



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

Modul 2

Parabene

Isothiazolinone

Bisphenole

Der vorliegende Projektbericht 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 Gewinnung der Probandinnen und Probanden unterstützt haben.

Konzeption, Durchführung der Feldphase, Auswertung und Berichterstellung:

LANUV

Abschlussdatum:

Januar 2023

Analytik:

IPA Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der DGUV, Institut der Ruhr-Universität Bochum (Parabene, Bisphenole)

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

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 Vorschulkindern aus Nordrhein-Westfalen. Der vorliegende Bericht fasst die Ergebnisse zu Parabenen, Isothiazolinonen und Bisphenolen (Modul 2) 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 Vorschulalter 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. Es handelt sich dabei um folgende Module:

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 2 – Parabene, Isothiazolinone und Bisphenole dargestellt.

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

0. Zusammenfassung

Im Auftrag des Ministeriums für Umwelt, Naturschutz und Verkehr des Landes Nordrhein-Westfalen wurde im Zeitraum 2020/21 der Urin von 250 Kindern gesammelt und auf ausgewählte Schadstoffe untersucht. In dem vorliegenden Bericht (Modul 2) werden die Ergebnisse aus der Gruppe der Konservierungsmittel und der Bisphenole dargestellt und den Ergebnissen aus den vorherigen Querschnitten gegenübergestellt.

Parabene werden aufgrund ihrer antibakteriellen Eigenschaften als Konservierungsmittel in unter anderem in kosmetischen Produkten, Arzneimitteln oder Lebensmitteln zugesetzt. Von den 9 untersuchten Parabenen konnten Methylparaben, Ethylparaben und n-Propylparaben im Urin der Kinder bestimmt werden. Der Großteil der Paraben-Belastung ist auf Methylparaben zurückzuführen. Es konnte in 94 % der Proben gemessen werden, gefolgt von Ethylparaben (46 %) und n-Propylparaben (23 %). Für Methylparaben lag die mediane Belastung bei 2 µg/l, das 95. Perzentil bei 33 µg/l und die Spannweite bei <0,5 µg/l bis 7613 µg/l. Die mediane Belastung mit Ethylparaben lag bei <0,5 µg/l, das 95. Perzentil bei 1,7 µg/l und die Spannweite zwischen <0,5 µg/l und 93 µg/l. Für n-Propylparaben lag die mediane Belastung unterhalb der Bestimmungsgrenze von 0,5 µg/l, das 95. Perzentil bei 1,8 µg/l und die Spannweite zwischen <0,5 µg/l und 321 µg/l. Die hohe Belastung einiger weniger Kinder mit einzelnen Parabenverbindungen ist zum Teil auf spezifische Expositionsquellen wie z.B. die Einnahme von Arzneimitteln kurz vor der Probenahme zurückzuführen. Im zeitlichen Verlauf ist seit der ersten Querschnittsuntersuchung 2011/12 eine deutliche Abnahme der Methylparaben-Belastung zu beobachten. So reduzierte sich die mediane Belastung signifikant von 47 µg/l (2011/12) auf 2 µg/l (2020/21). Ebenso reduzierte sich im zeitlichen Verlauf die Belastungshöhe mit Ethylparaben und n-Propylparaben, wenngleich auf niedrigerem Niveau. Die restlichen 6 untersuchten Parabene konnten nicht oder nur in einzelnen Proben gemessen werden. Trotz Abnahme der Paraben-Belastung im zeitlichen Trend tragen vor allem Methyl- als auch Ethylparaben und n-Propylparaben weiterhin zur Belastung bei. Aus diesem Grund und da weiterhin einzelne Überschreitungen von Referenzwerten beobachtet werden, sollte die Belastungshöhe der Kinder in NRW für diese Schadstoffe auch im nächsten Querschnitt wieder erfasst werden.

Isothiazolinone werden aufgrund ihrer bioziden Eigenschaften als Konservierungsmittel in einer Vielzahl von Produkten eingesetzt und sind unter anderem in Haushaltsprodukten, Farben oder Lacken zu finden. Die Verwendung von Isothiazolinonen in kosmetischen Mitteln, ist nur für Produkte, die abgewaschen werden erlaubt und ist mit einer Kennzeichnungspflicht verbunden. In allen anderen kosmetischen Mitteln ist die Verwendung von Isothiazolinonen verboten. Isothiazolinone sind hautreizend und gelten als starke Kontaktallergene. Zur Abschätzung der Belastungshöhe mit den weit verbreiteten Isothiazolinonen 2-Methyl-3-Isothiazolinon (MIT) und 5-Chloro-2-Methyl-Isothiazolinon (CIT) wurde der gemeinsame Hauptmetabolit N-Methylmalonamsäure (NMMA) analysiert. In allen untersuchten Proben konnte dieser Metabolit bestimmt werden. Die mediane Belastung im Querschnitt 2020/21 lag bei 5,5 µg/l, das 95. Perzentil bei 11 µg/l und die Spannweite zwischen 0,9 µg/l und 17 µg/l. Im zeitlichen Verlauf steigt die mediane NMMA-Belastung signifikant von 4,4 µg/l (2011/12) auf 6,2 µg/l (2014/15 und 2017/18), um dann geringfügig auf 5,5 µg/l (2020/21) abzufallen.

Trotz zahlreicher Beschränkungen und Verbote insbesondere für kosmetische Produkte und Spielzeuge bleibt die NMMA-Belastung der Kinder in NRW im zeitlichen Verlauf weitestgehend konstant. Die Belastung mit den als stark sensibilisierend geltenden Isothiazolinonen sollte daher im nächsten Querschnitt weiterhin erfasst werden, um die Wirksamkeit regulatorischer Maßnahmen zu bewerten und mögliche Expositionsquellen zu identifizieren.

Bisphenole sind synthetisch hergestellte Verbindungen, die hauptsächlich bei der Herstellung von Polycarbonaten und Epoxidharzen Verwendung finden. Insbesondere aufgrund ihrer reproduktionstoxischen Eigenschaften wird der Einsatz von Bisphenolen in EU zum Schutz der menschlichen Gesundheit und der Umwelt beschränkt². Der bekannteste Vertreter aus der Gruppe der Bisphenole ist Bisphenol A (BPA). BPA wurde in nahezu allen untersuchten Proben (97 %) oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen. Der Median betrug 0,9 µg/l, das 95. Perzentil 5 µg/l und die Spannweite <0,25 µg/l bis 37 µg/l. Im Vergleich zu den vorherigen Querschnitten ist eine signifikante Abnahme der medianen Belastungshöhe von 2,4 µg/l (2011/12) auf 0,9 µg/l (2020/21) zu beobachten. Alle gemessenen Urinkonzentrationen in der aktuellen Untersuchung lagen deutlich unterhalb des HBM-I-Wertes von 100 µg/l. Anfang 2023 hat die EFSA BPA neu bewertet und einen TDI in Höhe von 0,2 ng/kg KG abgeleitet hat. Zeitgleich hat das BfR ebenfalls ein Neubewertung vorgenommen und für BPA einen TDI in Höhe von 200 ng/kg KG pro Tag abgeleitet. Nach Abschluss der wissenschaftlichen Diskussionen wird auch der HBM-I Wert angepasst werden müssen. Es kann davon ausgegangen werden, dass der aktualisierte HBM-I Wert deutlich niedriger sein wird als der bisherige Wert.

Neben BPA wurde erstmalig auch die Belastung von Kindern in NRW mit Bisphenol F (BPF) und Bisphenol S (BPS) erfasst. Aufgrund von Verwendungsbeschränkungen für BPA werden BPF und BPS zunehmend als Substitute zu BPA eingesetzt. BPF wurde in 47 % der Proben bestimmt. Der Median lag bei <0,15 µg/l, das 95. Perzentil bei 2 µg/l und die Spannweite zwischen <0,15 µg/l und 14 µg/l. BPS wurde ebenso wie BPA in nahezu allen untersuchten Proben (96 %) oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen. Der Median betrug 0,4 µg/l, das 95. Perzentil 2,4 µg/l und die Spannweite <0,05 µg/l bis 11 µg/l. Der gesundheitliche Bewertungsmaßstab für BPS in Höhe von 1 µg/l wird von 43 Kindern (17 %) um bis zu Faktor 10 überschritten. Eine Überschreitung des HBM-I-Wertes stellt keine Gesundheitsgefahr dar, sondern sollte Anlass sein, die Ursache der Belastung zu ermitteln und wenn möglich auch zu minimieren. Aus umweltmedizinischer Sicht sollte die Belastung der Kinder in NRW mit den als reproduktionstoxisch geltenden Bisphenolen auch im nächsten Querschnitt untersucht werden, um die Wirksamkeit regulatorischer Maßnahmen zu überprüfen und insbesondere die Entwicklungen bei den BPA-Substituten zu beobachten.

² <https://echa.europa.eu/de/hot-topics/bisphenols>

INHALTSVERZEICHNIS

0. ZUSAMMENFASSUNG	3
VERZEICHNISSE	6
I. TABELLENVERZEICHNIS	6
II. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	6
III. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. EINLEITUNG	8
1.1 PARABENE	8
1.2 ISOTHIAZOLINONE	8
1.3 BISPHENOLE	9
2. METHODE	13
2.1 STUDIENPLANUNG	13
2.2 PROBENANALYSE	13
2.3 DATENAUSWERTUNG UND GESUNDHEITLICHE BEWERTUNG DER DATEN	14
3. ERGEBNISSE	15
3.1 PARABENE	15
3.2 ISOTHIAZOLINONE	17
3.3 BISPHENOLE	18
3.4 GESUNDHEITLICHE EINORDNUNG	19
4. DISKUSSION	21
4.1 PARABENE	21
4.2 ISOTHIAZOLINONE	22
4.3 BISPHENOLE	23
5. LITERATUR	26

Verzeichnisse

I. TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: ÜBERSICHT ÜBER DIE UNTERSUCHTEN SCHADSTOFFE UND IHRE BESTIMMUNGSGRENZE.....	13
TABELLE 2: STATISTISCHE LAGEMAßE DER PARABENE IM URIN VON KINDERN (QUERSCHNITT 2020/2021).....	15
TABELLE 3: RELATIVER ANTEIL DER PROBEN OBERHALB DER BESTIMMUNGSGRENZE UND PARABEN- KONZENTRATION (MEDIAN/95. PERZENTIL) IM URIN VON KINDERN AUS DEN VIER QUERSCHNITTUNTERSUCHUNGEN	16
TABELLE 4: STATISTISCHE LAGEMAßE DES METABOLITEN DER ISOTHIAZOLINONE IM URIN VON KINDERN (QUERSCHNITT 2020/2021)	17
TABELLE 5: RELATIVER ANTEIL DER PROBEN OBERHALB DER BESTIMMUNGSGRENZE UND NMMA- KONZENTRATION (MEDIAN/95. PERZENTIL) IM URIN VON KINDERN AUS DEN VIER BISHER DURCHGEFÜHRTEN QUERSCHNITTEN	17
TABELLE 6: STATISTISCHE LAGEMAßE DER BISPHENOLE IM URIN VON KINDERN (QUERSCHNITT 2020/2021).....	18
TABELLE 7: RELATIVER ANTEIL DER PROBEN OBERHALB DER BESTIMMUNGSGRENZE UND BISPHENOL A- KONZENTRATION (MEDIAN/95. PERZENTIL) IM URIN VON KINDERN AUS DEN VIER BISHER DURCHGEFÜHRTEN QUERSCHNITTEN	18
TABELLE 8: AKTUELL GÜLTIGE REFERENZWERTE FÜR PARABENE (HBM, 2014) UND ANZAHL DER ÜBERSCHREITUNGEN IN DEN VERSCHIEDENEN QUERSCHNITTEN	19
TABELLE 9: GESUNDHEITSBEZOGENE BEWERTUNGSMAßSTÄBE FÜR BPA UND BPS SOWIE DIE ANZAHL DER ÜBERSCHREITUNGEN IN DEN BISHERIGEN QUERSCHNITTEN	20
TABELLE 10: VERGLEICH DER PARABEN-BELASTUNG AUS DEM QUERSCHNITT 2020/21 MIT AUSGEWÄHLTEN NATIONALEN UND INTERNATIONALEN STUDIEN	22
TABELLE 11: ÜBERSICHT ÜBER DIE BISHERIGEN STUDIEN ZUR BELASTUNG MIT DEN ISOTHIAZOLINONEN CIT/MIT	23
TABELLE 12: VERGLEICH DER BELASTUNG MIT BISPHENOLEN AUS DEM QUERSCHNITT 2020/21 MIT NATIONALEN UND INTERNATIONALEN STUDIEN	25

II. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: VERGLEICHENDE DARSTELLUNG DES ZEITLICHEN TRENDS DER PARABEN-BELASTUNG.	16
ABBILDUNG 2: VERGLEICHENDE DARSTELLUNG DES ZEITLICHEN TRENDS DER ISOTHIAZOLINON-BELASTUNG.	17
ABBILDUNG 3: VERGLEICHENDE DARSTELLUNG DES ZEITLICHEN TRENDS DER BPA-BELASTUNG.	19

III. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BPA	Bisphenol A
BPF	Bisphenol F
BPS	Bisphenol S
CIT	5-Chloro-2-Methyl-Isothiazolinon
CLP	Classification, Labelling and Packaging
HBM	Human-Biomonitoring
HBM-GV	Human Biomonitoring Guidance Value
EFSA	Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (<i>engl.</i> European Food Safety Authority)
LANUV	Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen
LoQ	Bestimmungsgrenze (<i>engl.</i> Limit of Quantification)
LOAEL	Toxikologischer Endpunkt; niedrigste Dosis, bei der ein adverser Effekt beobachtet wird (<i>engl.</i> Lowest Observed Adverse Effect Level)
MIT	2-Methyl-3-Isothiazolinon
MUNV	Ministerium für Umwelt, Naturschutz und Verkehr des Landes Nordrhein-Westfalen
n	Anzahl
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey (ein Untersuchungs-programm zur Beurteilung des Gesundheits- und Ernährungsstatus von Erwachsenen und Kindern in den Vereinigten Staaten)
NOAEL	Toxikologischer Endpunkt, höchste Dosis, bei der kein adverser Effekt auftritt (<i>engl.</i> No Observed Adverse Effect Level)
KG	Körpergewicht
SCCP	Wissenschaftlicher Ausschuss für Konsumgüter der EU-Kommission (<i>engl.</i> Scientific Committee on Consumer Products)
SCCS	Wissenschaftlicher Ausschuss für Verbrauchersicherheit der EU-Kommission (<i>engl.</i> Scientific Committee on Consumer Safety)
t-TDI	temporäre täglich erlaubte Aufnahme (<i>engl.</i> temporary tolerable daily intake)
UBA	Umweltbundesamt

1. Einleitung

1.1 Parabene

Parabene sind eine Gruppe verschiedener Ester der p-Hydroxybenzoesäure, die aufgrund ihrer antimikrobiellen Eigenschaften als Konservierungsmittel in verschiedenen Produkten wie kosmetischen Mitteln, Arzneimitteln oder Lebensmitteln eingesetzt werden (Lincho et al., 2021). Parabene werden aufgrund ihrer Verwendung hauptsächlich dermal oder oral aufgenommen. Die dermale Resorption ist stark abhängig von der Formulierung des Produktes und nimmt mit zunehmender Kettenlänge der eingesetzten Parabene ab (Murawski et al., 2021). Nach oraler Aufnahme werden Parabene vollständig resorbiert. Zum größten Teil werden aufgenommene Parabene durch Esterasen zu p-Hydroxybenzoesäure metabolisiert und nur ein geringer Teil wird als freie oder konjugierte Form ausgeschieden (Moos et al., 2016).

Die akute Toxizität der Parabene ist sehr gering. Parabene haben nur ein geringes reizendes und sensibilisierendes Potential. Auch gibt es keine Hinweise auf genotoxische oder krebserzeugende Wirkungen. Einige *in vitro* Studien und Tierversuche deuten auf eine östrogene / endokrine Wirkung und ein Potential zur Beeinflussung der Entwicklung weiblicher Fortpflanzungsorgane hin. Nach derzeitigem Wissenstand scheint das östrogene Potential mit zunehmender Alkyl-Seitenkette zuzunehmen (Murawski et al., 2021). Der östrogene Effekt aller getesteten Parabene liegt jedoch um 5 bis 6 Zehnerpotenzen unter dem von 17 β -Östradiol (dem körpereigenen Östrogen) (SCCS, 2013).

Aufgrund der potentiell endokrinen Effekte gibt es zahlreiche gesetzliche Einschränkungen für die Verwendung von Parabenen. In kosmetischen Produkten³ ist die Verwendung von Isopropyl-, Isobutyl-, Phenyl-, Benzyl-, und Pentylparaben verboten. Für die Verwendung von Methylparaben und Ethylparaben sind Höchstkonzentrationen von je 0,4 % festgelegt, während n-Propylparaben und n-Butylparaben bis zu einer Konzentration von 0,14 % eingesetzt werden dürfen. Ausnahmen von dieser Regelung sind Kosmetikprodukte, die im Windelbereich zum Einsatz kommen. Seit 2015 ist bei diesen Produkten die Verwendung von n-Propylparaben und n-Butylparaben verboten. In Arzneimitteln zur oralen Aufnahme werden vor allem Methylparaben in Konzentrationen von 0,015 % bis 0,2 % und n-Propylparaben in Konzentrationen von 0,02 % bis 0,06 % eingesetzt (EMA, 2015). In Lebensmitteln sind nur Methyl- und Ethylparaben als Konservierungsmittel zugelassen⁴.

1.2 Isothiazolinone

Isothiazolinone sind heterocyclische organische Verbindungen, die aufgrund ihrer bioziden Wirkung als Konservierungsmittel vor allem in Farben und Lacken, in Kosmetika, Haushaltsprodukten oder in Industrieprodukten eingesetzt werden (Schettgen et al., 2017; Silva et al., 2020). Zu den bekanntesten Isothiazolinonen gehören 2-Methyl-3-Isothiazolinon (MIT) und 5-Chloro-2-Methyl-Isothiazolinon (CIT), die als Einzelstoffe oder als Gemisch

³ Kosmetik VO (EG) Nr. 1223/2009

⁴ Lebensmittelzusatzstoffe VO (EG) Nr. 1333/2008; Höchstmengen: 2mg/kg in Lebensmitteln außer Getränke und 1 mg/l in Getränken.

(CIT/MIT) im Verhältnis 3:1 als Konservierungsmittel bereits seit den 1980er Jahren eingesetzt werden (Schettgen and Kraus, 2017). Seit 2010 wurden Isothiazolinone zunehmend als Ersatz für Parabene in Kosmetika eingesetzt (Schettgen et al., 2017). Die beiden Isothiazolinone CIT und MIT sowie die Mischung CIT/MIT werden gut dermal resorbiert. Auf Grund ihrer physikochemischen Eigenschaften können Isothiazolinone auch über die Umgebungsluft aufgenommen werden und zu einer langanhaltenden Belastung führen, wenn z.B. für Innenräume Isothiazolinon-haltige Wandanstriche verwendet werden (Schettgen et al., 2017). Nach Aufnahme werden CIT und MIT zum selben Hauptmetaboliten N-Methylmalonamsäure (NMMA) metabolisiert und hauptsächlich über den Urin und zu einem geringeren Anteil über die Fäzes ausgeschieden (Schettgen and Kraus, 2017). In einer Studie mit vier freiwilligen Personen repräsentierte NMMA im Urin 13,3 % und 23,7 % der oral zugeführten Dosis an CIT und MIT. Mehr als 90 % der zugeführten Dosis wurden in den ersten 24 h ausgeschieden, mit einer mittleren Halbwertszeit von 6,1 h für MIT bzw. 7,6 h für CIT (Schettgen and Kraus, 2017).

CIT und MIT können bei Kontakt Haut und Schleimhäute reizen und gelten als starke Kontaktallergene. Gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 sind beide Substanzen als hautsensibilisierend in Kategorie 1 eingestuft. CIT und MIT haben eine geringe systemische Toxizität und es gibt zurzeit keine Hinweise auf genotoxische, kanzerogene und reprotoxische Eigenschaften.

Aufgrund einer Zunahme der Sensibilisierungsraten gegenüber CIT bzw. MIT in der Allgemeinbevölkerung wurden MIT sowie das Gemisch aus CIT/MIT durch das SCCS (2015) neu bewertet. Als Folge dieser Neubewertungen dürfen das Gemisch aus CIT/MIT seit 2016 und MIT seit 2017 in kosmetischen Produkten, die auf der Haut verbleiben, nicht mehr enthalten sein. Kosmetische Produkte, die abgewaschen werden, dürfen seit 2018 einen Höchstgehalt von 0,0015 % MIT nicht überschreiten. Gemäß Richtlinie (EU) 2015/2117 Verordnung (EU) 2017/1224 ist seit 2015 vorgeschrieben, dass in Spielzeugen auf Wasserbasis (z.B. Fingerfarbe oder Seifenblasen) CIT/MIT bis zum Gehaltsgrenzwert von 1 mg/l, CIT bis 0,75 mg/l und MIT bis 0,25 mg/l vorkommen darf. Für industrielle Produkte sowie für Haushaltsprodukte sind bisher keine Höchstmengenbeschränkungen vorgesehen.

1.3 Bisphenole

Bisphenole sind eine Gruppe von synthetisch hergestellten Verbindungen, die durch das Vorhandensein von zwei Hydroxyphenyl-Gruppen charakterisiert sind. Der bekannteste Vertreter der Bisphenole ist 2,2-Bis(hydroxyphenyl)-propan, besser bekannt unter dem Trivialnamen Bisphenol A (BPA). BPA ist eine weitverbreitete Industriechemikalie und wird zur Herstellung von Polycarbonaten und Epoxidharzen verwendet (EFSA, 2015). Polycarbonate zählen zu den thermoplastischen Kunststoffen und werden in zahlreichen Alltags- und Bedarfsgegenständen verwendet, wie zum Beispiel in wiederverwendbaren Lebensmittel- und Getränkebehältern (EFSA, 2015). Epoxidharze werden in erster Linie zur Oberflächenbeschichtung verwendet. Relevante Anwendungen sind die Beschichtung von Konserven- und Getränkedosen, die Beschichtung und Renovierung von Wasserleitungen sowie Lacke für Böden, Klebstoffe sowie Papier- und Pappbeschichtungen (EFSA, 2015). Zusätzliche Nutzung findet BPA als Additiv zur Herstellung von PVC, als Ausgangsstoff in der Produktion von Flammenschutzmitteln und als nicht-konjugiertes Monomer in Thermopapier für

zum Beispiel Kassenbons oder Busfahrkarten (EFSA, 2015). Seit Januar 2020 ist die Verwendung von BPA in Konzentrationen von mehr als 0,02 % in Thermopapier verboten⁵. BPA-Derivate werden des Weiteren als Füll- und Versiegelungsmasse im zahnmedizinischen Bereich eingesetzt aus denen sie im zeitlichen Verlauf auch freigesetzt werden (Löfroth et al., 2019). Gemäß CLP-VO (EG 1272/2008) wurde BPA 2016 als reproduktionstoxisch in Kategorie 1B eingestuft. 2017 wurde BPA als sogenannter „Endokriner Disruptor“ in die Liste der besonders besorgniserregenden Stoffe (SVHC) aufgenommen. In der EU gibt es daher zahlreiche gesetzliche Einschränkungen für die Verwendung von BPA. Unter anderem ist in der EU die Verwendung von BPA zur Herstellung von Trinkflaschen und Lebensmittelkontaktmaterialien, die für Säuglinge und Kleinkinder bestimmt sind, verboten. Das Verwendungsverbot von BPA in Säuglingsflaschen aus Polycarbonat besteht bereits seit 2011. Für Lebensmittelkontaktmaterialien aus Kunststoff, sowie für Lebensmittelkontaktmaterialien, die beschichtet oder lackiert sind, gilt seit 2018 ein spezifisches Migrationslimit von 0,05 mg/kg Lebensmittel. Zudem ist BPA in Kosmetika verboten und nur sehr eingeschränkt in Spielzeug für Kinder unter 36 Monaten oder in Spielzeug, welches dafür vorgesehen ist in den Mund genommen zu werden, mit einem spezifischen Migrationsgrenzwert von 0,04 mg/l Speichelsimulanz, erlaubt. Seit Januar 2020 darf Thermopapier nur noch weniger als 0,02 % BPA enthalten.

BPA wird nach oraler Aufnahme schnell und nahezu vollständig aus dem Gastrointestinal-Trakt resorbiert. Die dermale Resorption wird von der EFSA mit 10 % geschätzt (EFSA, 2015). Nach oraler Aufnahme wird der Großteil des aufgenommenen Bisphenol A schnell zu biologisch inaktiven Glucuronid- bzw. Sulfatkonjugaten metabolisiert und über den Urin ausgeschieden. Die Halbwertszeit von BPA-Glucuronidkonjugaten im Menschen beträgt circa 6 Stunden (HBM, 2012). BPA zeigt eine geringe akute Toxizität. Im Tierversuch zeigte BPA vornehmlich Effekte auf Niere und Leber, die von der EFSA als kritische Endpunkte für die Ableitung eines gesundheitlichen Bewertungsmaßstabs herangezogen wurden (EFSA, 2015). Weiterhin sind Einflüsse auf die männlichen und weiblichen Reproduktionsorgane und die Reproduktionsfähigkeit, z.B. verringerte Spermienanzahl, Schädigung der Prostata oder der Brustdrüse, Veränderungen in der Gehirnentwicklung, Verhaltensänderungen und metabolische Störungen wie Fettleibigkeit oder Typ-2-Diabetes beschrieben. Am häufigsten wird von Einflüssen auf Reproduktions- und Entwicklungsendpunkte berichtet. Die EFSA bestätigte 2015, dass BPA reproduktionstoxisch ist und der Verdacht besteht, dass weitere Effekte über einen endokrin-disruptiven Mechanismus vermittelt sind. BPA zeigte in *in vitro* und *in vivo* Testsystemen hormonartige Wirkungen (östrogene, anti-androgene und anti-thyroidale) und wird auf Grund seiner östrogenen Wirkung als endokriner Disruptor angesehen. Die Relevanz der hormonellen und entwicklungstoxischen Wirkungen von BPA auf den Menschen ist noch unklar, da es im menschlichen Körper schnell umgewandelt und über die Nieren ausgeschieden wird (HBM, 2012). Die Human-Biomonitoring-Kommission hat auf Basis des t-TDI der EFSA in Höhe von 4 µg/kg KG pro Tag einen HBM-I-Wert für Kinder von 100 µg BPA (Summe an frei verfügbarem und konjugiertem BPA) je Liter Urin abgeleitet (HBM, 2012). Im Jahr 2023 hat die EFSA eine Neubewertung von BPA veröffentlicht und einen TDI in Höhe von 0,2 ng/kg KG pro Tag abgeleitet (EFSA, 2023). Als kritischer Effekt wurde

⁵Verordnung (EG) 1907/2006

eine Erhöhung der Anzahl von T-Helferzellen (Th17-Zellen) in Mäusen identifiziert. Dieser neue Wert ist 20.000-fach niedriger als der bisherige t-TDI (4 µg/kg KG pro Tag) der EFSA aus dem Jahr 2015. Das BfR hat im Jahr 2023 ebenfalls eine Neubewertung von BPA veröffentlicht und einen TDI in Höhe von 200 ng/kg KG pro Tag abgeleitet (BfR, 2023). Als kritischer Effekt wird die verringerte Spermienzahl nach subchronischer BPA-Exposition in Ratten angesehen. Der vom BfR vorgeschlagene TDI ist 20-fach niedriger als der bisherige t-TDI (4 µg/kg KG pro Tag) der EFSA aus dem Jahr 2015. Nach Abschluss der wissenschaftlichen Diskussionen wird auch der HBM-I Wert angepasst werden müssen. Es kann davon ausgegangen werden, dass der aktualisierte HBM-I Wert deutlich niedriger sein wird als der bisherige Wert.

Bisphenol F (4,4'-Methyldiphenol) gehört ebenfalls zu der Gruppe der Bisphenole und wird unter anderem als Ausgangsstoff für Novolak-Glycidether (NOGE) verwendet, die bei der Herstellung von Epoxidharzen zum Einsatz kommen (BfR, 2015b). Die Verwendung von Epoxidharzen auf Basis von NOGE für die Innenbeschichtung von Konservendosen für Lebensmittel ist in Europa durch die Verordnung (EG) Nr. 1895/2005 untersagt. Darüber hinaus kann BPF während des Herstellungsprozesses von Weißem Senf aus dem natürlichen Inhaltsstoff Glucosinalbin entstehen (BfR, 2015a). In Spuren wird BPF auch in kosmetischen Mitteln gefunden (BfR, 2015a). BPF wird nach Resorption in der Leber vorwiegend als Sulfat- und Glucuronid-Konjugat verstoffwechselt und mit dem Urin ausgeschieden (BLV, 2015). Aufgrund der Strukturähnlichkeit mit BPA wird davon ausgegangen, dass BPF ebenfalls endokrin aktive Eigenschaften aufweist (Dietrich and Hengstler, 2016; Rochester and Bolden, 2015). Ein gesundheitlicher Bewertungsmaßstab für BPF konnte aufgrund der zurzeit sehr eingeschränkten Datenlage bisher nicht abgeleitet werden.

Bisphenol S (4,4'-Sulphonyldiphenol) unterscheidet sich von dem strukturverwandten BPA durch den Ersatz der zentralen Methylengruppe durch eine Sulfonylgruppe. Ebenso wie BPA wird BPS in Epoxidharzen, zur Beschichtung von Dosen, zur Herstellung von Kunststoffen sowie als Zusatz in Farbe- und Gerbmitteln verwendet (Da Chen et al., 2016). Zunehmend wird BPS insbesondere als Ersatzstoff für BPA in Thermodruckpapier eingesetzt (Eckardt and Simat, 2017). Eine Exposition gegenüber BPS kann durch Hautkontakt mit BPS-haltigen Materialien wie z.B. Thermodruckpapier oder anderen Papiermaterialien erfolgen. Außerdem kann eine Exposition auf oralem Weg durch Nahrungsmittel erfolgen, die BPS enthalten. Eine Quelle kann dabei die Freisetzung von BPS aus den Beschichtungen von Konservendosen für Lebensmittel darstellen (Oh et al., 2018). Gemäß CLP-VO (EG 1272/2008) ist BPS als reproduktionstoxisch in Kategorie 1B eingestuft. Ebenso wie BPA ist BPS als sogenannter „Endokriner Disruptor“ in die Liste der besonders besorgniserregenden Stoffe (SVHC) aufgenommen.

BPS wird oral gut resorbiert. Die dermale Aufnahme ist gering und wird auf < 0,2 % geschätzt (Khmiri et al., 2020). Nach Resorption wird BPS in der Leber zu Glucuronidkonjugaten metabolisiert und über den Urin ausgeschieden (Oh et al., 2018). Die Halbwertszeit von BPS-Glucuronidkonjugaten im Menschen beträgt < 7 Stunden (Oh et al., 2018). Beausoleil et al. (2022) haben die zurzeit verfügbaren toxikologischen Daten zu BPS zusammengefasst. Im Vordergrund stehen u.a. endokrine Störungen sowie die Reproduktions- und Entwicklungstoxizität von BPS. Die US-amerikanische Umweltbehörde EPA kommt zu der

Einschätzung, dass BPS östrogene als auch anti-androgene Effekte zeigt. Die endokrine Aktivität wird jedoch im Vergleich zu BPA als geringer eingeschätzt (US EPA, 2015). Zur gesundheitlichen Bewertung von BPS wurde im Rahmen des HBM4EU Projekts ein HBM-GV für die Allgemeinbevölkerung in Höhe von 1 µg/l für BPS abgeleitet (Meslin et al., 2022). Ausgangspunkt für die Ableitung des HBM-GV ist ein LOAEL in Höhe von 2 µg/kg KG pro Tag. Als kritische Endpunkte wurden Veränderungen der Brustdrüse an Mäusen und neurologische Verhaltensstörungen bei Ratten identifiziert (Meslin et al., 2022).

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) beschrieben⁶.

Allen Eltern, deren Kinder an der Untersuchung teilgenommen haben, wurde eine umweltmedizinische Beratung angeboten und sie wurden schriftlich über das Untersuchungsergebnis ihres Kindes informiert.

2.2 Probenanalyse

Im Rahmen des vorliegenden Moduls 2 wurde der Urin von 250 Kindern auf die in Tabelle 1 aufgeführten Schadstoffe untersucht. Die Parabene und die Bisphenole wurden vom Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IPA) nach der Methode von Moos et al., 2014 analysiert. Die Isothiazolinone wurden vom Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der RWTH Aachen nach der Methode von Schettgen et al., 2017 bestimmt.

Tabelle 1: Übersicht über die untersuchten Schadstoffe und ihre Bestimmungsgrenze

Schadstoff	Abkürzung Schadstoff	LoQ [$\mu\text{g/l}$]
Parabene (IPA)		
Methylparaben	MeP	0,50
Ethylparaben	EtP	0,50
iso-Propylparaben	iso-PrP	0,50
n-Propylparaben	n-PrP	0,50
iso-Butylparaben	iso-BuP	0,50
n-Butylparaben	n-BuP	0,50
Pentylparaben	PeP	0,50
Heptylparaben	HeP	0,50
Benzylparaben	BzP	0,50
Isothiazolinone (RWTH Aachen)		
5-chlor-2-Methyl-3-isothiazolinon	CIT	
2-Methyl-3-isothiazolinon	MIT	0,50*
Umweltphenole (IPA)		
Bisphenol A	BPA	0,25#
Bisphenol F	BPF	0,15
Bisphenol S	BPS	0,05

*Die Bestimmungsgrenze bezieht sich auf N-Methylmalonamsäure (NMMA), die als gemeinsamer Metabolit von CIT und MIT gemessen wurde. LoQ = Limit of quantification (Bestimmungsgrenze); #Aufgrund der Reduzierung des LoQ von 0,5 $\mu\text{g/l}$ auf 0,25 $\mu\text{g/l}$ kann der relative Anteil der Proben oberhalb des LoQ nicht mehr direkt zwischen den Querschnitten verglichen werden.

⁶ <https://www.lanuv.nrw.de/umwelt/umweltmedizin/umwelt-und-epidemiologie/>

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 Bisphenol A und S auf Basis der derzeit gültigen HBM I-Werte bzw. des HBM-GV. Beide Werte sind wissenschaftlich begründete gesundheitsbasierte Bewertungsmaßstäbe, die von Expertengremien abgeleitet werden. Für Bisphenol F, Parabene und Isothiazolinone sind bisher keine HBM-Werte oder HBM-GV abgeleitet.

3. Ergebnisse

3.1 Parabene

Insgesamt wurden 9 verschiedene Parabene im Urin von 250 Kindern analysiert. Aus Tabelle 2 kann entnommen werden, dass lediglich MeP, EtP und n-PrP nennenswert zur Belastung mit Parabenen beitragen. Alle anderen Parabene konnten nicht oder nur in einzelnen Proben bestimmt werden. In 94 % der Proben konnte MeP gemessen werden gefolgt von EtP (46 %) und n-PrP (23 %). Das 95. Perzentil der Belastung liegt für MeP bei 33 µg/l und der Median bei 2 µg/l. Die Spannweite der Belastung beträgt für MeP <0,5 µg/l bis 7613 µg/l. Das 95. Perzentil der Belastung mit EtP bzw. n-PrP liegt bei etwa 1,8 µg/l und somit etwa 18-fach niedriger als das 95. Perzentil für MeP. Die Spannweite der Belastung beträgt für EtP <0,5 µg/l bis 93 µg/l und für n-PrP <0,5 µg/l bis 321 µg/l.

Tabelle 2: Statistische Lagemaße der Parabene im Urin von Kindern (Querschnitt 2020/2021)

Paraben	Anzahl	≥LoQ	MIN	P25	Median	P75	P95	MAX	MW
	[n]	[%]	[µg/l]	[µg/l]	[µg/l]	[µg/l]	[µg/l]	[µg/l]	[µg/l]
MeP	236	94	<0,50	1,20	2,03	3,62	32,65	7613,00	50,08
EtP	250	46	<0,50	<0,50	<0,50	0,70	1,68	92,65	1,21
iso-PrP	250	0	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	5,19	<0,50
n-PrP	250	23	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	1,81	320,83	1,79
iso-BuP	250	0	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	1,36	<0,50
n-BuP	250	1	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	1,22	<0,50
PeP	250	0	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50
BzP	250	2	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	0,89	<0,50
HeP	250	0	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50

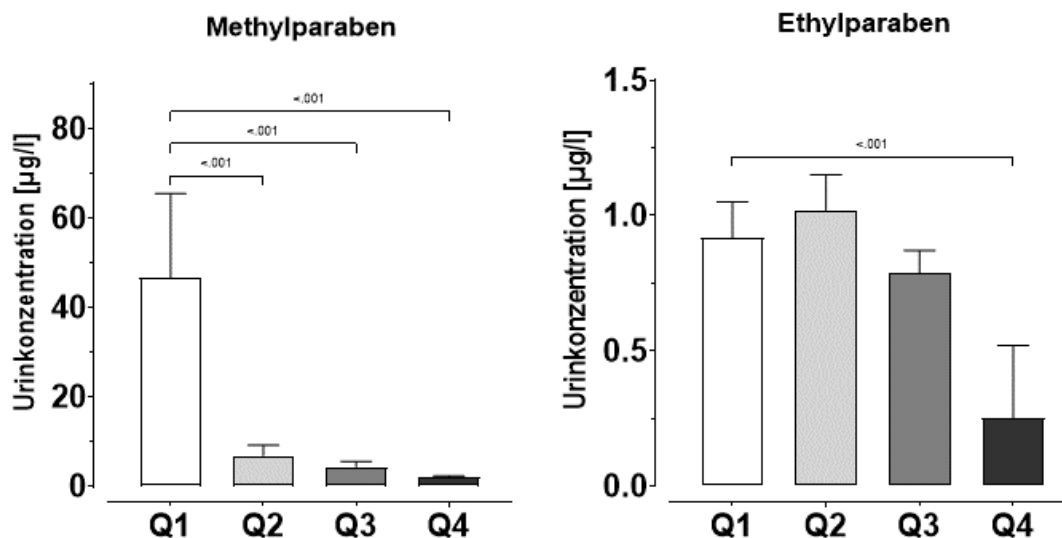
MIN=Minimum; P25=25. Perzentil; P75=75. Perzentil; P95=95. Perzentil; MAX=Maximum; MW=Mittelwert; LoQ= Limit of quantification (Bestimmungsgrenze); Werte <LoQ gehen mit LoQ/2 in die Berechnung ein; LoQ Anteile sind auf ganze Zahlen gerundet

Eine Übersicht zum zeitlichen Verlauf der Paraben-Belastung findet sich in Tabelle 3. Für MeP liegt der relative Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze über alle Querschnitte betrachtet bei nahezu 100 %. Im Gegensatz dazu reduzierte sich der relative Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze für EtP und n-PrP im Vergleich zu den vorherigen Querschnitten deutlich. Sowohl für MeP als auch für EtP und n-PrP ist im Vergleich zum Bezugsquerschnitt 2011/12 eine Abnahme der Belastung zu beobachten. Das 95. Perzentil der Belastung für MeP nimmt im zeitlichen Verlauf von 736 µg/l im Querschnitt 2011/12 auf 33 µg/l im Querschnitt 2020/21 ab. Ebenso ist eine Abnahme der Belastung für EtP von 11 µg/l im Querschnitt 2011/12 auf 1,7 µg/l im Querschnitt 2020/21 zu beobachten. Die Belastung mit n-PrP reduzierte sich im zeitlichen Verlauf von 34 µg/l im Querschnitt 2011/12 auf 1,8 µg/l im Querschnitt 2020/21. Somit ist für alle drei relevanten Parabene eine im Vergleich zu den Vorjahren abnehmende Belastung zu beobachten. Die signifikante Abnahme der Belastung ist für MeP und EtP in Abbildung 1 dargestellt. Aufgrund des hohen Anteils an Proben unterhalb der Bestimmungsgrenze wurde eine statistische Testung für n-PrP nicht durchgeführt.

Tabelle 3: Relativer Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze und Paraben-Konzentration (Median/95. Perzentil) im Urin von Kindern aus den vier Querschnittsuntersuchungen

	2011/12			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]	
MeP	96	46,60 (736,10)		100	6,91 (800,50)		97	4,38 (770,85)		94	2,03 (32,65)	
EtP	72	0,92 (10,84)		84	1,02 (6,89)		73	0,79 (5,12)		46	<0,50 (1,68)	
iso-PrP	2	<0,50 (<0,50)		0	<0,50 (<0,50)		0	<0,50 (<0,50)		0	<0,50 (<0,50)	
n-PrP	61	0,87 (33,63)		38	<0,50 (29,72)		30	<0,50 (16,00)		23	<0,50 (1,81)	
iso-BuP	5	<0,50 (0,55)		0	<0,50 (<0,50)		0	<0,50 (<0,50)		0	<0,50 (<0,50)	
n-BuP	11	<0,50 (1,66)		6	<0,50 (0,76)		3	<0,50 (<0,50)		1	<0,50 (<0,50)	
PeP	0	<0,50 (<0,50)		0	<0,50 (<0,50)		0	<0,50 (<0,50)		0	<0,50 (<0,50)	
BzP	0	<0,50 (<0,50)		2	<0,50 (<0,50)		0	<0,50 (<0,50)		2	<0,50 (<0,50)	
HeP	0	<0,50 (<0,50)		0	<0,50 (<0,50)		0	<0,50 (<0,50)		0	<0,50 (<0,50)	

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



Abweichend von Tabelle 3 sind nur die mediane Urinkonzentration und die korrespondierenden oberen 95 % Konfidenzintervalle für die Parabene dargestellt, für die mindestens 30 % der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen werden konnten. Für die statistische Testung wurde ein Kruskal-Wallis-Test mit einem Dunn-Bonferroni als post-hoc-Test durchgeführt. Signifikante Unterschiede ($p \leq 0.05$) sind bezogen auf den Referenzquerschnitt Q1 dargestellt. Q1: 2011/12, Q2: 2014/15, Q3: 2017/18, Q4:2020/21

3.2 Isothiazolinone

Zur Abschätzung der Belastung mit den Isothiazolinonen CIT und MIT wurde der gemeinsame Metabolit NMMA im Urin von 250 Kindern gemessen. Aus Tabelle 4 ist zu entnehmen, dass NMMA in allen untersuchten Proben gemessen werden konnte. Die mediane Belastung der Studienpopulation liegt bei 5,5 µg/l und das 95. Perzentil bei 11 µg/l. Die Spannweite der Ergebnisse reicht von 0,9 µg/l bis 17 µg/l.

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

	Anzahl [n]	≥LoQ [%]	MIN [µg/l]	P25 [µg/l]	Median [µg/l]	P75 [µg/l]	P95 [µg/l]	MAX [µg/l]	MW [µg/l]
NMMA	250	100	0,93	3,88	5,46	7,79	11,41	17,37	6,00

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

NMMA konnte in allen seit 2011 untersuchten Proben quantitativ erfasst werden (Tabelle 5). Im zeitlichen Verlauf ist zunächst eine höhere Belastung mit NMMA im Vergleich zum Bezugsquerschnitt 2011/12 zu beobachten (Tabelle 5). So stieg die mediane Belastung signifikant von 4,4 µg/l (2011/12) auf 6,2 µg/l (2014/15 und 2017/18). Im Querschnitt 2020/21 reduziert sich die Belastung im Vergleich zum vorherigen Querschnitt geringfügig auf 5,5 µg/l. In Abbildung 2 ist die mediane NMMA Belastung im zeitlichen Verlauf dargestellt.

Tabelle 5: Relativer Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze und NMMA-Konzentration (Median/95. Perzentil) im Urin von Kindern aus den vier bisher durchgeführten Querschnitten

	2011/12*		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]
NMMA	100	4,36 (10,09)	100	6,16 (13,38)	100	6,16 (13,24)	100	5,46 (11,41)

*2011/12 und 2014/15 jeweils n=100; 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

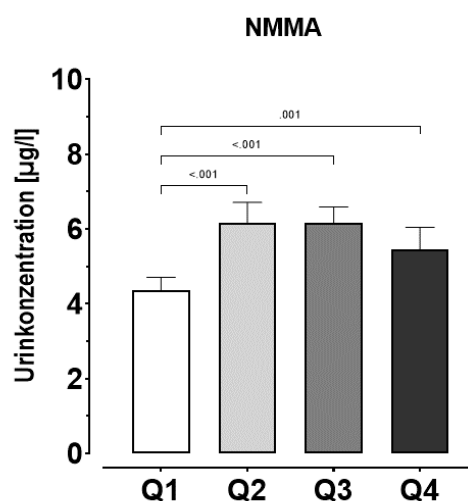


Abbildung 2: Vergleichende Darstellung des zeitlichen Trends der Isothiazolinon-Belastung.

Dargestellt sind die medianen Urinkonzentrationen und die korrespondierenden oberen 95 % Konfidenzintervalle für NMMA. Für die statistische Testung wurde ein Kruskal-Wallis-Test mit einem Dunn-Bonferroni als post-hoc-Test durchgeführt. Signifikante Unterschiede ($p \leq 0.05$) sind bezogen auf den Referenzquerschnitt Q1 dargestellt. Q1: 2011/12, Q2: 2014/15, Q3: 2017/18, Q4:2020/21

3.3 Bisphenole

Aus der Gruppe der Bisphenole wurde die Belastung mit BPA, BPF und BPS bei insgesamt 248 Kindern gemessen (Tabelle 6). BPA wurde in 97 % der Urinproben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen. Die mediane Belastung liegt bei 0,9 µg/l, das 95. Perzentil bei 5 µg/l und die Spannweite zwischen < 0,25 µg/l und 37 µg/l. Erstmals in diesem Querschnitt wurde auch die Belastung mit BPF und BPS gemessen. BPF wurde in 47 % der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen. Die mediane Belastung liegt bei < 0,15 µg/l, das 95. Perzentil bei 2 µg/l und die Spannweite zwischen < 0,15 µg/l und 14 µg/l. BPS wurde in nahezu allen untersuchten Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze (96 %) gemessen. Die mediane Belastung der Studienpopulation liegt bei 0,37 µg/l, das 95. Perzentil bei 2,4 µg/l und die Spannweite zwischen < 0,05 µg/l und 11 µg/l.

Tabelle 6: Statistische Lagemaße der Bisphenole 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]
BPA	248	97	<0,25	0,59	0,93	1,58	5,05	37,34	1,67
BPF	248	47	<0,15	<0,15	<0,15	0,37	2,04	13,72	0,47
BPS	248	96	<0,05	0,22	0,37	0,68	2,39	10,72	0,66

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 der Kinder mit BPA findet sich in Tabelle 7. BPF und BPS wurden erstmalig im Querschnitt 2020/21 gemessen, so dass keine Belastung im zeitlichen Verlauf dargestellt werden kann. Unverändert über einen Zeitraum von 10 Jahren konnte BPA in nahezu allen untersuchten Proben bestimmt werden. Der relative Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze ist in allen Querschnitten vergleichbar hoch. Im zeitlichen Verlauf zeigt sich eine signifikante Abnahme der BPA-Belastung im Querschnitt 2020/21 im Vergleich zu den vorherigen Querschnitten (Abbildung 3). So reduzierte sich die mediane Belastung von ~2 µg/l in den ersten drei Querschnitten auf 0,9 µg/l im Querschnitt 2020/21. Auch in der Gruppe der hochbelasteten Kinder (P95) ist eine deutliche Abnahme von 15 µg/l (2011/12) auf 5 µg/l zu beobachten.

Tabelle 7: Relativer Anteil der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze und Bisphenol A-Konzentration (Median/95. Perzentil) im Urin von Kindern aus den vier bisher durchgeführten Querschnitten

	2011/12		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]
BPA	94	2,41 (14,56)	97	2,32 (10,51)	94	2,17 (10,92)	97	0,93 (5,05)

*der LoQ-Wert im Querschnitt 2020/21 ist aufgrund einer verbesserten Messmethode niedriger als in den vorherigen Querschnitten; 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

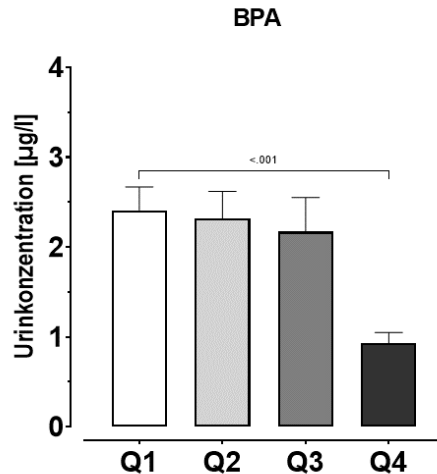


Abbildung 3: Vergleichende Darstellung des zeitlichen Trends der BPA-Belastung.

Dargestellt sind die medianen Urinkonzentrationen und die korrespondierenden oberen 95 % Konfidenzintervalle für BPA. Für die statistische Testung wurde ein Kruskal-Wallis-Test mit einem Dunn-Bonferroni als post-hoc-Test durchgeführt. Signifikante Unterschiede ($p \leq 0.05$) sind bezogen auf den Referenzquerschnitt Q1 dargestellt. Q1: 2011/12, Q2: 2014/15, Q3: 2017/18, Q4: 2020/21

3.4 Gesundheitliche Einordnung

Parabene:

Für die Beurteilung der Paraben-Belastung im Urin von Kindern wurden bisher keine gesundheitlichen Bewertungsmaßstäbe in Form von HBM-Werten oder HBM-GV abgeleitet. Es existieren lediglich Referenzwerte⁷ für Erwachsene, die auf Daten aus dem Zeitraum 1995-2012 abgeleitet wurden. Für Kinder existieren zurzeit keine Referenzwerte, da die vorhandene Datenlage für Deutschland laut HBM-Kommission für die Festlegung von Referenzwerten für Kinder nicht ausreichend ist. Für die meisten Parabene wurden höhere Uringehalte bei Frauen als bei Männern oder Kindern gefunden (HBM, 2014). Eine Übersicht über die zurzeit noch gültigen Referenzwerte für Parabene und die Anzahl der Überschreitungen in den Ergebnissen der Querschnittsuntersuchungen der Kinder in NRW sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Im Querschnitt 2020/21 überschreiten nur noch 5 Kinder den Referenzwert für MeP, 2 Kinder den Referenzwert für EtP und lediglich 1 Kind den Referenzwert für PrP.

Tabelle 8: Aktuell gültige Referenzwerte für Parabene (HBM, 2014) und Anzahl der Überschreitungen in den verschiedenen Querschnitten

	Referenzwert		Querschnitt			
	Frauen / Männer		2011/12	2014/15	2017/18	2020/21
	[µg/l]		Anzahl der Referenzwert-Überschreitungen*			
MeP	400	240	47	23	22	5
EtP	50	25	5	3	3	2
PrP	100	50	7	9	8	1

*für die Berechnung wurde jeweils der niedrigere Referenzwert verwendet; Bezugsgröße ist das gesamte Studienkollektiv

Parabene werden nach Aufnahme zum größten Teil durch Esterasen hydrolysiert und nur zu einem geringen Anteil als freie oder konjugierte Form ausgeschieden [Boberg et al., 2010].

⁷Referenzwerte sind rein statistisch definierte Beurteilungswerte, die die Konzentration eines Stoffes im betreffenden Körpermedium für eine definierte Bevölkerungsgruppe zum Zeitpunkt der Untersuchung beschreiben.

Der Anteil der im Urin ausgeschiedenen Parabene als Ausgangssubstanz (frei oder konjugiert) gegenüber dem Anteil, der in hydrolysiertes Form ausgeschieden wird, wird zum jetzigen Zeitpunkt intensiv diskutiert. Diese Information wird jedoch benötigt, um aus der gemessenen inneren Belastung eine extern zugeführte Dosis zu berechnen. Nach derzeitigem Stand des Wissens ist eine verlässliche Abschätzung einer zugeführten Paraben-Menge aus den vorliegenden Urinkonzentrationen und ein Vergleich mit einem gesundheitlichen Bewertungsmaßstab mit relativ großen Unsicherheiten behaftet. Eine gesundheitliche Beurteilung der Ergebnisse wird daher derzeit nicht erfolgen.

Isothiazolinone:

Für die Beurteilung der Belastung mit Isothiazolinonen wurden bisher keine gesundheitlich orientierten Beurteilungskriterien oder Referenzwerte abgeleitet. Eine weitere gesundheitliche Einordnung der Ergebnisse ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. Zur weiteren Einordnung s. Kap. 4.2.

Bisphenole:

Für die gesundheitliche Einordnung der ermittelten Belastung der Kinder mit BPA und BPS können die in Tabelle 9 angegebenen gesundheitlichen Bewertungsmaßstäbe herangezogen werden. Ein gesundheitlicher Bewertungsmaßstab für BPF liegt zurzeit nicht vor.

Tabelle 9: Gesundheitsbezogene Bewertungsmaßstäbe für BPA und BPS sowie die Anzahl der Überschreitungen in den bisherigen Querschnitten

	HBM-I / HBM-GV	Überschreiter 2011/12 n=255	Überschreiter 2014/15 n=251	Überschreiter 2017/18 n=251	Überschreiter 2020/21 n=248
	µg/l	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Bisphenol A ^I	100	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bisphenol S ^{II}	1	n.g.	n.g.	n.g.	43 (17,3)

^IHBM (2012) aktualisiert 2015; ^{II} Meslin et al. (2022); n.g: nicht gemessen

Für BPA hat die Human Biomonitoring Kommission einen HBM-I-Wert für Kinder festgesetzt auf Basis eines vorläufigen t-TDI der EFSA in Höhe von 4 µg/kg KG pro Tag (EFSA, 2015). Alle gemessenen Urinkonzentrationen in der aktuellen Untersuchung lagen deutlich unterhalb des HBM-I-Wertes in Höhe von 100 µg/l. Anfang 2023 hat die EFSA eine Neubewertung von BPA veröffentlicht (EFSA, 2023). In dieser EFSA-Stellungnahme wird für BPA ein TDI in Höhe von 0,2 ng/kg KG pro Tag abgeleitet. Dieser neue Wert ist 20.000-fach niedriger als der bisherige t-TDI der EFSA aus dem Jahr 2015. Darüber hinaus hat das BfR im April 2023 ebenfalls eine Neubewertung von BPA vorgenommen und einen TDI in Höhe von 200 ng/kg KG pro Tag abgeleitet (BfR, 2023). Nach Abschluss der wissenschaftlichen Diskussion wird auch der HBM-I-Wert angepasst werden müssen. In diesem Fall würden alle untersuchten Kinder den HBM-I-Wert für BPA um ein Vielfaches überschreiten. Ein HBM-II-Wert wurde für BPA bisher nicht abgeleitet.

Für BPS wurde im Rahmen des HBM4EU Projekts ein HBM-GV für die Allgemeinbevölkerung in Höhe von 1 µg/l abgeleitet (Meslin et al., 2022). 43 (17 %) der untersuchten Kinder überschreiten diesen HBM-GV von 1 µg/l. Die gesundheitliche Aussage des HBM-GV aus dem EU-Projekt „HBM4EU“ entspricht in etwa der des HBM-I-Wertes der HBM-Kommission. Eine Überschreitung des HBM-GV stellt keine Gesundheitsgefahr dar, sondern sollte Anlass sein, die Ursachen der Belastung zu ermitteln um die Exposition zu minimieren

4. Diskussion

4.1 Parabene

Parabene werden aufgrund ihrer antimikrobiellen Eigenschaften als Konservierungsmittel in verschiedenen Produkten wie kosmetischen Mitteln, Arzneimitteln oder Lebensmitteln eingesetzt. Drei der neun untersuchten Parabene konnten im Querschnitt 2020/21 bestimmt werden. Diese sind MeP, EtP und n-PrP mit jeweils 94 %, 46 % und 23 % der Werte oberhalb der Bestimmungsgrenze. Im zeitlichen Verlauf ist die MeP-Belastung der Kinder kontinuierlich gesunken. Dies ist insbesondere auch im Bereich der hochbelasteten Kinder (95. Perzentil) zu beobachten. Darüber hinaus gibt es weiterhin einzelne Kinder, mit einer auffällig hohen MeP bzw. n-PrP Belastung. Hier könnten spezifische Quellen wie z.B. die Einnahme von Paraben-haltigen Arzneimitteln kurz vor der Probenahme für die gefundenen Maximalbelastungen verantwortlich sein. Die Belastung mit EtP und n-PrP nimmt im Zeitverlauf ebenfalls ab, aber auf sehr viel niedrigerem Niveau als es bei MeP zu beobachten ist.

Zur Belastung von Kindern mit Parabenen liegen einige Studien vor. Eine Auswahl an aktuellen Studien, in denen die Belastung von Kindern mit Parabenen untersucht wurde, findet sich in Tabelle 10. Murawski et al., 2021 haben die Daten aus dem bundesweiten Umweltsurvey GerES V ausgewertet, die allerdings bereits zwischen 2014-2017 erhoben wurden. Die dort bestimmten Schadstoffkonzentrationen passen gut zu den Ergebnissen aus dem Querschnitt 2017/18 in NRW, liegen aber zum Teil deutlich höher als die Ergebnisse aus dem aktuellen Querschnitt 2020/21. Im Jahr 2020 wurde die Paraben-Belastung von Kindern in Österreich untersucht, bei der eine vergleichbare Belastungshöhe mit Parabenen gefunden wurden wie im Querschnitt 2020/21. In allen Studien überwiegt die MeP-Belastung mit Werten für die mediane Belastung von 1,8 µg/l bis 5,9 µg/l und für das 95. Perzentil zwischen 17 µg/l bis 994 µg/l. Für EtP liegt in den Vergleichsstudien das 95. Perzentil zwischen 3,5 µg/l und 34 µg/l und für n-PrP zwischen 0,82 µg/l und 123 µg/l. Die Ergebnisse aus dem Querschnitt 2020/21 liegen somit tendenziell niedriger als in den Vergleichsstudien. Obwohl im zeitlichen Trend eine deutliche Abnahme der Paraben-Belastung zu sehen ist, konnte MeP immer noch in allen Proben und EtP in etwa der Hälfte der Proben im Querschnitt 2020/21 gemessen werden. Aus diesem Grund sollte die Belastungshöhe der Kinder in NRW gegenüber Parabenen auch im nächsten Untersuchungsquerschnitt erfasst werden.

Tabelle 10: Vergleich der Paraben-Belastung aus dem Querschnitt 2020/21 mit ausgewählten nationalen und internationalen Studien

Studie	Analyt	P50 [µg/l]	P95 [µg/l]
Querschnitt 2020/21 NRW 2020-21 (n=236-250; 2-6 Jahre)	MeP	2,03	32,65
	EtP	<0,50	1,68
	n-PrP	<0,50	1,81
GerES V Murawski et al., 2021 Deutschland 2014-2017 (n=93-99, 3-5 Jahre)	MeP	5,89	994,00
	EtP	0,63	3,92
	n-PrP	<0,50	123,00
Hartmann et al., 2023 Österreich 2020 (n=85, 6-10 Jahre)	MeP	1,8	17,0
	EtP	0,98	3,5
	n-PrP	0,05	0,82
Tkalec et al., 2021b Slowenien 2018 (n=149, 6-10 Jahre)	MeP	5,40	73,00
	EtP	2,50	34,00
	PrP*	<0,25*	3,60*
Esteban Studie Santé publique France, 2019 Frankreich 2014-2016 (n=398, 6-17 Jahre)	MeP	3,10	359,72
	EtP	<0,50	17,96
	PrP*	<0,50*	52,31*
BIOVAL Dualde et al., 2021a Spanien, Valencia Region 2016 (n=562, 5-12 Jahre)	MeP	2,40	541,40
	EtP	<0,20	18,00
	PrP*	0,40*	61,30*
RHINESSA Studie Vindenes et al., 2021 Norwegen, Bergen 2014-15 (n=90, 10-17 Jahre)	MeP	5,63	130,00
	EtP	<1,00	8,06
	PrP*	0,78*	14,90*

* Angabe Propylparaben ohne weitere Differenzierung

4.2 Isothiazolinone

Die Isothiazolinone MIT und CIT werden aufgrund ihrer bioziden Eigenschaften in verschiedenen Alltagsprodukten als Konservierungsmittel eingesetzt. Zur Erfassung der Belastung mit MIT und CIT wurde der gemeinsame Metabolit N-Methylmalonamsäure (NMMA) gemessen. NMMA konnte in allen untersuchten Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen werden. Zurzeit gibt es nur eine einzige Vergleichsstudie an Kindern, in der NMMA im Urin gemessen wurde (Murawski et al., 2020). Diese Ergebnisse aus dem bundesweiten Umweltsurvey GerES V passen gut zu den aktuellen Ergebnissen der Kita-Studie NRW. Die mediane Belastung lag in der GerES V-Untersuchung für den Zeitraum 2014-2017 bei ~6 µg/l und das 95. Perzentil der Belastung bei ~14 µg/l. In der Kita-Studie NRW liegen die Daten für den Zeitraum 2014-2018 (Tabelle 5) mit Werten von ~6 µg/l für den Median und ~13 µg/l für das 95. Perzentil in einem sehr ähnlichen Konzentrationsbereich wie in der GerES V Studie.

Auffällig ist, dass trotz zahlreicher Beschränkungen und Verbote insbesondere für kosmetische Produkte und Spielzeuge die NMMA-Belastung der Kinder in NRW weitestgehend konstant bleibt. Da die Beschränkungen erst seit 2016 bis 2018 bestehen, sollte weiter beobachtet werden, ob sich diese evtl. im nächsten Untersuchungsquerschnitt widerspiegeln. Im Rahmen des Umweltsurveys GerES V wurde versucht, spezifische Expositionsquellen für Kinder zu identifizieren (Murawski et al., 2020). Eine spezifische Quelle konnte jedoch nicht gefunden werden. Es scheint also, dass neben den kosmetischen Produkten auch andere Quellen wie z.B. Haushaltsreiniger, Farben und Lacke – also Produkte, die nicht von den genannten Beschränkungen betroffen sind – einen Beitrag zur Belastung der Kinder mit Isothiazolinonen leisten können. Die Belastung mit den als stark sensibilisierend geltenden Isothiazolinonen sollte daher im nächsten Querschnitt weiterhin erfasst werden, um die Wirksamkeit regulatorischer Maßnahmen zu bewerten und gegebenenfalls Hinweise auf mögliche Expositionsquellen zu finden.

Tabelle 11: Übersicht über die bisherigen Studien zur Belastung mit den Isothiazolinonen CIT/MIT

Studie	Analyt	≥LoQ [%]	P50 [µg/l]	P95 [µg/l]
Querschnitt 2020/21				
NRW 2020-21 n=250; 2-6 Jahre	NMMA	100	5,46	11,41
GerES V				
Murawski et al., 2020 Deutschland 2014-2017 n=334, 3-5 Jahre	NMMA	100	6,46	14,3

P50 = 50. Perzentil; P95 = 95. Perzentil; LoQ = Limit of quantification (Bestimmungsgrenze)

4.3 Bisphenole

Aus der Gruppe der Bisphenole wurden im Querschnitt 2020/21 BPA, BPS und BPF analysiert. BPA und BPS konnten in nahezu allen untersuchten Proben gemessen werden. BPF wurde in 47 % der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen. Im zeitlichen Verlauf zeigt sich für BPA eine signifikante Abnahme der Belastung im Vergleich zu den vorherigen Querschnitten. So reduzierte sich die mediane Belastung von 2,4 µg/l (2011/12) auf 0,9 µg/l (2020/21). Ein Rückgang in der Belastungshöhe wurde auch im bundesweiten Umweltsurvey GerES beobachtet (Tschersich et al., 2021). Die mediane Belastung reduzierte sich hier von 3,5 µg/l (2003-2006) auf 1,98 µg/l (2014-2017). Die beobachtete Abnahme der Belastungshöhe deutet darauf hin, dass die weitreichenden Beschränkungen und Verbote Wirkung zeigen. Zur Belastung von Kindern mit BPA liegen neben den Daten aus GerES auch eine Vielzahl von weiteren Studien vor. Eine Auswahl an neueren Studien, in denen die Belastung von Kindern mit BPA gemessen worden ist, findet sich in Tabelle 12. Die mediane Belastung in den aufgeführten Studien liegt zwischen 0,3 µg/l und 7 µg/l und beim 95. Perzentil zwischen 3,7 µg/l und 85 µg/l. Die im Querschnitt 2020/21 ermittelte Belastungshöhe für BPA liegt sowohl für den Median als auch für das 95. Perzentil im unteren Konzentrationsbereich aller verglichenen Studienergebnisse. Alle bisher gemessenen Proben unterschreiten den HBM-I-Wert in Höhe von 100 µg/l deutlich. Sollte allerdings der neue, von der EFSA im Jahr 2023 abgeleitete TDI für BPA in Höhe von 0,2 ng/kg KG pro Tag (EFSA, 2023) bzw. der vom

BfR abgeleitete TDI in Höhe von 200 ng/kg KG pro Tag (BfR, 2023) bestätigt werden, würde dies einen angepassten HBM-I-Wert erfordern mit der Folge, dass voraussichtlich alle untersuchten Kinder den HBM-I-Wert für BPA um ein Vielfaches überschreiten würden. Der wissenschaftliche Diskurs hierzu bleibt noch abzuwarten.

Die mediane Belastung von BPF lag bei $<0,15 \mu\text{g/l}$ und das 95. Perzentil bei $2 \mu\text{g/l}$. Die mediane Belastung in anderen Studien lag zwischen $0,05 \mu\text{g/l}$ und $0,2 \mu\text{g/l}$ und somit in vergleichbarer Größenordnung zu den Ergebnissen der Kita-Studie NRW. Die in den Studien bestimmten 95. Perzentile lagen zwischen $0,5 \mu\text{g/l}$ und $3,2 \mu\text{g/l}$. Im Vergleich dazu lag das 95. Perzentil des vorliegenden Querschnitts im mittleren Konzentrationsbereich. Eine gesundheitliche Einordnung der Ergebnisse für BPF ist zurzeit nicht möglich.

Im Querschnitt 2020/21 lag die mediane Belastung von BPS bei $0,37 \mu\text{g/l}$ und das 95. Perzentil bei $2,4 \mu\text{g/l}$. BPS konnte auch in anderen Studien in nahezu alle Proben bestimmt werden. Die mediane Belastung reicht von $<0,05 \mu\text{g/l}$ bis $0,3 \mu\text{g/l}$ und das 95. Perzentil von $0,2 \mu\text{g/l}$ bis $13 \mu\text{g/l}$. Für BPS überschreiten 17 % der untersuchten Proben den gesundheitlichen Bewertungsmaßstab (HBM-GV) in Höhe von $1 \mu\text{g/l}$ um bis zu Faktor 10,7.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass im Urin von Kindern Bisphenole zu einem hohen Prozentsatz oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen werden. Die Belastungshöhe ist vergleichbar mit denen in nationalen und internationalen Studien. Für BPA zeigt sich eine signifikante Abnahme der Belastung im aktuellen Querschnitt im Vergleich zu den vorherigen Querschnitten. Alle bisher gemessenen Proben unterschreiten den noch zur Zeit gültigen HBM-I-Wert für BPA in Höhe von $100 \mu\text{g/l}$ deutlich. Der HBM-I Wert für BPA wird jedoch überarbeitet und es kann davon ausgegangen werden, dass der neue HBM-I Wert deutlich niedriger sein wird. BPF und BPS sind erstmalig im Querschnitt 2020/21 untersucht worden. Die Belastungshöhe mit BPF ist als eher niedrig anzusehen. Die ermittelten Konzentrationen an BPS überschreiten zu einem beträchtlichen Teil (17 %) den HBM-GV. Insbesondere für BPS ist daher die ermittelte Belastung der Kinder als kritisch zu bewerten. Die weitere Entwicklung der gesundheitlichen Bewertungsmaßstäbe muss aufmerksam verfolgt werden und Bisphenole sollten zwingend auch im nächsten Untersuchungsquerschnitt als Untersuchungssubstanzen aufgenommen werden, um die Wirksamkeit regulatorischer Maßnahmen zu überprüfen und Entwicklungen bei den BPA-Substituten zu beobachten.

Tabelle 12: Vergleich der Belastung mit Bisphenolen aus dem Querschnitt 2020/21 mit nationalen und internationalen Studien

Studie	BPA	BPF	BPS
	Median (95. Perzentil) [$\mu\text{g/l}$]		
NRW 2020/21 Deutschland (NRW), 2020-21 (n=248, 2-6 Jahre)	0,93 (5,05)	<0,15 (2,04)	0,37 (2,39)
GerES V Tschersich et al., 2021 Deutschland, 2014-2017 (n= 99, 3-5 Jahre) (n=166, 6-10 Jahre)	1,98 (7,79) 1,67 (5,13)		
Kasper-Sonnenberg et al., 2012 Deutschland (Duisburg), 2007-2009 (n=104, 6-8 Jahre)	2,30 (9,00)		
GerES IV Becker et al., 2009 Deutschland, 2003-2006 (n=137, 3-5 Jahre) (n=145, 6-8 Jahre)	3,50 (22,90) 2,80 (15,40)		
Hartmann et al., 2023 Österreich, 2020 (n=85, 6-11 Jahre)	0,73 (4,60)	0,09 (1,60)	0,12 (0,77)
Frederiksen et al., 2022 Dänemark, 2018 (n=140, 0-1 Jahr)	0,32 (3,65)	0,05 (0,54)	<0,05 (0,19)
Sessa et al., 2021 Italien, 2018 (n=2x65, Ø=9 Jahre)	1,12 (1,64**) 1,19 (1,63**)		
Tkalec et al., 2021a Slowenien (rural), 2018 (n=149, 6-9 Jahre)	1,90 (9,50)	0,09 (1,50)	<LoQ (0,70)
SEPAGES Kohorte Rolland et al., 2020 Frankreich, 2014-2018 (n=100, 1 Jahr)	2,57 (8,47)		<0,40 (1,56)
BIOVAL Dualde et al., 2021b Spanien, 2016 (n=562, 5-12 Jahre)	1,60 (85,20)	<0,20 (3,20)	<0,20 (6,80)
Esteban Studie Santé publique France, 2019 Frankreich, 2014-2016 (n=231, 6-10 Jahre)	2,09 (7,33)	0,20 (3,03)	0,32 (13,32)
LIFE PERSUADED Tait et al., 2021 Italien, 2015-2017 (n=290/300, 4-6 Jahre)	7,20 (29,07)		

*Mittelwert, **Maximalwert, LoQ = Limit of Quantification

5. Literatur

- Beausoleil, C., Le Magueresse-Battistoni, B., Viguié, C., Babajko, S., Canivenc-Lavier, M.-C., Chevalier, N., Emond, C., Habert, R., Picard-Hagen, N., Mhaouty-Kodja, S., 2022. Regulatory and academic studies to derive reference values for human health: The case of bisphenol S. *Environmental research* 204, 112233. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112233>.
- Becker, K., Göen, T., Seiwert, M., Conrad, A., Pick-Fuss, H., Müller, J., Wittassek, M., Schulz, C., Kolossa-Gehring, M., 2009. GerES IV: phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German children. *International journal of hygiene and environmental health* 212, 685–692. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2009.08.002>.
- Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen, 2015. Bisphenol F in Senf: Fakten und Risikobewertung des BLV, 8 pp. https://www.blv.admin.ch/dam/blv/de/dokumente/lebensmittel-und-ernaehrung/lebensmittelsicherheit/stoffe-im-fokus/bisphenol-f-senf-fakten-risikobewertung-blv.pdf.download.pdf/Bisphenol_Risikobewertung_BLV_DE.pdf.
- Bundesinstitut für Risikobewertung, 2015a. Bisphenol F in Senf: das Auftreten von unerwünschten Wirkungen auf die Gesundheit durch gemessene BPF-Gehalte ist unwahrscheinlich - Stellungnahme Nr. 044/2015 des BfR vom 8. Juni 2015, 11 pp. <https://www.bfr.bund.de/cm/343/bisphenol-f-in-senf-das-auftreten-von-unerwuenschten-wirkungen-auf-die-gesundheit-durch-gemessene-bpf-gehalte-ist-unwahrscheinlich.pdf>.
- Bundesinstitut für Risikobewertung, 2015b. Fragen und Antworten zu Bisphenol F in Senf - FAQ des BfR vom 17. November 2015. <https://www.bfr.bund.de/cm/343/fragen-und-antworten-zu-bisphenol-f-in-senf.pdf>.
- Bundesinstitut für Risikobewertung, 2023. Bisphenol A: BfR schlägt gesundheitsbasierten Richtwert vor, für eine vollständige Risikobewertung werden aktuelle Expositionsdaten benötigt: Stellungnahme Nr. 018/2023 des BfR vom 19. April 2023, 135 pp.
- Da Chen, Kannan, K., Tan, H., Zheng, Z., Feng, Y.-L., Wu, Y., Widelka, M., 2016. Bisphenol Analogues Other Than BPA: Environmental Occurrence, Human Exposure, and Toxicity—A Review. *Environ. Sci. Technol.* 50, 5438–5453. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b05387>.
- Dietrich, D., Hengstler, J.G., 2016. From bisphenol A to bisphenol F and a ban of mustard due to chronic low-dose exposures? *Archives of toxicology* 90, 489–491. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1671-5>.
- Dualde, P., León, N., Sanchis, Y., Corpas-Burgos, F., Fernández, S.F., Hernández, C.S., Saez, G., Pérez-Zafra, E., Mora-Herranz, A., Pardo, O., Coscollà, C., López, A., Yusà, V., On, B.O.T.B.T.F., 2021a. Biomonitoring of Phthalates, Bisphenols and Parabens in Children: Exposure, Predictors and Risk Assessment. *International journal of environmental research and public health* 18. <https://doi.org/10.3390/ijerph18178909>.
- Dualde, P., León, N., Sanchis, Y., Corpas-Burgos, F., Fernández, S.F., Hernández, C.S., Saez, G., Pérez-Zafra, E., Mora-Herranz, A., Pardo, O., Coscollà, C., López, A., Yusà, V., On, B.O.T.B.T.F., 2021b. Biomonitoring of Phthalates, Bisphenols and Parabens in Children: Exposure, Predictors and Risk Assessment. *International journal of environmental research and public health* 18. <https://doi.org/10.3390/ijerph18178909>.
- Eckardt, M., Simat, T.J., 2017. Bisphenol A and alternatives in thermal paper receipts - a German market analysis from 2015 to 2017. *Chemosphere* 186, 1016–1025. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.08.037>.
- European Food Safety Authority, 2015. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Executive summary: EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF). *EFSA Journal* 13, 3978. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.3978>.

European Food Safety Authority, 2023. Re-evaluation of the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA Journal* 21, 6857.

European Medicines Agency, 2015. Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use: EMA/CHMP/SWP/272921/2012, 13 pp.

Frederiksen, H., Ljubicic, M.L., Upners, E.N., Fischer, M.B., Busch, A.S., Hagen, C.P., Juul, A., Andersson, A.-M., 2022. Benzophenones, bisphenols and other polychlorinated/phenolic substances in Danish infants and their parents - including longitudinal assessments before and after introduction to mixed diet. *Environment international* 169, 107532. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107532>.

Hartmann, C., Jamnik, T., Weiss, S., Göß, M., Fareed, Y., Satrapa, V., Braun, D., Flasch, M., Warth, B., Uhl, M., 2023. Results of the Austrian Children's Biomonitoring Survey 2020 part A: Per- and polyfluorinated alkylated substances, bisphenols, parabens and other xenobiotics. *International journal of hygiene and environmental health* 249, 114123. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2023.114123>.

HBM-Kommission, 2012. Stoffmonographie Bisphenol A (BPA) - Referenz- und Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte für BPA im Urin. Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes [Substance monograph on bisphenol A (BPA) - reference and human biomonitoring (HBM) values for BPA in urine. Opinion of the Human Biomonitoring Commission of the German Federal Environment Agency (UBA)]. *Bundesgesundheitsbl.* 55, 1215–1231. <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1525-0>.

HBM-Kommission, 2014. Stoffmonographie für Parabene – Referenzwerte für Parabene im Urin von Erwachsenen: Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsbl.* 57, 1340–1349. <https://doi.org/10.1007/s00103-014-2055-8>.

Kasper-Sonnenberg, M., Wittsiepe, J., Koch, H.M., Fromme, H., Wilhelm, M., 2012. Determination of bisphenol a in urine from mother-child pairs-results from the düsseldorf birth cohort study, Germany. *Journal of toxicology and environmental health. Part A* 75, 429–437. <https://doi.org/10.1080/15287394.2012.674907>.

Khmiri, I., Côté, J., Mantha, M., Khmiri, R., Lacroix, M., Gely, C., Toutain, P.-L., Picard-Hagen, N., Gayraud, V., Bouchard, M., 2020. Toxicokinetics of bisphenol-S and its glucuronide in plasma and urine following oral and dermal exposure in volunteers for the interpretation of biomonitoring data. *Environment international* 138, 105644. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105644>.

Lincho, J., Martins, R.C., Gomes, J., 2021. Paraben Compounds—Part I: An Overview of Their Characteristics, Detection, and Impacts. *Applied Sciences* 11, 2307. <https://doi.org/10.3390/app11052307>.

Löfroth, M., Ghasemimehr, M., Falk, A., Vult von Steyern, P., 2019. Bisphenol A in dental materials - existence, leakage and biological effects. *Heliyon* 5, e01711. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01711>.

Meslin, M., Beausoleil, C., Zeman, F.A., Antignac, J.-P., Kolossa-Gehring, M., Rousselle, C., Apel, P., 2022. Human Biomonitoring Guidance Values (HBM-GVs) for Bisphenol S and Assessment of the Risk Due to the Exposure to Bisphenols A and S, in Europe. *Toxics* 10. <https://doi.org/10.3390/toxics10050228>.

Moos, R.K., Angerer, J., Dierkes, G., Brüning, T., Koch, H.M., 2016. Metabolism and elimination of methyl, iso- and n-butyl paraben in human urine after single oral dosage. *Archives of toxicology* 90, 2699–2709. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1636-0>.

Moos, R.K., Angerer, J., Wittsiepe, J., Wilhelm, M., Brüning, T., Koch, H.M., 2014. Rapid determination of nine parabens and seven other environmental phenols in urine samples of German children and adults. *International journal of hygiene and environmental health* 217, 845–853. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2014.06.003>.

- Murawski, A., Schmied-Tobies, M.I.H., Rucic, E., Schettgen, T., Bertram, J., Conrad, A., Kolossa-Gehring, M., 2020. The methylisothiazolinone and methylchlorisothiazolinone metabolite N-methylmalonamic acid (NMMA) in urine of children and adolescents in Germany - Human biomonitoring results of the German Environmental Survey 2014-2017 (GerES V). *International journal of hygiene and environmental health* 227, 113511. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113511>.
- Murawski, A., Tschersich, C., Rucic, E., Schwedler, G., Moos, R.K., Kasper-Sonnenberg, M., Brüning, T., Koch, H.M., Kolossa-Gehring, M., 2021. Parabens in urine of children and adolescents in Germany - human biomonitoring results of the German environmental survey 2014-2017 (GerES V). *Environmental research* 194, 110502. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110502>.
- Oh, J., Choi, J.W., Ahn, Y.-A., Kim, S., 2018. Pharmacokinetics of bisphenol S in humans after single oral administration. *Environment international* 112, 127–133. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.11.020>.
- Rochester, J.R., Bolden, A.L., 2015. Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes. *Environmental health perspectives* 123, 643–650. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408989>.
- Rolland, M., Lyon-Caen, S., Sakhi, A.K., Pin, I., Sabaredzovic, A., Thomsen, C., Slama, R., Philippat, C., 2020. Exposure to phenols during pregnancy and the first year of life in a new type of couple-child cohort relying on repeated urine biospecimens. *Environment international* 139, 105678. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105678>.
- Santé publique France, 2019. Imprégnation de la population française par les parabènes. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016, 41 pp. www.santepubliquefrance.fr.
- Schettgen, T., Bertram, J., Kraus, T., 2017. Quantification of N-methylmalonamic acid in urine as metabolite of the biocides methylisothiazolinone and chloromethylisothiazolinone using gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences* 1044-1045, 185–193. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.01.019>.
- Schettgen, T., Kraus, T., 2017. Urinary excretion kinetics of the metabolite N-methylmalonamic acid (NMMA) after oral dosage of chloromethylisothiazolinone and methylisothiazolinone in human volunteers. *Archives of toxicology* 91, 3835–3841. <https://doi.org/10.1007/s00204-017-2051-5>.
- Scientific Committee on Consumer Safety, 2013. Opinion on Parabens: Updated request for a scientific opinion on propyl- and butylparaben SCCS/1514/13. COLIPA n° P82, 50 pp.
- Scientific Committee on Consumer Safety, 2015. Opinion Methylisothiazolinon (MI) (P94) Submission III (Sensitisation only): SCCS/1557/15, 23 pp.
- Sessa, F., Polito, R., Monda, V., Scarinci, A., Salerno, M., Carotenuto, M., Cibelli, G., Valenzano, A., Campanozzi, A., Mollica, M.P., Monda, M., Messina, G., 2021. Effects of a Plastic-Free Lifestyle on Urinary Bisphenol A Levels in School-Aged Children of Southern Italy: A Pilot Study. *Frontiers in public health* 9, 626070. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.626070>.
- Silva, V., Silva, C., Soares, P., Garrido, E.M., Borges, F., Garrido, J., 2020. Isothiazolinone Biocides: Chemistry, Biological, and Toxicity Profiles. *Molecules (Basel, Switzerland)* 25. <https://doi.org/10.3390/molecules25040991>.
- Tait, S., Carli, F., Busani, L., Ciociaro, D., Della Latta, V., Deodati, A., Fabbri, E., Pala, A.P., Maranghi, F., Tassinari, R., Toffol, G., Cianfarani, S., Gastaldelli, A., La Rocca, C., Life, P.P.G., 2021. Italian Children Exposure

to Bisphenol A: Biomonitoring Data from the LIFE PERSUADED Project. *International journal of environmental research and public health* 18. <https://doi.org/10.3390/ijerph182211846>.

Tkalec, Ž., Kosjek, T., Snoj Tratnik, J., Stajko, A., Runkel, A.A., Sykiotou, M., Mazej, D., Horvat, M., 2021a. Exposure of Slovenian children and adolescents to bisphenols, parabens and triclosan: Urinary levels, exposure patterns, determinants of exposure and susceptibility. *Environment international* 146, 106172. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106172>.

Tkalec, Ž., Kosjek, T., Snoj Tratnik, J., Stajko, A., Runkel, A.A., Sykiotou, M., Mazej, D., Horvat, M., 2021b. Exposure of Slovenian children and adolescents to bisphenols, parabens and triclosan: Urinary levels, exposure patterns, determinants of exposure and susceptibility. *Environment international* 146, 106172. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106172>.

Tschersich, C., Murawski, A., Schwedler, G., Rucic, E., Moos, R.K., Kasper-Sonnenberg, M., Koch, H.M., Brüning, T., Kolossa-Gehring, M., 2021. Bisphenol A and six other environmental phenols in urine of children and adolescents in Germany - human biomonitoring results of the German Environmental Survey 2014-2017 (GerES V). *The Science of the total environment* 763, 144615. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144615>.

U.S. Environmental Protection Agency, 2015. Bisphenol A Alternatives in Thermal Paper Final Report: Executive summary, 8 pp. <https://www.epa.gov/saferchoice/final-report-chapters-bpa-alternatives-thermal-paper-partnership>.

Vindenes, H.K., Svanes, C., Lygre, S.H.L., Real, F.G., Ringel-Kulka, T., Bertelsen, R.J., 2021. Exposure to environmental phenols and parabens, and relation to body mass index, eczema and respiratory outcomes in the Norwegian RHINESSA study. *Environmental health : a global access science source* 20, 81. <https://doi.org/10.1186/s12940-021-00767-2>.