



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

Bericht zum 4. Querschnitt (2020/21)

Modul 4

Duftstoffe

Alkyl-Pyrrolidone

V.01/2022

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

Analytik:

ABF Analytisch-Biologisches Forschungslabor GmbH (Duftstoffe)

IPA Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der DGUV, Institut der Ruhr-Universität Bochum (Alkyl-Pyrrolidone)

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 Duftstoffen und Alkyl-Pyrrolidonen (Modul 4) 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-Pyrrolidone

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 2020/21 erstmalig in einer Pilotuntersuchung an 100 Kindern die Belastung mit ausgewählten Duftstoffen und Alkyl-Pyrrolidonen untersucht.

Duftstoffe werden Materialien zugesetzt, um einen angenehmen Dufteindruck zu erzielen und Menschen emotional anzusprechen (UBA, 2016). Sie finden sich in einer Vielzahl von Produkten des täglichen Gebrauchs wie z.B. in Wasch- und Reinigungsmitteln, Kosmetikprodukten, Parfümen, Spielzeug, Textilien, Produkten zur Raumluftverbesserung und Duftkerzen (UBA, 2016). In dieser Pilotstudie wurde die Belastung von Kindern mit Duftstoffen untersucht. Analysiert wurden die Metaboliten der häufig eingesetzten Duftstoffe Lysmeral, 7-Hydroxycitronellal und Geraniol. Für 7-Hydroxycitronellal und Geraniol liegen mit der „Kita-Studie NRW“ erstmalig Daten zur Belastungshöhe von Kindern vor.

Lysmeral ist ein synthetisch hergestellter Duftstoff mit sensibilisierenden und reproduktionstoxischen Eigenschaften. Die Lysmeral-Metaboliten Lysmerol (Lys-OH) und tert-Butylbenzoesäure (TBBA) konnten in nahezu allen untersuchten Urin-Proben oberhalb der Bestimmungsgrenzen gemessen werden. Die mediane Belastung liegt bei 0,7 µg/l für Lys-OH bzw. 12 µg/l für TBBA und das 95. Perzentil bei 3 µg/l (Lys-OH) bzw. 63 µg/l (TBBA). Die Spannweite der Messergebnisse beträgt <0,2 µg/l bis 4 µg/l für Lys-OH und 2 µg/l bis 109 µg/l für TBBA. Ein gesundheitlicher Bewertungsmaßstab liegt für Lysmeral zurzeit nicht vor.

Geraniol ist ein natürliches azyklisches Monoterpen, das in ätherischen Ölen vorkommt aber auch synthetisch hergestellt werden kann. Geraniol wirkt stark reizend auf Augen, Haut und Schleimhäute. Außerdem ist Geraniol ein Allergen mit gut dokumentierten sensibilisierenden Eigenschaften. Neben seiner Verwendung als Duftstoff wird Geraniol auch als Repellent gegen Insekten und Zecken eingesetzt. Die Geraniol-Metaboliten 8-Carboxygeraniol (8-CG) und Hildebrandtsäure (HS) konnten in allen untersuchten Urin-Proben gemessen werden. Die Belastung liegt im Median bei 8 µg/l (8-CG) bzw. 599 µg/l (HS). Das 95. Perzentil liegt bei 31 µg/l für 8-CG und bei 2311 µg/l für HS. Die Spannweite der Messergebnisse beträgt 1 µg/l bis 48 µg/l für 8-GS und 93 µg/l bis 11964 µg/l für HS. Weitere Informationen zu gesundheitlichen Wirkungen der Hildebrandtsäure sowie ein gesundheitlicher Bewertungsmaßstab für Geraniol liegen zurzeit nicht vor.

7-Hydroxycitronellal ist ein Duft- und Aromastoff mit einem sensibilisierenden Potential. Der spezifische Metabolit 7-Hydroxycitronellylsäure (7-HCA) konnte in allen untersuchten Urin-Proben gemessen werden. Die Belastung der Kinder liegt im Median bei 12 µg/l und das 95. Perzentil bei 33 µg/l. Die Spannweite der Messergebnisse beträgt 2 µg/l bis 72 µg/l für 7-HCA. Der gesundheitliche Bewertungsmaßstab in Höhe von 9000 µg/l wird in allen Urin-Proben deutlich unterschritten.

Die teilweise erstmalig erhobenen Daten zur Belastung von Kindern mit ausgewählten Duftstoffen zeigen, dass bereits Kinder im Alter zwischen 2 - 6 Jahren allergenen Duftstoffen

ausgesetzt sind. Die Spannweite der Messergebnisse verdeutlicht, dass einige Kinder sehr hohen Duftstoff-Konzentrationen ausgesetzt sind. Aus umweltmedizinischer Sicht sollten die Duftstoffe Lysmeral, Geraniol und 7-Hydroxycitronellal auch in zukünftigen Querschnitten untersucht werden, um weitere Daten zur Belastungssituation der Kinder in NRW zu erheben.

Die polaren aprotischen Lösungsmittel N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) und N-Ethyl-2-pyrrolidon (NEP) werden aufgrund ihrer Lösemittleigenschaften und Wasserlöslichkeit in vielen technischen Anwendungen und Verbraucherprodukten verwendet und können somit zur Belastung der Allgemeinbevölkerung beitragen (David et al., 2021). Beide Substanzen haben ein entwicklungstoxisches und teratogenes Gefährdungspotential und sind als reproduktionstoxisch eingestuft.

Zur Erfassung der Belastung mit NMP wurden die Biomarker 5-Hydroxy-N-methylpyrrolidon (5-HNMP) und 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid (2-HMSI) im Urin der Kinder gemessen. Beide NMP-Metaboliten wurden in allen untersuchten Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen. Die Belastung der Kinder liegt im Median für die Summe der beiden Metaboliten bei 77 µg/l und das 95. Perzentil bei 197 µg/l. Die Spannweite der Messergebnisse für die Summe der NMP-Metaboliten liegt zwischen 14 µg/l und 343 µg/l. Der gesundheitliche Bewertungsmaßstab für die NMP in Höhe von 10 000 µg/l wird in allen Urin-Proben deutlich unterschritten.

Für die Ermittlung der NEP-Belastung wurden die Metaboliten 5-Hydroxy-N-ethylpyrrolidon (5-HNEP) und 2-Hydroxy-N-ethylsuccinimid (2-HESI) im Urin der Kinder gemessen. Der Metabolit 5-HNEP konnte in lediglich 16 % der untersuchten Urin-Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen werden. Im Gegensatz dazu konnte 2-HESI mit 94 % in nahezu allen untersuchten Proben quantitativ erfasst werden. Die mediane Belastung der Kinder liegt für die Summe der beiden Metaboliten bei 5 µg/l und das 95. Perzentil bei 131 µg/l. Die Spannweite der Messergebnisse für die Summe der NEP-Metaboliten liegt zwischen <2,5 µg/l bis 1149 µg/l. Der gesundheitliche Bewertungsmaßstab für die NEP-Metaboliten in Höhe von 10 000 µg/l wird in allen Urin-Proben deutlich unterschritten.

In Summe zeigen die Ergebnisse, dass Kinder in NRW gegenüber den als reproduktionstoxisch eingestuften aprotischen Lösungsmitteln NMP und NEP exponiert sind. Die jeweiligen gesundheitlichen Bewertungsmaßstäbe wurden in allen Proben deutlich unterschritten.

Inhaltsverzeichnis

0. Zusammenfassung	3
Verzeichnisse.....	6
I. Tabellenverzeichnis	6
II. Abbildungsverzeichnis	6
III. Abkürzungsverzeichnis.....	7
1. Einleitung.....	8
1.1. Duftstoffe	8
1.1.1. Lysmeral	9
1.1.2. Geraniol	10
1.1.3. 7-Hydroxycitronellal	11
1.2. Alkyl-Pyrrolidone	12
1.2.1. N-Methyl-2-pyrrolidon	12
1.2.2. N-Ethyl-2-pyrrolidon.....	13
2. Methodik	14
2.1 Studienplanung	14
2.2 Bestimmung von Schadstoffen im Urin	14
2.2.1 Duftstoffe	14
2.2.2 Alkyl-Pyrrolidone.....	14
2.3 Datenauswertung und gesundheitliche Bewertung der Daten	15
3. Ergebnisse.....	16
3.1 Belastung mit Duftstoffen	16
3.1.1 Lysmeral	16
3.1.2 Geraniol	16
3.1.3 7-Hydroxycitronellal	17
3.2 Belastung mit Alkyl-Pyrrolidonen.....	18
3.2.1 Belastung mit NMP	18
3.2.2 Belastung mit NEP.....	19
4. Diskussion	20
4.1 Belastung mit Duftstoffen	20
4.1.1 Lysmeral	20
4.1.2 Geraniol	21
4.1.3 7-Hydroxycitronellal	22
4.1.4 Bewertung der Ergebnisse zur Belastung mit Duftstoffen	22
4.2 Belastung mit Alkyl-Pyrrolidonen.....	23
4.2.1 NMP	23
4.2.2 NEP.....	24
4.2.3 Bewertung der Ergebnisse zur Belastung mit Alkyl-Pyrrolidonen	25
5. Literatur	26
5.1 Duftstoffe	26
5.2 Alkyl-Pyrrolidone	27

Verzeichnisse

I. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die analysierten Duftstoffe und ihre Bestimmungsgrenzen (LoQ)	14
Tabelle 2: Übersicht über die analysierten Alkyl-Pyrrolidone und ihre Bestimmungsgrenzen (LoQ)	15
Tabelle 3: Statistische Lagemaße der Lysmeral-Metaboliten im Urin von Kindern (Querschnitt 2020/2021)	16
Tabelle 4: Statistische Lagemaße der Geraniol-Metaboliten im Urin von Kindern (Querschnitt 2020/2021)	17
Tabelle 5: Statistische Lagemaße des 7-Hydroxycitronellal-Metaboliten im Urin von Kindern (Querschnitt 2020/2021)	17
Tabelle 6: Statistische Lagemaße der NMP-Metaboliten im Urin von Kindern (Querschnitt 2020/2021)	18
Tabelle 7: Statistische Lagemaße der NEP-Metaboliten im Urin von Kindern (Querschnitt 2020/2021)	19
Tabelle 8: Vergleich der Lysmeral-Belastung aus dem Querschnitt 2020/21 mit Ergebnissen aus nationalen Studien	21
Tabelle 9: Vergleich der Geraniol-Belastung aus dem Querschnitt 2020/21 mit nationalen Studien	22
Tabelle 10: Vergleich der 7-Hydroxycitronellal-Belastung aus dem Querschnitt 2020/21 mit nationalen Studien	22
Tabelle 11: Vergleich der NMP-Belastung aus dem Querschnitt 2020/21 mit Ergebnissen aus nationalen Studien	24
Tabelle 12: Vergleich der NEP-Belastung aus dem Querschnitt 2020/21 mit nationalen Studien	25

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lysmeral und ausgewählte Metaboliten. Als Biomarker für eine Belastung mit Lysmeral wurden in dieser Untersuchung Lysmerol und TBBA gemessen (mod. aus Scherer et al., 2017).	10
Abbildung 2: Geraniol und ausgewählte Metaboliten. Als Biomarker für eine Belastung mit Geraniol wurden in dieser Untersuchung 8-CG und HS gemessen (mod. aus Jäger et al., 2021).	11
Abbildung 3: 7-Hydroxycitronellal und der in dieser Untersuchung gemessene Hauptmetabolit 7-Hydroxycitronellylsäure (7-HCA) (mod. aus Stoeckelhuber et al., 2018).	11
Abbildung 4: NMP und ausgewählte Metaboliten. Als Biomarker für eine Belastung mit NMP wurden in dieser Untersuchung 5-HNMP und 2-HMSI gemessen (HBM-Kommission, 2015b).	13
Abbildung 5: NEP und ausgewählte Metaboliten. Als Biomarker für eine Belastung mit NEP wurden in dieser Untersuchung 5-HNEP und 2-HESI gemessen (HBM-Kommission, 2015a).	13

III. Abkürzungsverzeichnis

2-HMSI	2-Hydroxy-N-methylsuccinimid
2-HESI	2-Hydroxy-N-Ethylsuccinimid
5-HNMP	5-Hydroxy-N-methylpyrrolidon
5-HNEP	5-Hydroxy-N-Ethylpyrrolidon
7-HCA	7-Hydroxycitronellylsäure
8-CG	8-Carboxygeraniol
ECHA	European Chemicals Agency
EFSA	European Food Safety Authority
GerES V	German Environmental Survey V (Deutsche Umweltstudie)
HBM	Human-Biomonitoring
HS	Hildebrandtsäure
IFRA	International Fragrance Association
IAQIP	Indoor Air Quality Information Platform
LANUV	Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz
LoQ	Limit of Quantification (Bestimmungsgrenze)
Lys-OH	Lysmerol
Max	Maximum
Min	Minimum
MW	Mittelwert
MUNV	Ministerium für Umwelt, Naturschutz und Verkehr
NMP	N-Methyl-2-pyrrolidon
NEP	N-Ethyl-2-pyrrolidon
SCCS	Scientific Committee on Consumer Safety
TBBA	tert-Butylbenzoesäure
UBA	Umweltbundesamt
VO	Verordnung

1. Einleitung

1.1. Duftstoffe

Im vorliegenden Bericht (Modul 4) werden die HBM-Ergebnisse des 4. Querschnitts (2020/2021) der Kita-Studie NRW aus der Gruppe der Duftstoffe vorgestellt. Duftstoffe sind natürlich vorkommende oder synthetisch hergestellte organische Verbindungen. Vom Internationalen Riechstoffverband (International Fragrance Association, IFRA) werden als Duftstoffe solche Substanzen bezeichnet, die wegen ihrer duftenden, duftverstärkenden oder geruchsüberdeckenden Eigenschaften zur Herstellung von Duftkompositionen eingesetzt werden (Schnuch and Griem, 2018). Duftstoffe werden Materialien zugesetzt, um einen angenehmen Dufteindruck zu erzielen und Menschen emotional anzusprechen (UBA, 2016). Sie finden sich in einer Vielzahl von Produkten des täglichen Gebrauchs wie z.B. in Wasch- und Reinigungsmitteln, Kosmetikprodukten, Parfümen, Spielzeug, Textilien, Produkten zur Raumluftverbesserung und Duftkerzen. Parfümiert werden aber auch Produkte wie Printmedien, Umverpackungen oder Elektroartikel (UBA, 2016). Im industriellen Bereich werden Duftstoffe oft eingesetzt um unangenehme Gerüche in Farben zu überdecken (Schnuch and Griem, 2018). Als ätherische Öle spielen sie zunehmend eine Rolle in der Aromatherapie (UBA, 2016).

In der EU unterliegen Duftstoffe den Regelungen der Chemikalienverordnung REACH. Darüber hinaus existieren zusätzlich EU-Vorschriften zu Einsatzverboten, Beschränkungen und Kennzeichnung von Duftstoffen. In Spielzeug² dürfen allergene Duftstoffe wie z.B. 7-Hydroxycitronellal und Geraniol nicht enthalten sein. Allerdings dürfen technisch unvermeidbare Spuren dieser Duftstoffe vorhanden sein, sofern eine Konzentration von 100 mg/kg nicht überschritten wird. Darüber hinaus unterliegen allergene Duftstoffe wie z.B. Lysmeral einer Kennzeichnungspflicht, wenn sie in Konzentrationen von mehr als 100 mg/kg dem Spielzeug zugesetzt werden. In Kosmetika³ sowie Wasch- und Reinigungsmitteln⁴ gibt es eine namentliche Kennzeichnungspflicht für 26 Duftstoffe mit allergenem Potential, wenn sie eine bestimmte Konzentration überschreiten. Dazu gehören u.a. die in der Kita-Studie NRW untersuchten Duftstoffe Geraniol und 7-Hydroxycitronellal. Die Verwendung von Lysmeral ist aufgrund seiner Einstufung als reproduktionstoxischer Stoff in kosmetischen Mitteln seit März 2022 verboten³.

Obwohl Duftstoffe in vielen Produkten des alltäglichen Gebrauchs eingesetzt werden, gibt es kaum Daten zur Belastung von Kindern. Aus diesem Grund wurde im 4. Querschnitt der Kita-Studie NRW im Rahmen dieses Pilotprojekts die Belastungshöhe von 2- bis 6-jährigen Kindern aus Nordrhein-Westfalen mit ausgewählten Duftstoffen untersucht. Hierzu wurden Metaboliten der sehr häufig eingesetzten Duftstoffe Lysmeral, 7-Hydroxycitronellal und Geraniol in Urinproben von Kindern analysiert. Laut ECHA liegen die Produktions- / Importmengen für die hier untersuchten Duftstoffe in der EU zurzeit im Bereich ≥ 1000 - $< 10\ 000$ Tonnen pro Jahr.

² EU-Spielzeugrichtlinie 2009/48/EG.

³ Kosmetik-VO (EG) Nr. 1223/2009

⁴ Detergentien-VO (EG) Nr. 648/2004

1.1.1. Lysmeral

Der synthetische Duftstoff Lysmeral (Lys), bekannt auch als Lilia[®] oder Butylphenyl Methylpropional, ist eine farblose Flüssigkeit mit einem milden blumigen Geruch (SCCS, 2019). Lysmeral wird bzw. wurde in vielen Produkten wie z.B. Kosmetika, Waschmitteln oder Raumsprays als Duftstoff eingesetzt (SCCS, 2019). Eine Exposition mit Lysmeral erfolgt in erster Linie dermal durch die Verwendung in Kosmetika⁵ und Waschmitteln. Auch der inhalative Pfad infolge der Verdunstung des Stoffs aus Kosmetika⁵ sowie durch die Verwendung von Raumlufsprays zur Luftbehandlung in Innenräumen, in denen Lysmeral als Duftstoff enthalten ist, spielt eine wichtige Rolle (Scherer et al., 2021). Lysmeral findet keine Anwendung als Aromastoff in Lebensmitteln und in Lippenstiften, Zahnpasta oder Mundwasser, so dass der orale Expositionspfad von untergeordneter Relevanz ist (SCCS, 2019). In Abbildung 1 ist die chemische Struktur von Lysmeral sowie einiger ausgewählter Metaboliten dargestellt. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden der spezifische Biomarker Lysmerol (Lys-OH) und der als weniger spezifisch geltende Biomarker tert-Butylbenzoesäure (TBBA) im Urin von Kindern gemessen. Nach Angaben von Scherer et al. 2021 kann TBBA auch aus anderen verbreitet vorkommenden Vorläufern wie beispielsweise tert-Butyltoluol (Lösungsmittel für Kunstharze) entstehen.

Eine Untersuchung mit kontrollierter oraler Lysmeral-Exposition von Probanden konnte die Ausscheidung einer Reihe von Metaboliten über den Urin nachweisen (Abbildung 1). Der Spitzenwert der Ausscheidung wurde bereits 5 Stunden nach der Aufnahme erreicht. Dabei überwog anfänglich die Ausscheidung der primären Metaboliten Lys-OH und Lysmerylsäure, im weiteren zeitlichen Verlauf die der sekundären Oxidationsprodukte Hydroxylysmerylsäure sowie TBBA und deren Glycinkonjugat. Über 90% der Ausscheidung erfolgte binnen 24 Stunden, nach 48 Stunden war die Elimination über den Urin abgeschlossen. Dabei entfielen auf die Metaboliten TBBA, Lysmerol, Lysmerylsäure und Hydroxylysmerylsäure im Mittel 14,3%, 1,82%, 0,20% und 0,16% der verabreichten Dosis. Insgesamt werden über 90 % der Lysmeral-Metaboliten innerhalb von 12 h als Glucuronide über den Urin eliminiert (Scherer et al., 2017). Nach dermalen Exposition eines Probanden wurde anhand der Metaboliten-Ausscheidung im Urin auf eine dermale Resorption von 4 - 5% geschlossen (Scherer et al., 2017).

Lysmeral wirkt im Tierversuch hautreizend und augenreizend. Beim Menschen ist außerdem eine hautsensibilisierende Wirkung eindeutig nachgewiesen, wobei das sensibilisierende Potential im Vergleich zu anderen wirksamen Allergenen wie Farnesol und Isoeugenol als sehr gering angesehen wird (SCCS, 2019; Sonnenburg, 2019). Im Tierversuch an Ratten und Hunden zeigt Lysmeral leber- und hodenschädigende Wirkungen. Ratten zeigten schon nach einmaliger oraler Exposition Hodenatrophie mit Schädigung der Spermien. Sie erwiesen sich unter allen untersuchten Arten am empfindlichsten. Bei wiederholter Exposition traten noch unterhalb der Dosierung, die Hodenschäden verursacht, Leberschäden auf. In Studien zur Reproduktionstoxizität führte Lysmeral zu einer Beeinträchtigung der männlichen Fertilität und in der Embryonalentwicklung vermehrt zu Postimplantationsverlusten (ECHA, 2019). Bei der Vermittlung der Leber- und Hoden- bzw. Spermientoxizität wird vermutet, dass der aus

⁵ Lysmeral ist in kosmetischen Mitteln seit 03/2022 verboten

Lysmeral gebildete Metabolit TBBA an diesen Effekten beteiligt ist. TBBA führt durch seine Bindung an das Coenzym A zur Beeinträchtigung von Stoffwechselprozessen, insbesondere der Synthese von Lipiden (Sonnenburg, 2019). Die beobachtete Hoden- bzw. Spermientoxizität beruht nach jetzigem Stand des Wissens eher auf einer direkten toxischen Wirkung von TBBA als auf einer endokrinen Wirkung von Lysmeral (SCCS, 2019). Die Genotoxizität und Kanzerogenität von Lysmeral ist noch nicht abschließend geklärt (SCCS, 2019).

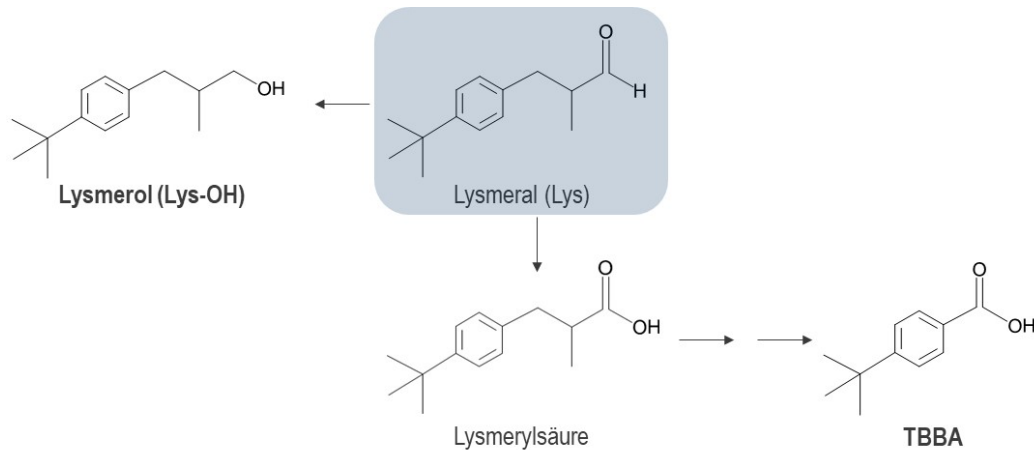


Abbildung 1: Lysmeral und ausgewählte Metaboliten. Als Biomarker für eine Belastung mit Lysmeral wurden in dieser Untersuchung Lysmerol und TBBA gemessen (mod. aus Scherer et al., 2017).

1.1.2 Geraniol

Geraniol ist ein Naturstoff, der im ätherischen Öl verschiedener Kräuter und Früchte vorkommt. Bei Raumtemperatur ist Geraniol eine farblose Flüssigkeit mit geringer Wasserlöslichkeit und einem blumigen, an Rosen erinnernden Geruch (EFSA, 2012).

Geraniol findet Verwendung in Verbraucherprodukten und Kosmetika. Dazu gehören u.a. Raumsprays, Weichspüler, Shampoos, Seifen und Deodorantien. Geraniol wird außerdem in der Aromatherapie eingesetzt sowie als Zusatzstoff bei der Aromatisierung von Lebensmitteln. Darüber hinaus wird Geraniol auch in Repellents gegen Insekten und Zecken eingesetzt und kann auf diesem Weg in den Innenraum gelangen (IAQIP, 2022). Aufgrund der vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten kann eine Exposition mit Geraniol oral über die Nahrung und dermal über kosmetische Mittel und Repellentien erfolgen. Bei Verwendung von Raumsprays und Duftkerzen kann auch der inhalative Expositionspfad eine wesentliche Rolle spielen.

Geraniol wird nach Aufnahme in den Körper schnell metabolisiert und renal eliminiert. In einer Studie von Jäger et al. 2020 an drei nicht beruflich exponierten Erwachsenen wurde als Hauptmetabolit Hildebrandtsäure (HS) nachgewiesen (Abbildung 2). In geringerer Konzentration wurden zudem auch Geraniumsäure, 4-Hydroxycitronellolsäure sowie 8-Carboxygeraniol (8-CG) gefunden. 8-CG gilt als spezifischer Biomarker für eine Geraniol-Exposition. Die anderen drei Metaboliten werden nicht nur beim Abbau von Geraniol gebildet, sondern auch von strukturell ähnlichen Terpenverbindungen und werden als eher unspezifische Biomarker angesehen. In Abbildung 2 ist die chemische Struktur von Geraniol sowie einiger ausgewählter Metaboliten dargestellt. Zum Nachweis einer Geraniol-Exposition

wurden im Rahmen dieser Untersuchung der spezifische Biomarker 8-CG und der eher unspezifische Biomarker Hildebrandtsäure im Urin von Kindern gemessen.

Geraniol wirkt stark reizend auf Augen, Haut und Schleimhäute. Außerdem ist Geraniol ein Allergen mit gut dokumentierten sensibilisierenden Eigenschaften (ECHA, 2019). Nach den bisher vorliegenden Daten gibt es keine Hinweise auf eine genotoxische, kanzerogene oder reproduktionstoxische Wirkung von Geraniol.

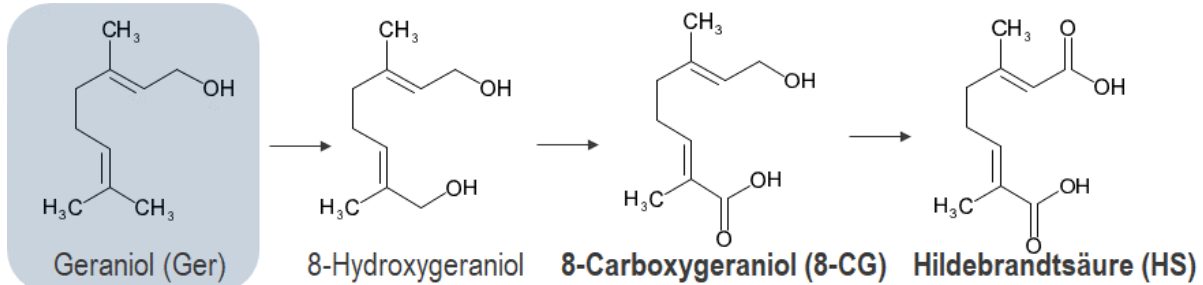


Abbildung 2: Geraniol und ausgewählte Metaboliten. Als Biomarker für eine Belastung mit Geraniol wurden in dieser Untersuchung 8-CG und HS gemessen (mod. aus Jäger et al., 2021).

1.1.3 7-Hydroxycitronellal

7-Hydroxycitronellal (7-HC) ist ein Duftstoff mit einem Geruch nach Flieder, Lilien und Maiglöckchen. Verwendung findet 7-HC vor allem in Produkten wie Hautcremes, Parfüms und Waschmitteln (Pluym et al., 2020; SCCS, 2012). Darüber hinaus ist 7-HC als Aromastoff in Lebensmitteln zugelassen. In einer Untersuchung an jungen Erwachsenen wurde 7-Hydroxycitronellylsäure (7-HCA) als Hauptmetabolit identifiziert (Pluym et al., 2020; Stoeckelhuber et al., 2018). Die Strukturformeln von 7-HC und dem analysierten Hauptmetaboliten 7-HCA sind in Abbildung 3 dargestellt.

Aktuell gibt es nur wenige Informationen zum Gefährdungspotential von 7-HC. Aus den zurzeit vorliegenden Informationen geht hervor, dass 7-HC hautreizend und sensibilisierend ist. Es gibt bisher keine Hinweise auf genotoxische Eigenschaften von 7-HC (Api et al., 2020). Die HBM-Kommission hat für 7-HC einen HBM-I Wert⁶ in Höhe von 9000 µg/l abgeleitet. Die Ableitung erfolgt mittels Read-Across auf Grundlage des ADI in Höhe von 0,5 mg/kg KG pro Tag für das strukturverwandte Citral.

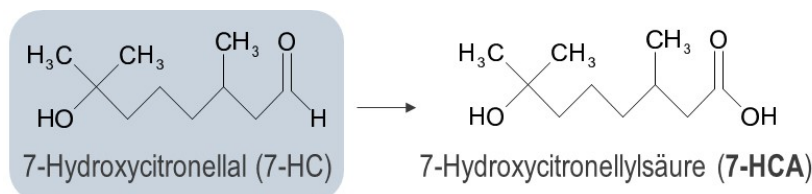


Abbildung 3: 7-Hydroxycitronellal und der in dieser Untersuchung gemessene Hauptmetabolit 7-Hydroxycitronellylsäure (7-HCA) (mod. aus Stoeckelhuber et al., 2018).

⁶ <https://bit.ly/3XrYqZM>; Das Begründungspapier zum HBM-I Wert für 7-HC ist noch nicht veröffentlicht

1.2 Alkyl-Pyrrolidone

Im vorliegenden Bericht (Modul 4) werden neben den HBM-Ergebnissen zur Belastung mit Duftstoffen auch die Ergebnisse aus der Gruppe der Alkyl-Pyrrolidone vorgestellt. Bei den hier untersuchten Substanzen N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) und N-Ethyl-2-pyrrolidon (NEP) handelt es sich um Lösemittel, die sowohl mit Wasser als auch mit den meisten organischen Lösemitteln in nahezu jedem Verhältnis mischbar sind. Das große Lösevermögen sowie die geringe Neigung an chemischen Umsetzungen teilzunehmen machen NMP und NEP zu einem vielseitig verwendbaren Lösemittel (RÖMPP-Redaktion). Obwohl beide Substanzen in einer Vielzahl von Alltagsprodukten eingesetzt werden, gibt es kaum Daten zur Exposition von Kindern. Aus diesem Grund wurden im Rahmen dieser Pilotuntersuchung 100 Urinproben von 2- bis 6-jährigen Kindern untersucht.

1.2.1 N-Methyl-2-pyrrolidon

Das polare aprotische Lösungsmittel N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) ist eine farblose bis schwachgelbliche Flüssigkeit mit einem aminartigen, an Fisch erinnernden Geruch (HBM-Kommission, 2015b). NMP wird aufgrund seiner Lösemitteleigenschaften und Wasserlöslichkeit in vielen technischen Anwendungen und Verbraucherprodukten verwendet (David et al., 2021). Eine Exposition der Allgemeinbevölkerung kann sich aus der Verwendung als Lösemittel zum Entfernen von Farben und Graffiti ergeben, in Innenräumen aus dem Einsatz in Farben und Tinten sowie in Auslegeware und Teppichen. Eine Exposition konnte zudem bis 2019 auch aus der Verwendung von NMP als Penetrationsbeschleuniger in Kosmetika und Pharmazeutika resultieren (Schmied-Tobies et al., 2021). NMP ist gemäß REACH-VO als ein besonders besorgniserregender Stoff (SVHC⁷) eingestuft. Seit Mai 2020 sind gemäß REACH-VO Verbraucherprodukte mit einem Gehalt von mehr als 0,3 % NMP in der EU verboten. Ebenso ist die Verwendung von NMP in kosmetischen Mitteln seit Mai 2019 verboten.

Aufgrund seiner physikochemischen Eigenschaften wird NMP nahezu vollständig sowohl über den inhalativen als auch den oralen und dermalen Expositionspfad aufgenommen und rasch resorbiert (HBM-Kommission, 2015b). Die Metabolisierung erfolgt schnell durch Hydroxylierung zum 5-Hydroxy-N-methylpyrrolidon (5-HNMP), das zum N-Methylsuccinimid (NMSI) und weiter zum 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid (2-HMSI) umgesetzt wird (Abbildung 4). Die Elimination der Metaboliten sowie geringer Anteile von unverändertem NMP erfolgt schnell über die Niere (HBM-Kommission, 2015b). Die Eliminationshalbwertszeit nach oraler Exposition wird für 5-HNMP mit ~4 h und für 2-HMSI mit ~17 h angegeben (Schmied-Tobies et al., 2021). Die beiden Biomarker bilden somit jeweils eine kurz- bzw. mittelfristige NMP Exposition ab. In Abbildung 4 ist die chemische Struktur von NMP sowie seiner Metaboliten dargestellt. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden die Metaboliten 5-HNMP und 2-HMSI als Biomarker für eine Belastung mit NMP gemessen. NMP ist gemäß CLP VO 1272/2008 als haut- und augenreizend in Kategorie 2 und aufgrund seines entwicklungstoxischen und teratogenen Gefährdungspotential als reproduktionstoxisch in Kategorie 1B eingestuft. Aus den wenigen vorhandenen Daten ergeben sich zurzeit keine

⁷ SVHC: Substance of very high concern

Hinweise auf eine sensibilisierende, mutagene oder kanzerogene Wirkung von NMP (HBM-Kommission, 2015b). Zur gesundheitlichen Bewertung der inneren Belastung mit NMP hat die HBM-Kommission für die Summe der beiden Metaboliten (5-HNMP + 2-HMSI) einen HBM-I Wert in Höhe von 10 mg/l abgeleitet (HBM-Kommission, 2015b).

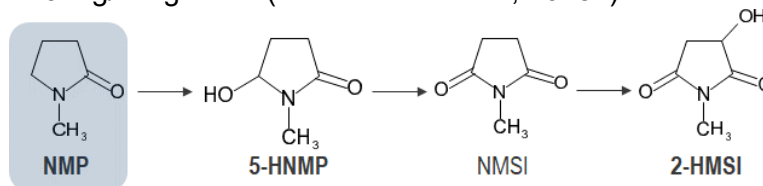


Abbildung 4: NMP und ausgewählte Metaboliten. Als Biomarker für eine Belastung mit NMP wurden in dieser Untersuchung 5-HNMP und 2-HMSI gemessen (HBM-Kommission, 2015b).

1.2.2 N-Ethyl-2-pyrrolidon

N-Ethyl-2-pyrrolidon (NEP) ist ein polares aprotisches Lösungsmittel mit einem charakteristischen aminartigen Geruch. Es wird wie das strukturanaloge NMP in Beschichtungen, Reinigungsmitteln sowie in der Kosmetik-, Farb- und Pharmaindustrie verwendet (HBM-Kommission, 2015a). Laut ECHA können Verbraucherprodukte wie Frostschutz- und Enteisungsmittel, Farben und Farbfremfer, Tinten und Toner sowie Wasch- und Reinigungsmittel zur NEP-Belastung der Allgemeinbevölkerung beitragen (ECHA, 2022). Es wird angenommen, dass NEP ebenso wie NMP dermal, oral und inhalativ aufgenommen werden kann und rasch in der Leber metabolisiert und dann über die Nieren ausgeschieden wird (HBM-Kommission, 2015a). Koch et al. (2014) haben den Metabolismus von NEP bei Menschen untersucht. Die Metabolisierung von NEP verläuft analog zu der von NMP und ist in Abbildung 5 dargestellt. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden die Metaboliten 5-HNEP und 2-HESI als Biomarker für eine Belastung mit NEP gemessen. Die Eliminationshalbwertszeiten nach oraler Exposition werden für 5-HNEP mit ~7 h und für 2-HESI mit ~22 h angegeben und bilden so die kurzfristige bzw. mittelfristige NEP Exposition ab (Koch et al., 2014). NEP hat ein entwicklungstoxisches und teratogenes Gefährdungspotential und ist gemäß CLP VO 1272/2008 als reproduktionstoxisch in Kategorie 1B eingestuft. Daten aus dem Tierversuch belegen, dass eine NEP-Exposition zu verminderten Fötusgewichten, Postimplantationsverlusten sowie zu teratogenen Effekten in Form von Fehlbildungen des Skeletts und zu seltenen kardiovaskulären Fehlbildungen führt (C-300 ECHA, 2011). Aus den wenigen vorhandenen Daten ergeben sich zurzeit keine Hinweise auf eine sensibilisierende, mutagene oder kanzerogene Wirkung von NEP (ECHA, 2011). Zur gesundheitlichen Bewertung der inneren Belastung mit NEP hat die HBM-Kommission für die Summe der beiden Metaboliten (5-HNEP + 2-HESI) einen HBM-I Wert in Höhe von 10 mg/l abgeleitet (HBM-Kommission, 2015a).

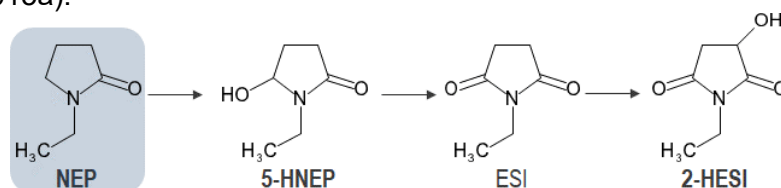


Abbildung 5: NEP und ausgewählte Metaboliten. Als Biomarker für eine Belastung mit NEP wurden in dieser Untersuchung 5-HNEP und 2-HESI gemessen (HBM-Kommission, 2015a).

2. Methodik

2.1 Studienplanung

Im Abstand von jeweils 3 Jahren werden im Rahmen der „Kita-Studie NRW“ Urinproben von 2 bis 6-jährigen Kindern gesammelt und auf verschiedene Schadstoffe untersucht. Die Studie wird vom LANUV NRW durchgeführt und vom MUNV beauftragt und finanziert.

Das Studienkonzept, die studienvorbereitenden Tätigkeiten und die Feldphase sind ausführlich im Hauptbericht (Modul 1) beschrieben⁸.

2.2 Bestimmung von Schadstoffen im Urin

2.2.1 Duftstoffe

Es wurden 100 Morgen- bzw. Spoturine⁹ durch das Analytisch-Biologische Forschungslabor GmbH (ABF) analysiert. In Tabelle 1 sind die untersuchten Substanzen zusammengestellt. Die Analyse der Lysmeral-Metaboliten erfolgte nach einer Methode, die von Pluym et al. entwickelt worden ist (Pluym et al., 2016). Die Bestimmung der 7-Hydroxycitronellal- und Geraniol-Metaboliten erfolgte jeweils nach Methoden von Stoeckelhuber et al., 2017 und Pluym et al., 2022a.

Tabelle 1: Übersicht über die analysierten Duftstoffe und ihre Bestimmungsgrenzen (LoQ)

Analyten	Abkürzung	LoQ [$\mu\text{g/l}$]
Lysmeral	Lys	
Lysmerol	Lys-OH	0,2
4-tert-Butylbenzoesäure	TBBA	0,2
7-Hydroxycitronellal	7-HC	
7-Hydroxycitronellylsäure	7-HCA	0,2
Geraniol	Ger	
8-Carboxygeraniol	8-CG	0,5
Hildebrandtsäure	HS	0,5

2.2.2 Alkyl-Pyrrolidone

Es wurden 100 Morgen- bzw. Spoturine durch das Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IPA) analysiert. In Tabelle 2 sind die untersuchten Substanzen zusammengestellt. Die Analyse der NMP- und NEP-Metaboliten erfolgte nach einer Methode von Schindler et al., 2012 mit Modifikationen nach Ulrich et al., 2018.

⁸ <https://www.lanuv.nrw.de/umwelt/umweltmedizin/umwelt-und-epidemiologie/>

⁹ Morgenurin: Der erste am Morgen gelassene Urin; Spoturin: Eine Urinprobe, die tageszeitunabhängig gewonnen wurde.

Tabelle 2: Übersicht über die analysierten Alkyl-Pyrrolidone und ihre Bestimmungsgrenzen (LoQ)

Analyten	Abkürzung	LoQ [$\mu\text{g/l}$]
N-Methyl-2-pyrrolidon	NMP	
5-Hydroxy-N-methylpyrrolidon	5-HNMP	2,5
2-Hydroxy-N-methylsuccinimid	2-HMSI	2,0
N-Ethyl-2-pyrrolidon	NEP	
5-Hydroxy-N-ethylpyrrolidon	5-HNEP	2,5
2-Hydroxy-N-ethylsuccinimid	2-HESI	2,0

2.3 Datenauswertung und gesundheitliche Bewertung der Daten

Die deskriptive statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe der Software Microsoft Excel 2016 und Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Version 27 und ist im Detail in Modul 1¹⁰ beschrieben. Werte unterhalb der Bestimmungsgrenze (LoQ) gingen in die Berechnung mit dem Wert der halben Bestimmungsgrenze (LoQ/2) ein.

Eine gesundheitliche Bewertung der Duftstoffe Lysmeral und Geraniol ist aufgrund von zurzeit fehlenden gesundheitlichen Bewertungsmaßstäben nicht möglich. Die Metaboliten von 7-Hydroxycitronellal, NMP und NEP wurden mit dem zum jetzigen Zeitpunkt jeweils gültigen HBM-I Wert verglichen. Bei dem HBM-I Wert handelt es sich um einen wissenschaftlich begründeten gesundheitsbasierten Wert, der von der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes abgeleitet wird. Bei Unterschreitung des HBM-I-Wertes ist eine gesundheitliche Beeinträchtigung nach aktuellem Stand des Wissens nicht zu erwarten.

¹⁰ <https://www.lanuv.nrw.de/umwelt/umweltmedizin/umwelt-und-epidemiologie/>

3. Ergebnisse

3.1 Belastung mit Duftstoffen

3.1.1 Lysmeral

Zur Abschätzung der Belastung mit dem Duftstoff Lysmeral wurden die Metaboliten Lys-OH und TBBA im Urin von 100 Kindern gemessen (Tabelle 3). Da es aus GerES V Hinweise gibt, dass geschlechtsspezifische Belastungsunterschiede vorliegen können wurde neben der Gesamtbelastung auch die Belastung von Mädchen und Jungen berechnet.

Tabelle 3: Statistische Lagemaße der Lysmeral-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]
Lys-OH									
Mädchen	50	94	<0,20	0,47	0,81	1,13	3,33	3,85	0,96
Jungen	50	92	<0,20	0,29	0,53	0,92	2,33	3,67	0,75
Gesamt	100	93	<0,20	0,38	0,67	1,07	2,76	3,85	0,86
TBBA									
Mädchen	50	100	2,60	7,45	12,80	22,50	62,33	108,50	18,52
Jungen	50	100	1,90	6,55	11,35	26,43	73,59	95,00	19,83
Gesamt	100	100	1,90	7,00	12,05	24,75	63,05	108,50	19,17

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

Der Metabolit Lys-OH wurde in 93 % der Proben und TBBA in 100 % der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen. Das 95. Perzentil der Belastung liegt für den unspezifischen Metaboliten TBBA bei 63,1 µg/l und für Lys-OH bei 2,8 µg/l. Die Spannweite der Messergebnisse beträgt <0,2 µg/l bis 3,9 µg/l für Lys-OH und 1,9 µg/l bis 108,5 µg/l für TBBA. Auffällig ist, dass die mediane Belastung der Mädchen höher ist als die der Jungen. Statistisch signifikant sind die Unterschiede jedoch nur für den Metaboliten Lys-OH mit Werten von 0,8 µg/l bei den Mädchen und 0,5 µg/l bei den Jungen. Eine gesundheitliche Bewertung der erhobenen Daten ist zurzeit nicht möglich.

3.1.2 Geraniol

Zur Erfassung der Geraniol-Belastung wurden die Metaboliten 8-GC und HS im Urin von 100 Kindern gemessen. Die Geraniol-Metaboliten 8-GC und HS konnten in allen untersuchten Proben quantitativ erfasst werden (Tabelle 4). Die mediane Belastung liegt für 8-GC bei 8,2 µg/l und für HS bei 598,8 µg/l. Die Werte für das 95. Perzentil der Belastung für 8-GC und HS liegen bei 31,2 µg/l bzw. 2311,2 µg/l. Die Spannweite der Messergebnisse beträgt 1,3 µg/l bis 48 µg/l für 8-GC und 92,6 µg/l bis 11964 µg/l für HS. Tendenziell scheinen die Jungen etwas höher belastet zu sein als die Mädchen. Die gefundenen Unterschiede sind jedoch statistisch nicht signifikant. Eine gesundheitliche Bewertung der erhobenen Daten ist zurzeit nicht möglich.

Tabelle 4: Statistische Lagemaße der Geraniol-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]
8-CG									
Mädchen	50	100	2,30	5,28	7,45	12,05	22,33	42,00	9,37
Jungen	50	100	1,30	5,25	10,10	15,30	38,46	48,00	12,20
Gesamt	100	100	1,30	5,30	8,20	13,25	31,18	48,00	10,78
HS									
Mädchen	50	100	98,90	392,80	595,00	763,70	1401,49	2319,50	652,31
Jungen	50	100	92,60	432,80	600,25	820,28	4219,20	11964,00	1106,02
Gesamt	100	100	92,60	421,75	598,75	784,93	2311,18	11964,00	879,16

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

3.1.3 7-Hydroxycitronellal

Zur Abschätzung der Belastung mit dem Duftstoff 7-Hydroxycitronellal wurde der Hauptmetabolit 7-HCA im Urin von 100 Kindern gemessen (Tabelle 5).

Der Metabolit 7-HCA wurde in allen untersuchten Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen. Das 95. Perzentil der Belastung für die gesamte Stichprobe liegt bei 32,9 µg/l und der Median bei 12 µg/l. Die Spannweite der Messergebnisse beträgt 1,6 µg/l bis 72,2 µg/l für 7-HCA. Im Gegensatz zu Lysmeral gibt es bei 7-HCA keine signifikanten Unterschiede zwischen Mädchen und Jungen.

Tabelle 5: Statistische Lagemaße des 7-Hydroxycitronellal-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]
7-HCA									
Mädchen	50	100	2,60	7,88	12,05	19,48	31,08	70,30	14,60
Jungen	50	100	1,60	9,55	11,85	17,03	56,84	72,20	15,98
Gesamt	100	100	1,60	8,65	11,95	17,75	32,88	72,20	15,29

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

Für 7-HCA hat die HBM-Kommission für Kinder einen HBM-I Wert in Höhe von 9000 µg/l abgeleitet (Umweltbundesamt, 2020), der zur gesundheitlichen Bewertung der erhobenen Daten herangezogen werden kann. Wie aus den Daten in Tabelle 5 zu erkennen ist, wird der HBM-I Wert in allen untersuchten Proben deutlich unterschritten.

3.2 Belastung mit Alkyl-Pyrrolidonen

3.2.1 Belastung mit NMP

Zu einer ersten Abschätzung der Belastung mit dem aprotischen Lösungsmittel NMP wurden erstmalig die Metaboliten 5-HNMP und 2-HMSI im Urin von 100 Kindern gemessen (Tabelle 6).

Tabelle 6: Statistische Lagemaße der NMP-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]
NMP									
5-HNMP	100	100	4,6	19,0	37,9	67,1	142,7	249,0	50,4
2-HMSI	100	100	7,1	28,6	38,7	50,6	73,8	102,0	40,7
Σ5-HNMP+ 2-HMSI	100		14,2	51,0	77,1	118,6	197,3	343,4	91,1

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

Beide NMP-Metaboliten wurden in 100 % der untersuchten Proben oberhalb der Bestimmungsgrenzen gemessen. Die mediane Belastung liegt für 5-HNMP bei 37,9 µg/l und für 2-HMSI bei 38,7 µg/l. Das 95. Perzentil der Belastung liegt für 5-HNMP bei 142,7 µg/l und für 2-HMSI bei 73,8 µg/l. Für die Summe der beiden Metaboliten ergibt sich eine Belastungshöhe von 77,1 µg/l für den Median und 197,3 µg/l für das 95. Perzentil. Die Spannweite der Messwerte umfasst Werte von 14,2 µg/l bis 343,4 µg/l. Der gesundheitliche Bewertungsmaßstab für die NMP-Metaboliten in Höhe von 10 000 µg/l wird in allen Proben deutlich unterschritten.

3.2.2 Belastung mit NEP

Für die Ermittlung der NEP-Belastung wurden die Metaboliten 5-HNEP und 2-HESI im Urin der Kinder gemessen. Der Metabolit 5-HNEP wurde in lediglich 16 % der untersuchten Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen. Im Gegensatz dazu konnte 2-HESI mit 94 % in nahezu allen untersuchten Proben quantitativ erfasst werden (Tabelle 7). Die mediane Belastung liegt für 5-HNEP unterhalb der Bestimmungsgrenze von 2,5 µg/l und für 2-HESI bei 4 µg/l. Die Werte für das 95. Perzentil der Belastung für 5-HNEP und 2-HESI liegen bei 29,1 µg/l bzw. 123,7 µg/l. Für die Summe der beiden Metaboliten ergibt sich eine Belastungshöhe von 130,9 µg/l für das 95. Perzentil und eine Spannweite der Messwerte von <2,5 µg/l bis 1149 µg/l. Der gesundheitliche Bewertungsmaßstab für die NMP-Metaboliten in Höhe von 10 000 µg/l wird in allen Proben deutlich unterschritten.

Tabelle 7: Statistische Lagemaße der NEP-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]
NEP									
5-HNEP	100	16	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5	29,1	662,0	13,5
2-HESI	100	94	<2,0	2,7	4,0	7,7	123,7	722,0	24,6
Σ5-HNEP+ 2-HESI	100		<2,5	4,0	5,3	10,5	130,9	1149,0	38,0

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

4. Diskussion

4.1 Belastung mit Duftstoffen

4.1.1 Lysmeral

Erstmals wurde in einer Pilotstudie die Belastung von Kindern in NRW mit dem Duftstoff Lysmeral untersucht. Die Lysmeral-Metaboliten Lys-OH und TBBA konnten in allen untersuchten Proben quantitativ erfasst werden mit Werten für die mediane Belastung von 0,7 µg/l und 12 µg/l. Die deutlich höheren Messwerte für TBBA sind darauf zurückzuführen, dass TBBA auch in der Umwelt vorkommen kann. TBBA wird als Prozessregulator in der Polymerproduktion und als thermischer Stabilisator bei der Herstellung von PVC verwendet. Darüber hinaus kann TBBA aus 4-tert-Butyltoluol und anderen Substanzen entstehen, die einen tert-Butylbenzoat-Rest enthalten (Scherer et al., 2017).

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es nur eine weitere publizierte Studie an Kindern mit Daten zur Lysmeral-Belastung (Tabelle 8). Es handelt sich hierbei um die Ergebnisse aus GerES V, einer repräsentativen bundesweiten Untersuchung an Kindern (Murawski et al., 2020). Hier wurden u.a. 355 Kinder im Alter zwischen 3 - 5 Jahren sowie 705 Kinder im Alter zwischen 6 - 10 Jahren untersucht. Sowohl Lys-OH als auch TBBA wurden in GerES V in nahezu allen untersuchten Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen. Die mediane Belastung für TBBA lag bei 10,7 µg/l (3-5 Jahre) bzw. 9,01 µg/l (6-10 Jahre) und somit geringfügig niedriger als die Belastung der Kinder in der Kita-Studie NRW. Für den spezifischen Metaboliten Lys-OH wurde in GerES V eine mediane Belastung von 1,3 µg/l (3-5 Jahre) bzw. 1,4 µg/l (6-10 Jahre) gemessen. Diese Messwerte sind ~ 2-fach höher als die Messwerte in der vorliegenden Studie. In GerES V wurden für Lys-OH und TBBA signifikant höhere Belastungen der Mädchen im Vergleich zu den Jungen gemessen. Die Autoren nehmen an, dass geschlechtsspezifische Nutzungsmuster für bestimmte Körperpflegeprodukte ein Grund für die höhere Belastung der Mädchen gegenüber Lysmeral sein kann. Neben den Ergebnissen von GerES V bei Kindern gibt es noch zwei weitere Untersuchungen, die Lysmeral-Metaboliten im Urin von Erwachsenen nachweisen konnten mit medianen TBBA-Werten von 3,4 µg/l (Umweltprobenbank) bzw. 19,8 µg/l (Pluym et al., 2016) und medianen Lys-OH-Werten von 0,3 µg/l und 0,7 µg/l (Pluym et al., 2016). Darüber hinaus liegen keine weiteren Ergebnisse aus nationalen oder internationalen Studien vor.

Tabelle 8: Vergleich der Lysmeral-Belastung aus dem Querschnitt 2020/21 mit Ergebnissen aus nationalen Studien

Studie	TBBA	Lys-OH
Median (95. Perzentil) [$\mu\text{g/l}$]		
NRW 2020/21 Deutschland 2020-21 (n=100, 2-6 Jahre)	12,1 (63,1)	0,7 (2,8)
GerES V Murawski et al. 2020 Deutschland 2014-2017 (n=355, 3-5 Jahre)	10,7 (62,2)	1,3 (6,1)
GerES V Murawski et al. 2020 Deutschland 2014-2017 (n=705; 6-10 Jahre)	9,0 (46,3)	1,4 (7,0)

4.1.2 Geraniol

Die vorliegende Untersuchung liefert erstmals Daten zur Belastung von Kindern mit dem sensibilisierenden Duftstoff Geraniol. Geraniol wird nicht nur als Duftstoff in verschiedenen Verbraucherprodukten verwendet, sondern kommt in zahlreichen pflanzlichen Lebensmitteln wie z.B. Apfel- und Orangensaft sowie Kräutern vor (USDA, 2023). Die Geraniol-Metaboliten 8-GC und HS wurden in allen untersuchten Proben gemessen. Die mediane Belastung lag für 8-GC bei 8,2 $\mu\text{g/l}$ und für HS bei 599 $\mu\text{g/l}$. Auffällig sind die sehr hohen Messwerte für die Hildebrandtsäure. Dies ist darauf zurückzuführen, dass HS nicht substanzspezifisch für Geraniol sondern auch ein Metabolit eines weiteren industriell wichtigen Terpens, nämlich des Aldehyds Citral ist (Pluym et al., 2022b). Weitere Daten zum Gefährdungspotential der Hildebrandtsäure liegen zurzeit nicht vor.

Zur Geraniol-Belastung liegen aktuell lediglich zwei weitere Studien vor, in denen die Belastung von Erwachsenen gemessen wurden. Sie können aber nur sehr eingeschränkt zum Vergleich herangezogen werden (Jäger et al., 2020; Umweltprobenbank). Die Belastung mit 8-CG unterscheidet sich zwischen den hier untersuchten Kindern und den Erwachsenen nur wenig (Tabelle 9). Im Gegensatz dazu ist die Belastung der Kinder mit HS etwa doppelt so hoch im Vergleich zu den Studien an Erwachsenen. Die Gründe für diesen Unterschied sind jedoch unklar. Grundsätzlich sollte jedoch eine Exposition gegenüber sensibilisierenden Stoffen wie Geraniol soweit wie möglich vermieden werden.

Tabelle 9: Vergleich der Geraniol-Belastung aus dem Querschnitt 2020/21 mit nationalen Studien

Studie	8-Carboxygeraniol		Hildebrandtsäure	
	Median (95. Perzentil) [$\mu\text{g/l}$]			
NRW 2020/21 Deutschland 2020-21 (n=100, 2-6 Jahre)	8,2 (31,2)		598,8 (2311,2)	
Umweltprobenbank Halle (Saale) 2018, 24h-Sammelurin (n=50, 20-29 Jahre)	11,3 (31,7)		255,0 (1047,4)	
Jäger et al. 2020 Deutschland (n=41, 23-64 Jahre)	9,0 (26,0)		313,0 (1123,0)	

4.1.3 7-Hydroxycitronellal

Die Belastung von Kindern mit dem Duftstoff 7-Hydroxycitronellal wurde erstmals in der vorliegenden Studie untersucht. Der 7-Hydroxycitronellal-Metabolit 7-HCA wurde in allen untersuchten Proben gemessen mit Werten für die mediane Belastung von 12 $\mu\text{g/l}$. In Tabelle 10 sind zwei weitere Untersuchungen an Erwachsenen aufgeführt, die aber nur sehr eingeschränkt zum Vergleich herangezogen werden können (Stoeckelhuber et al., 2017; Umweltprobenbank). Die bislang vorhandenen Daten zeigen, dass die gemessene Belastungshöhe der hier untersuchten Kinder mit einem Median von 12 $\mu\text{g/l}$ im Bereich der gemessenen Belastungshöhe bei den Erwachsenen liegt. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass alle untersuchten Kinder gegenüber dem weitverbreiteten Duftstoff 7-HC exponiert sind. Die Expositionshöhe ist jedoch als eher gering anzusehen und der gesundheitliche Bewertungsmaßstab in Höhe von 9000 $\mu\text{g/l}$ wird deutlich unterschritten.

Tabelle 10: Vergleich der 7-Hydroxycitronellal-Belastung aus dem Querschnitt 2020/21 mit nationalen Studien

Studie	7-HCA	
	Median (95. Perzentil) [$\mu\text{g/l}$]	
NRW 2020/21 Deutschland 2020-21 (n=100, 2-6 Jahre)	12,1 (32,9)	
Umweltprobenbank Halle (Saale) 2018, 24h-Sammelurin (n=60, 20-29 Jahre)	7,6 (41,9)	
Stoeckelhuber et al. 2017 Deutschland (n=40, 18-83 Jahre)	14,2 (n.a.)	

n.a.=nicht angegeben

4.1.4 Bewertung der Ergebnisse zur Belastung mit Duftstoffen

Erstmalig wurde die Duftstoff-Belastung von Kindern in NRW im Rahmen eines explorativen Screenings untersucht. Analysiert wurden die Metaboliten der Duftstoffe Lysmeral, Geraniol und 7-Hydroxycitronellal. Die hier untersuchten Duftstoffe haben ein bekanntes sensibilisierendes Potential. Darüber hinaus gilt Lysmeral als reproduktionstoxisch. Obwohl

Duftstoffe häufig in vielen Produkten des alltäglichen Gebrauchs zu finden sind, gibt es kaum Daten zur Belastungssituation von Kindern. So liegen mit den in der Kita-Studie NRW erhobenen Daten zu Geraniol und 7-Hydroxycitronellal zum ersten Mal Daten zur inneren Belastung von Kindern im Alter zwischen 2 und 6 Jahren vor. Zur Belastung von Kindern mit Lysmeral liegen lediglich Daten aus dem Deutschen Umweltsurvey GerES V vor. Die in der Kita-Studie NRW erhobenen Daten erweitern somit die spärliche Datenbasis zur Lysmeral Exposition. Die Ergebnisse zeigen, dass Kinder mit Duftstoffen belastet sind. Das 95. Perzentil der Belastung für das Gesamtkollektiv liegt für die meisten Metaboliten im Bereich von etwa 3 µg/l bis 63 µg/l. Eine Ausnahme stellt der unspezifische Geraniol-Metabolit HS dar mit einem deutlich höheren Wert für das 95. Perzentil von 2311 µg/l. Zukünftig sollte daher der Schwerpunkt neben der Erhebung von Daten zur Belastungssituation von Kindern auch bei der Ursachenabklärung für die Belastung mit Duftstoffen liegen.

Fazit:

- Die Ergebnisse der Kita-Studie NRW zeigen, dass bereits Kinder im Alter zwischen 2 bis 6 Jahren mit Duftstoffen belastet sind
- Für verschiedene Duftstoff-Metaboliten liegen erstmalig Daten zur Belastungssituation von Kindern in NRW vor
- Die Ursachen für die Belastung mit Duftstoffen sollten abgeklärt werden
- Duftstoffe sollten im nächsten Untersuchungsquerschnitt erneut gemessen werden um die Ergebnisse dieser Pilotuntersuchung zu verifizieren.

4.2 Belastung mit Alkyl-Pyrrolidonen

4.2.1 NMP

Die Belastung von Kindern in NRW mit dem aprotischen Lösungsmittel NMP wurde erstmals in der vorliegenden Studie untersucht. Die NMP Metaboliten 5-HNMP und 2-HMSI wurden in allen untersuchten Proben gemessen. Die mediane Belastung für die Summe der beiden Metaboliten lag bei 77 µg/l.

Zum jetzigen Zeitpunkt wurde nur eine weitere Studie mit Daten zur NMP-Belastung von Kindern publiziert (Tabelle 11). Es handelt sich hierbei um die Ergebnisse aus GerES V, einer repräsentativen bundesweiten Untersuchung an Kindern (Schmied-Tobies et al., 2021). Hier wurden in der Zeit zwischen 2014-2017 unter anderem die Urine von Kindern im Alter zwischen 3 - 5 Jahren untersucht. Beide Metaboliten wurden in der GerES V Untersuchung in allen Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze gemessen. Die Belastung mit 5-HNMP lag bei 54,8 µg/l (50. Perzentil) bzw. bei 164 µg/l (95. Perzentil) und somit etwas höher als die Belastung der Kinder in der Kita-Studie NRW. Für den zweiten Metaboliten 2-HMSI wurde in GerES V eine Belastung von 44,5 µg/l (50. Perzentil) bzw. 91,9 µg/l (95. Perzentil) gemessen. Diese Messwerte sind ebenfalls etwas höher als die Messwerte in der vorliegenden Studie. Neben den Ergebnissen von GerES V an Kindern gibt es noch zwei weitere Untersuchungen die NMP Metaboliten im Urin von Erwachsenen nachweisen konnten (Schindler et al., 2012; Umweltprobenbank). Die Ergebnisse beider Studien sind vergleichbar zu den Ergebnissen der

Kita-Studie NRW wenngleich in der Studie von Schindler et al., 2012 etwas höhere Belastungen gemessen wurden. Obwohl eine Belastung aller untersuchten Kinder mit NMP gefunden wurde, wird der gesundheitliche Bewertungsmaßstab für die NMP-Metaboliten in Höhe von 10 000 µg/l in allen Proben deutlich unterschritten.

Tabelle 11: Vergleich der NMP-Belastung aus dem Querschnitt 2020/21 mit Ergebnissen aus nationalen Studien

Studie	5-HNMP	2-HMSI
Median (95. Perzentil) [µg/l]		
NRW 2020/21 Deutschland 2020-21 (n=100, 2-6 Jahre)	37,9 (142,7)	38,7 (73,8)
GerES V Schmied-Tobies et al. 2021 Deutschland 2014-2017 (n=373/381, 3-5 Jahre)	54,8 (164,0)	44,5 (91,9)
Umweltprobenbank Münster 2014 24h-Sammelurin (n=60, 20-29)	37,6 (111,5)	39,0 (111,3)
Schindler et al. 2012 Deutschland (n=56, 18-64 Jahre)	69,5 (337,0)	63,5 (200,4)

4.2.2 NEP

Die Belastung von Kindern in NRW mit dem aprotischen Lösungsmittel NEP wurde erstmalig im Querschnitt 2020/2021 gemessen. Der NEP Metabolit 5-HNEP wurde in nahezu allen untersuchten Proben gemessen. Im Gegensatz dazu wurde der Metabolit 2-HESI lediglich in 16 % der untersuchten Proben gemessen. Die mediane Belastung lag für die Summe der beiden Metaboliten bei 5 µg/l und somit deutlich niedriger als die entsprechenden NMP-Metaboliten.

Die NEP-Belastung von 3 bis 5-jährigen Kindern wurde ebenfalls in GerES V untersucht (Schmied-Tobies et al., 2021). In dieser repräsentativen bundesweiten Untersuchung an Kindern lag die Belastung mit 5-HNEP für das 50. Perzentil unterhalb der Bestimmungsgrenze von 2,5 µg/l und bei 56,3 µg/l für das 95. Perzentil. Für den zweiten Metaboliten 2-HESI wurde in GerES V eine Belastung von 4,4 µg/l für das 50. Perzentil bzw. von 48,9 µg/l für das 95. Perzentil gemessen. Die mediane Belastung der beiden Studienkollektive weist somit eine vergleichbare Belastungshöhe zu der Kita-Studie NRW auf. Neben den Ergebnissen von Kindern bei GerES V gibt es noch zwei weitere Untersuchungen die NEP Metaboliten im Urin von Erwachsenen nachweisen konnten (Schindler et al., 2012; Umweltprobenbank). Sie sind in der Tabelle 12 aufgeführt eignen sich aber nur sehr eingeschränkt als Vergleichsstudien, da sie sich in mehreren Faktoren wie Alter, Probenahme und Sensitivität der Methode deutlich von der Kita-Studie NRW unterscheiden. Obwohl bei allen untersuchten Kindern eine Belastung mit NEP gefunden wurde wird der gesundheitliche Bewertungsmaßstab für die NEP-Metaboliten in Höhe von 10 000 µg/l in allen Proben deutlich unterschritten.

Tabelle 12: Vergleich der NEP-Belastung aus dem Querschnitt 2020/21 mit nationalen Studien

Studie	Median (95. Perzentil) [$\mu\text{g/l}$]	
	5-HNEP	2-HESI
NRW 2020/21 Deutschland 2020-21 (n=100, 2-6 Jahre)	<2,5 (29,1)	4,0 (123,7)
GerES V Schmied-Tobies et al. 2021 Deutschland 2014-2017 (n=376/371, 3-5 Jahre)	<2,5 (56,3)	4,4 (48,9)
Umweltprobenbank Münster 2014 24h-Sammelurin (n=60, 20-29 Jahre)	2,0 (217,3)	15,7 (166,6)
Schindler et al. 2012 Deutschland (n=56, 18-64 Jahre)	<15 (642,6)	<5 (238,4)

4.2.3 Bewertung der Ergebnisse zur Belastung mit Alkyl-Pyrrolidonen

In Summe zeigen die Ergebnisse, dass Kinder in NRW gegenüber den als reproduktionstoxisch eingestuftem aprotischen Lösungsmitteln NMP und NEP exponiert sind. Die mediane Belastung ist für die Summe der beiden NMP Metaboliten (77 $\mu\text{g/l}$) etwa ~15-fach höher als die Summe der NEP Metaboliten (5 $\mu\text{g/l}$). Für einzelne Kinder wurde eine hohe Belastung mit NEP gemessen. Die Spannweite der Messergebnisse für die Summe der NEP-Metaboliten beträgt <2,5 $\mu\text{g/l}$ bis 1149 $\mu\text{g/l}$. Im Vergleich dazu liegt die Spannweite der NMP-Konzentration zwischen 14 $\mu\text{g/l}$ bis 343 $\mu\text{g/l}$. Der für die jeweilige Summe der Metaboliten von NMP bzw. NEP abgeleitete gesundheitliche Bewertungsmaßstab wird in allen Proben deutlich unterschritten.

5. Literatur

5.1 Duftstoffe

- Api, A.M., Belmonte, F., Belsito, D., Biserta, S., Botelho, D., Bruze, M., Burton, G.A., Buschmann, J., Cancellieri, M.A., Dagli, M.L., Date, M., Dekant, W., Deodhar, C., Fryer, A.D., Gadhia, S., Jones, L., Joshi, K., Lapczynski, A., Lavelle, M., Liebler, D.C., Na, M., O'Brien, D., Patel, A., Penning, T.M., Ritacco, G., Rodriguez-Ropero, F., Romine, J., Sadekar, N., Salvito, D., Schultz, T.W., Sipes, I.G., Sullivan, G., Thakkar, Y., Tokura, Y., Tsang, S., 2020. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 3-(p-tert-butylphenyl)-2-methylpropanol (Lysmerol), CAS Registry Number 56107-04-1. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 141 Suppl 1, 111425. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111425>.
- European Chemicals Agency, 2019. Opinions of the Committee for Risk Assessment on proposals for harmonised classification and labelling: Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of 2-(4-tert-butylbenzyl)propionaldehyde EC Number: 201-289-8 CAS Number: 80-54-6, CLH-O-0000001412-86-259/F, 25 pp.
- European Food Safety Authority, 2012. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance geraniol. *EFSA Journal*, 2915.
- Indoor Air Quality Information Platform, 2022. Informationsplattform des Fraunhofer-Instituts für Holzforschung Geraniol (trans-3,7-Dimethyl-2,6-octadien-1-ol), 4 pp. <https://iaqip.wki.fraunhofer.de/de/daten-und-fakten/in-arbeit/geraniol.html> (accessed 25 October 2022).
- Jäger, T., Bäcker, S., Brodbeck, T., Bader, M., Scherer, G., Stöckelhuber, M., Göen, T., Hartwig, A., MAK Commission, 2021. Geraniol – Bestimmung von 8-Carboxygeraniol, Hildebrandtsäure, Geransäure und 3-Hydroxycitronellsäure in Urin mittels UPLC-MS/MS 6. <https://doi.org/10.34865/bi10624d6>.
- Jäger, T., Bäcker, S., Brodbeck, T., Leibold, E., Bader, M., 2020. Quantitative determination of urinary metabolites of geraniol by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS). *Analytical methods: advancing methods and applications* 12, 5718–5728. <https://doi.org/10.1039/d0ay01582b>.
- Murawski, A., Fiedler, N., Schmied-Tobies, M.I.H., Rucic, E., Schwedler, G., Stöckelhuber, M., Scherer, G., Pluym, N., Scherer, M., Kolossa-Gehring, M., 2020. Metabolites of the fragrance 2-(4-tert-butylbenzyl)propionaldehyde (lysmerol) 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* 229, 113594. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113594>.
- Pluym, N., Krnac, D., Gilch, G., Scherer, M., Leibold, E., Scherer, G., 2016. A liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method for the human biomonitoring of non-occupational exposure to the fragrance 2-(4-tert-butylbenzyl)propionaldehyde (lysmerol). *Analytical and bioanalytical chemistry* 408, 5873–5882. <https://doi.org/10.1007/s00216-016-9702-x>.
- Pluym, N., Petreanu, W., Weber, T., Scherer, G., Scherer, M., Kolossa-Gehring, M., 2020. Biomonitoring data on young adults from the Environmental Specimen Bank suggest a decrease in the exposure to the fragrance chemical 7-hydroxycitronellal in Germany from 2000 to 2018. *International journal of hygiene and environmental health* 227, 113508. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113508>.
- Pluym, N., Stöckelhuber, M., Weber, T., Scherer, G., Scherer, M., Kolossa-Gehring, M., 2022. Time trend of the exposure to geraniol in 24-h urine samples derived from the German Environmental Specimen Bank from 2004 to 2018. *International journal of hygiene and environmental health* 239, 113880. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2021.113880>.
- Scherer, M., Koch, H.M., Schütze, A., Pluym, N., Krnac, D., Gilch, G., Leibold, E., Scherer, G., 2017. Human metabolism and excretion kinetics of the fragrance lysmerol after a single oral dosage. *International journal of hygiene and environmental health* 220, 123–129. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.09.005>.

- Scherer, M., Petreanu, W., Weber, T., Scherer, G., Pluym, N., Kolossa-Gehring, M., 2021. Human biomonitoring in urine samples from the Environmental Specimen Bank reveals a decreasing trend over time in the exposure to the fragrance chemical lysmeral from 2000 to 2018. *Chemosphere* 265, 128955. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128955>.
- Schnuch, A., Griem, P., 2018. Fragrances as allergens. *Allergo J Int* 27, 173–183. <https://doi.org/10.1007/s40629-018-0075-x>.
- Scientific Committee on Consumer Safety, 2012. Opinion on Fragrance allergens in cosmetic products: SCCS/1459/11, 334 pp.
- Scientific Committee on Consumer Safety, 2019. Opinion on the safety of Butylphenyl methylpropional (p-BMHCA) in cosmetic products - Submission II. SCCS/1591/2017, 68 pp.
- Sonnenburg, A., 2019. Gefährlicher Duft: Ist Maiglöckchenduft toxikologisch riskant? *Deutsche Apothekerzeitung*, 11.
- Stoeckelhuber, M., Krnac, D., Pluym, N., Scherer, M., Leibold, E., Scherer, G., 2017. A validated UPLC-MS/MS method for biomonitoring the exposure to the fragrance 7-hydroxycitronellal. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences* 1068-1069, 261–267. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.10.040>.
- Stoeckelhuber, M., Krnac, D., Pluym, N., Scherer, M., Peschel, O., Leibold, E., Scherer, G., 2018. Human metabolism and excretion kinetics of the fragrance 7-hydroxycitronellal after a single oral or dermal dosage. *International journal of hygiene and environmental health* 221, 239–245. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.10.015>.
- U.S. Department of Agriculture, 2023. Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases at NAL <https://phytochem.nal.usda.gov/phytochem/search> (accessed 19 January 2023).
- Umweltbundesamt, 2016. Duftstoffe – chemische Begleiter des Alltags, 17 pp. (accessed 2 September 2022).
- Umweltbundesamt, 2020. Human-Biomonitoring-Werte abgeleitet von der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes, 1 p. (accessed 25 October 2022).
- Umweltprobenbank. UBA Datenbank zur Umweltprobenbank Geraniol. https://www.umweltprobenbank.de/de/documents/investigations/results?genders=0&measurement_params=11366&options=all_summary_statistics&specimen_types=10004.
- Umweltprobenbank. UBA Datenbank zur Umweltprobenbank Lysmeral. https://www.umweltprobenbank.de/de/documents/investigations/results?genders=0&measurement_params=11346&options=all_summary_statistics&specimen_types=10004.
- Umweltprobenbank. UBA Datenbank zur Umweltprobenbank 7-Hydroxycitronellal https://www.umweltprobenbank.de/de/documents/investigations/results?genders=0&measurement_params=11165&options=all_summary_statistics&specimen_types=10004.

5.2 Alkyl-Pyrrolidone

- David, M., Gerofke, A., Lange, R., Kolossa-Gehring, M., Apel, P., 2021. The European Human Biomonitoring Initiative (HBM4EU): Human biomonitoring guidance values (HBM-GVs) for the aprotic solvents N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) and N-ethyl-2-pyrrolidone (NEP). *International journal of hygiene and environmental health* 238, 113856. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2021.113856>.
- European Chemicals Agency, 2011. Committee for Risk Assessment (RAC) Annex 1 Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at Community level of N-ethyl-2-pyrrolidone (NEP): ECHA/RAC/CLH-O-0000002192-83-01/A1, 49 pp. <https://echa.europa.eu/documents/10162/b9c2a03a-b46d-448e-7a52-b8b7f89347eb> (accessed 31 October 2022).
- European Chemicals Agency, 2022. Informationen über Chemikalien, REACH Registrierungsdateien Datenbank-Hersteller: N-Ethyl-2-pyrrolidon. <https://echa.europa.eu/de/brief-profile/-/briefprofile/100.018.409>.

- HBM-Kommission, 2015a. Stoffmonographie für N-Ethyl-2-pyrrolidon (NEP) und Human-Biomonitoring (HBM)-Werte für die Metaboliten 5-Hydroxy-NEP (5-HNEP) und 2-Hydroxy-N-ethylsuccinimid (2-HESI) im Urin: Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes [Not Available]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 58, 1041–1052. <https://doi.org/10.1007/s00103-015-2210-x>.
- HBM-Kommission, 2015b. Stoffmonographie für N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) und "Human-Biomonitoring"-Werte für die Metaboliten 5-Hydroxy-NMP und 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid im Urin von Erwachsenen und Kindern: Stellungnahme der Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes [Monograph for N-Methyl-pyrrolidone (NMP) and human biomonitoring values for the metabolites 5-Hydroxy-NMP and 2-Hydroxy-N-methylsuccinimide]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 58, 1175–1191. <https://doi.org/10.1007/s00103-015-2217-3>.
- Koch, H.M., Bader, M., Weiss, T., Koslitz, S., Schütze, A., Käfferlein, H.-U., Brüning, T., 2014. Metabolism and elimination of N-ethyl-2-pyrrolidone (NEP) in human males after oral dosage. Archives of toxicology 88, 893–899. <https://doi.org/10.1007/s00204-013-1150-1>.
- RÖMPP-Redaktion. N-Methyl-2-pyrrolidon, RD-13-02038 (2002) in Böckler F., Dill B., Eisenbrand G., Faupel F., Fugmann B., Gamse T., Matissek R., Pohnert G., Rühling A., Schmidt S., Sprenger G.: RÖMPP [Online], Stuttgart, Georg Thieme Verlag, [Oktober 2022], in:
- Schindler, B.K., Koslitz, S., Meier, S., Belov Vldimir N, Koch, H.M., Weiss, T., Brüning, T., Käfferlein, H.U., 2012. Quantification of Four Major Metabolites of Embryotoxic N-Methyl-2-pyrrolidone and N-Ethyl-2-pyrrolidone in Human Urine by Cooled-Injection Gas Chromatography and Isotope Dilution Mass Spectrometry. Anal Chem, 3787–3794.
- Schmied-Tobies, M.I.H., Murawski, A., Rucic, E., Schwedler, G., Bury, D., Kasper-Sonnenberg, M., Koslitz, S., Koch, H.M., Brüning, T., Kolossa-Gehring, M., 2021. Alkyl pyrrolidone solvents N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) and N-ethyl-2-pyrrolidone (NEP) in urine of children and adolescents in Germany - human biomonitoring results of the German Environmental Survey 2014-2017 (GerESV). Environment international 146, 106221. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106221>.
- Ulrich, N., Bury, D., Koch, H.M., Rüter, M., Weber, T., Käfferlein, H.-U., Weiss, T., Brüning, T., Kolossa-Gehring, M., 2018. Metabolites of the alkyl pyrrolidone solvents NMP and NEP in 24-h urine samples of the German Environmental Specimen Bank from 1991 to 2014. International archives of occupational and environmental health 91, 1073–1082. <https://doi.org/10.1007/s00420-018-1347-y>.
- Umweltprobenbank. UBA Datenbank zur Umweltdatenbank NMP. https://www.umweltprobenbank.de/de/documents/investigations/results?genders=0&measurement_params=10581&options=all_summary_statistics&specimen_types=10004 (accessed 17 August 2022).
- Umweltprobenbank. UBA Datenbank zur Umweltprobenbank: NEP. https://www.umweltprobenbank.de/de/documents/investigations/results?genders=0&measurement_params=10585&options=all_summary_statistics&specimen_types=10004 (accessed 17 August 2022).