

## Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

# Innere Belastung der Allgemeinbevölkerung in Deutschland mit Organophosphaten und Referenzwerte für die Organophosphatmetabolite DMP, DMTP und DEP im Urin

## Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes

Nach dem Verbot der persistenten chlororganischen Pestizide, wie z.B. DDT etc., werden heutzutage sehr häufig Organophosphate als Schädlingsbekämpfungsmittel verwendet – in der Landwirtschaft, im Gartenbau, im Haushalt. Insbesondere eine nicht sachgemäße Anwendung dieser Substanzen kann zu hohen Expositionen der Verbraucher mit Organophosphaten führen, sei es über belastete Lebensmittel oder durch Aufenthalt in entsprechend behandelten Räumen. Darüber hinaus kommt es immer wieder zu akzidentellen Vergiftungen mit Organophosphaten.

Da inzwischen ausreichend sensitive Untersuchungsverfahren zur Bestimmung der Organophosphatbelastung der Allgemeinbevölkerung im umweltmedizinischen Bereich zur Verfügung stehen und umfangreiche Daten zur tatsächlichen Belastung der Bevölkerung vorliegen, hat die Kommission Human-Biomonitoring Referenzwerte für bestimmte Organophosphatmetabolite im Urin der Allgemeinbevölkerung abgeleitet. Im Vergleich mit diesen Werten können individuelle, anlassbezogene Ergebnisse bewertet und in weiteren größeren Untersuchungen auch Trends der Exposition der Allgemeinbevölkerung in Deutschland gegenüber Organophosphaten beobachtet werden.

### Verwendung und Verbreitung

Organophosphatpestizide werden in der Landwirtschaft, im Gartenbau und im Haushalt zur Schädlingsbekämpfung und zum Pflanzenschutz eingesetzt. Die Synthese der Organophosphate – organische

Ester der Phosphorsäure, Thiophosphorsäure und Dithiophosphorsäure – lässt sich bis ins 19. Jahrhundert zurückverfolgen. Seit den 20er-Jahren des 20. Jahrhunderts wurden sie systematisch als Insekten- und Milbenvernichtungsmittel (Insektizide und Akarizide) synthetisiert und produziert. Nach dem Verbot der persistenten chlororganischen Verbindungen, wie z. B. DDT, in den 70er-Jahren des letzten Jahrhunderts werden heutzutage sehr häufig Organophosphate verwendet: In Deutschland wurden 1994 über 500 Tonnen pro Jahr in der Landwirtschaft [1] und im Jahre 2000 mehr als 22 Tonnen im Haus eingesetzt [2].

### Eintrag in die Umwelt und Rückstände auf Nahrungsmitteln

Die in der Bundesrepublik zugelassenen Höchstmengen für die verschiedenen zugelassenen Organophosphate in Lebensmitteln liegen im Bereich 0,01–0,05 mg/kg für tierische Lebensmittel und zwischen 0,02 und 3 mg/kg für pflanzliche Lebensmittel [3]. Bei den amtlichen Lebensmittelkontrollen werden insgesamt in weniger als 1% der Proben Überschreitungen der Höchstmengen festgestellt [4].

### Toxikologie

Organophosphate hemmen das Enzym Acetylcholinesterase (AChE), das die Spaltung von Acetylcholin katalysiert [5]. Dies ist die Basis für die insektizide Wirkung, verursacht jedoch auch die Toxizität für andere als die Zielorganismen also un-

ter anderem für den Anwender von Schädlingsbekämpfungsmitteln. Aufgrund der Hemmung der Acetylcholinesterase kommt es zu einer Überladung des synaptischen Spaltes mit dem Neurotransmitter Acetylcholin und dementsprechend zu parasymphathikomimetischen Effekten, einer Stimulation der ganglionären Übertragung und einer erhöhten Impulsübertragung an der neuromuskulären Endplatte. Die parasymphathikomimetischen Effekte können in muskari- und nikotinartige Wirkungen unterteilt werden. Muskarinartige Wirkungen sind: Miosis, Bradykardie, Bronchorrhö und -konstriktion, Atemnot, Speichelfluss, Durchfall und Erbrechen. Nikotinartige Wirkungen sind: Tachykardie, Hypertonie, Muskelfaszikulationen, -krämpfe und -lähmungen sowie zentralnervöse Symptome wie Verwirrtheit, Agitiertheit, Delir, Koma und Krämpfe [6]. Falsche Anwendung im Haushalt kann zu Vergiftungssymptomen führen [7]. Auch sind tödliche Vergiftungen bei Exposition in suizidaler Absicht bzw. akzidentell bei Organophosphatanwendern beschrieben [8].

Neuropsychologische Effekte werden auch nach chronischer Exposition gegenüber Organophosphaten ohne akute Intoxikation diskutiert [9]. Kanzerogene Eigenschaften der Organophosphate beim Menschen sind nicht bekannt [10]. Untersuchungen an verschiedenen Säugetierspezies ergaben keine Hinweise auf ein erhöhtes mutagenes Potenzial von Organophosphaten, obwohl diese Wirkstoffe in einigen mikrobiellen Testsystemen ein erhöhtes mutagenes Potenzial zeigen [10, 11].

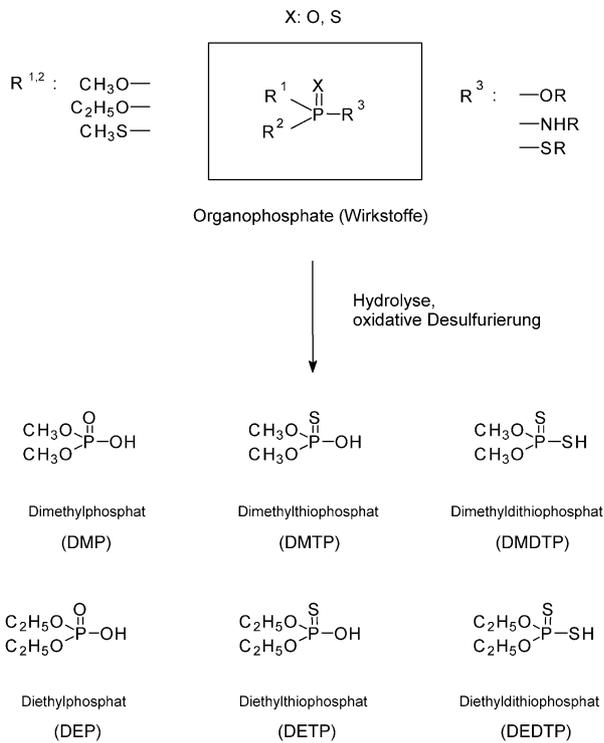


Abb. 1 ◀ **Gruppenspezifische Metabolite der Organophosphate**

## Aufnahme von Organophosphaten

Für die Allgemeinbevölkerung erfolgt die Zufuhr von Organophosphaten hauptsächlich über Rückstände auf oder in der Nahrung; die tägliche Organophosphataufnahme der Allgemeinbevölkerung wurde in den USA auf 5–10 µg [12, 13], in Finnland auf 7 µg [14] und in Italien auf 67 µg geschätzt [15].

Eine analoge Abschätzung der täglichen Aufnahmemenge an Organophosphaten ist für die Bundesrepublik Deutschland bisher noch nicht veröffentlicht worden. Die Ergebnisse von Rückstandsuntersuchungen lassen jedoch eine vergleichbare Situation wie in den USA erwarten [16], wobei jedoch weitere Quellen – wie z.B. Triethylphosphat (TEP) in Flammenschutzmitteln im Innenraum – nicht ausgeschlossen werden können. Allerdings werden auf Nahrungsmitteln ausschließlich die Originalsubstanzen untersucht; evtl. bereits auf der Nahrungspflanze entstandene Hydrolyseprodukte werden bei den amtlichen Untersuchungsmethoden nicht erfasst. Demzufolge könnte die Aufnahme der Organophosphate und ihrer Metabolite deutlich unterschätzt worden sein.

Ein weiterer Expositionspfad kann die Anwendung im Innenraum darstellen

[17, 18]. In Hausstaubuntersuchungen in Deutschland wurde aus der Gruppe der Organophosphate insbesondere Chlorpyrifos nachgewiesen, mit 95er-Perzentilen unter 1 mg/kg, aber mit Maximalwerten bis 870 mg/kg [19] bzw. 1.300 mg/kg [20]. Vor diesem Hintergrund wurde insbesondere für am Boden spielende Kleinkinder eine möglicherweise erhebliche Zusatzaufnahme postuliert [21, 22, 23]. Einige Untersuchungen zeigten jedoch, dass die tatsächliche Pestizid-Aufnahme der Kinder deutlich geringer anzusetzen ist [24]. Biomonitoring-Untersuchungen ergaben, dass diese Expositionsabschätzungen die tatsächliche Stoffaufnahme deutlich überschätzen [25, 26] und dass Zusammenhänge zwischen dem Organophosphatgehalt im Hausstaub und der Metabolitenkonzentration im Urin der in den jeweiligen Wohnungen am Boden spielenden Kleinkinder nicht erkennbar waren [27].

## Resorption und Metabolismus

Organophosphate werden oral, dermal und inhalativ gut resorbiert [28, 29] und im menschlichen Körper sehr rasch metabolisiert [30]. Nach oraler Aufnahme werden im Allgemeinen 90% der Verbindungen innerhalb von sechs bis 24 h ausgeschieden [31, 32]. Hinweise auf eine längerfristige Akkumulation von Orga-

nophosphatinsektiziden im Körper liegen nicht vor [33].

Durch hydrolytische Spaltung und oxidative Desulfurierung entsteht aus fast allen Organophosphatpestiziden im menschlichen Körper mindestens einer der 6 Metaboliten Dimethylphosphat (DMP), Diethylphosphat (DEP), Dimethylthiophosphat (DMTP), Diethylthiophosphat (DETP), Dimethyldithiophosphat (DMDTP) und Diethyldithiophosphat (DEDTP) (Abb. 1). Diese stellen daher gruppenspezifische Metabolite dar und sind für ein Biomonitoring bei Organophosphatexposition geeignet [34, 35, 36, 37, 38]. Die inzwischen entwickelten Analysemethoden ermöglichen die gleichzeitige Bestimmung aller 6 Dialkylmetaboliten mit ausreichend niedriger Nachweisgrenze, um die Dialkylphosphatausscheidung der Normalbevölkerung sicher zu erfassen [39, 40, 41, 42].

Alternativ kann die Belastung mit einzelnen Wirkstoffen auch über die Quantifizierung von Parametern höherer Spezifität ermittelt werden [43], z. B. 3,5,6-Trichloro-2-pyridinol im Urin nach Aufnahme von Chlorpyrifos [44, 45]. Diese Vorgehensweise erfordert aber mehrere verschiedene Analysenverfahren, wobei die Eignung vieler substanzspezifischer Parameter für die Durchführung eines Human-Biomonitorings noch nicht festgestellt worden ist. Deshalb wurde das

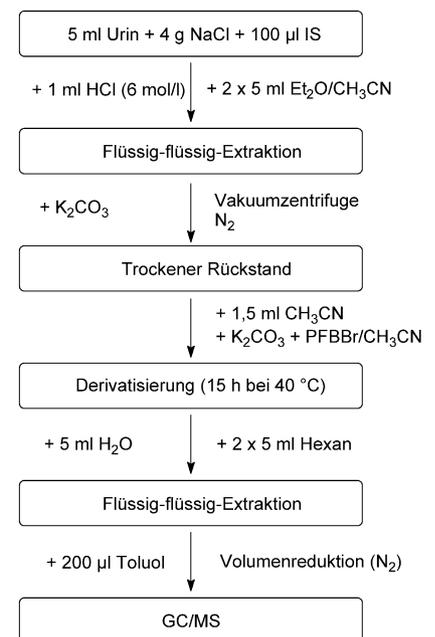


Abb. 2 ▲ **Probenvorbereitung für die Bestimmung der Organophosphatmetaboliten (PFBBR Pentafluorbenzylbromid)**

Tabelle 1

**Prozentanteil positiver Analyseergebnisse für Alkylphosphate in beruflich nicht exponierten Populationen aus verschiedenen Ländern**

Land/ Literatur	Unter- suchungs- jahr	BG	N	Kollektiv	%>BG						
					DMP	DMTP	DMDTP	DEP	DETP	DEDTP	Σ
USA [46]	?	20 µg/l	5.976	Erwachsene und Kinder	12	6	<1	7	6	<1	
[47]	1995	13-15 µg/l	33	Kinder <6 Jahre (Kontrollen)		28					
[50] Italien	1998	1-7,4 µg/l	110	Kinder 2-5 Jahre							70-74
[48]	?	<10 nmol/l	124	Erwachsene	87	99	48	82	73	7	
[49]	?		195	Kinder 6-5 Jahre	96	94	33	75	48	12	
Deutschland [16]	Vor 1997	1 µg/l (Ausnahme: DMP 5 µg/l)	54	Erwachsene	96	100	89	94	46	2	
[27]	1998		484	Erwachsene	80	85	32	73	39	2	92
			309	Kinder <6 Jahre	77	86	33	77	45	3	92
Australien [42]	2000	0,02-0,5 µg/l	48	Erwachsene	73	96	48	72	100	2	

BG Bestimmungsgrenze; N Stichprobenumfang; % >BG Anteil der Werte größer BG; ? es liegen keine Angaben vor.

Tabelle 2

**Konzentrationen an Organophosphatmetaboliten im Harn von nicht beruflich belasteten Personen – Erwachsene und Kinder aus der Allgemeinbevölkerung**

Land	Autor	Einheit	Kennwert	DMP	DMTP	DMDTP	DEP	DETP	DEDTP
<b>Erwachsene</b>									
Italien	Aprea et al. [48]	µg/g crea	P 50: Max:	9 91	10 91	4 21	4 82	4 17	2 10
Deutschland	Angerer, Hardt [16]	µg/g crea	P 50: P 95:	21,2 97,0	18,7 145,0	1,1 6,0	3,5 12,0	<BG 7,0	<BG <BG
	Heudorf, Angerer [27]	µg/g crea	P 50: P 95:	15,5 102,5	13,5 125,8	>BG 13,1	2,1 11,6	<BG 6,4	<BG <BG
Australien	Oglobline et al. [42]	µg/l	P 50: Max:	13 134	22 70	1 141	3 362	1 202	1 1
<b>Kinder</b>									
Italien	Aprea et al. [49]	nmol/g crea	GM: Max:	116,7 1471,5	104,3 1.526,0	14,1 754,6	33,2 360,1	16,0 284,7	7,7 140,1
Deutschland	Heudorf, Angerer [27]	µg/g crea	P 50: P 95:	27,4 242,0	28,9 334,4	<BG 24,1	4,8 31,4	<BG 15,7	<BG <BG

crea Creatinin; P 50, P 90 Perzentile; Max Maximalwert; GM geometrisches Mittel, BG Bestimmungsgrenze.

Biomonitoring mittels der gruppenspezifischen Parameter als das adäquate Vorgehen für Routineuntersuchungen erachtet. Angesichts der biologischen Halbwertszeit von wenigen Stunden und der relativ raschen Elimination gibt die Analyse der Metabolite die aktuelle Exposition der letzten Tage an; eine Woche(n) oder Monate zurückliegende Expositionen

können mit dieser Methode nicht nachgewiesen werden.

### Analytische Bestimmung von Organophosphatmetaboliten im Urin

Extraktion der Alkylphosphate aus dem Urin erfolgt nach Säurezugabe,

Derivatisierung und Quantifizierung mittels einer Kopplung aus Gaschromatographie und massenselektivem Detector. Die Details sind in Abb. 2 zusammengefasst. Die Nachweisgrenze dieser Methode liegt für DMP bei 5 µg/l, für die anderen Dialkylmetaboliten bei 1 µg/l [41].

Tabelle 3

**Konzentrationen an Organophosphatmetaboliten im Urin der Allgemeinbevölkerung in Deutschland (Angaben in µg/l) [27] und 95%-Konfidenzintervalle für die 95. Populationsperzentile (berechnet nach dem Boots-Trapping-Verfahren)**

Parameter	N	n>BG	Bereich		P 50	P 90	P 95	KI-PP 95*			
DMP	1.149	903	<5	–	751	16,1	78,5	135,1	115	–	152
DMTP	1.149	992	<1	–	1.668	15,2	92,5	161,8	131	–	193
DMDTP	1.149	382	<1	–	288,8	<1	5,3	11,9	/		/
DEP	1.149	866	<1	–	170,7	2,6	10,7	15,8	14,2	–	17,3
DETP	1.149	501	<1	–	82,8	<1	4,3	7,1	/		/
DEDTP	1.149	26	<1	–	19,3	<1	<1	<1	/		/

N Stichprobenumfang; n>BG Anzahl der Werte größer Bestimmungsgrenze (BG); P 50, P 90, P 95 Perzentile; KI-PP 95\* 95%-Konfidenzintervall für PP 95\*, berechnet nach dem Boots-Trapping-Verfahren; / nicht berechnet, da nicht sinnvoll.

## Innere Exposition der Allgemeinbevölkerung

Aus verschiedenen Ländern liegen Ergebnisse zur Konzentration an Organophosphatmetaboliten im Urin in nicht beruflich belasteten Bevölkerungsgruppen einschließlich Kindern vor. Die wichtigsten Ergebnisse sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengestellt.

Bei ersten Untersuchungen aus den USA wiesen Murphy et al. [46] DMP, DEP, DMTP und DETP bei der Allgemeinbevölkerung in 6–12% der Urinproben nach, die eingesetzte Methode war allerdings wenig empfindlich (Nachweisgrenze bei 20 µg/l). Einen deutlich höheren Anteil positiver Proben fanden Loewenherz et al. [47] bei einer Untersuchung von Kindern unter 6 Jahren; die Nachweisgrenze war mit 13–15 µg/l bereits niedriger.

Bei 54 nicht beruflich exponierten Erwachsenen in Deutschland konnte mit der oben genannten Analyseverfahren bei mehr als 90% der Probanden DMP, DMTP, DMDTP sowie DEP nachgewiesen werden, DETP war bei 46% und DEDTP bei 2% der Untersuchten nachweisbar [16].

1998 wurden Urinproben von 1.146 Kindern und Erwachsenen aus Frankfurt am Main mit der oben genannten Methode untersucht. Es gab Hinweise, dass in einem Teil der Wohnungen der Teilnehmer früher Chlorpyrifos eingesetzt wurde. Die Mittel- und Maximalwerte des Chlorpyrifosgehalts in den Hausstaubproben lagen jedoch in dem Bereich, wie er nach den Ergebnissen anderer Studien in Deutschland zu erwarten war. Hinweise auf Zusammenhänge zwischen der inneren Organophosphatexposition der Bewohner und den Organophosphatgehalten (Chlorpyrifos) in Hausstaubproben aus den Wohnungen ergaben sich nicht.

Der Anteil positiver Urinproben und die durchschnittlichen Metabolitenkonzentrationen im Urin waren vergleichbar mit den Daten der Untersuchung von Angerer und Hardt [16]. Insgesamt wiesen Kinder höhere Metabolitenkonzentrationen im Urin auf als Erwachsene [27].

Vergleichbare Daten wurden aus Italien berichtet. Untersucht wurden 124 beruflich nicht exponierte Erwachsene und 195 Kinder unter 6 Jahren [48, 49]. Die Auftrennung der Proben wurde mittels Gaschromatographie vorgenommen, die Detektion mittels Flammenphotometrie nach Derivatisierung mit Pentafluorbenzylbromid. Die Nachweisgrenze der Methode lag bei ca. 2 µg/l. Auch hier wiesen die Parameter DMP und DMTP die höchsten Werte auf, und die Kinder hatten eine höhere Metabolitenausscheidung als die Erwachsenen. Während das Vorhandensein eines eigenen Obst- und Gemüsegartens kaum als Einflussfaktor auf die innere Organophosphatexposition erkennbar wurde, zeigte sich ein geringer Zusammenhang mit der Angabe von Schädlingsbekämpfungsmaßnahmen in Haus oder Garten in den Monaten vor der Untersuchung.

Lu et al. [50] untersuchten im Frühjahr und Herbst 1998 insgesamt 110 Kinder im Alter zwischen 2 und 5 Jahren aus 96 Haushalten in dem Großstadtbereich von Seattle auf die Konzentrationen an DMP, DMTP, DMDTP, DEP, DETP und DEDTP im Urin – mittels Gaschromatographie und Flammenphotometrie; die Nachweisgrenzen der Methode wurden mit 7,4 µg/l für DMP und 6,6 µg/l für DMTP angegeben, bei den anderen Metaboliten lag die Nachweisgrenze bei 1,1–1,2 µg/l. Bei 99% der Kinder wurde mindestens ein Metabolit über der Nachweisgrenze festgestellt; es wurden

keine signifikanten Unterschiede gefunden im Hinblick auf Alter und Geschlecht der Kinder, Familieneinkommen, Wohnsituation und Jahreszeit.

Oglobline et al. [42] untersuchten 48 nicht beruflich gegenüber Organophosphaten exponierte Erwachsene aus Australien auf ihre Dialkylmetaboliten-Konzentration im Harn; die Harnproben wurden nach Derivatisierung mit Pentafluorbenzylbromid (PFBBBr) mittels GC/MS-MS analysiert. Die Nachweisgrenzen wurden angegeben mit: DMP 0,5 µg/l; DMTP und DEP 0,1 µg/l; DMDTP und DETP 0,04 µg/l; DEDTP 0,02 µg/l. Bei allen Probanden wurde mindestens ein Dialkylphosphatmetabolit festgestellt, ein Teilnehmer wies alle 6 Metabolite über der Nachweisgrenze auf. Auch diese Ergebnisse sind gut vergleichbar mit den Daten aus Deutschland, Italien und den USA (s. Tabelle 1 und 2).

## Referenzwerte für Organophosphatmetaboliten im Urin der Bevölkerung

Da ein Bedarf für Referenzwerte der Organophosphatbelastung in der Bevölkerung besteht und die Datenlage zur Organophosphatausscheidung aus verschiedenen Untersuchungen in Deutschland, die mit Daten aus anderen industrialisierten Ländern recht gut übereinstimmen, es zulässt, hat die Kommission aus den vorliegenden Daten (Tabelle 3) folgende Referenzwerte abgeleitet:

Allgemeinbevölkerung: DMP 135 µg/l,  
Allgemeinbevölkerung: DMTP 160 µg/l,  
Allgemeinbevölkerung: DEP 16 µg/l.

Da sich keine signifikante Altersabhängigkeit in den volumenbezogenen Organophosphatmetaboliten-Konzentrationen

im Urin ergibt, wurden keine altersgeschichteten Referenzwerte abgeleitet. Zur Berechnung der Referenzwerte (95. Perzentile und dazugehörige 95%-Konfidenzintervalle) wurde das Boots-Trappingverfahren angewandt. Es wurden nur für die Organophosphatmetabolite DMP, DMTP und DEP Referenzwerte abgeleitet, da bei diesen Metaboliten die meisten Werte über der Bestimmungsgrenze lagen (s. Tabelle 3). Für die Organophosphatmetaboliten DMDTP, DETP und DEDTP können derzeit keine Referenzwerte festgelegt werden, da die Mehrzahl der Werte unterhalb der konventionellen Bestimmungsgrenze, die derzeit mit 1 µg/l angegeben wird, liegen (s. Tabelle 3).

### Am Referenzwert ausgerichtete Maßnahmen

Da es sich bei den Organophosphatmetaboliten um kurzlebige Substanzen handelt, sind Kontrollmessungen bei Referenzwertüberschreitungen angezeigt. Zuverlässig gemessene (mehrfach geprüfte) Werte oberhalb der Referenzwerte sollen Anlass für eine umweltmedizinische Quellensuche im Rahmen der Verhältnismäßigkeit sein. Als Quellen kommen in Frage neben akzidentellen Vergiftungen u. a. Kontaminationen im Raum nach unsachgemäßen Schädlingsbekämpfungsmaßnahmen oder mit Organophosphaten belastete Nahrungsmittel.

### Literatur

1. Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA) (1995) Art und Menge der in der Bundesrepublik Deutschland abgegebenen und der exportierten Wirkstoffe in Pflanzenschutzmitteln (1987–1994) – Ergebnisse aus dem Meldeverfahren nach § 19 des Pflanzenschutzgesetzes, Heft 8. Eigenverlag, Braunschweig
2. Industrieverband Agrar (2000) Jahresbericht. Eigenverlag, Frankfurt am Main
3. Verordnung über Höchstmengen an Rückständen von Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmitteln, Düngemitteln und sonstigen Mitteln in oder auf Lebensmitteln und Tabakerzeugnissen (Rückstands-Höchst-mengenverordnung – RHmV). Bundesgesetzblatt (1999) Teil I Nr. 49, vom 5. November 1999, S 2082–2141
4. Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) (1997) Zentrale Erfassungs- und Bewertungsstelle für Umweltchemikalien (ZEBs). Lebensmittelmonitoring. Eigenverlag, Berlin
5. Koelle GB (1994) Pharmacology of organophosphates. *J Appl Toxicol* 14:105–109
6. Keverkordes S, Dunkelberg H (2001) Insektizide (VI-5.4). In: Wichmann HE, Schlipkötter HW, Fülgraff G (Hrsg) *Handbuch Umweltmedizin*, 21. Ergänzungslieferung.
7. Markowitz SB (1992) Poisoning of an urban family due to misapplication of household organophosphate and carbamate pesticides. *J Toxicol Clin Toxicol* 30:295–303
8. Osorio AM, Ames RG, Rosenberg J, Mengle DC (1991) Investigation of a fatality among parathion applicators in California. *Am J Ind Med* 20:533–546
9. Fiedler N, Kipen H, McNeil KK, Fenske R (1997) Long-term use of organophosphates and neuropsychological performance. *Am J Ind Med* 32:487–496
10. Marquardt H, Schäfer SG (1994) *Lehrbuch der Toxikologie*. BI Wissenschaftsverlag, Mannheim
11. Chenglong B, Ciping G, Weidong Z et al. (1990) A study of the pesticide fenthion: Toxicity, mutagenicity, and influence on tissue enzymes. *Biomed Environ Sci* 3:262–275
12. Gunderson EL (1995) FDA total diet study, July 1986–April 1991. Dietary intakes of pesticides, selected elements and other chemicals. *J AOAC Int* 78:1353–1363
13. Yess NJ (1991) Residue monitoring 1991 – Food and Drug Administration Pesticide Program. *J AOAC Int* 75:135A–157A
14. Penttilä PL, Siivinen K (1996) Control and intake of pesticide residues during 1981–1993 in Finland. *Food Add Contam* 13:609–622
15. Leoni V, Caricchia AM, Comi R et al. (1995) Risk assessment of organophosphorus pesticide dietary intake for the population of the city of Rome (Italy). *Bull Environ Contam Toxicol* 54:870–877
16. Angerer J, Hardt J (1997) Ausscheidung von Organophosphatmetaboliten durch die Allgemeinbevölkerung. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 32:470–447
17. Lemus R, Abdelghani A (2000) Chlorpyrifos: an unwelcome pesticide in our homes. *Rev Environ Health* 15:421–433
18. Wright CG, Leidy RB, Dupree HE (1994) Chlorpyrifos in the air and soil of houses eight years after its application for termite control. *Bull Environ Contam Toxicol* 52:131–134
19. Walker G, Hostrup O, Hoffmann W, Butte W (1999) Biocids in household dust (in German). *Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft* 59:33–41
20. Landesamt für Natur und Umwelt, Schleswig-Holstein (LANU) (1997) Bodenbelastungen in Hausgärten und Hausstaubbelastungen aus vier Regionen in Schleswig-Holstein. Ministerium für Umwelt, Natur und Forstwirtschaft, Kiel
21. Gunurathan S, Robson M, Freeman N et al. (1998) Accumulation of chlorpyrifos on residential surfaces and toys accessible to children. *Environ Health Perspect* 106:9–16
22. Landrigan PJ, Claudio L, Markowitz SB et al. (1999) Pesticides and inner-city children: exposures, risks, and prevention. *Environ Health Perspect* 107 [Suppl 3]:431–437
23. Davis DL, Ahmed AK (1998) Exposures from indoor spraying of chlorpyrifos pose greater health risks to children than currently estimated. *Environ Health Perspect* 106:299–301
24. Lu C, Fenske RA (1999) Dermal transfer of chlorpyrifos residues from residential surfaces: comparison of hand press, hand drag, wipe, and polyurethane foam roller measurements after broadcast and aerosol pesticide applications. *Environ Health Perspect* 107:463–467
25. Gibson JE, Peterson RK, Shurdut BA (1998) Human exposure and risk from indoor use of chlorpyrifos. *Environ Health Perspect* 106:303–306
26. Byrne SL, Shurdut BA, Saunders DG (1998) Potential chlorpyrifos exposure to residents following standard crack and crevice treatment. *Environ Health Perspect* 106:725–731
27. Heudorf U, Angerer J (2001) Metabolites of organophosphorus insecticides in urine specimens from inhabitants of a residential area. *Environment Res* 86:80–87
28. Fisher HL, Most B, Hall LL (1985) Dermal absorption of pesticides calculated by deconvolution. *J Appl Toxicol* 5:163–177
29. Feldmann RJ, Maibach HI (1974) Percutaneous penetration of some pesticides and herbicides in man. *Toxicol Appl Pharmacol* 28:126–132
30. Gallo MA, Lawryk NJ (1991) Organic phosphorus pesticides. In: Hayes WJ Jr, Laws ER Jr (eds) *Handbook of pesticide toxicology*, Volume 2, Classes of pesticides. Ch. 16. Academic Press Inc., San Diego
31. Gompertz D (1996) Organophosphorus pesticides. In: World Health Organization (ed) *Biological monitoring of chemical exposure in the workplace*, Guidelines, Volume 1. Genf
32. Vasilic Z, Drevenkar V, Stengl B et al. (1993) Diethylphosphorus metabolites in serum and urine of persons poisoned by phosalone. *Chem Biol Interact* 87:305–313
33. WHO (1986) IPCS International programme on chemical safety. *Environmental Health Criteria* 63: Organophosphorus insecticides: a general introduction. WHO, Genf
34. Hayes AL, Wise RA, Weir FW (1980) Assessment of occupational exposure to organophosphates in pest control operators. *Am Ind Hyg Assoc J* 41:568–575
35. Brokopp CD, Wyatt JL, Gabica J (1981) Dialkyl phosphates in urine samples from pesticide formulators exposed to disulfoton and phorate. *Bull Environ Contam Toxicol* 26:524–529
36. Duncan RC, Griffith J (1985) Monitoring study of urinary metabolites and selected symptomatology among Florida citrus workers. *J Toxicol Environ Health* 16:509–521
37. Aprea C, Sciarra G, Sartorelli P et al. (1994) Biological monitoring of exposure to organophosphorus insecticides by assay of urinary alkylphosphates: influence of protective measures during manual operations with treated plants. *Int Arch Occup Environ Health* 66:333–338
38. Rees H (1996) Exposure to sheep dip and the incidence of acute symptoms in a group of Welsh sheep farmers. *Occup Environ Med* 53:258–263
39. Nutley BP, Cocker J (1993) Biological monitoring of workers occupationally exposed to organophosphorus pesticides. *Pestic Sci* 38:315–322
40. Aprea C, Sciarra G, Lunghini L (1996) Analytical method for the determination of urinary alkylphosphates in subjects occupationally exposed to organophosphorus pesticides and in the general population. *J Anal Toxicol* 20:559–563
41. Hardt J, Angerer J (2000) Determination of dialkyl phosphates in human urine using gas chromatography-mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 24:678–684
42. Oglobline AN, Elmelakh H, Tattam B et al. (2001) Negative ion chemical ionization GC/MS-MS analysis of dialkylphosphate metabolites of organophosphate pesticides in urine of non-occupationally exposed subjects. *Analyst* 126:1037–1041
43. Coye MJ, Lowe JA, Maddy KT (1986) Biological monitoring of agricultural workers exposed to pesticides. I. Cholinesterase activity determination. *J Occup Med* 28, 619–627
44. Aprea C, Sciarra G, Sartorelli P, Sartorelli E (1997) Biological monitoring of exposure to chlorpyrifos-methyl by assay of urinary alkylphosphates and 3,5,6-trichloro-2-pyridinol. *J Toxicol Environ Health* 50:581–594
45. Koch HM, Hardt J, Angerer J (2001) Biological monitoring of exposure of the general population to organophosphorus pesticides chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl by determination of their specific metabolite 3,5,6-trichloro-2-pyridinol. *Intern J Hyg Environ Health* 204:175–180
46. Murphy RS, Kutz FW, Strassman SC (1983) Selected pesticide residues or metabolites in blood and urine specimens from a general population survey. *Environ Health Perspect* 48:81–86
47. Loewenherz C, Fenske RA, Simcox NJ et al. (1997) Biological monitoring of organophosphorus pesticide exposure among children of agricultural workers in central Washington State. *Environ Health Perspect* 105:1344–1353
48. Aprea C, Sciarra G, Orsi D et al. (1996) Urinary excretion of alkylphosphates in the general population (Italy). *Sci Total Environ* 177:37–41
49. Aprea C, Strambi M, Novelli MT et al. (2000) Biological monitoring of exposure to organophosphorus pesticides in 195 Italian children. *Environ Health Perspect* 108:521–525
50. Lu C, Knutson DE, Fisker-Andersen J, Fenske RA (2001) Biological monitoring survey of organophosphorus pesticide exposure among preschool children in the Seattle metropolitan area. *Environ Health Perspect* 109:299–303