut, der ebenfalls über den Urin ausgeschieden wird (Zoller et al., 2020). Darüber hinaus wird AMPA u.a. als Degradationsprodukt von Glyphosat sowie von Tensiden vom Sulfonat-Typ ubiquitär in Umweltmedien, wie beispielsweise Boden und Wasser, gefunden. Dies führt zu einer Anreicherung von AMPA in pflanzlichen und tierischen Produkten und trägt so zusätzlich zur Belastung der Kinder mit AMPA bei (Lemke et al., 2021).

Glyphosat wird nach oraler Aufnahme aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die Aufnahme über den dermalen Pfad ist gering und die Aufnahme über den inhalativen Pfad bei Kindern zu vernachlässigen. Es gibt keine Hinweise, dass Glyphosat in bestimmten Organen oder Geweben akkumuliert. Neuere Untersuchungen am Menschen zeigen, dass etwa 1 % des oral zugeführten Glyphosats unverändert über den Urin ausgeschieden wird (Faniband et al., 2021; Zoller et al., 2020). Dies ist deutlich geringer als die früheren Schätzungen auf Grundlage von Tierstudien, die von einer renalen Exkretion von 20 % ausgegangen sind (EFSA, 2015).

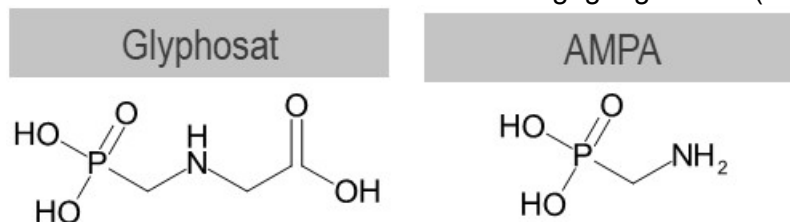


Abbildung 1: Struktur von Glyphosat und seinem Hauptmetaboliten AMPA.

Sowohl resorbiertes Glyphosat als auch der Metabolit AMPA werden über den Urin ausgeschieden und können zur Abschätzung der Glyphosat-Belastung herangezogen werden.

Die akute Toxizität von Glyphosat nach oraler Aufnahme ist vergleichsweise gering. Nach suizidaler Aufnahme hoher Dosen Glyphosat-haltiger Pflanzenschutzmittelzubereitungen werden gastrointestinale, kardiovaskuläre, pulmonale und renale Effekte beschrieben. Die orale Gabe von Glyphosat führte in verschiedenen Tierversuchen zu verminderten Körpergewichten und zu Veränderungen des Blutbildes. Weiterhin wurden diverse gastrointestinale, hepatische, renale und reproduktionstoxische Effekte beobachtet (ATSDR, 2020).

Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hat Glyphosat letztmalig 2015 bewertet und eine täglich duldbare Aufnahme (ADI, acceptable daily intake) für Glyphosat in Höhe von 500 µg/kg KG und Tag abgeleitet. Als Schlüsselstudie wurde eine Langzeitstudie an Kaninchen herangezogen und ein No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) von 50 mg/kg KG pro Tag für maternale und entwicklungstoxische Effekte bestimmt. Es wurde ein Unsicherheitsfaktor von insgesamt 100 (jeweils ein Faktor von 10 für die Inter- und Intraspezies-Unterschiede) angewandt (EFSA, 2015).

Im Zuge der Neubewertung des gesundheitlichen Risikos von Glyphosat durch das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) und der International Agency for Research on Cancer (IARC) kam es zu voneinander abweichenden Einschätzungen bezüglich des kanzerogenen Potentials von Glyphosat und somit zu kontroversen öffentlichen Diskussionen. Die IARC stufte Glyphosat in Kategorie 2a als wahrscheinlich krebserregend für den Menschen ein (IARC, 2015). Nach umfassender Prüfung der wissenschaftlichen Studien, inklusive der IARC

Monographie, kamen das BfR und die EFSA zu der Schlussfolgerung, dass nach derzeitiger wissenschaftlicher Erkenntnis bei bestimmungsgemäßer Anwendung vom Wirkstoff Glyphosat kein krebserzeugendes Risiko für den Menschen zu erwarten ist (BfR, 2019; EFSA, 2015). Diese Einschätzung wird von zahlreichen nationalen und internationalen Behörden geteilt. Dazu gehören unter anderem die Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR, (2020) und die European Chemical Agency (ECHA, (2022)). Die EFSA wird in Zusammenarbeit mit der ECHA eine erneute Risikobewertung von Glyphosat durchführen, die bis Ende Juli 2023 abgeschlossen sein soll (EFSA, 2022). Neben der Frage nach dem kanzerogenen Potential von Glyphosat gibt es noch weitere gesundheitliche Auswirkungen wie mögliche teratogene Effekte, endokrine Störungen oder Neurotoxizität, die ebenfalls kontrovers diskutiert werden (Martins-Gomes et al., 2022).

1.2 Neonicotinoide

Neonicotinoide sind synthetisch hergestellte Wirkstoffe mit hoher insektizider Wirkung. Sie werden hauptsächlich zur Beizung von Saatgut und als Spritzmittel in der Landwirtschaft eingesetzt. Neonicotinoide binden an den nikotinischen Acetylcholinrezeptor (nAChR) der Nervenzellen und stören so die Signalweiterleitung. Als erstes Neonicotinoid wurde Imidacloprid 1991 in Japan auf den Markt gebracht (Zhang and Lu, 2022). Imidacloprid gehört zu den Neonicotinoiden mit einem 6-Chloropyridin-Baustein. Aufgrund des breiten Wirkspektrums, der hohen insektiziden Wirksamkeit und des günstigen humantoxikologischen Profils wurde es eines der meistverkauften Insektizide weltweit (Thompson et al., 2020). Weitere Neonicotinoide mit einem 6-Chloropyridin-Baustein sind u.a. Thiacloprid und Acetamiprid. Als Expositionsmarker für diese Gruppe der Neonicotinoide wird 6-Chloronikotinsäure (6-CINA) im Urin gemessen (Abbildung 2).

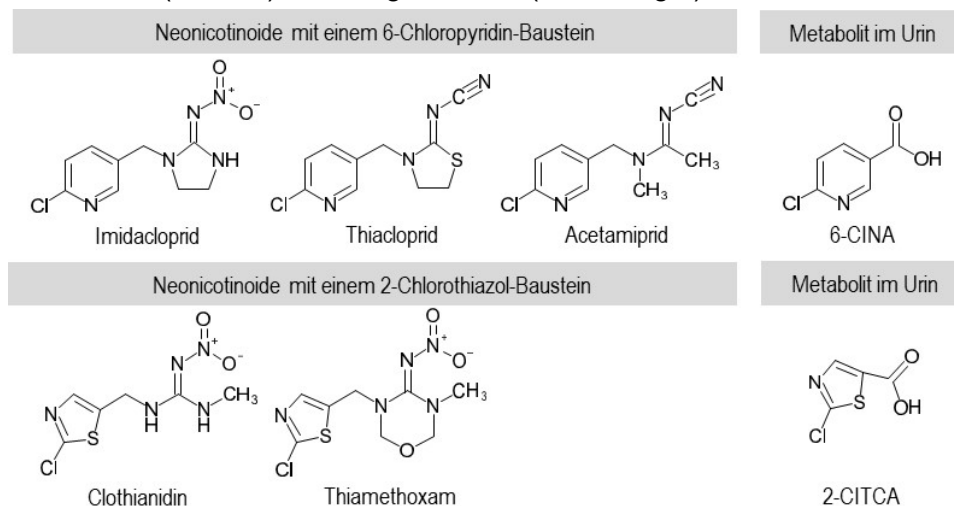


Abbildung 2: Struktur verschiedener Neonicotinoide und ihre im Urin gemessenen Metaboliten.

Bei einer Mischexposition erlaubt die Bestimmung der Metaboliten 6-CINA und 2-CITCA keinen Rückschluss auf die Belastung mit einem spezifischen Neonicotinoid, da sie aus verschiedenen Ausgangssubstanzen gebildet werden können.

Eine weitere Neonicotinoid-Gruppe enthält als Baustein 2-Chlorothiazol wie zum Beispiel Clothianidin und Thiamethoxam. Als Expositionsmarker für diese Gruppe wird 2-Chlorothiazol-5-carbonsäure (2-CITCA) im Urin gemessen (Abbildung 2).

Nach Aufnahme werden Neonicotinoide schnell resorbiert und metabolisiert. Aus Tierversuchen ist bekannt, dass bis zu 90 % der aufgenommenen Neonicotinoide innerhalb von 24 h mit dem Urin und zu einem geringeren Anteil über die Fäzes ausgeschieden werden (Nistor et al., 2017). Die akute Toxizität der Neonicotinoide ist für den Menschen vergleichsweise gering, da sie mit einer geringen Affinität an den humanen Nikotinrezeptor binden und die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können. Aufgrund der agonistischen Wirkung am Nikotinrezeptor stehen bei akuten Vergiftungen neurotoxische Effekte im Vordergrund. Weiterhin werden unspezifische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Reizung der Augen und der Schleimhäute bei der Anwendung von Neonicotinoiden berichtet (Nistor et al., 2017). Zur chronischen Toxizität der Neonicotinoide gibt es aus epidemiologischen Studien Hinweise auf Veränderungen der Leber und Nieren sowie der Insulin- und Glukose-Homöostase. Darüber hinaus werden endokrin-disruptive Wirkungen auf die Schilddrüse sowie reproduktionstoxische Wirkungen diskutiert (Zhang and Lu, 2022).

Neben den Neonicotinoiden wurde in dieser Studie die Belastung mit den strukturverwandten Substanzen Boscalid und Flonicamid untersucht, da das eingesetzte Analyseverfahren die Erfassung dieser Metaboliten ermöglicht (Abbildung 3).

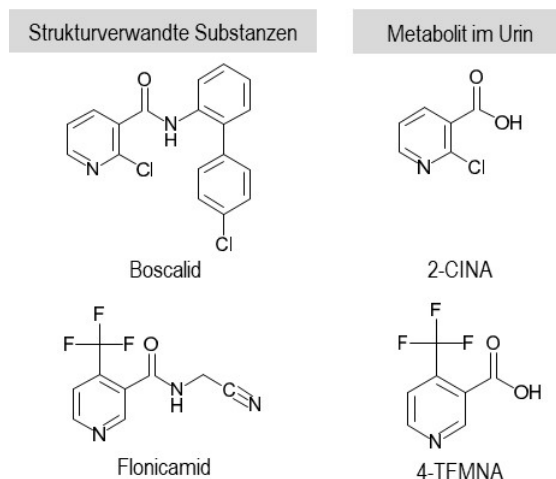


Abbildung 3: Struktur von Boscalid und Flonicamid und ihrer spezifischen Metaboliten.

Trotz Strukturverwandtschaft zählen beide Substanzen nicht zu den Neonicotinoiden. Die spezifischen Metaboliten 2-Chloronikotinsäure (2-CINA) und 4-(Trifluormethyl)nikotinsäure (4-TFMNA) werden mit dem eingesetzten Analyseverfahren zusätzlich zu den Neonicotinoide-Metaboliten erfasst.

Boscalid ist ein Fungizid aus der Gruppe der Carbonsäureamide und wird im Wein- und Gemüsebau eingesetzt. Die Belastung mit Boscalid kann über die Messung des spezifischen Metaboliten 2-Chloronikotinsäure (2-CINA) im Urin bestimmt werden (Abbildung 3). Für die Allgemeinbevölkerung gilt die Aufnahme über Lebensmittel und Trinkwasser als Hauptexpositionspfad. Aus den bisher vorliegenden Tierversuchsdaten zu Boscalid sind insbesondere Schäden an Leber und Schilddrüse identifiziert worden. Darüber hinaus gibt es aus einer Langzeitstudie an Ratten Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Boscalid (US EPA, 2019a).

Flonicamid ist ein Insektizid mit einem Nikotinsäureamid-Baustein und wird gegen Zikaden, Wanzen und Blattläuse eingesetzt. Als spezifischer Metabolit für eine Belastung mit Flonicamid wird 4-(Trifluormethyl)nikotinsäure (4-TFMNA) im Urin gemessen (Abbildung 3).

Als Hauptexpositionspfad für Flonicamid werden Lebensmittel und Trinkwasser angesehen. Tierversuchsdaten zeigen Veränderungen an Leber, Nieren und Thymus. Darüber hinaus gibt es aus einer Langzeitstudie an Mäusen Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Flonicamid. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist unklar (US EPA, 2019b).

1.3 Pyrethroide

Pyrethroide sind eine große Gruppe von synthetisch hergestellten Insektiziden. Es handelt sich dabei um Derivate von Pyrethrinen, die in Chrysanthemenblüten als natürliche Insektizide vorkommen (Burns and Pastoor, 2018). Von der Vielzahl an synthetisierten Pyrethroiden sind u.a. die Wirkstoffe Cyfluthrin, Cypermethrin, Deltamethrin und Permethrin von großer Bedeutung. Pyrethroide finden Anwendung im Materialschutz (z.B. Permethrin in Wollteppichen) sowie als Pflanzenschutz, im Vorratsschutz und zur Abwehr gegen stechende Insekten. Als Arzneimittel werden Pyrethroide zur Behandlung von Kopflausbefall und Krätze eingesetzt. Darüber hinaus werden Pyrethroide u.a. zur Abwehr von Ektoparasiten bei Haustieren angewandt (ATSDR, 2003; DAZ, 2020). Pyrethroide werden oral und inhalativ gut aufgenommen. Über den dermalen Pfad scheinen Pyrethroide eher schlecht resorbiert zu werden, wobei Formulierungen in Form von Salben die Aufnahme begünstigen können. Pyrethroide sind trotz ihrer starken insektiziden Wirkung für den Menschen nur mäßig toxisch. Sie gelten als Nervengifte, da sie die Schließung der Natriumkanäle verzögern. In Folge einer Pyrethroid-Exposition werden Symptome wie Benommenheit, Kopfschmerzen, Übelkeit oder auch Krämpfe berichtet, die reversibel und auf die neurotoxische Wirkung zurückzuführen sind. Bei dermalen Exposition kann es zu Fehlempfindungen kommen, die innerhalb weniger Stunden reversibel sind (ATSDR, 2003).

Pyrethroide werden nahezu vollständig resorbiert und rasch wieder über den Urin ausgeschieden. Die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit beträgt weniger als acht Stunden (Burns and Pastoor, 2018). Nach Resorption werden Pyrethroide in der Leber mittels Esterasen in verschiedene Metaboliten gespalten und über den Urin in freier oder konjugierter Form ausgeschieden (HBM-Kommission, 2022). In der Kita-Studie NRW wurden die in Abbildung 4 dargestellten substanzspezifischen Expositionsmarker für die Pyrethroide Esfenvalerat, Deltamethrin, Cyfluthrin und Bifendrin gemessen.

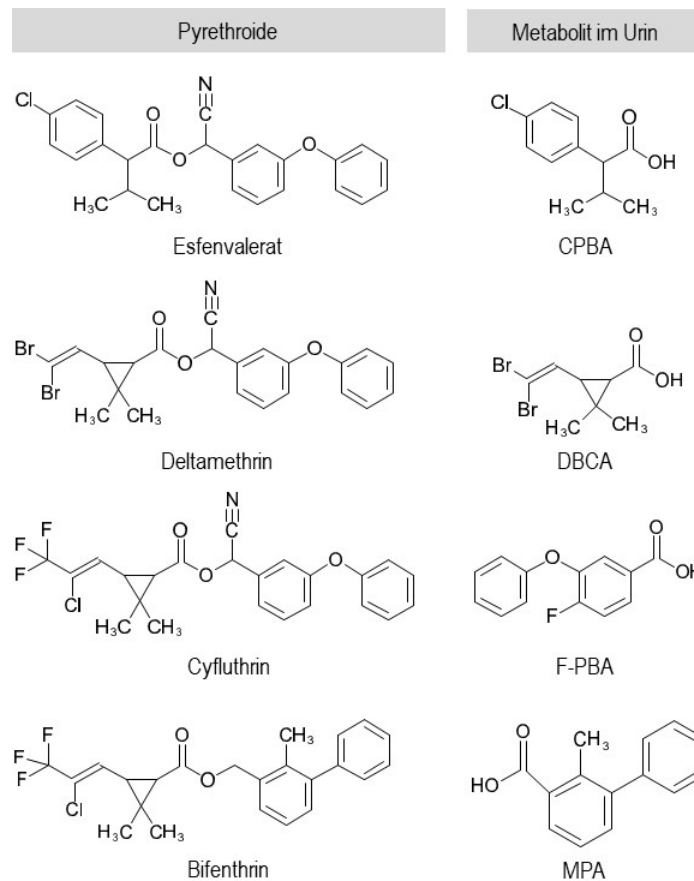


Abbildung 4: Struktur der in der Kita-Studie NRW gemessenen substanzspezifischen Pyrethroid-Metaboliten sowie die korrespondierenden Ausgangssubstanzen.

Darüber hinaus wurden die Expositionsmarker ClF3CA, cis-DCCA, trans-DCCA sowie 3-PBA als gruppenspezifische Marker für eine Belastung mit Pyrethroiden gemessen (Abbildung 5). Von diesen Metaboliten kann nicht auf die Belastung mit einem bestimmten Pyrethroid geschlossen werden. Sie geben jedoch Hinweise auf eine Belastung der Kinder gegenüber Insektiziden aus der Gruppe der Pyrethroide.

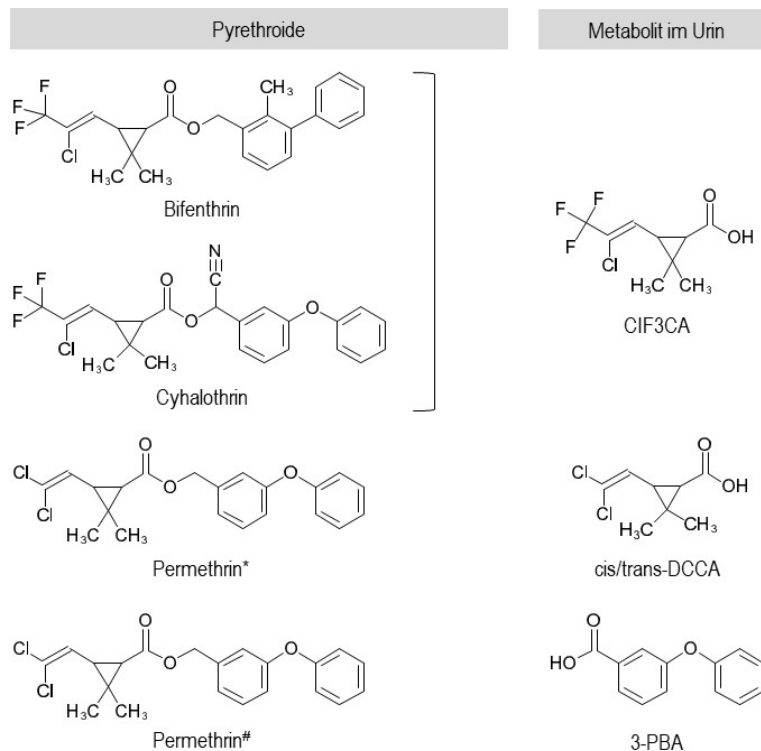


Abbildung 5: Struktur der in der Kita-Studie NRW gemessenen gruppenspezifischen Pyrethroid-Metaboliten sowie mögliche Ausgangssubstanzen.

Die Bestimmung der Metaboliten CIF3CA, cis-DCCA, trans-DCCA, und 3-PBA erlaubt keinen Rückschluss auf die Belastung mit einem spezifischen Pyrethroid, da sie das Produkt verschiedener Ausgangssubstanzen sind. *zusätzlich auch Cypermethrin, Cyfluthrin, Transfluthrin; #zusätzlich auch Cypermethrin, Esfenvalerat, Deltamethrin, Cyhalothrin, Fenprothrin und andere.

1.4 Organophosphat-Insektizide

Organophosphat-Insektizide sind Phosphorsäureester, die sich in der Regel aus einer Dialkylphosphorsäure und einer aciden Estergruppe zusammensetzen (Abbildung 6). Sie werden als Kontakt- und Systeminsektizide eingesetzt und finden breiten Einsatz in der Landwirtschaft. Zu den bekanntesten Insektiziden aus dieser Gruppe gehören Parathion, welches mit der Kurzbezeichnung E605 bekannt geworden ist, und Chlorpyrifos. Die Nutzung beider Wirkstoffe ist in Deutschland bzw. in der EU verboten. Seit 2001 besteht für Parathion ein EU-weites Handels- und Anwendungsverbot. Die Genehmigung für die Verwendung von Chlorpyrifos in der EU ist Ende Januar 2020 ausgelaufen. In Deutschland und 7 weiteren EU-Ländern war Chlorpyrifos bereits vor 2020 verboten, es fand jedoch in Südeuropa und in einzelnen Ländern außerhalb der EU noch Verwendung. Neben der starken insektiziden Wirkung besitzen Organophosphat-Insektizide auch eine ausgeprägte Toxizität gegenüber Warmblütern. Sie hemmen irreversibel das Enzym Acetylcholinesterase und gelten daher als sehr toxisch für den Menschen. Die auftretenden Wirkungen hängen vom Ausmaß dieser Hemmung ab und sind eine Folge der cholinergen Überstimulierung. Das Spektrum der Wirkungen reicht von Veränderungen biochemischer Parameter im Blut und Nervengewebe über klinische Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Schwindel, Verwirrtheit, Speichelfluss, Muskelzuckungen, Atembeschwerden, Lethargie und Koma) bis zum Tod (Klaassen et al., 2013). Nach chronischer Exposition gegenüber Organophosphat-Insektiziden

werden neuropsychologische Effekte und verzögert eintretende Neuropathien diskutiert. Darüber hinaus gibt es Hinweise aus Tierversuchen und epidemiologischen Studien, wonach z.B. Chlorpyrifos bereits bei Dosen, die eine Hemmung der AChE von weniger als 20% bewirken zu entwicklungsneurotoxischen und genotoxischen Effekten führen kann (EFSA, 2019b). Organophosphat-Insektizide werden oral, dermal und inhalativ gut resorbiert, rasch metabolisiert und innerhalb von 6-24 h ausgeschieden. Durch hydrolytische Spaltung und oxidative Desulfurierung entsteht aus fast allen Organophosphat-Insektiziden mindestens einer der in Abbildung 6 dargestellten sechs Dialkylphosphat-Metaboliten (HBM-Kommission, 2003). Diese gruppenspezifischen Metaboliten ermöglichen die Erfassung einer Belastung mit Organophosphaten wobei Ausgangssubstanzen sowohl Organophosphat-Insektizide, zum Teil aber auch Organophosphat-Flammschutzmittel sein können.

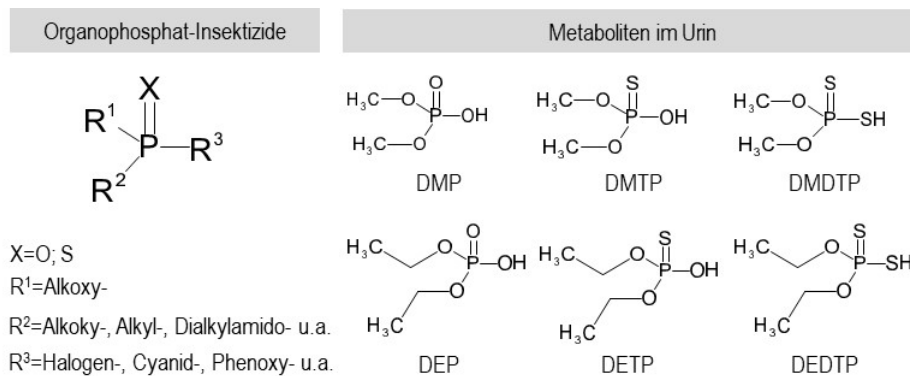


Abbildung 6: Grundstruktur der Organophosphat-Insektizide und mögliche gruppenspezifische Dialkylphosphat-Metaboliten.

Für die Belastung mit Parathion kann der als substanzspezifisch geltende Metabolit 4-NP im Urin gemessen werden (Abbildung 7). Als Biomarker für eine Belastung mit Chlorpyrifos wird TCPYR im Urin gemessen (Abbildung 7). Obwohl dieser Biomarker bisher als substanzspezifisch galt, gibt es seit einiger Zeit Hinweise, dass Chlorpyrifos und das Herbizid Triclopyr in der Umwelt zu TCPYR abgebaut werden. Somit scheint die gemessene TCPYR Konzentration zum Teil von Chlorpyrifos aber auch von seinem Degradationsprodukt aus der Umwelt zu stammen (Li et al., 2022).

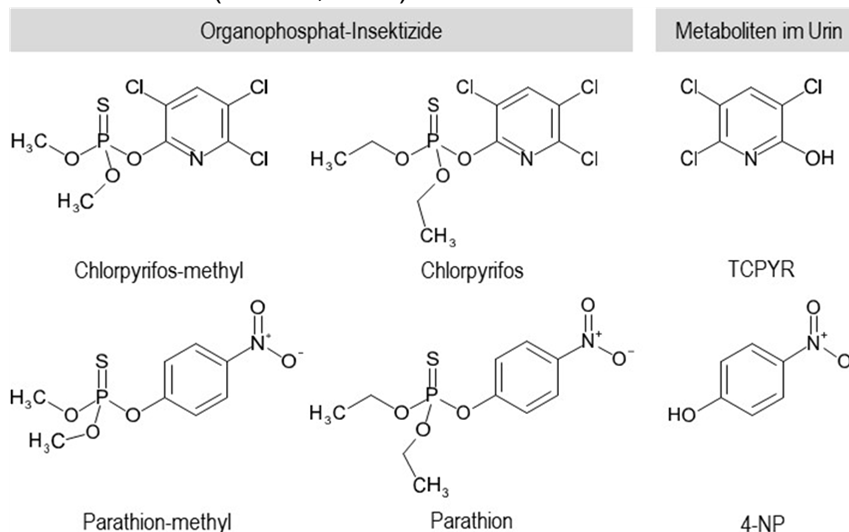


Abbildung 7: Struktur der Organophosphat-Insektizide Chlorpyrifos und Parathion und ihre als substanzspezifisch geltenden Metaboliten TCPYR und 4-NP.

2 Methode

2.1 Studienplanung

Das Studienkonzept, die studienvorbereitenden Tätigkeiten, die Feldphase sowie die anthropometrischen Daten zum Studienkollektiv sind ausführlich im Hauptbericht „Bestimmung von Schadstoffen und Schadstoffmetaboliten im Urin von 2- bis 6-jährigen Kindern aus Nordrhein-Westfalen“ (Modul 1) beschrieben³.

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

2.2 Bestimmung von Pestiziden im Urin

Im Rahmen des vorliegenden Moduls 3 wurde der Urin von 250 Kindern gesammelt und auf die in der Tabelle 1 aufgeführten Pestizide bzw. deren Metaboliten analysiert. Einzelne Urin-Proben konnten aus technischen Gründen nicht gemessen werden, so dass sich abweichende Stichprobengrößen ergeben. In Tabelle 1 sind die untersuchten Substanzen, die verwendeten Abkürzungen und die jeweilige Bestimmungsgrenze angegeben. Glyphosat und sein Metabolit AMPA wurden vom Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IPA) bestimmt (Connolly et al., 2020). Die Metaboliten der Neonicotinoide und der Organophosphat-Insektizide wurden vom Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Erlangen nach den Methoden von Göen et al., 2017 analysiert. Die Metaboliten für die Organophosphat-Insektizide Chlorpyrifos und Parathion wurden vom Medizinischen Labor Bremen nach einer modifizierten Methode von Koch et al., 2001 analysiert. Die Bestimmung der Pyrethroid-Metaboliten erfolgte durch das Institut für Arbeits-, Sozial und Umweltmedizin, RWTH Aachen nach einer Methode von Schettgen et al., 2016.

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

Ausgangssubstanz	Metabolit bzw. Analyt	Abkürzung	LoQ [µg/l]
Organophosphor-Herbizide			
Glyphosat	Glyphosat	GLY	0,05
	Aminomethylphosphonsäure	AMPA	0,05
Neonicotinoide / strukturverwandte Substanzen			
6-Chlorpyridinyl-Baustein+ (z.B. Acetamiprid, Imidacloprid, Thiacloprid)	6-Chloronikotinsäure	6-CINA	0,30
2-Chlorthiazol-Baustein+ (z.B. Clothianidin, Thiamethoxam)	2-Chlorothiazol-5-carbonsäure	2-CITCA	0,30
Boscalid	2-Chloronikotinsäure	2-CINA	0,30
Fonicamid	4-(Trifluormethyl)pyridin-3-carbonsäure	4-TFMNA	0,30

³ <https://www.lanuv.nrw.de/umwelt/umweltmedizin/umwelt-und-epidemiologie/>

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

Ausgangssubstanz	Metabolit	Abkürzung	LoQ [µg/l]
Pyrethroide			
λ-Cyhalothrin, Bifenthrin	cis-3-(2-Chlor-3,3,3-trifluorprop-1-enyl)-2,2-dimethyl-Cyclopropan-carbonsäure	CIF3CA	0,01
Permethrin*	cis-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethyl-Cyclopropan-carbonsäure	cis-DCCA	0,01
Permethrin*	trans-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethyl-Cyclopropan-carbonsäure	trans-DCCA	0,01
Pyrethroide* (<i>unspezifisch</i>)	3-Phenoxybenzoesäure	3-PBA	0,01
Deltamethrin	cis-(2,2-Dibromvinyl)-2,2-dimethyl-Cyclopropan-carbonsäure	DBCA	0,01
Esfenvalerat	4-Chlor-α-isopropyl Benzyllessigsäure	CPBA	0,01
Cyfluthrin	4-Fluor-3-Phenoxybenzoesäure	F-PBA	0,01
Bifenthrin	2-Methyl-3-Phenylbenzoesäure	2-MPA	0,01
Organophosphat-Insektizide			
Organophosphat-Insektizide* (<i>unspezifisch</i>)	Dimethylphosphat	DMP	0,30
	Dimethylthiophosphat	DMTP	0,30
	Dimethyldithiophosphat	DMDTP	0,15
	Diethylphosphat	DEP	0,30
	Diethylthiophosphat	DETP	0,30
	Diethyldithiophosphat	DEDTP	0,03
Chlorpyrifos#	3,5,6-Trichloro-2-pyridinol	TCPYR	1,0
Parathion	4-Nitrophenol	4-NP	1,0

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

2.3 Datenauswertung und gesundheitliche Bewertung der Daten

Die deskriptive statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software Microsoft Excel 2016 und IBM SPSS Statistics in der Version 27. Werte unterhalb der Bestimmungsgrenze (LoQ) gingen in die Berechnung mit dem Wert der halben Bestimmungsgrenze (LoQ/2) ein.

Eine gesundheitliche Bewertung erfolgt für eine Reihe von hier untersuchten Pestiziden auf Grundlage von derzeit geltenden HBM-I Werten. Bei den HBM-Werten handelt es sich um wissenschaftlich begründete, gesundheitsbasierte Werte, die von der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes abgeleitet werden. Der HBM-I-Wert entspricht der Konzentration eines Stoffes in einem Körpermedium (z.B. Blut, Urin), bei dessen Unterschreitung nach dem Stand der derzeitigen Bewertung durch die Kommission nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen ist und sich somit kein Handlungsbedarf ergibt. Für Glyphosat sind bisher keine HBM-Werte abgeleitet. Aus diesem Grund wird für die gesundheitliche Bewertung der aktuell gültige ADI herangezogen und die interne Belastung in eine geschätzte extern zugeführte tägliche Aufnahmemenge umgerechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Glyphosat im Urin von Kindern

Glyphosat konnte trotz der niedrigeren Bestimmungsgrenze in lediglich 9 % der untersuchten Urinproben oberhalb der Bestimmungsgrenze von 0,05 µg/l gemessen werden. Im Gegensatz dazu konnte AMPA in 70 % der untersuchten Proben gemessen werden. Für Glyphosat liegt die mediane Belastung unterhalb der Bestimmungsgrenze von 0,05 µg/l, das 95. Perzentil bei 0,6 µg/l und die Spannweite zwischen <0,05 µg/l und 2,2 µg/l. Die Werte für den Glyphosat-Metaboliten AMPA liegen mit einem Median von 0,1 µg/l und einem 95. Perzentil von 0,9 µg/l etwas höher im Vergleich zu den entsprechenden Glyphosat-Werten (Tabelle 2).

Tabelle 2: Statistische Lagemaße von Glyphosat und AMPA im Urin von Kindern (Querschnitt 2020/2021)

	Anzahl	≥LoQ	MIN	P25	Median	P75	P95	MAX	MW
	[n]	[%]	[µg/l]	[µg/l]	[µg/l]	[µg/l]	[µg/l]	[µg/l]	[µg/l]
Glyphosat	249	9	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,57	2,17	0,09
AMPA	250	70	<0,05	<0,05	0,13	0,32	0,91	1,78	0,25

MIN=Minimum; P25=25. Perzentil; P75=75. Perzentil; P95=95. Perzentil; MAX=Maximum; MW=Mittelwert;

LoQ= Limit of quantification (Bestimmungsgrenze); Werte <LoQ gehen mit LoQ/2 in die Berechnung ein; LoQ Anteile sind auf ganze Zahlen gerundet

Eine Übersicht über die bisher erhobenen Daten zur Belastung von Kindern in NRW mit Glyphosat findet sich in Tabelle 3. Auffällig ist, dass im Querschnitt 2020/21 der relative Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze nur noch 9 % beträgt bei einer im Vergleich zu den vorherigen Querschnitten empfindlicheren Analyseverfahren. In den vorherigen Querschnitten lag der relative Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze zwischen 56 % und 64 %. Der Anteil an quantifizierbaren Proben für AMPA steigt von 49 % im Querschnitt 2011/12 auf 70 % im Querschnitt 2020/21. Im zeitlichen Verlauf zeigen sich nur geringe Veränderungen in der Belastungshöhe sowohl für Glyphosat als auch für AMPA.

Tabelle 3: Relativer Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze und die Konzentration von Glyphosat und AMPA (Median/P95) im Urin von Kindern aus den vier Querschnitten

	2011/12 n=85		2014/15 n=251		2017/18 n=251		2020/21 n=249/250	
	≥LoQ [%]	Median/(P95) [µg/l]	≥LoQ [%]	Median/(P95) [µg/l]	≥LoQ [%]	Median/(P95) [µg/l]	≥LoQ [%]*	Median/(P95) [µg/l]
Glyphosat	64	0,16 (0,67)	62	0,14 (0,96)	56	0,12 (0,42)	9	<0,05 (0,57)
AMPA	49	<0,10 (0,51)	58	0,13 (0,44)	57	0,12 (0,43)	70	0,13 (0,91)

P95=95. Perzentil; LoQ=Limit of quantification (Bestimmungsgrenze); LoQ Anteile sind auf ganze Zahlen gerundet, *die LoQ-Werte im Querschnitt 2020/21 sind aufgrund einer verbesserten Messmethode niedriger als in den vorherigen Querschnitten

3.2 Neonicotinoide und strukturverwandte Substanzen im Urin von Kindern

Im Querschnitt 2020/21 wurden Urinproben von 247 Kindern auf Neonicotinoide und strukturverwandte Substanzen untersucht (Tabelle 4). Aus der Gruppe der Neonicotinoide konnte der gruppenspezifische Neonicotinoid-Metabolit 2-CITCA in keiner Probe oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen werden. Der zweite gruppenspezifische Neonicotinoid-Metabolit 6-CINA wurde in 56 % der untersuchten Urinproben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen. Die mediane Belastung mit 6-CINA liegt mit 0,35 µg/l knapp oberhalb der Bestimmungsgrenze, das 95. Perzentil bei 2,38 µg/l und die Spannweite zwischen <0,30 und 16,7 µg/l.

Tabelle 4: Statistische Lagemaße der Neonicotinoid-Metaboliten im Urin von Kindern (Querschnitt 2020/2021)

	Anzahl	≥LoQ	MIN	P25	Median	P75	P95	MAX	MW
	[n]	[%]	[µg/l]	[µg/l]	[µg/l]	[µg/l]	[µg/l]	[µg/l]	[µg/l]
gruppenspezifische Neonicotinoid-Metaboliten									
6-CINA	247	56	<0,30	<0,30	0,35	0,69	2,38	16,66	0,67
2-CITCA	247	0	<0,30	<0,30	<0,30	<0,30	<0,30	<0,30	<0,30
strukturverwandte Metaboliten									
2-CINA	247	24	<0,30	<0,30	<0,30	<0,30	1,90	6,93	0,43
4-TFMNA	247	51	<0,30	<0,30	0,31	0,99	4,74	29,19	1,12

MIN=Minimum; P25=25. Perzentil; P75=75. Perzentil; P95=95. Perzentil; MAX=Maximum; MW=Mittelwert; LoQ= Limit of quantification (Bestimmungsgrenze); Werte <LoQ gehen mit LoQ/2 in die Berechnung ein; LoQ Anteile sind auf ganze Zahlen gerundet

Eine zusammenfassende Darstellung der bisherigen Ergebnisse zur Belastung von Kindern in Nordrhein-Westfalen mit Neonicotinoiden findet sich in Tabelle 5. Der gruppenspezifische Neonicotinoid-Metabolit 2-CITCA konnte in keinem der 3 bisherigen Querschnitte gemessen werden. In Gegensatz dazu nimmt für 6-CINA die Anzahl der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze im zeitlichen Verlauf zu. Im Querschnitt 2014/15 konnte lediglich in 7 % der Proben 6-CINA quantitativ erfasst werden. Im Vergleich dazu lagen (trotz gleicher Bestimmungsgrenze) im Querschnitt 2017/18 und im Querschnitt 2020/21 53 % bzw. 56 % der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze. Die mediane Belastung ist vergleichbar und liegt in allen Querschnitten in Höhe der Bestimmungsgrenzen von 0,30 µg/l. Für das 95. Perzentil ist eine Zunahme der Belastung im zeitlichen Verlauf festzustellen. So steigt die 6-CINA Konzentration von 0,4 µg/l (Querschnitt 2014/15) auf 2,4 µg/l (Querschnitt 2020/21).

Tabelle 5: Relativer Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze und mediane Konzentration der Neonicotinoid-Metaboliten im Urin von Kindern aus den drei Querschnitten, für die bisher Daten vorliegen

	2014/15 n=95		2017/18 n=248		2020/21 n=247	
	≥LoQ [%]	Median/(P95) [µg/l]	≥LoQ [%]	Median/(P95) [µg/l]	≥LoQ [%]	Median/(P95) [µg/l]
gruppenspezifische Neonicotinoid-Metaboliten						
6-CINA	7	<0,30 (0,43)	53	0,31 (2,12)	56	0,35 (2,38)
2-CITCA	0	-	0	-	0	-
strukturverwandte Metaboliten						
2-CINA	2	-	2	-	24	-
4-TFMNA	61	0,52 (3,31)	67	0,54 (3,45)	51	0,31 (4,74)

P95=95. Perzentil; LoQ=Limit of quantification (Bestimmungsgrenze); Werte <LoQ gehen mit der halben Bestimmungsgrenze in die Berechnung ein; LoQ Anteile sind auf ganze Zahlen gerundet; - Wert konnte nicht berechnet werden

Die Betrachtung der Ergebnisse zur Belastung mit den strukturverwandten Substanzen Boscalid und Flonicamid zeigt ebenfalls ein zweigeteiltes Bild (Tabelle 5). Der spezifische Boscalid-Metabolit 2-CINA wurde nur in 24 % der Urinproben bestimmt während der spezifische Flonicamid-Metabolit 4-TFMNA in 51 % der Urinproben quantitativ erfasst wurde. Der Median lag für 2-CINA bei <0,30 µg/l und das 95. Perzentil bei 1,9 µg/l. Die Spannweite der Messwerte für 4-TFMNA liegt zwischen <0,30 µg/l und 29,2 µg/l und das 95. Perzentil bei 4,7 µg/l.

Im zeitlichen Verlauf konnte 2-CINA nur in einer geringen Anzahl an Proben gemessen werden mit einer medianen Belastung <0,30 µg/l. In etwa der Hälfte der untersuchten Proben wurde der spezifische Flonicamid-Metabolit 4-TFMNA bestimmt. Die Belastung der Kinder mit 4-TFMNA bleibt über die Querschnitte nahezu unverändert mit Median-Werten von 0,31 µg/l bis 0,54 µg/l. Das 95. Perzentil der Belastung steigt kontinuierlich von 3,31 µg/l auf 4,74 µg/l.

3.3 Pyrethroide im Urin von Kindern

Insgesamt wurden in diesem Querschnitt 8 Pyrethroid-Metaboliten im Urin von 250 Kindern gemessen (Tabelle 6). Die als gruppenspezifisch geltenden Metaboliten CIF3CA, cis-DCCA, trans-DCCA und 3-PBA sowie der spezifische Deltamethrin-Metabolit DBCA konnten in fast allen untersuchten Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen werden. Im Gegensatz dazu wurden die substanzspezifischen Pyrethroid-Metaboliten für Cyfluthrin (F-PBA), Esfenvalerat (CPBA) und Bifenthrin (2-MPA) nur in 43 %, 19 % und 11 % der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen. Die höchste Belastung in der Studienpopulation findet sich für 3-PBA (21 µg/l) gefolgt von trans-DCCA (13 µg/l) und dem Deltamethrin Metaboliten DBCA (6,7 µg/l). Das 95. Perzentil der Belastung ist am niedrigsten für 2-MPA (0,02 µg/l) und am höchsten für 3-PBA (6 µg/l).

Tabelle 6: Statistische Lagemaße der Pyrethroid-Metaboliten im Urin von Kindern (Querschnitt 2020/2021)

	Anzahl	≥LoQ	MIN	P25	Median	P75	P95	MAX	MW
	[n]	[%]	[µg/l]	[µg/l]	[µg/l]	[µg/l]	[µg/l]	[µg/l]	[µg/l]
gruppenspezifische Metaboliten									
CIF3CA	250	99	<0,01	0,06	0,09	0,15	0,65	4,65	0,19
cis-DCCA	250	100	0,02	0,11	0,22	0,41	1,74	5,60	0,43
trans-DCCA	250	100	0,05	0,27	0,54	1,09	5,54	12,57	1,22
3-PBA	250	100	0,08	0,63	1,02	1,93	5,94	20,76	1,80
substanzspezifische Metaboliten									
DBCA	250	99	<0,01	0,16	0,30	0,54	1,53	6,71	0,52
CPBA	250	19	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,03	0,65	0,01
F-PBA	250	43	<0,01	<0,01	<0,01	0,02	0,06	0,15	0,02
2-MPA	250	11	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,02	0,06	<0,01

MIN=Minimum; P25=25. Perzentil; P75=75. Perzentil; P95=95. Perzentil; MAX=Maximum; MW=Mittelwert; LoQ= Limit of quantification (Bestimmungsgrenze); Werte <LoQ gehen mit LoQ/2 in die Berechnung ein; LoQ Anteile sind auf ganze Zahlen gerundet

Eine Übersicht über die bisherigen Ergebnisse zur Belastung von Kindern in Nordrhein-Westfalen mit Pyrethroiden findet sich in Tabelle 7. Von den 8 analysierten Pyrethroid-Metaboliten konnten 5 in allen bisher analysierten Proben quantifiziert werden. Es handelt sich hierbei um die 4 gruppenspezifischen Pyrethroid-Metaboliten und den Metaboliten für Deltamethrin. Insgesamt zeigt sich im zeitlichen Verlauf eine steigende Belastung der Kinder

mit Pyrethroiden. Eine statistische Auswertung ist nur für die 5 oben genannten Pyrethroid-Metaboliten möglich.

Tabelle 7: Relativer Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze und Konzentration der Pyrethroid-Metaboliten im Urin von Kindern aus drei Querschnitten

	2014/15 n=94			2017/18 n=247			2020/21 n=250		
	≥LoQ [%]	Median/(P95) [µg/l]		≥LoQ [%]	Median/(P95) [µg/l]		≥LoQ [%]	Median/(P95) [µg/l]	
gruppenspezifische Metaboliten									
CIF3CA	99	0,05 (0,19)		94	0,06 (0,29)		99	0,09 (0,65)	
cis-DCCA	99	0,14 (0,58)		99	0,18 (1,13)		100	0,22 (1,74)	
trans-DCCA	100	0,30 (2,16)		100	0,38 (3,24)		100	0,54 (5,54)	
3-PBA	100	0,44 (1,91)		100	0,79 (3,96)		100	1,02 (5,94)	
substanzspezifische Metaboliten									
DBCA	100	0,20 (1,44)		98	0,22 (1,74)		99	0,30 (1,53)	
CPBA	26	<0,01 (0,03)		25	<0,01 (0,02)		19	<0,01 (0,03)	
F-PBA	38	<0,01 (0,05)		26	<0,01 (0,05)		43	<0,01 (0,06)	
2-MPA	1	<0,01 (<0,01)		23	<0,01 (0,02)		11	<0,01 (0,02)	

P95=95. Perzentil; LoQ=Limit of quantification (Bestimmungsgrenze); Werte <LoQ gehen mit LoQ/2 in die Berechnung ein; LoQ Anteile sind auf ganze Zahlen gerundet

In Abbildung 8 sind die jeweiligen Medianwerte inklusive dem oberen 95 %-igen Konfidenzintervall des Medians dargestellt. Für 3-PBA, Σ DCCA, DBCA und CIF3CA zeigt sich im zeitlichen Trend eine signifikante Zunahme der medianen Belastung mit Pyrethroiden. Für alle anderen Metaboliten sind geringe Unterschiede zwischen den verschiedenen Querschnitten zu beobachten mit Median- und P95-Werten etwa in Höhe der Bestimmungsgrenze.

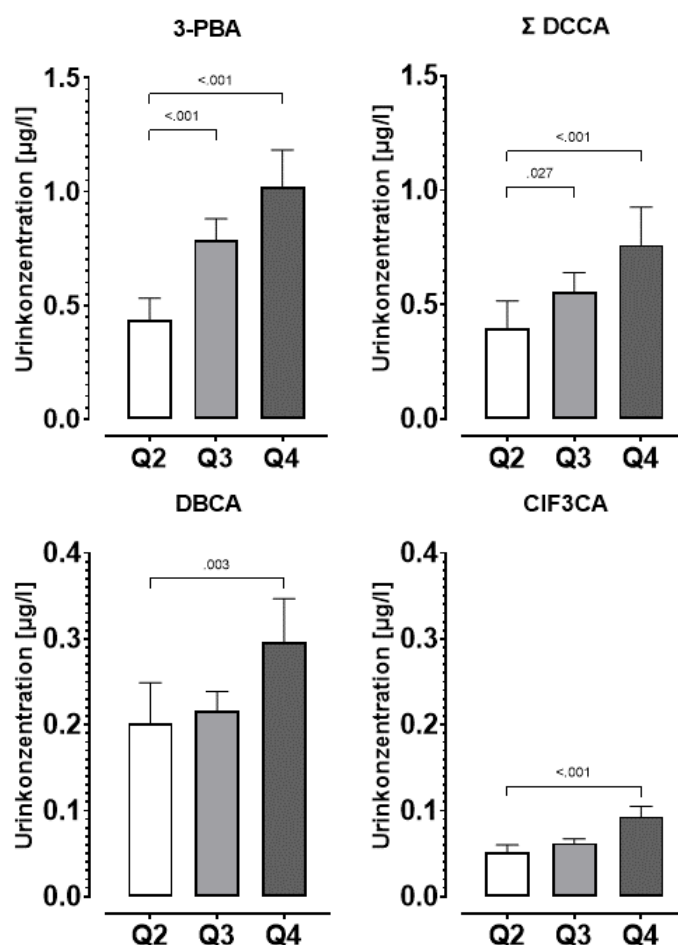


Abbildung 8: Zeitlicher Trend der Pyrethroid-Belastung.

Dargestellt sind die mediane Urinkonzentration und die korrespondierenden oberen 95 % Konfidenzintervalle des Medians. Für die statistische Testung wurde ein Kruskal-Wallis-Test mit einem Dunn-Bonferroni als post-hoc-Test durchgeführt. Dargestellt sind Unterschiede zwischen dem Bezugsquerschnitt Q2 und den nachfolgenden Querschnitten Q3 und Q4. Q2: Querschnitt 2014/15; Q3: Querschnitt 2017/18; Q4: Querschnitt 2020/21

3.4 Organophosphat-Insektizide im Urin von Kindern

Zur Abschätzung der Belastung mit Organophosphat-Insektiziden wurden 8 Metaboliten im Urin von Kindern analysiert (Tabelle 8). Aus der Gruppe der Dialkylphosphate wurden die Metaboliten DMP, DMTP und DEP in nahezu allen Proben bestimmt. Es folgen die Metaboliten DETP (27%), DMDTP (20%), DEDTP (2%). Die höchsten Belastungen finden sich für DEP und DMP mit Werten von jeweils 273 µg/l und 251 µg/l. Der als spezifisch geltende Chlorpyrifos Metabolit TCPYR konnte in 31 % der Proben quantitativ erfasst werden mit einem 95. Perzentil von 4,3 µg/l und einem Maximalwert von 32 µg/l. Als Marker für eine Belastung mit Parathion wurde 4-NP gemessen. In 73 % der Proben lag 4-NP oberhalb der Bestimmungsgrenzen. Das 95. Perzentil lag bei 3,6 µg/l und das Maximum bei 10,3 µg/l.

Tabelle 8: Statistische Lagemaße der Organophosphat-Insektizid Metaboliten im Urin von Kindern (Querschnitt 2020/2021)

	Anzahl	≥LoQ	MIN	P25	Median	P75	P95	MAX	MW
	[n]	[%]	[µg/l]	[µg/l]	[µg/l]	[µg/l]	[µg/l]	[µg/l]	[µg/l]
gruppenspezifische Metaboliten									
DMP	249	96	<0,30	0,97	1,88	4,35	18,07	251,06	5,31
DMTP	249	100	0,45	1,31	2,98	6,56	20,94	76,14	5,86
DMDTP	249	20	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15	0,70	9,83	0,23
DEP	249	98	<0,30	1,17	2,06	4,56	12,71	272,83	5,49
DETP	249	27	<0,30	<0,30	<0,30	0,34	1,52	3,82	0,38
DEDTP	249	2	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	0,06	<0,03
substanzspezifische Metaboliten									
TCPYR	248	31	<1,00	<1,00	<1,00	1,38	4,30	31,87	1,31
4-NP	248	73	<1,00	<1,00	1,48	2,00	3,62	10,33	1,60

MIN=Minimum; P25=25. Perzentil; P75=75. Perzentil; P95=95. Perzentil; MAX=Maximum; MW=Mittelwert; LoQ= Limit of quantification (Bestimmungsgrenze); Werte <LoQ gehen mit LoQ/2 in die Berechnung ein; LoQ Anteile sind auf ganze Zahlen gerundet

Eine zusammenfassende Darstellung der bisherigen Ergebnisse zur Belastung von Kindern in Nordrhein-Westfalen mit Organophosphat-Insektiziden findet sich in Tabelle 9.

Tabelle 9: Relativer Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze und mediane Konzentration der Organophosphat-Insektizid Metaboliten im Urin von Kindern aus den drei bisher durchgeführten Querschnitten.

	2014/15		2017/18			2020/21		
	≥LoQ [%]	Median/(P95) [µg/l]	≥LoQ [%]	Median/(P95) [µg/l]	≥LoQ [%]	Median/(P95) [µg/l]	≥LoQ [%]	Median/(P95) [µg/l]
gruppenspezifische Metaboliten								
DMP	99	4,40 (38,13)	97	3,72 (24,99)	96	1,88 (18,07)		
DMTP	100	4,45 (26,25)	97	4,82 (42,19)	100	2,98 (20,94)		
DMDTP	18	<0,15 (0,69)	29	<0,15 (2,35)	20	<0,15 (0,70)		
DEP	97	2,14 (13,73)	97	1,92 (11,85)	98	2,06 (12,71)		
DETP	62	0,40 (7,27)	52	0,33 (2,33)	27	<0,30 (1,52)		
DEDTP	1	<0,03 (<0,03)	15	<0,03 (0,08)	2	<0,03 (<0,03)		
substanzspezifische Metaboliten								
TCPYR	74	2,17 (10,91)	78	2,49 (10,09)	31	<1,00 (4,30)		
4-NP	64	1,25 (7,00)	14	<1,00 (2,04)	73	1,48 (3,62)		

P95=95. Perzentil; LoQ=Limit of quantification (Bestimmungsgrenze); Werte <LoQ gehen mit LoQ/2 in die Berechnung ein; LoQ Anteile sind auf ganze Zahlen gerundet

Die gruppenspezifischen Metaboliten DMP, DMTP und DEP wurden in nahezu allen Proben gemessen. Die Belastung mit DMP nimmt im zeitlichen Verlauf signifikant ab. So lag die mediane Belastung im Querschnitt 2014/15 bei 4,4 µg/l und reduzierte sich kontinuierlich auf 1,9 µg/l im aktuellen Querschnitt. Ebenso ist eine signifikante Abnahme der medianen Belastung mit DMTP von 4,5 µg/l (2014/15) auf 3 µg/l (2020/21) zu beobachten. Die Belastung mit DEP bleibt im zeitlichen Verlauf unverändert mit Werten um 2 µg/l (Median) und 13 µg/l (95. Perzentil). Alle weiteren Dialkylphosphat-Metaboliten wurden in deutlich niedrigeren Konzentrationen und in teilweise nur wenigen Proben quantitativ erfasst. Die Ergebnisse zeigen eine deutliche Abnahme der Belastung mit Chlorpyrifos im aktuellen Querschnitt 2020/21 im Vergleich zu den vorherigen Querschnitten. So fiel die mediane Belastung von 2,2 µg/l auf <1,00 µg/l und das 95. Perzentil von 10,9 µg/l auf 4,3 µg/l. Die Ergebnisse für den Parathion-Metaboliten 4-NP sind uneinheitlich. Der relative Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze fiel von 64 % (2014/15) auf 14 % (2017/18) um dann 2020/21 erneut auf

73 % zu steigen. Ebenso verhält es sich mit den gemessenen Konzentrationen im Urin der Kinder. Das 95. Perzentil der Belastung reduzierte sich von 7 µg/l auf 2,1 µg/l um im Querschnitt 2020/21 auf 3,6 µg/l zu steigen. In Abbildung 9 sind die jeweiligen Medianwerte inklusive dem oberen 95 %-igen Konfidenzintervall des Medians für ausgewählte Metaboliten dargestellt.

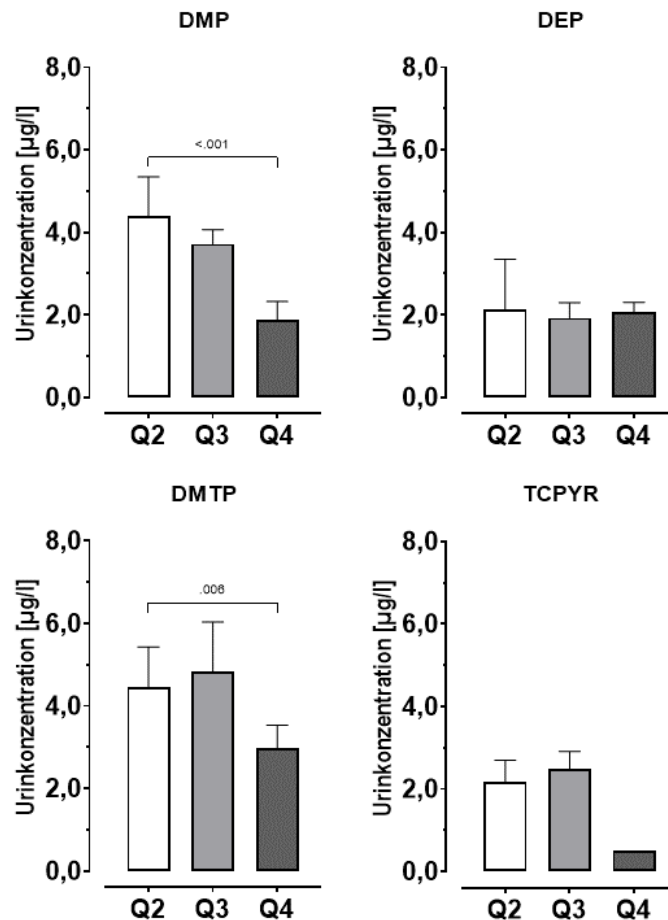


Abbildung 9: Zeitlicher Trend der Belastung mit Organophosphat-Insektiziden.

Dargestellt sind die mediane Urinkonzentration und die korrespondierenden oberen 95 % Konfidenzintervalle des Medians für die Metaboliten, die >30 % der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen wurden. Für die statistische Testung wurde ein Kruskal-Wallis-Test mit einem Dunn-Bonferroni als post-hoc-Test durchgeführt. Dargestellt sind Unterschiede zwischen dem Bezugsquerschnitt Q2 und den nachfolgenden Querschnitten Q3 und Q4. Q2: Querschnitt 2014/15; Q3: Querschnitt 2017/18; Q4: Querschnitt 2020/21

3.5. Gesundheitliche Bewertung

Für Glyphosat, sowie für die Pyrethroide Deltamethrin und Cyfluthrin liegen ausreichende Informationen vor, um eine gesundheitliche Bewertung der im Urin gemessenen Konzentrationen vornehmen zu können. Für Glyphosat wird die gemessene Urinkonzentration in eine geschätzte tägliche Aufnahme umgerechnet (siehe Anhang A) und diese dann mit einem geeigneten gesundheitlichen Bewertungsmaßstab (hier ADI) verglichen. Für die Pyrethroide Deltamethrin und Cyfluthrin liegen HBM-Werte vor, die zur gesundheitlichen Bewertung herangezogen werden können. In Tabelle 10 sind die derzeit geltenden

Bewertungsmaßstäbe sowie die Anzahl der Überschreitungen für alle Querschnitte zusammenfassend dargestellt.

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

Ausgangssubstanz	Analyt	Bewertungsmaßstab	Anzahl der Überschreitungen*			
			2011/12 n (%)	2014/15 n (%)	2017/18 n (%)	2020/21 n (%)
Glyphosat	Glyphosat	ADI: 500 µg/kg KG pro Tag	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Deltamethrin	DBCA	HBM-I: 90 µg/l	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cyfluthrin	F-PBA	HBM-I: 80 µg/l	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)

* = aktuell in Deutschland nicht zugelassen, - = für diesen Querschnitt liegen keine Daten vor;
 †Glyphosat: n = 85 (2011/12), n = 251 (2014/15), n = 251 (2017/18), n = 249 (2020/21); Chlorpyrifos: n = 95 (2014/15), n = 247 (2017/18), n = 250 (2020/21); Deltamethrin: n = 95 (2014/15), n = 247 (2017/18), n = 250 (2020/21)

Für Glyphosat wird der zurzeit gültige ADI in Höhe von 500 µg/kg KG pro Tag von keinem Kind überschritten (Tabelle 11). Die Berechnung der geschätzten täglichen Aufnahme erfolgt gemäß (Connolly et al., 2022) und ist im Anhang im Detail dargestellt. Aus den Daten in Tabelle 6 ergibt sich unter Anwendung der im Anhang A aufgeführten Gleichung, dass die maximal geschätzte tägliche Glyphosat-Aufnahme (EDI) für den Querschnitt 2020/21 bei 13,0 µg/kg KG liegt. Bei Betrachtung aller Querschnitte liegt das Maximum der geschätzten täglichen Aufnahme zwischen 11 µg/kg KG und 32 µg/kg KG. Das am höchsten belastete Kind schöpft den gesundheitlichen Bewertungsmaßstab zu ~6 % aus. Die Belastung der Kinder mit Glyphosat kann über alle bisher gemessenen Querschnitte als gering angesehen werden.

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

	2011/12	2014/15	2017/18	2020/21
Glyphosat#	MAX			
EDI [µg/kg KG pro Tag]	10,73	32,04	23,80	13,00
ADI [%]	2,15	6,41	4,76	2,60

ADI-Glyphosat = 500 µg/kg KG; MAX= Maximum; EDI=Estimated Daily Intake; #Aufgrund der geringen Anzahl an Proben >LoQ wurde der EDI nur für das am höchsten belastete Kind berechnet.

Für die Pyrethroide Deltamethrin (DBCA) und Cyfluthrin (F-PBA) hat die HBM-Kommission HBM-I Werte in Höhe von 90 µg/l bzw. 80 µg/l abgeleitet (HBM-Kommission, 2022). Trotz der im zeitlichen Trend zunehmenden Belastung mit Deltamethrin wird der HBM-I Wert in Höhe von 90 µg/l in allen Proben deutlich unterschritten. Das am höchsten belastete Kind schöpft den gesundheitlichen Bewertungsmaßstab zu 7,5 % aus. Der HBM-I Wert für Cyfluthrin in Höhe vom 80 µg/l wird ebenfalls in allen Proben unterschritten. Das am höchsten belastete Kind schöpft den gesundheitlichen Bewertungsmaßstab zu 0,2 % aus.

Aufgrund von Hinweisen auf entwicklungsneurotoxische und genotoxische Eigenschaften von Chlorpyrifos hat die EFSA den ADI in Höhe von 0,001 mg/kg KG pro Tag zurückgezogen (EFSA, 2019b). Aus diesem Grund ist zurzeit eine gesundheitliche Bewertung der erhobenen Daten zu Chlorpyrifos auf Grundlage des ADI nicht möglich. Für eine expositionsbasierte

Einordnung der Ergebnisse kann hilfsweise auf das Margin of Exposure (MOE⁴) Konzept zurückgegriffen werden. Zur Bewertung von Ergebnissen, die im Rahmen des HBM4EU Projekts erhoben wurden haben Tarazona et al. (2022b) für unterschiedliche Endpunkte sogenannte HBM-POD abgeleitet (siehe Anhang B). Für die entwicklungsneurotoxischen Effekte von Chlorpyrifos bei Kindern wurde ein HBM-POD in Höhe von 3960 µg/l abgeleitet, der auch von der EFSA weiterhin als kritischer Effekt angesehen wird. Ein MOE kleiner als 100 sollte als eine deutlich besorgniserregende Exposition betrachtet werden, während ein MOE kleiner als 1000 auf eine bedenkliche Exposition hinweist. In Tabelle 12 sind für die verschiedenen Querschnitte MOE für die durchschnittlich belasteten Kinder (P50), die Gruppe der hochbelasteten (P95) sowie die jeweils am stärksten Belasteten Kinder (MAX) berechnet.

Tabelle 12: MOE Berechnungen für entwicklungsneurotoxische Effekte von Chlorpyrifos

	2014/15	2017/18	2020/21
MOE P50	1397	1234	1950
MOE P95	218	328	579
MOE MAX	48	107	124

Obwohl die Chlorpyrifos-Belastung im Vergleich zu den vorherigen Querschnitten abgenommen hat ergibt sich für 17 Kinder (18 %) im Querschnitt 2020/21 eine als bedenklich anzusehende Belastung mit MOE-Werten von zum Teil deutlich unter 1000. Für das am höchsten belastete Kind ergibt sich ein MOE von 124, was relativ nahe am Expositionsbereich, der nach dem Vorschlag von Tarazona et al. (2022b) als deutlich besorgniserregend anzusehen wäre, liegt. Der von Tarazona et al. (2022b) entwickelte Vorschlag zur Bewertung von HBM-Daten für Schadstoffe für die kein gesundheitlicher Bewertungsmaßstab abgeleitet werden kann liefert eine erste Einschätzung zur Risikocharakterisierung. Er ist nicht mit einer gesundheitlichen Risikobewertung gleichzusetzen, liefert jedoch Hinweise für einen Handlungsbedarf zur weiteren Expositionsminderung.

⁴ Gemäß EFSA handelt es sich beim MOE um das Verhältnis zweier Faktoren: der *Dosis*, bei der erstmals eine kleine, jedoch messbare schädliche Wirkung beobachtet wird (POD), und dem Expositionsniveau gegenüber der betrachteten Substanz für eine gegebene Population. Die Umrechnung der Dosis (POD) in eine Konzentration (HBM-POD) ist in Anhang B dargestellt.

4 Diskussion

4.1 Glyphosat

Glyphosat ist ein nicht-selektiver herbizider Wirkstoff mit einer Vielzahl von Einsatzgebieten. Nach Einschätzung des BVL⁵ lag der Inlandsabsatz für Glyphosat im Jahr 2021 bei etwa 4100 t. Für Kinder wird die orale Aufnahme über Lebensmittel als Hauptexpositionspfad angesehen. Darüber hinaus ist eine Exposition im häuslichen Umfeld z.B. durch Verwendung von Restbeständen denkbar. Die Nutzung von Glyphosat im Haus- und Kleingartenbereich ist seit September 2021 verboten, so dass dieser Expositionspfad zukünftig eine sehr geringe Rolle spielen wird.

Glyphosat wurde im Querschnitt 2020/21 in lediglich 9 % der untersuchten Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen. Das 95. Perzentil lag bei 0,6 µg/l und die Spannweite der Belastung zwischen <0,05 µg/l und 2,2 µg/l. In 70 % der untersuchten Proben konnte AMPA quantitativ erfasst werden. Der Messwert für das 95. Perzentil lag bei 0,9 µg/l und die Spannweite bei <0,05 µg/l bis 1,8 µg/l.

Eine Übersicht von Studien, die die Glyphosat-Belastung von Kindern untersucht haben, findet sich in Tabelle 13. Im Rahmen des Deutschen Umweltsurveys (GerES V) wurde auch die Belastung von Kindern mit Glyphosat untersucht. Das 95. Perzentil der Belastung lag für Kinder im Alter zwischen 3 bis 5 Jahren bei 0,6 µg/l. Die Spannweite der Messwerte lag bei <0,1 bis 1,4 µg/l. Neben den Daten aus GerES V gibt es auch Untersuchungsergebnisse aus anderen europäischen Ländern. Das 95. Perzentil der Belastung lag bei Kindern aus Belgien bei etwa 0,4 µg/l, aus Slovenien bei 0,2 µg/l, aus Zypern bei 1 µg/l und aus Frankreich bei etwa 0,6 µg/l. Somit passen die im Querschnitt 2020/21 erhobenen Daten gut zu den in anderen nationalen und internationalen Studien gemessenen Glyphosat-Belastungen von Kindern. Dies gilt auch für AMPA. Hier werden aus verschiedenen Studien für das 95. Perzentil der Belastung Werte zwischen 0,3 µg/l und 0,7 µg/l berichtet (Tabelle 13). Der Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze variiert sowohl für Glyphosat als auch AMPA für die einzelnen Kita-Querschnittsuntersuchungen in NRW deutlich. So lagen in den vorherigen Querschnitten jeweils 50 % der Proben (Glyphosat und AMPA) oberhalb der Bestimmungsgrenze. Im aktuellen Querschnitt wurde Glyphosat trotz einer sensitiveren Analysemethode in deutlich weniger Proben quantifiziert als AMPA (9 % vs. 70 %). Eine konkrete Erklärung für diese Verschiebung der Anteile gibt es nicht. Möglicherweise ist dies jedoch ein Hinweis darauf, dass die gemessene AMPA Konzentration die Folge eines umweltbedingten Abbaus von Glyphosat ist und nicht die Folge der Metabolisierung von Glyphosat im Körper. Für das Vorhandensein von weiteren AMPA Quellen spricht auch, dass verschiedene Autoren eine geringe Korrelation zwischen der Belastung mit Glyphosat und AMPA gefunden haben (Connolly et al., 2020; Zoller et al., 2020).

Zur gesundheitlichen Einordnung werden Ergebnisse aus HBM-Studien mit wirkungsbezogenen Human-Biomonitoring-Werten verglichen. Für Glyphosat liegen solche

⁵ www.bvl.bund.de/psmstatistiken

HBM-Werte jedoch nicht vor. Aus diesem Grund wird zur gesundheitlichen Einordnung der Ergebnisse die gemessene Glyphosat-Konzentration im Urin der Kinder in eine geschätzte tägliche Aufnahme umgerechnet und mit dem aktuellen ADI in Höhe von 500 µg/kg KG pro Tag verglichen. Für das am höchsten belastete Kind im Querschnitt 2020/21 ergibt sich eine Ausschöpfung des ADI von 2,6 %. Somit sind für die gemessenen Glyphosat-Gehalte im Urin der Kinder auf Grundlage des aktuellen Bewertungskriteriums keine gesundheitlichen Auswirkungen anzunehmen. Diese Ergebnisse passen zu den Berechnungen der EFSA, bei denen aus Rückstandsgehalten eine Ausschöpfung des ADI von maximal 1,5 % für die deutsche Bevölkerung abgeschätzt wurde (EFSA, 2015) sowie zu den Abschätzungen aus anderen Studien mit Werten zwischen 1 % bis 6 % (Buekers et al., 2022b; Connolly et al., 2022).

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass auch im 4. Querschnitt der Kita-Studie NRW Glyphosat im Urin der untersuchten Kinder gemessen werden konnte. Die geschätzte maximale Belastung liegt bei 13 µg/kg KG pro Tag und somit deutlich unter dem aktuell gültigen gesundheitlichen Bewertungsmaßstab von 500 µg/kg KG pro Tag. Im zeitlichen Verlauf (2011 bis 2021) variiert die Belastung der Kinder auf niedrigem Niveau. Aufgrund der nun seit zehn Jahren durchgehend sehr niedrigen Gehalte im Urin der Kinder und einer Belastung weit unterhalb des angewendeten gesundheitlichen Bewertungskriteriums wird vorgeschlagen, Glyphosat im nächsten Untersuchungsdurchgang vorerst nicht mehr zu analysieren. Sollten neuere Erkenntnisse die weitere Untersuchung als nötig erscheinen lassen, kann die Analyse der Proben auf Glyphosat wieder aufgegriffen werden.

Tabelle 13: Vergleich der Glyphosat-Belastung aus dem Querschnitt 2020/21 mit ausgewählten nationalen und internationalen Studien

Studie	Jahr/LoQ	Analyt	n ≥ LoQ [%]	MW [µg/l]	Median [µg/l]	P95 [µg/l]	MAX [µg/l]
Querschnitt 2020/21 NRW (n=250, 2-6 Jahre)	2020/21 LoQ=0,05 µg/l	Glyphosat AMPA	9 70	0,09 0,25	<0,05 0,13	0,57 0,91	2,17 1,78
GerES V							
Lemke et al. 2021 Deutschland (n=358, 3-5 Jahre)	2015-2017 LoQ=0,1 µg/l	Glyphosat AMPA	51 48	0,18 0,15	0,10 <0,10	0,64 0,47	1,35 3,09
(n=709; 6-10 Jahre)		Glyphosat AMPA	54 46	0,18 0,16	0,11 <0,10	0,57 0,51	11,1 2,35
3XG Studie							
Buekers et al. 2022 Belgien (n=133; 6-8 Jahre)	2019-2020 LoQ(Gly)=0,1µg/l LoQ(AMPA)=0,2µg/l	Glyphosat AMPA	60 26		0,12 <0,2	0,41 0,40	
FLEHS IV Studie							
Schoeters et al., 2022 Belgien, Flandern (n=424, 14-15 Jahre)	2017-2018 LoQ=0,1µg/l	Glyphosat AMPA	41 56		<0,10 0,11	0,42 0,39	
SLO CRP Studie							
Stajniko et al., 2020 und Buekers et al. 2022 Slovenien (Nordosten) (n=149; 7-10 Jahre)	2018 LoQ=0,1 µg/l	Glyphosat AMPA	24 47		<0,10 <0,10	0,18 0,29	0,39 0,76
ORGANIKO-Studie							
Makris et al. 2022 Limassol, Zypern (n=177, 10-11 Jahre)	2017 LoQ=0,1 µg/l	Glyphosat AMPA	46 75	0,23 0,24	<0,10 0,18	1,01 0,65	3,18 1,44
Esteban Studie							
Buekers et al., 2022a Frankreich (n=223; 6-11)	2014-2016 LoQ=0,05µg/l	Glyphosat AMPA	17 96		<0,05 <0,05	0,65 0,40	
(n=748; 6-12)		Glyphosat AMPA				0,48 0,47	
Esteban Studie (Dereumeaux et al., 2022) Frankreich (n=60, 6-17 Jahre)	2014-2016 LoQ=0,05µg/l	AMPA	88>LoD	0,13*	0,14	0,57	1,53
Fagan et al., 2020 USA (n=9 Kinder, 45 Proben, 4-15 Jahre)	2017 LoQ=0,05µg/l	Glyphosat AMPA		1,27 0,80	1,03 0,79		6,22 1,96
„Conventional Diet“		Glyphosat AMPA		0,46 0,27	0,25 0,20		2,80 1,03
„Organic Diet“		Glyphosat AMPA					
NHANES Studie							
CDC, 2022 USA (n=337; 6-11 Jahre)	2013-2014 LoD=0,2µg/l	Glyphosat		0,52*	0,53	1,78	
Nomura et al. 2022 Japan, Präfektur Aichi „Kindergarten Children“ (n=150, 4-6 Jahre)	2015 LoQ=0,03µg/l	Glyphosat	12		<0,03	0,50	0,61

*GM (Geometrischer Mittelwert), MW= Mittelwert, P95= 95. Perzentil, MAX= Maximum, LoD= Limit of Detection

4.2 Neonicotinoide

Neonicotinoide sind eine Gruppe hochwirksamer synthetisch hergestellter Insektizide mit einem breiten Wirkungsspektrum. Insgesamt wurden in dieser Studie zwei gruppenspezifische Metaboliten (2-CITCA und 6-CINA) für die Erfassung der Belastung mit Neonicotinoiden gemessen. Darüber hinaus wurde die Belastung mit den strukturverwandten Wirkstoffen Boscalid und Flonicamid über die substanzspezifischen Metaboliten 2-CINA und 4-TFMNA erfasst.

Der gruppenspezifische Neonicotinoid-Metabolit 2-CITCA wurde in keiner Probe oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen und spielt somit für dieses Studienkollektiv keine Rolle. Der zweite gruppenspezifische Neonicotinoid-Metabolit 6-CINA konnte in 56 % der Proben gemessen werden mit einer medianen Belastung von 0,35 µg/l. Zur Belastung von Kindern mit Neonicotinoiden gibt es nur wenige Studien. Eine Auswahl aktueller Studien ist in der Tabelle 13 zusammengefasst. Allerdings können die Studien nur sehr eingeschränkt zum Vergleich herangezogen werden. Das liegt zum einen an der unterschiedlichen Sensitivität der verwendeten Methode, dem Alter des Studienkollektivs, aber auch an der konsolidierten Form der publizierten Daten. Die einzige Studie mit Daten zur Belastung von jungen Kindern aus China wurde von Tao et al. (2019) publiziert. Sie ist jedoch nur sehr eingeschränkt für einen Vergleich heranzuziehen, da in China bislang keine Anwendungsbeschränkungen für Neonicotinoide existieren. In der Studie von (Tao et al., 2019) wurde in 100 % der untersuchten Kindergartenkinder 6-CINA nachgewiesen. Die mediane Belastung lag bei 0,92 µg/l und das 95. Perzentil bei 3,02 µg/l und somit etwas höher als die Werte, die in der vorliegenden Untersuchung ermittelt wurden.

Es wurden nur drei Studien gefunden, in der die Belastung mit 2-CITCA bei Erwachsenen gemessen wurde. Die mittlere Belastung wird in einer Studie aus Belgien mit 0,55 µg/l angegeben (Toumi et al., 2020). Für das 95. Perzentil werden in zwei asiatischen Studien Werte von <0,30 µg/l und 3,2 µg/l berichtet (Nomura et al., 2013; Pan et al., 2022).

Als Belastungsmarker für Boscalid, einem Fungizid mit strukturellen Ähnlichkeiten zu den Neonicotinoiden, wurde 2-CINA gemessen. Obwohl Boscalid ein breites Einsatzspektrum u.a. im Ackerbau, Gemüsebau, Obst- und Weinbau aufweist, wurde der spezifische Metabolit 2-CINA nur in 24 % der untersuchten Proben gemessen. Im Gegensatz dazu wurde der Metabolit für das ebenfalls strukturverwandte Insektizid Flonicamid in 51 % der Proben gemessen. Die mediane Belastung mit dem spezifischen Flonicamid-Metaboliten 4-TFMNA lag im Querschnitt 2020/21 bei 0,31 µg/l. Interessant ist hier die große Spannweite der Ergebnisse mit Werten von <0,30 bis 29,2 µg/l. Vergleichsstudien zur Belastung mit 2-CINA bzw. 4-TFMNA wurden zum jetzigen Zeitpunkt nicht publiziert, so dass die erhobenen Daten nicht mit Literaturdaten verglichen werden können.

Eine gesundheitliche Einordnung der Ergebnisse zu den untersuchten Neonicotinoiden ist auf Grundlage von Human-Biomonitoring-Werten oder statistisch abgeleiteten Referenzwerten zurzeit nicht möglich. Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass keine nennenswerte Belastung mit Neonicotinoiden mit einem 2-Chlorthiazol-Baustein (z.B. Clothianidin, Thiamethoxam) und dem Herbizid Boscalid bei den untersuchten Kindern vorliegt. Im Gegensatz dazu wurden Neonicotinoide mit einem 6-Chloropyridin-Baustein (z.B. Acetamiprid, Imidacloprid,

Thiaclopid) und das strukturverwandte Insektizid Flonicamid bei über 50 % der untersuchten Kinder gemessen. Die mediane Belastung ist niedrig mit Werten in Höhe der Bestimmungsgrenze wobei bei einzelnen Kindern eine deutlich höhere Belastung gemessen wurde.

Tabelle 14: Vergleich der Neonicotinoid-Belastung aus dem Querschnitt 2020/21 mit ausgewählten nationalen und internationalen Studien

Studie	Analyt	P50 [µg/l]	P95 [µg/l]
Querschnitt 2020/21	2-CITCA	<0,30	<0,30
NRW	6-CINA	0,35	2,38
2020-21	2-CINA	<0,30	1,90
(n=247; 2-6 Jahre)	4-TFMNA	0,31	4,74
Klimowska et al., 2020	2-CITCA		
Polen, Gdansk	6-CINA	0,52*/0,35*	
~2014-2018	2-CINA		
(pro Kind 1 Jahr in diesem Zeitraum)	4-TFMNA		
(n=45 Sammelurine von 2 Jungen, 7 Jahre)			
Li and Kannan, 2020	2-CITCA		
Kuwait (33), Saudi-Arabien (17), USA (7), China (5), Vietnam (1), Griechenland (2), Japan (1)	6-CINA	0,40	
2010-2014	2-CINA		
(n=66, 1-20 Jahre)	4-TFMNA		
ORGANIKO LIFE+	2-CITCA		
Charisiadis et al., 2019	6-CINA	<0,23	<0,23
Zypern, Limassol	2-CINA		
2017	4-TFMNA		
n=30 Grundschul Kinder			
Tao et al. 2019	2-CITCA		
China	6-CINA	0,92	3,02
2017	2-CINA		
urban	4-TFMNA		
(n=53, 3-6 Jahre)			
Toumi et al. 2019	2-CITCA	0,55**	
Belgien	6-CINA		
k.A.	2-CINA		
(n=42 Sammelurine von 14 Floristen)	4-TFMNA		
Nomura et al. 2013	2-CITCA	<0,30	<0,30
Japan	6-CINA		
2009	2-CINA		
(n=10 Farmer)	4-TFMNA		
Pan et al. 2022	2-CITCA	0,20	3,18
China	6-CINA		
2010-2013	2-CINA		
(n=296 Schwangere, Ø=28 Jahre)	4-TFMNA		

* Geometrisches Mittel der Sammelurine pro Kind, ** Mittelwert

4.3 Pyrethroide

Pyrethroide sind synthetisch hergestellte Insektizide mit einer vergleichsweise geringen akuten Toxizität für den Menschen. Sie finden besonders häufig Verwendung in Produkten, die im privaten Bereich eingesetzt werden. Im häuslichen Bereich finden Pyrethroide Anwendung u.a. in textilen Bodenbelägen, in Insektensprays oder Verdampfern sowie als Human- und Tierarzneimittel. Darüber hinaus können Pyrethroide als Rückstände in Lebensmitteln enthalten sein. Nach Resorption werden Pyrethroide in der Leber mittels Esterasen in verschiedene Metaboliten gespalten und über den Urin in freier oder konjugierter Form ausgeschieden.

In der Kita-Studie NRW wurden insgesamt 8 verschiedene Pyrethroid-Metaboliten im Urin von Kindern analysiert, um die Belastung mit Pyrethroid-Insektiziden zu erfassen. Insgesamt zeigen die Ergebnisse aus diesem und auch den vorherigen Untersuchungs-Querschnitten, dass Kinder in NRW gegenüber Pyrethroiden exponiert sind. Die Expositionsmarker 3-PBA, cis-/trans-DCCA, CIF3CA sowie DBCA konnten in nahezu allen untersuchten Proben gemessen werden. Im Vordergrund der Belastung stehen somit hauptsächlich die Pyrethroide Permethrin/Cypermethrin, Deltamethrin sowie Cyhalothrin/Bifenthrin. Die substanzspezifischen Metaboliten CBPA (Esfenvalerat) und F-PBA (Cyfluthrin) wurden nur in etwa 19 % und 43 % der Proben gemessen. Dies lässt sich möglicherweise damit erklären, dass in Deutschland nur wenige Pflanzenschutzmittel mit diesen Wirkstoffen zugelassen sind. In Tabelle 15 sind ausgewählte Studien zur Belastung von Kindern mit Pyrethroiden zusammengefasst. Außer den eigenen Untersuchungen sind zurzeit keine aktuellen Studien zur Pyrethroid-Belastung von Kindern in Deutschland veröffentlicht. Die aktuellsten Daten sind Ergebnisse des Kinder-Umwelt-Surveys (KUS) aus dem Jahr 2003/06 (Becker et al., 2007), die nur eingeschränkt zum Vergleich herangezogen werden können. Auch in der KUS-Studie konnte mit einer um Faktor 10 weniger sensitiven Methode 3-PBA in nahezu allen Urinproben von Kindern gemessen werden. Die mediane Belastung der Kinder ist für alle untersuchten Metaboliten niedriger als in der Kita-Studie NRW. Darüber hinaus gibt es einige neuere Studien aus europäischen Ländern. Die mediane Belastung liegt in vergleichbarer Größenordnung zu den in diesem Querschnitt erhobenen Daten (Fernández et al., 2020b, 2020a; Makris et al., 2019; Pirard et al., 2020; Šulc et al., 2022a).

Im zeitlichen Verlauf zeigt sich in der Kita-Studie NRW eine statistisch signifikante Zunahme der Belastung mit Pyrethroiden. Nach Einschätzung einiger Autoren/Autorinnen werden Pyrethroide bereits seit einiger Zeit als Alternative zu den Organophosphat-Insektiziden eingesetzt und auch zunehmend als Hauptalternative zu Neonicotinoiden (Jactel et al., 2019; Tarazona et al., 2022a). Dies könnte eine mögliche Erklärung für die beobachtete Zunahme der Belastung mit Pyrethroiden sein. Die Ergebnisse der Kita-Studie NRW werden auch durch Daten aus dem kanadischen Umweltsurvey unterstützt. Hier wurde über einen Zeitraum von 10 Jahren ebenfalls eine steigende Belastung der Allgemeinbevölkerung in Kanada mit Pyrethroiden beobachtet (Pollock et al., 2021).

Tabelle 15: Vergleich der Pyrethroid-Belastung aus dem Querschnitt 2020/21 mit nationalen und internationalen Studien

Studie	CIF3CA	cis-DCCA	trans-DCCA	3-PBA	DBCA	F-PBA
	Median (95. Perzentil) [$\mu\text{g/l}$]					
NRW 2020/21 NRW, Deutschland 2020-21 (n=250, 2-6 Jahre)	0,09 (0,65)	0,22 (1,74)	0,54 (5,54)	1,02 (5,94)	0,30 (1,53)	<0,01 (0,06)
KUS-Studie Becker et al. 2007 Deutschland 2003-06 (n=138, 3-5 Jahre)		0,12 (2,25)	0,26 (3,93)	0,50 (5,31)	<0,10 (1,36)	<0,10 (0,48)
Pirard et al. 2020 Wallonie, Belgien 2016 (n=206-229, 9-12 Jahre)		<0,50 (2,01)	0,66 (4,29)	0,98 (5,33)		<0,11 (<0,11)
BIOVAL Studie Fernandez et al. 2020 Region Valencia, Spanien 2016 (n=568, 5-12 Jahre)				1,63 (11,57)	<LOQ (5,56)	<LOQ <LOQ
Sulc et al., 2022b Tschechische Republik 2020 (n=110, 4-15 Jahre)	Winter		$\Sigma 1,45^*$ ($\Sigma 6,66$)*	0,53 (2,42)		<0,27 (<0,27)
	Sommer		$\Sigma 0,73^*$ ($\Sigma 3,23$)*	0,39 (1,70)		<0,27 (<0,27)
ORGANIKO Studie Makris et al., 2022 Limassol, Zypern 2017 (n=117, 10-11 Jahre)	0,07 (0,27)	0,61 (2,22)	0,93 (4,28)	1,93 (6,59)	0,60 (3,85)	

*angegeben als Summe von cis-DCCA und trans-DCCA

Eine gesundheitliche Einordnung ist für Deltamethrin und Cyfluthrin auf Grundlage von HBM-Werten möglich. Alle untersuchten Kinder unterschreiten die HBM-I Werte für Deltamethrin und Cyfluthrin deutlich (siehe auch Tabelle 10). Neben der gesundheitlichen Einordnung können Ergebnisse aus HBM-Studien mit statistisch abgeleiteten Referenzwerten verglichen werden. Die HBM-Kommission hat für drei Pyrethroid-Metaboliten Referenzwerte festgelegt. Sie sind in Tabelle 15 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 16: Pyrethroide - Referenzwerte im Urin für Kinder im Alter zwischen 3 bis 14 Jahren

Metabolit	Referenzwert [$\mu\text{g/l}$]*
cis-DCCA	1
trans-DCCA	2
3-PBA	2

*Bezugsjahr 2003/2006; aus 2011 Schulz et al., 2011

Aus der aktuellen Untersuchung ergeben sich für cis-DCCA 22 (8,8 %), für trans-DCCA 33 (13,2 %) und für 3-PBA 59 (23,6 %) Überschreitungen der jeweiligen Referenzwerte. Für alle drei Pyrethroid-Metaboliten wird der statistisch erwartete Bereich bei einer Stichprobengröße von n=250 damit deutlich überschritten. Die Nutzung Pyrethroid-haltiger

Präparate (z.B. Mittel zur Bekämpfung von Kopfläusen, Halsbänder für Tiere) und möglicherweise auch die o.g. Verwendung von Pyrethroiden als Ersatz für andere Wirkstoffgruppen in anderen Anwendungsfeldern könnten eine Erklärung für die steigende Belastung mit Pyrethroiden sein.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse eine Belastung der untersuchten Kinder mit Pyrethroiden. Von den 8 untersuchten Pyrethroid-Metaboliten konnten 5 in nahezu jeder Probe gemessen werden. Eine Ausnahme bilden die spezifischen Metaboliten der Pyrethroide Esfenvalerat (CPBA), Cyfluthrin (F-PBA) und Bifenthrin (2-MPA), die in nur einem geringen Teil der untersuchten Proben gemessen wurden. Da eine zunehmende Pyrethroid-Exposition von Kindern festzustellen ist, sollte aus umweltmedizinischer Sicht die Belastung der Kinder in NRW mit Pyrethroiden auch in weiteren Querschnitten untersucht werden.

4.4 Organophosphat-Insektizide

Organophosphat-Insektizide sind eine umfangreiche Wirkstoffgruppe, die als Kontakt- und Systeminsektizide breiten Einsatz in der Landwirtschaft finden. Organophosphat-Insektizide hemmen die Acetylcholinesterase und besitzen eine hohe akute Toxizität für den Menschen. Um die Belastung der Kinder in Nordrhein-Westfalen mit Organophosphat-Insektiziden zu erfassen, wurden insgesamt 8 verschiedene Metaboliten im Urin gemessen. Die gruppenspezifischen Metaboliten DMP, DMTP und DEP konnten in nahezu allen untersuchten Proben gemessen werden und belegen, dass weiterhin eine Belastung der Kinder mit Organophosphaten vorliegt. Insgesamt sind 4 Studien aus Deutschland publiziert, die die Organophosphat-Belastung von Kindern untersucht haben (Tabelle 16). Diese Studien sind deutlich älter und die Belastungshöhe für DMP, DMTP und DEP ist deutlich höher im Vergleich zur Belastung der Kinder im Querschnitt 2020/21. Im Vergleich zur KUS-Studie aus dem Zeitraum 2003-2006 liegt die mediane Belastung von DMP, DMTP und DEP aus dem aktuellen Querschnitt jeweils um etwa Faktor 10, 6 und 4 niedriger. Dies steht im Einklang mit der in der Kita-Studie NRW beobachteten Abnahme der Belastung in den letzten 10 Jahren. Durch die Messung der Dialkylphosphat-Metaboliten wird die Gesamtbelastung mit Organophosphaten erfasst. Dazu gehören auch Verbindungen, die zu den Organophosphat-Flammschutzmitteln gezählt werden, wie z.B. Trimethylphosphat (TMP) und Triethylphosphat (TEP). Die Metabolisierung von TMP und TEP durch Dealkylierung und Oxidation führt zur Bildung der Hauptmetaboliten DMP und DEP (Wang et al., 2019) und kann eine Erklärung dafür sein, dass beide Metaboliten in nahezu allen Proben gemessen wurden.

Zur Ermittlung der Chlorpyrifos-Belastung wurde der als spezifisch geltende Metabolit TCPYR im Urin der Kinder gemessen. Im aktuellen Querschnitt lagen lediglich 31 % der untersuchten Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze. Dies ist deutlich weniger als in den vorherigen Querschnitten aber auch im Vergleich zu anderen Studien (Bravo et al., 2019; Fernández et al., 2020b; Šulc et al., 2022b). Die mediane Belastung lag im Querschnitt 2020/21 bei <1 µg/l und in Vergleichsstudien aus Europa zwischen 0,06 µg/l bis 6,5 µg/l. Bei der Betrachtung der erhobenen Daten zur Belastung der Kinder mit dem Chlorpyrifos-Metaboliten TCPYR sind folgende Punkte zu berücksichtigen. Obwohl TCPYR als spezifischer Hauptmetabolit zur Erfassung der inneren Belastung mit Chlorpyrifos und Chlorpyrifos-methyl angesehen wird, merkt die EFSA in ihrer Risikobewertung zu Chlorpyrifos einschränkend an, dass ein nennenswerter Anteil des TCPYR im Urin eine direkte Aufnahme dieses Chlorpyrifos-Abbauproduktes aus der Umwelt widerspiegeln könnte und die Belastung nicht auf eine Aufnahme von Chlorpyrifos oder Chlorpyrifos-methyl zurückzuführen ist. Verschiedene Autoren weisen darauf hin, dass TCPYR auch als Degradationsprodukt des in Deutschland zugelassenen Herbizids Triclopyr entstehen kann (Eaton et al., 2008; Klimowska et al., 2020). Die Persistenz von TCPYR in verschiedenen Umweltmedien wird von moderat bis hoch angegeben. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass TCPYR weiterhin in den untersuchten Urinproben gemessen wird, obwohl die Nutzung Chlorpyrifos-haltiger Insektizide in Deutschland seit 2009 und in der EU seit Anfang 2020 verboten ist.

Aufgrund von Hinweisen auf entwicklungsneurotoxische und genotoxische Eigenschaften von Chlorpyrifos hat die EFSA den ADI in Höhe von 0,001 mg/kg KG pro Tag zurückgezogen (EFSA, 2019b). Eine gesundheitliche Bewertung der Ergebnisse ist daher zurzeit nicht

möglich. Eine erste Einordnung der Ergebnisse unter Heranziehung des MOE-Konzepts hat ergeben, dass für etwa 18 % der Kinder trotz Verwendungsverbote für Chlorpyrifos in Deutschland und der EU die Exposition als bedenklich anzusehen wäre. Der von Tarazona et al. (2022b) entwickelte Vorschlag zur Bewertung von Expositionsdaten für Chlorpyrifos liefert eine erste Einschätzung zur Risikocharakterisierung. Er ist jedoch nicht mit einer gesundheitlichen Risikobewertung gleichzusetzen. Aus umweltmedizinischer Sicht sollte die Entwicklung der Chlopyrifos-Belastung von Kinder in NRW auch im nächsten Querschnitt untersucht werden.

Tabelle 17: Vergleich der OP-Belastung aus dem Querschnitt 2020/21 mit nationalen und internationalen Studien (gruppenspezifische Metaboliten)

Studie		DMP	DMTP	DMDTP	DEP	DETP	DEDTP
		Median (95. Perzentil) [$\mu\text{g/l}$]					
NRW 2020/21 NRW, Deutschland 2020-21 (n=249, 2-6 Jahre)		1,88 (18,07)	2,98 (20,94)	<0,15 (0,70)	2,06 (12,71)	<0,30 (1,52)	<0,03 (<0,03)
MASG, 2010 Schleswig-Holstein, Deutschland 2007 (n=67; 6-14 Jahre)		5,40 (37,00)	6,90 (37,00)	<0,10 (7,00)	1,70 (23,00)	<0,10 (16,00)	<0,10 (1,70)
GerES IV Pilot Studie Becker et al. 2006 Deutschland 2001-2002 (n=363; 2-17 Jahre)		14,00 (118,00)	8,30 (124,00)	<1,00 (11,00)	3,80 (20,00)	<1,0 (11,00)	<1,0 (<1,0)
KUS-Studie Becker et al. 2007 Deutschland 2003-2006 (n =138; 3-5 Jahre)		19,00 (110,00)	19,00 (181,00)	0,60 (13,10)	7,50 (34,50)	1,30 (16,70)	0,01 (0,28)
Heudorf et al., 2004 Deutschland 2001 (n=309; 0-5 Jahre)		16,60 (187,70)	18,80 (232,90)	<0,50 (13,50)	2,90 (20,50)	<0,50 (11,30)	<0,50 (<0,50)
BIOVAL Studie Fernández et al. 2020 Valencia, Spanien 2016 (n=568, 5-12 Jahre)		0,88 (12,94)	<0,50 (14,68)	<0,50 (2,51)	1,52 (5,90)	<0,50 (3,60)	<0,50 (<0,50)
González-Alzaga et al., 2020 Spanien 2010-2011 (n=559-597, 3-11 Jahre)		<0,10 (18,30)	<0,10 (27,9)	<0,10 (1,70)	<0,10 (5,70)	<0,10 (0,90)	<0,10 (<0,10)
Health Canada, 2021 Kanada 2018-2019		n=510-517, 3-5 Jahre 2,80 (35,00)	n=491-498, 6-11 Jahre 2,60 (49,00)	0,34 (12,00)	3,80 (23,00)	0,62 (4,20)	<0,07 (0,08)
NHANES USA 2017-2018		n=417-418, 3-5 Jahre 1,72 (16,50)	n=330-331, 6-11 Jahre 1,04 (18,20)	0,18 (3,79)	3,55 (24,6)	0,19 (2,64)	<0,10 (<0,10)
		1,73 (17,40)	0,92 (16,40)	0,18 (2,50)	3,41 (30,10)	0,19 (2,18)	<0,10 (<0,10)

Neben der Einordnung der Ergebnisse im Vergleich zu anderen Studien können die Studiendaten auch mit statistisch abgeleiteten Referenzwerten verglichen werden. Die HBM-Kommission hat für fünf Dialkylphosphat-Metaboliten Referenzwerte festgelegt. Sie sind in Tabelle 17 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 18: Organophosphat-Insektizide - Referenzwerte im Urin für Kinder im Alter von 3 bis 14 Jahren

Metabolit	Referenzwert [$\mu\text{g/l}$]*
DMP	75
DMTP	100
DMDTP	10
DEP	30
DETP	10

*Bezugsjahr 2003/2006; aus Schulz et al., 2021

Aus dem Querschnitt 2020/21 ergeben sich für DMP 2 (0,8 %) und DEP 4 (1,6 %) Überschreitungen der jeweiligen Referenzwerte. Damit liegen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung im statistisch erwarteten Bereich. Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass bei den untersuchten Kindern eine Belastung mit Organophosphaten vorliegt. Aufgrund der geringen Spezifität der Dialkylmetaboliten muss jedoch davon ausgegangen werden, dass eher die Gesamtbelastung mit Organophosphaten erfasst wird. Dazu gehören neben den Organophosphat-Insektiziden wahrscheinlich auch einige Organophosphat-Flammschutzmittel.

Der Parathion-Metabolit 4-NP wurde in 73 % der im Querschnitt 2020/21 untersuchten Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen. Die mediane Belastung lag bei 1,5 $\mu\text{g/l}$ und das 95. Perzentil bei 3,6 $\mu\text{g/l}$. In den wenigen Vergleichsstudien aus Europa liegt die mediane Belastung zwischen 0,8 $\mu\text{g/l}$ und 1,3 $\mu\text{g/l}$ und somit in vergleichbarer Höhe zu den in der Kita-Studie erhobenen Daten. Der Grad der Spezifität des Expositionsmarkers 4-NP wird von verschiedenen Autoren als „mittel“ eingestuft, da 4-NP auch aus bestimmten Thiophosphoestern und der Industriechemikalie Nitrobenzol entstehen kann (Glover et al., 2022; Göen, 2016). Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass die gefundene Belastung mit 4-NP im Untersuchungszeitraum 2014-2021 annähernd konstant geblieben ist obwohl Parathion-haltige Insektizide in Deutschland und der EU seit vielen Jahren verboten sind.

Aufgrund des hohen Gefährdungspotentials der Organophosphat-Insektizide und der zum Teil relativ hohen Belastung einzelner Kinder sollten Organophosphat-Insektizide aus umweltmedizinischer Sicht auch in weiteren Querschnitten untersucht werden.

Tabelle 19: Vergleich der OP-Belastung aus dem Querschnitt 2020/21 mit internationalen Studien (substanzspezifische Metaboliten)

Studie		TCPYR	4-NP
		Median (95. Perzentil) [$\mu\text{g/l}$]	
NRW 2020/21 NRW, Deutschland 2020-21 (n=249, 2-6 Jahre)		1,38 (4,30)	1,48 (3,62)
HBM4EU Tarazona et al. 2022 2014-2020 (n=k.A., 6-11 Jahre)	Belgien	1,22 (3,24)	
	Niederlande	1,13 (3,49)	
	Slowenien	0,61 (3,08)	
	Israel	2,80 (18,38)	
	Zypern	6,52 (13,82)	
CELSPAC-SPECIMEn Studie Sulc et al. 2022 Tschechische Republik 2020 (n=110, 4-15 Jahre)	Winter	4,48 (8,21)	
	Sommer	2,09 (4,88)	
BIOVAL Studie Fernández et al. 2020 Valencia, Spanien 2016 (n=568, 5-12 Jahre)		1,13 (11,08)	1,30 (5,23)
PHIME Projekt Bravo et al. 2020 Ljubljana, Slowenien 2016 (n=164, 7-8 Jahre)		0,06 (0,17*)	0,84 (1,7*)
PHIME-Projekt Bravo et al. 2019 Triest, Italien 2014-2015 (n=199, 7 Jahre)		0,36	1,20
HBM4EU IPCHEM Datenbank Dänemark 2011-2013 (n=98, 12-19 Jahre)		1,44 (5,82)	

* 75. Perzentil

5 Literatur

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 2003. Toxicological Profile for Pyrethrins and Pyrethroids, 328 pp.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 2020. Toxicological Profile for Glyphosate, 319 pp.
- Becker, K., Müssig-Zufika, M., Conrad, A., Lüdecke, A., Schulz, C., Seiwert, M., Kolossa-Gehring, M., 2007. Kinder-Umwelt-Survey 2003/06 - KUS -: Human-Biomonitoring. Stoffgehalte in Blut und Urin der Kinder in Deutschland, Dessau, 103 pp.
- BMEL, 2022. Fragen und Antworten (FAQ) - Fragen und Antworten zu Glyphosat. https://www.bmel.de/SharedDocs/FAQs/DE/faq-glyphosat/FAQ-glyphosat_List.html (accessed 2 December 2022).
- Bravo, N., Grimalt, J.O., Bocca, B., Pino, A., Bin, M., Brumatti, L.V., Rosolen, V., Barbone, F., Ronfani, L., Alimonti, A., Calamandrei, G., 2019. Urinary metabolites of organophosphate and pyrethroid pesticides in children from an Italian cohort (PHIME, Trieste). *Environmental research* 176, 108508. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.05.039>.
- Buekers, J., Remy, S., Bessems, J., Govarts, E., Rambaud, L., Riou, M., Halldorsson, T.I., Ólafsdóttir, K., Probst-Hensch, N., Ammann, P., Weber, T., Kolossa-Gehring, M., Esteban-López, M., Castaño, A., Andersen, H.R., Schoeters, G., 2022a. Glyphosate and AMPA in Human Urine of HBM4EU-Aligned Studies: Part B Adults. *Toxics* 10. <https://doi.org/10.3390/toxics10100552>.
- Buekers, J., Remy, S., Bessems, J., Govarts, E., Rambaud, L., Riou, M., Tratnik, J.S., Stajniko, A., Katsonouri, A., Makris, K.C., Decker, A. de, Morrens, B., Vogel, N., Kolossa-Gehring, M., Esteban-López, M., Castaño, A., Andersen, H.R., Schoeters, G., 2022b. Glyphosate and AMPA in Human Urine of HBM4EU Aligned Studies: Part A Children. *Toxics* 10. <https://doi.org/10.3390/toxics10080470>.
- Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), 2019. Neue Meta-Analyse zu glyphosathaltigen Pflanzenschutzmitteln ändert die Bewertung des Wirkstoffs nicht: Stellungnahme Nr. 008/2019 des BfR vom 3. April 2019, 4 pp.
- Burns, C.J., Pastoor, T.P., 2018. Pyrethroid epidemiology: a quality-based review. *Critical reviews in toxicology* 48, 297–311. <https://doi.org/10.1080/10408444.2017.1423463>.
- Centers of Disease Control and Prevention (CDC), 2022. Urinary Glyphosate (N-(Phosphonomethyl)glycine) Data Tables Published: NHANES Data. <https://www.cdc.gov/exposurereport/whatsnew0719221.html> (accessed 14 December 2022).
- Charisiadis, P., Delplancke, T., Makris, K.C., 2019. Cohort-friendly protocol for the determination of two urinary biomarkers of exposure to pyrethroids and neonicotinoids using gas chromatography-triple quadrupole mass spectrometry. *Analytical and bioanalytical chemistry* 411, 5013–5021. <https://doi.org/10.1007/s00216-019-01925-9>.
- Connolly, A., Koch, H.M., Bury, D., Koslitz, S., Kolossa-Gehring, M., Conrad, A., Murawski, A., McGrath, J.A., Leahy, M., Brüning, T., Coggins, M.A., 2022. A Human Biomonitoring Study Assessing Glyphosate and Aminomethylphosphonic Acid (AMPA) Exposures among Farm and Non-Farm Families. *Toxics* 10. <https://doi.org/10.3390/toxics10110690>.
- Connolly, A., Koslitz, S., Bury, D., Brüning, T., Conrad, A., Kolossa-Gehring, M., Coggins, M.A., Koch, H.M., 2020. Sensitive and selective quantification of glyphosate and aminomethylphosphonic acid (AMPA) in urine of the general population by gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences* 1158, 122348. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2020.122348>.
- Dereumeaux, C., Mercier, F., Soulard, P., Hulin, M., Oleko, A., Pecheux, M., Fillol, C., Denys, S., Quenel, P., 2022. Identification of pesticides exposure biomarkers for residents living close to vineyards in France. *Environment international* 159, 107013. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.107013>.

Deutsche Apotheker Zeitung, 2020. Pyrethroide unter Verdacht. DAZ.online. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2020/daz-28-2020/pyrethroide-unter-verdacht> (accessed 8 December 2022).

Eaton, D.L., Daroff, R.B., Autrup, H., Bridges, J., Buffler, P., Costa, L.G., Coyle, J., McKhann, G., Mobley, W.C., Nadel, L., Neubert, D., Schulte-Hermann, R., Spencer, P.S., 2008. Review of the toxicology of chlorpyrifos with an emphasis on human exposure and neurodevelopment. *Critical reviews in toxicology* 38 Suppl 2, 1–125. <https://doi.org/10.1080/10408440802272158>.

European Chemicals Agency (ECHA), 2022. Glyphosate-no change proposed to hazard classification. <https://echa.europa.eu/de/-/glyphosate-no-change-proposed-to-hazard-classification>.

European Food Safety Authority (EFSA), 2015. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance glyphosate. *EFSA Journal* 13, 4302.

European Food Safety Authority (EFSA), 2019a. The 2017 European Union report on pesticide residues in food. *EFS2* 17, 5743. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.574>.

European Food Safety Authority (EFSA), 2019b. Updated statement on the available outcomes of the human health assessment in the context of the pesticides peer review of the active substance chlorpyrifos-methyl. *EFSA Journal* 17, e5908. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5908>.

European Food Safety Authority (EFSA), 2022. Glyphosate: EFSA and ECHA update timelines for assessments. <https://www.efsa.europa.eu/en/news/glyphosate-efsa-and-echa-update-timelines-assessments> (accessed 2 December 2022).

Fagan, J., Bohlen, L., Patton, S., Klein, K., 2020. Organic diet intervention significantly reduces urinary glyphosate levels in U.S. children and adults. *Environmental research* 189, 109898. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109898>.

Faniband, M.H., Norén, E., Littorin, M., Lindh, C.H., 2021. Human experimental exposure to glyphosate and biomonitoring of young Swedish adults. *International journal of hygiene and environmental health* 231, 113657. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113657>.

Fernández, S., Pardo, O., Corpas-Burgos, F., Yusà, V., 2020. Exposure and cumulative risk assessment to non-persistent pesticides in Spanish children using biomonitoring. *The Science of the total environment* 746, 140983. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140983>.

Glover, F., Eisenberg, M.L., Belladelli, Federico, Del Giudice, F., Chen, T., Mulloy, E., Caudle, Michael W, 2022. The association between organophosphate insecticides and blood pressure dysregulation: NHANES 2013...2014. *Environmental health* 21, 74. <https://doi.org/10.1186/s12940-022-00887-3>.

Göen, T., 2016. Biomonitoring von beruflichen und außerberuflichen Pestizidbelastungen. *Zbl Arbeitsmed* 66, 276–285. <https://doi.org/10.1007/s40664-016-0107-7>.

Göen, T., Schmidt, L., Lichtensteiger, W., Schlumpf, M., 2017. Efficiency control of dietary pesticide intake reduction by human biomonitoring. *International journal of hygiene and environmental health* 220, 254–260. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.11.008>.

González-Alzaga, B., Romero-Molina, D., López-Flores, I., Giménez-Asensio, M.J., Hernández, A.F., Lacasaña, M., 2020. Urinary levels of organophosphate pesticides and predictors of exposure in pre-school and school children living in agricultural and urban communities from south Spain. *Environmental research* 186, 109459. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109459>.

HBM-Kommission des Umweltbundesamtes, 2003. Innere Belastung der Allgemeinbevölkerung in Deutschland mit Organophosphaten und Referenzwerten für die Organophosphatmetabolite DMP, DMTP und DEP im Urin. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 46, 1107–1111. <https://doi.org/10.1007/s00103-003-0709-z>.

HBM-Kommission des Umweltbundesamtes, 2022. Ableitung von HBM-I-Werten für Deltamethrin und Cyfluthrin – Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 65, 942–945. <https://doi.org/10.1007/s00103-022-03568-1>.

Health Canada, 2021. 6 SIXTH REPORT 6 ON HUMAN 6 BIOMONITORING 6 OF ENVIRONMENTAL 6 CHEMICALS 6 IN CANADA: 6 SIXTH REPORT 6 ON HUMAN 6 BIOMONITORING 6 OF ENVIRONMENTAL 6 CHEMICALS 6 IN CANADA 6 Results of the Canadian 6 Health Measures 6 Survey Cycle 6 (2018–2019) December 2021, 367 pp. www.canada.ca/en/health-canada/services/environmental-workplacehealth/ (accessed 14 December 2022).

Heudorf, U., Angerer, J., Drexler, H., 2004. Current internal exposure to pesticides in children and adolescents in Germany: urinary levels of metabolites of pyrethroid and organophosphorus insecticides. Springer. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00420-003-0470-5>.

International Agency for Research on Cancer, 2015. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Some Organophosphate Insecticides and Herbicides. Vol 112 1-3, Lyon, France, 2 pp. (accessed 2 December 2022).

Jactel, H., Verheggen, F., Thiéry, D., Escobar-Gutiérrez, A.J., Gachet, E., Desneux, N., 2019. Alternatives to neonicotinoids. *Environment international* 129, 423–429. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.04.045>.

Klaassen, C.D., Casarett, L.J., Doull, J. (Eds.), 2013. Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons, 8th ed. McGraw-Hill Education, New York.

Klimowska, A., Amenda, K., Rodzaj, W., Wileńska, M., Jurewicz, J., Wielgomas, B., 2020. Evaluation of 1-year urinary excretion of eight metabolites of synthetic pyrethroids, chlorpyrifos, and neonicotinoids. *Environment international* 145, 106119. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106119>.

Koch, H.M., Hardt, J., Angerer, J., 2001. Biological monitoring of exposure of the general population to the organophosphorus pesticides chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl by determination of their specific metabolite 3,5,6-trichloro-2-pyridinol. *International journal of hygiene and environmental health* 204, 175–180. <https://doi.org/10.1078/1438-4639-00082>.

Lemke, N., Murawski, A., Schmied-Tobies, M.I.H., Rucic, E., Hoppe, H.-W., Conrad, A., Kolossa-Gehring, M., 2021. Glyphosate and aminomethylphosphonic acid (AMPA) in urine of children and adolescents in Germany - Human biomonitoring results of the German Environmental Survey 2014-2017 (GerES V). *Environment international* 156, 106769. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106769>.

Li, A.J., Kannan, K., 2020. Profiles of urinary neonicotinoids and dialkylphosphates in populations in nine countries. *Environment international* 145, 106120. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106120>.

Li, Y., Wang, X., Feary McKenzie, J., Mannelje, A. 't, Cheng, S., He, C., Leathem, J., Pearce, N., Sunyer, J., Eskenazi, B., Yeh, R., Aylward, L.L., Donovan, G., Mueller, J.F., Douwes, J., 2022. Pesticide exposure in New Zealand school-aged children: Urinary concentrations of biomarkers and assessment of determinants. *Environment international* 163, 107206. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107206>.

Makris, K.C., Efthymiou, N., Konstantinou, C., Anastasi, E., Schoeters, G., Kolossa-Gehring, M., Katsonouri, A., 2022. Oxidative stress of glyphosate, AMPA and metabolites of pyrethroids and chlorpyrifos pesticides among primary school children in Cyprus. *Environmental research* 212, 113316. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113316>.

Makris, K.C., Konstantinou, C., Andrianou, X.D., Charisiadis, P., Kyriacou, A., Gribble, M.O., Christophi, C.A., 2019. A cluster-randomized crossover trial of organic diet impact on biomarkers of exposure to pesticides and biomarkers of oxidative stress/inflammation in primary school children. *PLoS one* 14, e0219420. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219420>.

Martins-Gomes, C., Silva, T.L., Andreani, T., Silva, A.M., 2022. Glyphosate vs. Glyphosate-Based Herbicides Exposure: A Review on Their Toxicity. *Journal of xenobiotics* 12, 21–40. <https://doi.org/10.3390/jox12010003>.

Ministerium für Arbeit Soziales und Gesundheit Schleswig-Holstein, 2010. Bestimmung von Alkyl(thio)phosphaten als Metabolite von Organophosphatpestiziden im Urin schleswig-holsteinischer Kinder und Erwachsener.

NHANES. Organophosphorus Insecticides: Dialkyl Phosphate Metabolites: National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, 37 pp. https://www.cdc.gov/biomonitoring/OP-DPM_BiomonitoringSummary.html (accessed 23 January 2023).

Nistor, N., Frăsinariu, O.E., Ștreangă, V., 2017. Acute Poisoning with Neonicotinoid Insecticide, in: Malangu, N. (Ed.), *Poisoning - From Specific Toxic Agents to Novel Rapid and Simplified Techniques for Analysis*.

Nomura, H., Ueyama, J., Kondo, T., Saito, I., Murata, K., Iwata, T., Wakusawa, S., Kamijima, M., 2013. Quantitation of neonicotinoid metabolites in human urine using GC-MS. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences* 941, 109–115. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2013.10.012>.

Pan, C., Yu, J., Yao, Q., Lin, N., Lu, Z., Zhang, Y., Zhao, S., Wang, Z., Lei, X., Tian, Y., Gao, Y., 2022. Prenatal neonicotinoid insecticides Exposure, oxidative Stress, and birth outcomes. *Environment international* 163, 107180. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107180>.

Pirard, C., Remy, S., Giusti, A., Champon, L., Charlier, C., 2020. Assessment of children's exposure to currently used pesticides in wallonia, Belgium. *Toxicology letters* 329, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.04.020>.

Pollock, T., Karthikeyan, S., Walker, M., Werry, K., St-Amand, A., 2021. Trends in environmental chemical concentrations in the Canadian population: Biomonitoring data from the Canadian Health Measures Survey 2007-2017. *Environment international* 155, 106678. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106678>.

Schettgen, T., Dewes, P., Kraus, T., 2016. A method for the simultaneous quantification of eight metabolites of synthetic pyrethroids in urine of the general population using gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical and bioanalytical chemistry* 408, 5467–5478. <https://doi.org/10.1007/s00216-016-9645-2>.

Schoeters, G., Verheyen, V.J., Colles, A., Remy, S., Martin, L.R., Govarts, E., Nelen, V., Hond, E. den, Decker, A. de, Franken, C., Loots, I., Coertjens, D., Morrens, B., Bastiaansen, M., Gys, C., Malarvannan, G., Covaci, A., Nawrot, T., Henauw, S. de, Bellemans, M., Leermakers, M., van Larebeke, N., Baeyens, W., Jacobs, G., Voorspoels, S., Nielsen, F., Bruckers, L., 2022. Internal exposure of Flemish teenagers to environmental pollutants: Results of the Flemish Environment and Health Study 2016-2020 (FLEHS IV). *International journal of hygiene and environmental health* 242, 113972. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2022.113972>.

Schulz, C., Wilhelm, M., Heudorf, U., Kolossa-Gehring, M., 2011. Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *International journal of hygiene and environmental health* 215, 26–35. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.06.007>.

Stajniko, A., Snoj Tratnik, J., Kosjek, T., Mazej, D., Jagodic, M., Eržen, I., Horvat, M., 2020. Seasonal glyphosate and AMPA levels in urine of children and adolescents living in rural regions of Northeastern Slovenia. *Environment international* 143, 105985. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105985>.

Šulc, L., Janoš, T., Figueiredo, D., Ottenbros, I., Šenk, P., Mikeš, O., Huss, A., Čupr, P., 2022a. Pesticide exposure among Czech adults and children from the CELSPAC-SPECIMEn cohort: Urinary biomarker levels and associated health risks. *Environmental research* 214, 114002. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114002>.

Šulc, L., Janoš, T., Figueiredo, D., Ottenbros, I., Šenk, P., Mikeš, O., Huss, A., Čupr, P., 2022b. Pesticide exposure among Czech adults and children from the CELSPAC-SPECIMEN cohort: Urinary biomarker levels and associated health risks. *Environmental research* 214, 114002. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114002>.

Tao, Y., Phung, D., Dong, F., Xu, J., Liu, X., Wu, X., Liu, Q., He, M., Pan, X., Li, R., Zheng, Y., 2019. Urinary monitoring of neonicotinoid imidacloprid exposure to pesticide applicators. *The Science of the total environment* 669, 721–728. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.040>.

Tarazona, J.V., Cattaneo, I., Niemann, L., Pedraza-Diaz, S., González-Caballero, M.C., Alba-Gonzalez, M. de, Cañas, A., Dominguez-Morueco, N., Esteban-López, M., Castaño, A., Borges, T., Katsonouri, A., Makris, K.C.,

Ottenbros, I., Mol, H., Decker, A. de, Morrens, B., Berman, T., Barnett-Itzhaki, Z., Probst-Hensch, N., Fuhrmann, S., Tratnik, J.S., Horvat, M., Rambaud, L., Riou, M., Schoeters, G., Govarts, E., Kolossa-Gehring, M., Weber, T., Apel, P., Namorado, S., Santonen, T., 2022. A Tiered Approach for Assessing Individual and Combined Risk of Pyrethroids Using Human Biomonitoring Data. *Toxics* 10. <https://doi.org/10.3390/toxics10080451>.

Thompson, D.A., Lehmler, H.-J., Kolpin, D.W., Hladik, M.L., Vargo, J.D., Schilling, K.E., LeFevre, G.H., Peeples, T.L., Poch, M.C., LaDuca, L.E., Cwiertny, D.M., Field, R.W., 2020. A critical review on the potential impacts of neonicotinoid insecticide use: current knowledge of environmental fate, toxicity, and implications for human health. *Environmental science. Processes & impacts* 22, 1315–1346. <https://doi.org/10.1039/c9em00586b>.

Toumi, K., Joly, L., Vleminckx, C., Schiffers, B., 2020. Biological monitoring of exposure to pesticides residues among Belgian florists. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal* 26. <https://doi.org/10.1080/10807039.2018.1528860>.

US Environmental Protection Agency (US EPA), 2019a. Boscalid. Human Health Risk Assessment for Registration Review.: DP No. 451675, 89 pp. (accessed 16 December 2022).

US Environmental Protection Agency (US EPA),, 2019b. Flonicamid: Human Health Draft Risk Assessment for Registration Review: DP No. 451646, 51 pp. (accessed 16 December 2022).

Zhang, D., Lu, S., 2022. Human exposure to neonicotinoids and the associated health risks: A review. *Environment international* 163, 107201. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107201>.

Zoller, O., Rhyn, P., Zarn, J.A., Dudler, V., 2020. Urine glyphosate level as a quantitative biomarker of oral exposure. *International journal of hygiene and environmental health* 228, 113526. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113526>.

6 Anhang

A. Glyphosat - EDI Berechnung

Die Berechnung der geschätzten extern zugeführten Dosis (EDI) für Glyphosat erfolgte nach der Formel wie sie bei Connolly et al., (2022) publiziert wurde und unter Anwendung folgender Faktoren:

K_{Urin} : Glyphosat-Konzentration im Urin [$\mu\text{g}/\text{l}$]

V_{Urin} : geschätztes tägliches Urinvolumen für Kinder (1,3 l)

KG: ermitteltes Körpergewicht [kg]

F_{UE} : renaler Exkretionsfaktor (1 %)

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

B. Chlorpyrifos – HBM-PoD und MOE Berechnungen

Die Umrechnung des LOAEL für entwicklungsneurotoxische Effekte (POD) in einen HBM-PoD für Kinder erfolgte nach Tarazona et al., 2022 unter Anwendung folgender Faktoren:

PoD (Point of Departure)	0,3 mg/kg KG pro Tag
TCPY _{MG} (Molekulargewicht Metabolit)	198,43 g/mol
Chlorpyrifos _{MG} (Molekulargewicht Ausgangssubstanz)	350,59 g/mol
MG _{M/A} (Molales Verhältnis Metabolit zu Ausgangssubstanz)	0,566
F_{UE} (renaler Exkretionsfaktor)	0,7
V_{Urin} (geschätztes tägliches Urinvolumen pro kg Körpergewicht)	0,03 l/kg KG

$$HBM - PoD \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{l}} \right) = \frac{Pod \left[\frac{\mu\text{g}}{\text{kg KG}} \times d \right] \times MG_{M/A} \times F_{UE}}{V_{Urin} \left[\frac{\text{l}}{\text{kg KG}} \right]}$$

Für die Risikocharakterisierung erfolgte die Berechnung des Margin of Exposure (MOE) nach folgender Formel:

$$MOE = \frac{HBM - PoD \left[\frac{\mu\text{g}}{\text{l}} \right]}{Exposition \left[\frac{\mu\text{g}}{\text{l}} \right]}$$