



# **Endbericht zum Forschungsvorhaben**

**Untersuchung der Belastung von Erwachsenen und Kindern  
mit Organophosphat-Flammschutzmitteln**

**Sachgebiet Chemikaliensicherheit und Toxikologie**

## Projekttitel

# Untersuchung der Belastung von Erwachsenen und Kindern mit Organophosphat-Flammschutzmitteln

## Endbericht

Herausgeber: Bayerisches Landesamt für  
Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL)  
Eggenreuther Weg 43, 91058 Erlangen  
Telefon: 09131 6808-0  
Telefax: 09131 6808-2102  
E-Mail: [poststelle@lgl.bayern.de](mailto:poststelle@lgl.bayern.de)  
Internet: [www.lgl.bayern.de](http://www.lgl.bayern.de)  
Bildnachweis: Bayerisches Landesamt für  
Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL)  
Stand: November 2012

Autoren: Chantal Mach<sup>1</sup>, Thomas Göen<sup>1</sup>, Hermann Fromme<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg  
<sup>2</sup> Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit,  
Sachgebiet Chemikaliensicherheit und Toxikologie

© Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit  
alle Rechte vorbehalten

**Bayerisches Landesamt für  
Gesundheit und Lebensmittelsicherheit**



Im Auftrag des Bayerischen Staatsministeriums für Umwelt und Gesundheit

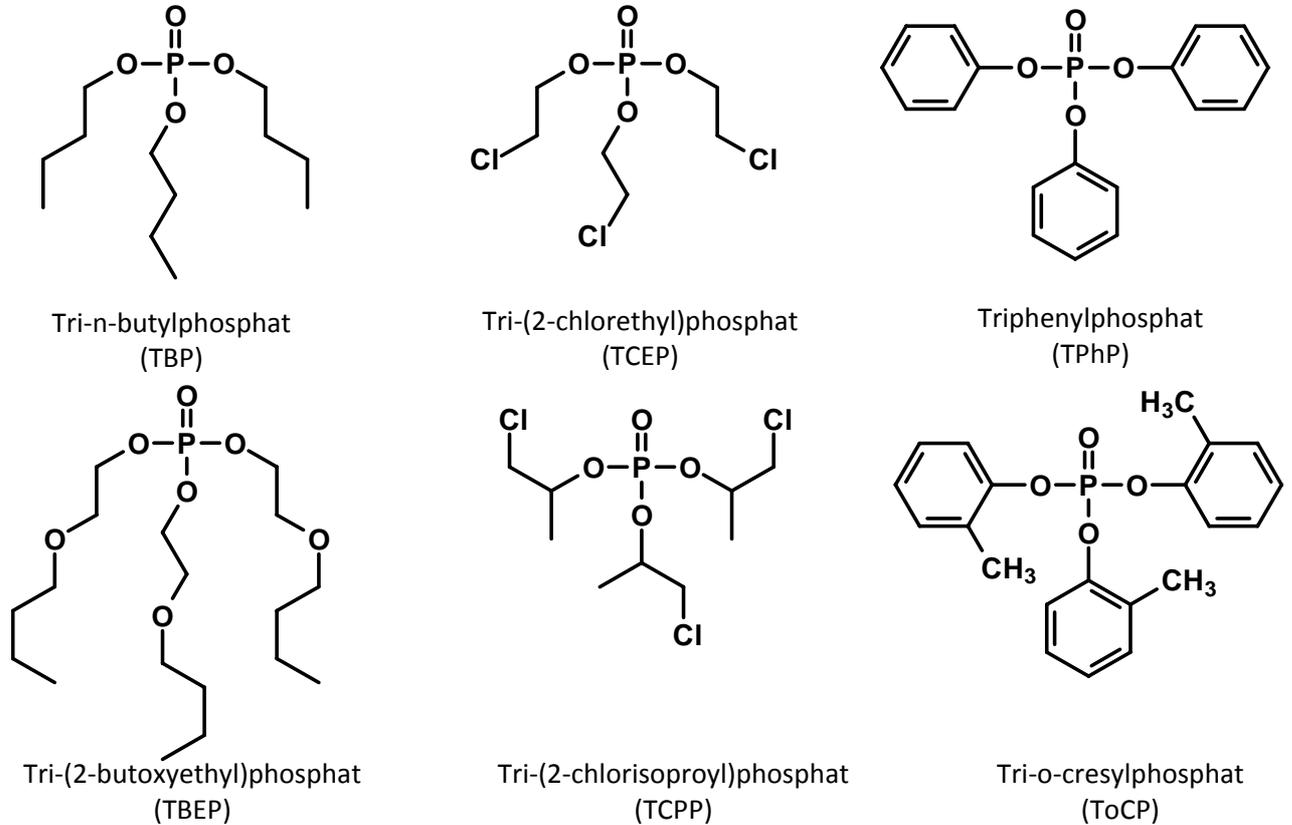
## Einleitung

Aliphatische, chloraliphatische und aromatische Phosphorsäuretriester (Organophosphate) werden heute in großen Mengen produziert und als Flammschutzmittel, Weichmacher und Schmiermittel in vielfältigen Produkten eingesetzt. Im europäischen Wirtschaftsraum stellen die Organophosphate mit einem Anteil von 15 % am Verbrauch nach Aluminiumoxid die zweitbedeutendste Flammschutzmittelproduktgruppe dar (PINFA 2010). Viele dieser Phosphorsäureester weisen ein ausgeprägtes neurotoxisches Potential auf. Dabei wirken diese Stoffe sowohl als Acetylcholinesterase (ACE)-Hemmer als auch als Neuropatische Target-Esterase (NTE)-Hemmer. Darüber hinaus stehen einige dieser Verbindungen im Verdacht, krebserzeugend sowie fortpflanzungsschädigend zu wirken.

Durch die weite Verbreitung der Organophosphat-Flammschutzmittel (OPFSM) sowohl in Gebäuden, Verkehrsträgern (Pkw, Bahn, Flugzeug) als auch in täglichen Gebrauchsprodukten (Elektroartikel, Textilien, Möbeln) ist von einer deutlichen Belastung der Allgemeinbevölkerung mit diesen Verbindungen auszugehen. Die bedeutendsten OPFSM sind das Tri-n-butylphosphat (TnBP) und das Tri-(2-butoxyethyl)phosphat (TBEP) als Vertreter der aliphatischen, halogenfreien Strukturen, das Tri-(2-chlorethyl)phosphat (TCEP) und das Tri-(2-chlorisopropyl)phosphat (TCPP) als Vertreter der chlorhaltigen Strukturen sowie das Triphenylphosphat (TPhP) als Vertreter der aromatischen OPFSM. Dazu kommen die Trikresylphosphate, die als Korrosionsinhibitoren in Triebwerksölen von Hochleistungstriebwerken (z.B. im Flugzeugtriebwerken) eingesetzt werden. Bei den Trikresylphosphaten ist zu beachten, dass diese Verbindungen in 10 isomeren Strukturen vorliegen können, von denen die o-Kresyl-haltigen Vertreter die effektivsten NTE-Hemmer darstellen. Einen Überblick über die verschiedenen OPFSM-Strukturen bietet Abbildung 1.

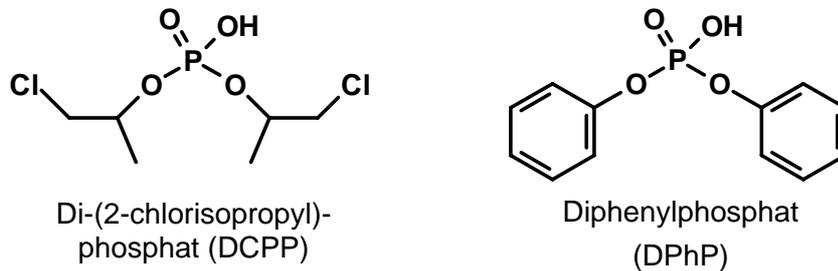
Der intensive Einsatz der OPFSM in zahlreichen Gebrauchsprodukten, mit denen der allgemeine Verbraucher umgeht, sowie in Baustoffen und Möbeln führt zu einer nachweisbaren Exposition in den privaten Wohnungen sowie anderer von der Allgemeinbevölkerung genutzter Innenräume (Hartmann et al. 2004; Marklund et al. 2003; Marklund et al. 2005; Wensing et al. 2005). In aktuellen Untersuchungen wurden

TCPP, TBEP, TPhP und Tributylphosphate als häufigste und bedeutendste Innenraumkontaminanten festgestellt (Kanazawa et al. 2010; Van den Eede et al. 2010).



**Abb. 1:** Strukturen der wichtigsten Organophosphatflammschutzmittel

Inwieweit diese Innenraumbelastungen oder die Belastungen von Nahrungsmitteln zu einer Aufnahme der Organophosphatflammschutzmitteln und damit zu einer tatsächlichen Belastung der Bevölkerung führt, ist derzeit noch wenig untersucht. Zur Beurteilung der inneren Belastung des Menschen bietet sich die Bestimmung der Di-alkyl- bzw. Diarylphosphate im Urin, die aufgrund von Tierversuchen als Hauptmetaboliten beim Menschen vermutet werden, an (siehe dazu Abb. 2). Erste Untersuchungen auf der Basis dieser Parameter, weisen darauf hin, dass die Allgemeinbevölkerung tatsächlich gegenüber zahlreichen Vertretern dieser Stoffgruppe exponiert ist (Mach et al. 2010, Schindler et al. 2009).



**Abb. 2:** Strukturen der Organophosphatflammschutzmittel-Metabolite an den Beispielen DCPP und DPhP

## Ziel der Studie

Unter Einsatz eines spezifischen biologischen Belastungsmonitorings soll die Exposition von besonders zu schützende Personen der Allgemeinbevölkerung gegenüber Organophosphatflammschutzmitteln erfasst werden. Durch die Untersuchung von Müttern während der Schwangerschaft, zum Zeitpunkt der Geburt und in der Stillphase sowie ihrer Neugeborenen soll zum einen die OPFSM-Belastung dieser besonders zu schützenden Personen quantifiziert werden und zum zweiten auf eine Zusammenhang zwischen der Belastung von Mutter und Kind geprüft werden.

## Kollektiv und Methoden

Die Studie zur OPFSM-Belastung erfolgte auf der Grundlage von Proben aus dem Bayerischen Mutter-Kind-Biomonitoring-Survey (Fromme et al. 2009, 2010). Dazu wurden 20 Schwangere und ihre neugeborenen Kinder hinsichtlich ihrer OPFSM-Belastung untersucht. Hierfür wurde von den werdenden Müttern und Wöchnerinnen in der 34.-37. Schwangerschaftswoche, am Tag der Geburt sowie 2 Monate nach der Geburt und von den Neugeborenen im 1.-2. Monat sowie im 3.-5. Monat nach Geburt je eine Urinprobe gewonnen und auf die Ausscheidung von OPFSM-Metaboliten hin untersucht.

Für das Belastungsmonitoring der Organophosphat-Flammschutzmittel wurden folgende Biomonitoringparameter ausgewählt:

- Di-n-butylphosphat (DnBP) als Parameter für Tri-n-butylphosphat
- Di-(2-butoxyethyl)phosphat (DBEP) als Parameter für Tri-(2-butoxyethyl)phosphat
- Di-(2-chlorethyl)phosphat (DCEP) als Parameter für Tri-(2-chlorethyl)phosphat
- Di-(2-chlorisopropyl)phosphat (DCPP) als Parameter für Tri-(2-chlorisopropyl)phosphat
- Diphenylphosphat (DPhP) als Parameter für OPFSM mit Diphenylphosphat-Struktur wie Triphenylphosphat (TPhP), 2-Ethylhexyl-diphenylphosphat (EHDPP), Isodecyl-diphenylphosphat (IDDPP), Resorcin-bis(diphenylphosphat) (RDP) und Bisphenol-A-bis-(diphenylphosphat) (BPADP)
- Di-o-cresylphosphat (DoCP) , Di-m-cresylphosphat (DmCP) und Di-p-cresylphosphat (DpCOP) als Parameter für die entsprechenden Tricresylphosphat-Isomere

Für die analytische Bestimmung der Organophosphatflammschutzmittelmetabolite in Urin wurde ein Gaschromatographie-Tandem-Massenspektrometrie-Verfahren (GC-MS-MS) verwendet. Dabei wurden Urinproben einer Festphasenextraktion unterzogen, bei der die OPFSM-Metabolite aus der polaren wässrigen Matrix angereichert wurden. Nach einer Derivatisierung mit Pentafluorbenzylbromid wurden die Analyten dann der gaschromatographisch-massenspektrometrischen Analyse zugeführt. Unpräzisionen während der Analyse und Probenaufbereitung werden durch den Einsatz isotopenmarkierter interner Standards ausgeglichen.

## Ergebnisse und Diskussion

Ein vollständiger Probensatz mit 3 Proben von der Mutter (während der Schwangerschaft, zum Zeitpunkt der Geburt und 2 Monate nach der Geburt) und 2 postnatale Proben vom Kind (1./2. Monat nach Geburt und 3./5. Monat nach der Geburt) lag für 14 Mutter-Kind-Paare vor. In drei Fällen lagen nur die Urinproben für die Mütter vor und in drei weiteren Fällen lagen zwar die Urinproben für die Kinder vor, aber jeweils nur eine Urinprobe von der Mutter. Sowohl für die deskriptive als auch für die vergleichende statistische Auswertung wurden ausschließlich die Ergebnisse der vollständigen Probensätze herangezogen. Somit wurden die Analysenergebnisse von insgesamt 28 Urinproben der Kinder und 42 Urinproben der Mütter ausgewertet. Die Metabolite DoCP, DmCP und DpCP wurden in keiner dieser Urinproben nachgewiesen. Die Ergebnisse für die anderen OPFSM-Metabolite sind in Tabelle 1 getrennt für die Mütter und die Kinder zusammengestellt.

Die Häufigkeiten mit der die verschiedenen OPFSM-Metabolite in den Urinproben gefunden wurden, zeigten sehr hohe Übereinstimmung zwischen der Gruppe der Mütter und der Gruppe der Kinder. Dabei wurden die Metabolite DBEP, DnBP und DPhP am häufigsten detektiert. Das DBEP wurde in 90 % der mütterlichen Proben und in 93 % der kindlichen Proben nachgewiesen. Das DnBP wurde in 90 % der mütterlichen Proben und in sämtlichen Proben der Kinder nachgewiesen. Das DPhP wurde in 91 % (Mütter) bzw. 100 % (Kinder) der Proben nachgewiesen. Die chlorhaltigen Metabolite DCEP und DCPP wurden in beiden Gruppen seltener gefunden. DCEP fand sich in 61 % (Mütter) bzw. 60 % (Kinder) der Proben und DCPP in 63 % (Mütter) bzw. 68 % (Kinder) der Proben.

**Tab. 1:** Deskriptive Statistik der untersuchten Biomonitoringparameter

		DBEP (in µg/l)	DnBP (in µg/l)	DCEP (in µg/l)	DCPP (in µg/l)	DPhP (in µg/l)
Mütter (N = 42)	Median; 95.	<b>4,14;</b>	<b>0,24;</b>	<b>0,11;</b>	<b>0,27;</b>	<b>1,37;</b>
	Perz.	13,2	2,02	1,52	2,40	5,36
	Min-Max	<0,1-18,9	<0,1-3,65	<0,1-3,62	<0,2-4,43	<0,15-8,09
	N > NWG (in %)	90	90	61	63	91%
Kinder (N = 28)	Median; 95.	<b>4,04;</b>	<b>0,45;</b>	<b>0,16;</b>	<b>0,26;</b>	<b>2,26;</b>
	Perz.	11,9	1,78	1,89	0,94	4,82
	Min-Max	0,15-14,8	0,1-5,39	<0,1-875	<0,2-4,94	0,33-7,07
	N > NWG (in %)	93	100	60	68	100

Auch hinsichtlich der Belastungshöhe der einzelnen Parameter wiesen die beiden Gruppen eine sehr hohe Übereinstimmung auf. Der Parameter mit den höchsten Belastungswerten war für beide Gruppen das DBEP. Für diesen Parameter zeigten die Werte für den Median sowie für das 95. Perzentil nahezu gleiche Belastungen der beiden Gruppen an. Der Parameter mit den zweithöchsten Belastungswerten war ebenfalls bei beiden Gruppen das DPhP. Allerdings deuten die verschiedenen Medianwerte von 1,37 µg/l für die Mütter und 2,26 µg/l auf eine Tendenz zu höheren Werten bei den Kindern hin. Eine ähnliche Situation zeigten die Ergebnisse für den Parameter DnBP, für den die Medianwerte für die Mütter 0,24 µg/l und für die Kinder 0,45 µg/l waren. Dagegen erscheinen die Belastungen für Mütter und Kinder mit chlorhaltigen Organophosphatflammschutzmitteln auf gleich niedrigem Niveau zu liegen. Die tendenziell höheren Belastungen mit den Parametern DPhP und DnBP waren jedoch statistisch nicht signifikant. Gleichwohl ist für zahlreiche Biomonitoringparameter, die für nicht persistente Gefahrstoffe im Urin bestimmt werden, bekannt, dass Kinder höhere Konzentrationen ausscheiden können.

## Zusammenfassung

Sowohl die untersuchten Mütter als auch ihre neugeborenen Kinder zeigten eine Hintergrundbelastung gegenüber mehreren OPFSM-Metaboliten. Eine Ausnahme stellen die Trikresylphosphate dar, deren Metabolite in keiner der untersuchten Proben nachgewiesen wurden. Die OPFSM-Metabolite Di-n-butylphosphat, Di-(2-butoxyethyl)phosphat sowie Diphenylphosphat wurden übereinstimmend in beiden Gruppen in jeder bzw. in nahezu jeder Urinprobe nachgewiesen. Eine hohe Übereinstimmung zeigten die beiden Gruppen auch in den Häufigkeiten des Nachweises der Biomonitoringparameter für die chlorierten OPFSM, die im Bereich 60 bis 68 Prozent lag. Auch hinsichtlich der Belastungshöhe wiesen die Ergebnisse für die Gruppe der Mütter und Kinder eine hohe Vergleichbarkeit auf und zeigten statistisch keinen signifikanten Unterschied. Der OPFSM-Biomarker, der mit den höchsten Konzentrationen ermittelt wurde, war das Di-(2-butoxyethyl)phosphat (Biomonitoringparameter für Tri-(2-butoxyethyl)phosphat-Belastungen) mit Medianwerten von 4,14 µg/l für die Mütter und 4,04 µg/l für die Kinder. Der Parameter mit den zweithöchsten Konzentrationen war das Diphenylphosphat mit Medianwerten von 1,37 µg/l für die Mütter und 2,26 µg/l für die Kinder. Mit diesem Parameter werden Belastungen gegenüber Triphenylphosphat (TPP), (2-Ethylhexyl)-diphenylphosphat (EHDPP), Isodecyldiphenylphosphat (IDDPP), Resorcin-bis(diphenylphosphat) (RDP) und Bisphenol-A-bis(diphenylphosphat) (BPADP) angezeigt. Die Parameter DnBP, DCEP und DCPD wurden in beiden Gruppen mit deutlich geringeren Konzentrationen nachgewiesen. Die Medianwerte lagen für beide Gruppen im Bereich von 0,11 bis 0,45 µg/L ermittelt.

Bei der Auswertung der intraindividuellen Belastungsverläufe zeigten sich zum Teil erhebliche intraindividuelle Schwankungen der OPFSM-Belastungen. Diese hohe intraindividuelle Variabilität der OPFSM-Metaboliten-Ausscheidung weist dabei auf kurzzeitige Veränderungen der Belastungssituation, z.B. durch unterschiedliche Aufenthaltszeiten in unterschiedlich belasteten Innenräumen, hin. Darüber ergab die vergleichende Betrachtung innerhalb der Mutter-Kind-Paare keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen der mütterlichen und der kindlichen Belastung, was eine postnatale Übertragung der OPFSM von Mutter auf Kind in Frage stellt. Das ein sol-

cher Zusammenhang nicht gefunden wurde, kann allerdings auch durch die großen intraindividuellen Schwankungen der OPFSM-Metaboliten-Ausscheidung begründet liegen.

Um die möglichen Einflussfaktoren abzuklären und ggf. zu kontrollieren, sind weitere Untersuchungen zur Abklärung kurzzeitiger intraindividuelle Schwankungen in der renalen Ausscheidung der verschiedenen OPFSM-Metabolite sowie zum fraglichen Zusammenhang zwischen OPFSM-Belastung der Muttermilch und Stillverhalten auf die OPFSM-Belastung des Säuglings durchzuführen. Auch müsste der Zusammenhang zwischen der Belastung in der Umwelt (externe Exposition) und der inneren Belastung von verschiedenen Bevölkerungsgruppen weiter abgeklärt werden.

## Literatur

- K. Becker, T. Göen, M. Seiwert, A. Conrad, H. Pick-Fuß, J. Müller, M. Wittassek, C. Schulz, M. Kolossa-Gehring: GerES IV: Phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German children. *Int J Hyg Environ Health* 212 (2009): 685-692
- H. Fromme H, W. Körner, N. Shahin, A. Wanner, M. Albrecht, S. Boehmer, H. Parlar, R. Mayer, B. Liebl, G. Bolte: Human exposure to polybrominated diphenyl ethers (PBDE), as evidenced by data from a duplicate diet study, indoor air, house dust, and biomonitoring in Germany. *Environ Int.* 35 (2009):1125-1135
- H. Fromme, C. Moch, M. Morovitz, I. Alba-Alejandre, S. Boehmer, M. Kiranoglu, F. Faber, I. Hannibal, O. Genzel-Boroviczény, B. Koletzko, W. Völkel: Pre- and postnatal exposure to perfluorinated compounds (PFCs). *Environ. Sci. Technol.* 44 (2010) 7123-7129
- P.C. Hartmann, D. Bürgi, W. Giger: Organophosphate flame retardants and plasticizers in indoor air. *Chemosphere* 57 (2004) 781–787
- A. Kanazawa, I. Saito, A. Araki, M. Takeda, M. Ma, Y. Saijo, R. Kishi: Association between indoor exposure to semi-volatile organic compounds and building-related symptoms among the occupants of residential dwellings. *IndoorAir* 20 (2010), 72-84
- C. Mach, H. Drexler, T. Göen: Biomonitoring zur Erfassung von Triarylphosphat-Expositionen. *Umweltmed. Forsch. Prax.* 15 (2010), 285

- A. Marklund, B. Andersson, P. Haglund: Screening of organophosphorus compounds and their distribution in various indoor environments. *Chemosphere* 53 (2003), 1137–1146
- A. Marklund, B. Andersson, P. Haglund: Organophosphorus flame retardants and plasticizers in air from various indoor environments. *J. Environ. Monit.* 7 (2005), 814 – 819
- PINFA – Phosphorus, Inorganic and Nitrogen Flame Retardants Association: Innovative and sustainable flame retardants in transportation. PINFA, Brussels (2010)
- B.K. Schindler, K. Förster, J. Angerer: Determination of human urinary organophosphate flame retardant metabolites by solid-extraction and gas chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chrom. B* 877 (2009), 375-381
- N. Van den Eede, A.C. Dirtu, H. Neels, A. Covaci: Analytical developments and preliminary assessment of human exposure to organophosphate flame retardants from indoor dust. *Environment International* 37 (2011) 454-461.
- M. Wensing, E. Uhde, T. Salthammer: Plastics additives in the indoor environment— flame retardants and plasticizers. *Science of the Total Environment* 339 (2005) 19– 40.