

UMWELTFORSCHUNGSPLAN
DES BUNDESMINISTERIUMS FÜR UMWELT,
NATURSCHUTZ UND REAKTORSICHERHEIT

Aktionsprogramm „Umwelt und Gesundheit“



Förderkennzeichen (UFOPLAN) 202 61 218/03

**Rückstände von Flammschutzmitteln in Frauenmilch aus
Deutschland unter besonderer Berücksichtigung von
polybromierten Diphenylethern (PBDE)**

Abschlussbericht

von

Bärbel Vieth, Thomas Rüdiger, Barbara Ostermann, Hans Mielke

Bundesinstitut für Risikobewertung
Präsident: Prof. Dr. Dr. Andreas Hensel

Forschungsprojektleitung:
Dr. Bärbel Vieth und Dr. Thomas Rüdiger
Bundesinstitut für Risikobewertung

Im Auftrag des Umweltbundesamtes

Berlin, Mai 2005

Berichts-Kennblatt

1. Berichtsnummer	2.	3.
4. Titel des Berichts Rückstände von Flammschutzmitteln in Frauenmilch aus Deutschland unter besonderer Berücksichtigung von polybromierten Diphenylethern (PBDE)		
5. Autor(en), Name(n), Vorname(n) Vieth, Bärbel, Rüdiger, Thomas, Ostermann, Barbara, Mielke, Hans	8. Abschlussdatum 14.05.2005	
	9. Veröffentlichungsdatum	
6. Durchführende Institution (Name, Anschrift) Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) Thielallee 88-92 D-14195 Berlin	10. UFOPLAN-Nr. 2002 61 218/03	
	11. Seitenzahl 92	
	12. Literaturangaben 122	
7. Fördernde Institution (Name, Anschrift) Umweltbundesamt (UBA) Postfach 1406 D-06813 Dessau	13. Tabellen und Diagramme 18	
	14. Abbildungen 13	
15. Zusätzliche Angaben		
16. Kurzfassung <p>In der vorliegenden Beobachtungsstudie wurden die PBDE-Belastung in Frauenmilch sowie mögliche Einflussfaktoren untersucht. Das Studiendesign ermöglichte den Einfluss der Ernährung und der Stilldauer gezielt zu untersuchen. Weitere potentielle Faktoren wurden in einem Fragebogen erfasst und bewertet. In einer worst-case-Betrachtung wurde die tägliche PBDE-Aufnahmemenge für einen voll gestillten Säugling geschätzt.</p> <p>Im Zeitraum von November 2001 bis März 2004 wurden bundesweit von 89 Müttern (Gesamtkollektiv) insgesamt 128 Frauenmilchproben ca. 1 – 2 Wochen und zusätzlich in einigen Fällen ca. 12 Wochen nach der Entbindung gesammelt. 41 Frauen ernährten sich mit Mischkost (Kohorte 1) und 32 vegetarisch bzw. vegan (Kohorte 2). 16 Mütter erfüllten nicht die Einschlusskriterien. Analysiert wurden die 9 Kongenere BDE 28 (Tri-BDE), 47, 66 (Tetra-BDE), 99, 100 (Penta-BDE), 153, 154 (Hexa-BDE), 183 (Hepta-BDE) und BDE 209 (Deca-BDE). Mit diesem Stichprobenumfang gehört die Studie weltweit zu den umfangreichsten Untersuchungen von Frauenmilch auf PBDE.</p> <p>Im Gesamtkollektiv lag der Mittelwert der Summe der 9 Kongenere bei 2,49 ng/g Milhfett. Im Vergleich mit anderen europäischen Ländern ordnet sich die Belastung in Deutschland damit eher in den unteren Bereich ein. Die Reihenfolge der Kongenere BDE 47 > 153 > 99 > 100 ist in den meisten europäischen Ländern identisch, was auf ähnliche Expositionsquellen hinweist. Werte aus Nordamerika sind mit mittleren Gehalten zwischen 22 bis 73 ng/g Milhfett um das 10- bis 30fache höher als in Deutschland. Aufgrund der veränderten Reihenfolge der Hauptkongenere BDE 47 > 99 > 100 > 153 ist anzunehmen, dass sich die Expositionsquellen von den europäischen etwas unterscheiden.</p> <p>Das Decabromkongener BDE 209 wurde erstmalig in Frauenmilchproben aus Europa quantifiziert. Diese Ergebnisse belegen, dass trotz seiner niedrigen Bioverfügbarkeit das Decabromkongener absorbiert wird und in Frauenmilchproben, welche die niedrigen Gehalte der europäischen Hintergrundbelastung reflektieren, nachweisbar ist.</p> <p>Erstmalig wurde nachgewiesen, daß der teilweise oder vollständige Verzicht auf den Verzehr tierischer Lebensmittel, aber auch das Stillen mehrerer Kinder zu signifikant niedrigerer PBDE-Körperlast führt. So lag in den Milchproben der Vegetarierinnen der mittlere Gehalt mit 1,65 ng/g Fett statistisch signifikant niedriger als in denen der Mischköstlerinnen mit 2,47 ng/g Fett. Da die Zahl der Mütter, die das 2. oder 3. Kind stillten, bei den Vegetarierinnen im Vergleich zu den Mischköstlerinnen etwas größer war, sind die zwischen den beiden Kohorten beobachteten Unterschiede sowohl auf die Ernährungsweise als auch auf die Zahl der Stillperioden zurückgeführt worden. Dies wurde mittels multipler linearer Regression modelliert.</p> <p>Eine Verminderung der mütterlichen PBDE-Körperlast nach 3-monatiger Stilldauer konnte nicht beobachtet werden, da vermutlich die Beobachtungsdauer zu kurz war. Auch ein Einfluss von Alter, Body-Mass-Index, Bildschirmstunden (Computer und Fernseher) sowie von Tabakrauchen wurde nicht nachgewiesen.</p> <p>Die von einem 4 Monate alten Säugling über das Stillen aufgenommene PBDE-Menge ist um den Faktor 10.000 geringer als der niedrigste tierexperimentell ermittelte NOAEL, bei welchem noch keine adversen Effekte beobachtet werden konnten. Wegen des sehr großen Sicherheitsabstandes kann nach gegenwärtigem Kenntnisstand davon ausgegangen werden, dass in Deutschland keine gesundheitlichen Risiken für den gestillten Säugling bestehen. Die Stillempfehlung der Nationalen Stillkommission, das Kind mindestens 4 bis 6 Monate zu stillen, kann im Hinblick auf PBDE demzufolge uneingeschränkt unterstützt werden.</p>		
17. Schlagwörter Bromierte Flammschutzmittel, PBDE, Frauenmilch, Beobachtungsstudie, Fragebogen, Einflußfaktoren, Ernährungsverhalten, Stillen, Stillperioden, Exposition des Säuglings, Stillempfehlung		
18. Preis	19.	20.

Report Cover Sheet

1. Report No.	2.	3.
4. Report Title Residues of flame retardants in breast milk from Germany with specific regard to polybrominated diphenylethers (PBDE)		
5. Author(s), Family Name(s), First Name(s) Vieth, Bärbel, Rüdiger, Thomas, Ostermann, Barbara, Mielke, Hans	8. Report Date 14.05.2005	
	9. Publication Date	
	10. UFOPLAN-Ref. No. 2002 61 218/03	
	11. No. of Pages 92	
6. Performing Organisation (Name, Address) Federal Institute for Risk Assessment Thielallee 88-92 D-14195 Berlin	12. No. of References 122	
	13. No. of Tables, Diagrams 18	
	14. No. of Figures 13	
7. Sponsoring Agency (Name, Address) The Federal Environmental Agency (UBA) P.O. box 1406 D-06813 Dessau		
15. Supplementary Notes		
16. Abstract <p>This study presents the observations on PBDE-levels in breast milk as well as possible influencing factors. The study-design enabled the specific analysis of the impacts of eating habits and the duration of breast-feeding. Further possible factors were pinpointed and examined using a questionnaire. The daily PBDE-intake of a fully breast-fed infant was estimated by a worst-case scenario.</p> <p>In the period from November 2001 to March 2004, a total of 128 milk samples were taken from 89 nursing mothers (total collective) across Germany within 1 – 2 weeks and in some cases again appr. 12 weeks after child delivery. 41 women were on a mixed diet (cohort 1) and 32 were vegetarians or vegans (cohort 2). 16 mothers did not meet the criteria for participation. The 9 congeners BDE 28 (Tri-BDE), 47, 66 (Tetra-BDE), 99, 100 (Penta-BDE), 153, 154 (Hexa-BDE), 183 (Hepta-BDE) and BDE 209 (Deca-BDE) were analysed. This study is one of the most extensive examinations for PBDE in breast milk worldwide.</p> <p>From the total collective, the mean value of the total PBDE (sum of 9 congeners) was calculated at 2,49 ng/g milk fat. In comparison with other European countries, the body burden in Germany falls among the lowest. The succession of the congeners BDE 47>153>99>100 are found to be identical in most European countries, which indicates similarity of exposure sources. Measurements in North America with mean values of 22 to 73 ng/g milk fat are 10 to 30 times higher than those in Germany. The different succession of the main congeners BDE 47>99>100>153 suggests that the exposure sources may differ from those in Europe. The decabromocongener BDE 209 was quantified in breast milk samples from Europe for the first time. These results confirm, that despite its low bioavailability the BDE 209 is absorbed and is present in human milk samples reflecting the low European background body burden.</p> <p>For the first time, evidence was found, that both partial or total refrainment from the consumption of animal products and breast-feeding of several infants lead to significantly lower PBDE-levels. Accordingly, the average value of 1,65 ng/g fat from the breast milk samples of the vegetarian mothers was significantly lower than the average of 2,47 ng/g fat in samples of the mothers on a mixed diet. The number of mothers who were breast-feeding the 2nd or 3rd child was higher among the vegetarians than among those on a mixed diet, the observed differences in body burden between both cohorts were therefore attributed to nutrition as well as to the number of nursing periods. This was modelled by the multiple lineal regression.</p> <p>A reduction in the PBDE-level after a 3-month breast-feeding period was not observed. It is possible that this observation period was too short. Age, body-mass-index, display screen exposure (computer and television) as also tobacco smoke were not proven to be influencing factors.</p> <p>The PBDE-intake of a 4-month-old infant through breast-milk is 10.000 times lower than the lowest NOAEL derived from animal experiments and which has exhibited no adverse effects during observations. This very great margin of safety gives grounds, based on the present level of knowledge, for the assurance that breast-fed infants in Germany are not exposed to health risk. Subsequently, the 4 to 6 months breastfeeding period as recommended by the commission for nursing behaviour (National Stillkommission) can be unrestrictedly maintained in regard to the PBDE-intake.</p>		
17. Keywords Brominated flame retardants, PBDE, breast milk, observation study, questionnaire, influencing factors, nutrition behavior, breast-feeding, breast-feeding periods, exposure of infants, breast-feeding recommendations		
18. Price	19.	20.

1	Einleitung.....	4
2	Literaturübersicht	7
2.1	Toxikologie	7
2.1.1	Pentabromdiphenylether (PeBDE)	7
2.1.2	Octabromdiphenylether (OBDE)	10
2.1.3	Decabromdiphenylether (DBDE).....	11
2.1.4	Endokrine Effekte.....	13
2.1.5	Neurotoxische Effekte.....	14
2.1.6	Risiken für den Neugeborenen durch Exposition über die Frauenmilch	14
2.1.7	Regulative Maßnahmen.....	15
2.2	PBDE in Humanproben	15
2.2.1	PBDE-Daten in Frauenmilch und Blut	15
2.2.2	Pränatale Exposition mit PBDE	23
2.2.3	Expositionswege	24
3	Aufgabenstellung	27
4	Material und Methoden	29
4.1	Struktur der Studie, Datenerhebung und Probensammlung	29
4.1.1	Studiendesign.....	29
4.1.2	Erhebungsinstrumentarium Fragebogen.....	31
4.1.3	Gewinnung der Probandinnen	31
4.1.4	Probensammlung und -lagerung	32
4.2	Analytik.....	32
4.2.1	Vergabe der Analytik.....	32
4.2.2	Vorbereitung der Probensammelgefäße/ Probenlagerung/ Probenversand ...	33

4.2.3	Probenaufarbeitung und Quantifizierung.....	33
4.2.4	Blindwertminimierung.....	34
4.2.5	Qualitätskontrolle/Qualitätssicherung.....	35
4.3	Statistische Methoden.....	36
4.3.1	Deskriptive Statistik.....	36
4.3.2	Hypothesenprüfungen.....	37
4.3.3	Explorative Datenanalysen	37
5	Ergebnisse	38
5.1	Charakterisierung der Studienpopulationen.....	38
5.2	PBDE-Gehalte des Gesamtkollektivs und des Studienkollektivs	40
5.3	Prüfung auf Normalverteilung.....	42
5.4	Einfluss der Ernährung auf die PBDE-Gehalte in Frauenmilch.....	44
5.4.1	Testung der Prüfhypothese I: Unterschiede zwischen Mischköstlerinnen und Vegetarierinnen.....	44
5.5	Einfluss des Stillens auf die PBDE-Gehalte.....	46
5.5.1	Testung der Prüfhypothese II: Veränderungen der PBDE-Konzentrationen innerhalb der Laktationsperiode	46
5.5.2	Einfluss der Anzahl der gestillten Kinder auf die PBDE-Gehalte in Frauenmilch	48
5.5.3	Einfluss der Stilldauer auf die PBDE-Gehalte am Beispiel von sog. "Langzeitstillenden"	50
5.6	Gemeinsame Auswertung von Ernährungsgewohnheiten und Zahl der gestillten Kinder	52
5.7	Prüfung weiterer potentieller Confounder.....	54
5.8	Schätzung der PBDE-Aufnahmemengen des gestillten Säuglings	57
5.9	Ergebnisse der PBDE-Bestimmung im Humanblut und Vergleich mit den Frauenmilchdaten	59
6	Diskussion und Bewertung	61

6.1	PBDE-Gehalte in Frauenmilch aus Deutschland und internationaler Vergleich	61
6.2	Das Decabromkongener (BDE 209) in der Frauenmilch.....	63
6.3	Einfluss des Ernährungsstils auf die PBDE-Gehalte	64
6.4	Einfluss des Stillens auf die PBDE-Gehalte.....	67
6.5	Gemeinsames Modell für die Einflussfaktoren Ernährungsgewohnheiten und Zahl der gestillten Kinder	70
6.6	Bewertung der PBDE-Aufnahme des gestillten Säuglings	71
7	Zusammenfassung	73
8	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	76
9	Danksagung.....	78
10	Literatur	79
11	Verzeichnisse	88
11.1	Erläuterungen der Abkürzungen	88
11.2	Tabellenverzeichnis.....	90
11.3	Abbildungsverzeichnis	92

ANLAGENBAND

1 Einleitung

Stillen gilt als beste Form der Ernährung des Säuglings und ist unbestritten auch die natürlichste Form dieser Ernährung. Während die stillenden Mütter durch ihr direktes Verhalten während der Stillzeit die Belastung der Frauenmilch mit vielen Kontaminanten (z.B. aus Arzneimitteln oder aus Genussmitteln wie Nikotin, Alkohol und Koffein) steuern können, ist die Aufnahme von Substanzen aus der Umwelt, meist durch deren Anreicherung in der Nahrungskette, kaum vermeidbar. Deshalb wird die Verfolgung der Belastung von Frauenmilch mit persistenten und lipophilen Umweltkontaminanten auch unter dem Aspekt der gesundheitlichen Vorsorge durchgeführt.

Die Gehalte an den persistenten Organochlorverbindungen in Frauenmilch, genannt seien hier beispielhaft DDT, die PCBs und die polychlorierten Dibenzodioxine und -furane, sind in Deutschland in den vergangenen 15 – 30 Jahren um ca. 60 – 90 % gesunken (Vieth, 2000, 2001, 2002). Im Gegensatz zu diesen kontinuierlich fallenden Trends, die auch international zu beobachten sind, wurden in einer 1999 publizierten retrospektiven schwedischen Studie stark steigende Gehalte (Verdopplung alle 5 Jahre) von Flammenschutzmitteln aus der Gruppe der polybromierten Diphenylether (PBDE) im Zeitraum 1972 – 1997 in der Frauenmilch nachgewiesen, was zu großer Besorgnis führte (Meironyte et al., 1999). Aus Deutschland lagen bisher nur wenige Daten zu PBDE in Frauenmilch vor, so dass die Belastungssituation nicht bewertet werden konnte.

Die im Focus befindliche Substanzklasse der polybromierten Diphenylether (PBDE) wird als additives Flammenschutzmittel bevorzugt im Kunststoffbereich, so z.B. in Polyurethanschäumen für Polstermöbel und Autositze sowie in Polymeren im Elektronikbereich (Computer, Video etc.) eingesetzt, wobei bis zu 30 % Massenanteil den jeweiligen Produkten zugesetzt werden. Die genannten Einsatzgebiete lassen eine Exposition des Verbrauchers vermuten.

Drei kommerzielle Produkte werden technisch eingesetzt: Pentabromdiphenylether (PeBDE) mit einem Weltmarktbedarf von ca. 8.500 t/a, Octabromdiphenylether (OBDE) mit einer weltweiten Einsatzmenge von ca. 3.800 t/a und das mit 55.000 t/a mengenmäßige Hauptprodukt Decabromdiphenylether (DBDE). Die technischen Produkte sind Gemische aus mehreren Einzelverbindungen unterschiedlichen Bromierungsgrades, der Name des technischen Produktes charakterisiert den mittleren Bromierungsgrad der enthaltenen Einzelverbindungen.

Chemisch sind die bromierten Diphenylether durch ein etherverbrücktes Diphenyl-Grundgerüst charakterisiert, dessen Kongenere sich durch Anzahl und Position der Brom-

substituenten am Phenylring unterscheiden. Die 209 möglichen Kongenere werden in Analogie zu der PCB- Nomenklatur von Ballschmiter als BDE mit einer Nummer benannt z.B. BDE 47, BDE 100 usw. (Ballschmiter, 1980). Sie ähneln sowohl in ihrer chemischen Struktur als auch in ihrem toxikologischen Profil den Dioxinen.

Inzwischen sind diese Verbindungen in der Umwelt ubiquitär verbreitet. Sie sind in der Luft, im Boden, im Wasser und im Sediment sowie in aquatischen Biota, Fisch, Fleisch, Milch und Eiern nachweisbar. In Sedimenten, Fischen, Meeressäugern und Vögeln wurden über Jahrzehnte steigende PBDE-Rückstände festgestellt. Auch innerhalb der aquatischen Nahrungskette ist ein kontinuierlicher Anstieg der gespeicherten PBDE-Gehalte über die trophischen Stufen zu beobachten (de Wit, 2002). Als persistente und lipophile Verbindungen mit Bioakkumulationspotenzial erfüllen die PBDE wesentliche Kriterien der persistenten organischen Schadstoffe (POPs), die in der Stockholmer POP-Konvention definiert sind und deren Freisetzung und Exposition minimiert bzw. vermieden werden soll.

Die Europäische Union (EU) hat im Rahmen der Chemikalienbewertung Risk Assessment Reports (RAR) für die 3 technisch eingesetzten Produkte erarbeitet. Insgesamt wird hierin die bisherige Datenlage als nicht ausreichend eingeschätzt, um diese Verbindungsklasse umfassend bewerten zu können. Der aufgezeigte Untersuchungsbedarf betrifft u.a. aufgrund des nachgewiesenen Bioakkumulationspotentials und der Hinweise auf Einflüsse auf die neurologische Entwicklung die Datenlage zu Gehalten von PBDE in Frauenmilch sowie der Exposition des gestillten Säuglings (EU Risk Assessment Report, Pentabromdiphenylether, 2000). Auch der Bundesrat hatte aufgrund der zahlreichen Befunde zu PBDE in Umwelt- und Humanproben einerseits und fehlender Daten zu PBDE-Gehalten in Frauenmilch aus Deutschland andererseits die Bundesregierung gebeten, Maßnahmen zur Risikobewertung zu unterstützen (Bundesrats-Drucksache 97/01).

Mit dem Ziel, fundierte Daten zu PBDE-Gehalten in Frauenmilch zu gewinnen, die Exposition des gestillten Säuglings abzuschätzen und mögliche Expositionswege und Einflussparameter, wie z.B. die Ernährung, zu verifizieren, hat das Umweltbundesamt das Forschungsvorhaben „Rückstände von Flammschutzmitteln in Frauenmilch aus Deutschland unter besonderer Berücksichtigung von polybromierten Diphenylethern (PBDE)“ in Auftrag gegeben.

Im Folgenden werden die Ergebnisse von 128 Frauenmilchproben, die von 89 Müttern gesammelt wurden, vorgestellt. Es handelt sich damit um eine der bisher umfangreichsten Studien zu PBDE-Gehalten in Frauenmilch überhaupt. Erstmals werden auch Ergebnisse zu Proben von Vegetarierinnen präsentiert, sowie der signifikante Einfluss verschiedener

Ernährungsgewohnheiten und der signifikante Einfluss der Anzahl gestillter Kinder auf die individuellen PBDE-Gehalte belegt. Dies war nur möglich aufgrund des zielgerichtet strukturierten Studiendesigns.

2 Literaturübersicht

2.1 Toxikologie

PBDE haben strukturelle Ähnlichkeit mit PCB und PBB sowie den PCDD/PCDF und zeigen auch ähnliche Eigenschaften bezüglich ihrer Toxizität. Besonders zu erwähnen ist die Strukturähnlichkeit mit dem Schilddrüsenhormon Thyroxin (T4).

Die meisten toxikologischen Studien wurden mit kommerziellen PBDE-Gemischen durchgeführt, die sich in ihrem Gehalt der entsprechenden Kongenere und Isomere stark unterscheiden, so dass eine Aussage über kongenerspezifische Wirkungen nur schwer möglich ist. Die meisten Informationen stammen aus Tierversuchsstudien, Daten über direkte Auswirkungen am Menschen sind rar und liegen hauptsächlich für das technische DBDE vor.

Die Europäische Union hat umfassende Bewertungen der toxikologischen Eigenschaften der drei technischen Produkte PeBDE, OBDE und DBDE im Rahmen der Risk Assessment Reports vorgenommen. Diese wurden kürzlich abgeschlossen und die Reports vorgelegt. (EU Risk Assessment Report Pentabromdiphenylether, 2000; EU Risk Assessment Report Octabromdiphenylether, 2002; EU Risk Assessment Report Decabromdiphenylether, 2003).

Die in dieser Literaturübersicht zusammengefassten Informationen zur Toxikologie stützen sich hauptsächlich auf die Risk Assessment Reports der Europäischen Union. Dort angegebenen Quellen werden hier nicht einzeln zitiert, auf die Reports sei verwiesen. Weitere Studien und aktuelle Daten wurden mit Angabe der entsprechenden Referenzen ergänzt.

2.1.1 Pentabromdiphenylether (PeBDE)

Der technisch eingesetzte Pentabromdiphenylether ist ein Gemisch aus 24 - 38 % Tetra-BDE, 50-60 % Penta-BDE und 4-8 % Hexa-BDE. Hauptkongenere sind BDE 47, BDE 99 und BDE 153.

Toxikokinetik

Aus Tierversuchen weiß man, dass PeBDE nach oraler Gabe absorbiert werden. Über andere Aufnahmewege ist wenig bekannt, wobei aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit mit PBB und PCB angenommen wird, dass auch die PeBDE über andere mögliche Expositionswege in den Körper gelangen können. Studien an Ratten zeigen, dass der Hauptteil

einer oralen Einmalgabe von PeBDE innerhalb von 72 Stunden unmetabolisiert mit den Faeces ausgeschieden wird und sich ein Großteil in der Haut sowie im Fettgewebe verteilt. Aufgrund der geringen Löslichkeit in Wasser und des hohen Molekulargewichtes der PeBDEs sowie der Metaboliten erfolgt die Ausscheidung hauptsächlich biliär, mit den Faeces, aber auch mit der Frauenmilch (Darnerud, 1998; Meironyte, 1998).

Bezüglich der Halbwertszeit der PeBDE geht man von einer langsamen Metabolisierung aus. Im Fettgewebe von Ratten konnte eine Halbwertszeit der PeBDE-Isomere von $t_{1/2} = 25 - 47$ Tagen nachgewiesen werden (von Meyerinck, 1990). Es wurde angenommen, dass die Verweildauer im menschlichen Fettgewebe signifikant höher ist (Sarver, 1997). Dies bestätigen aktuelle Daten zu Eliminationshalbwertszeiten beim erwachsenen Menschen für die Hauptkongenere des kommerziellen PeBDE. So wurden durchschnittliche Eliminationshalbwertszeiten, ermittelt aus der täglichen Aufnahme über Lebensmittel, für das Tetra-kongener BDE 47 von 1,8 Jahren, für die Pentabromkongenere BDE 99 und BDE 100 von 2,9 bzw. 1,6 Jahren und für die Hexabromkongenere BDE 153 und BDE 154 von 6,5 bzw. 3,3 Jahren ermittelt. Deutlich länger sind die Eliminationshalbwertszeiten in Bezug auf Humanfett, hier wurden für BDE 47 3,0 Jahre, für BDE 99 5,4 Jahre, für BDE 100 2,9 Jahre, für BDE 153 11,7 Jahre und für BDE 154 5,8 Jahre berichtet, wobei die Werte für Frauen generell höher liegen als für Männer (Geyer, 2004). Deutlich kürzere Eliminationshalbwertszeiten wurden mit 680 Tagen für BDE 153 mit 270 Tagen für BDE 154 durch PBDE-Bestimmungen im Blut von exponierten Arbeitern ermittelt (Jakobsson, 2003).

Akute Toxizität

Studien an Ratten mit kommerziellem PeBDE zeigten eine geringe akute Toxizität. Bei oraler Gabe beobachtete man neben Diarrhoen, Tremor sowie herabgesetzter Aktivität eine Induktion verschiedener Leberenzyme (Darnerud, 2001). Bezüglich der Exposition via Inhalation von PeBDE zeigt sich ebenfalls eine geringe akute Toxizität. Weiterhin konnten nach Einmalgabe nur geringe Reizungen von Augen und der Haut beobachtet werden.

Effekte bei chronischer Exposition

Informationen über systemische Effekte nach mehrfacher Exposition mit PeBDE stammen von Studien an Ratten und Mäusen. Die Leber stellt ein wichtiges Zielorgan dar. Es wurden neben Hepatomegalien mit histopathologischen Veränderungen, Induktion verschiedener Leberenzyme auch Störungen der Cholesterol- und Porphyrinsynthese beobachtet. Als empfindlichster Endpunkt wurde für die chronische Lebertoxizität ein NOAEL von 0,45 mg/kg KG/d tierexperimentell ermittelt.

In Bezug auf die Schilddrüse wurde eine Reduktion der T4-Werte bei Ratten und Mäusen mit einer Gewichtszunahme der Schilddrüse beobachtet, was unter anderem durch die Leberenzyminduktion mit konsekutiver Steigerung der T4-Konjugation und Exkretion erklärt werden kann.

Ein Abfall von CD4- und CD8-Thymozyten in Mäusen, aber nicht bei Ratten konnte durch eine Exposition mit dem kommerziellen Produkt Bromkal 70 (hauptsächlich BDE-47, BDE-99 und BDE-100) gezeigt werden. Eine Relevanz in Bezug auf den Menschen ist bisher noch unklar.

Bezüglich wiederholter dermalen Exposition mit PeBDE kann in bisher nur einer verfügbaren Studie das Auftreten von Erythemen und Ödemen sowie Chlorakne-Reaktionen an Kaninchenohren gezeigt werden.

In Bezug auf den Menschen liegt nur ein Fallbericht vor, in dem die Entstehung von Chlorakne-Reaktionen im Gesicht und am Rücken eines 13-jährigen Mannes beschrieben wird, der über mehrere Stunden am Tag vor dem Fernsehgerät gesessen und am Computer gespielt habe. Aufgrund der geringen Aussagekraft dieses einzelnen Fallberichtes, kann nur schwer eine Beziehung zwischen der Exposition von in der Elektronik verwendeten PeBDE und dem Auftreten der Hauteizungen gezeigt werden.

Mutagenität, Karzinogenität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Neurotoxizität

In zahlreichen Studien an Bakterien und Pilzen sowie an Säugertierzellen konnte gezeigt werden, dass PeBDE keine Zellmutagene sind. Daten über Karzinogenität liegen bisher nicht vor.

Fertilitätsstudien in Bezug auf PeBDE liegen bisher nicht vor. In einer 90-tägigen Studie an Ratten mit oraler Applikation des Produktes DE-71 bis 100 mg/kg KG/d konnten keine histopathologischen Veränderungen der Gonaden und Sexualorgane gezeigt werden. In einer Entwicklungsstudie an Ratten unter Exposition mit dem technischen Produkt Saytex 115 konnten keine negativen Effekte auf den Foetus bis zu einer Dosis von 200 mg/kg KG/d gezeigt werden.

In einer Studie, in der Mäuse auf Verhaltensstörungen untersucht wurden, konnten Auffälligkeiten in Bezug auf Lernfähigkeit und Aktivität gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Eriksson, 1998). Diese Unterschiede waren dosisabhängig. Die Relevanz für die menschliche Gesundheit ist derzeit noch unklar.

2.1.2 Octabromdiphenylether (OBDE)

Das technische Produkt Octabromdiphenylether besteht aus einem Gemisch von 10 - 12 % Hexa-BDE, 43 - 44 % Hepta-BDE, 31 - 35 % Octa-BDE, 10 – 11 % Nona-BDE und < 1 % Deca-BDE, wobei das Heptabromkongener BDE 183 das Hauptkongener darstellt.

Toxikokinetik

Daten aus Tierstudien zeigen, dass es nach oraler sowie inhalativer Exposition von kommerziellem OBDE zur Akkumulation der Ausgangsverbindungen sowie der Metaboliten in der Leber und im Fettgewebe, sowie nach Inhalation auch im Lungengewebe kommt. Exakte Aussagen bezüglich des Ausmaßes der Absorption sowie Exkretion und auch der Metabolisierung sind bisher nicht möglich. Nach oraler Applikation induzieren OBDE zahlreiche Leberenzyme und den Fremdstoffmetabolismus. Bezüglich dermalen Absorption liegen keine Daten vor.

Bezogen auf den Menschen liegen derzeit keine Daten bezüglich Absorption, Metabolismus sowie Exkretion von OBDE vor. Die im kommerziellen OBDE enthaltenen Hexa-, Hepta-, Octa- und Nonakongener werden vom Menschen absorbiert, im Blut sowie auch im Fettgewebe verteilt und akkumulieren aufgrund ihrer hohen Lipophilie im menschlichen Fettgewebe. BDE 183, ein Hauptkongener des kommerziellen OBDE wird regelmäßig in Frauenmilch gefunden (Tabelle 1). Stanley konnte OBDE in Humanfett nachweisen (Stanley, 1991). In einer schwedischen Studie wurden im Blut exponierter Elektronik-Arbeiter Octa-Kongener, aber auch NonaBDE und das Heptakongener BDE 183 nachgewiesen (Sjödin, 1999). Die im Blut dieser exponierten Arbeiter ermittelten Eliminationshalbwertszeiten für die NonaBDE liegen zwischen 17 – 85 Tagen, für die OBDE zwischen 62 – 84 Tagen und für das HeptaBDE 183 bei 110 Tagen und sind damit deutlich kürzer als die für die PeBDE ermittelten Werte (Sjödin 1999, Hagmar, 2000).

Akute Toxizität und Effekte bei chronischer Exposition

Aufgrund derzeitiger Datenlage ist davon auszugehen, dass OBDE nur eine geringe akute Toxizität bei Tieren zeigen, Reizungen an Haut und Augen wurden in Tierstudien nicht beobachtet. Daten über Sensibilisierung von Respirationstrakt oder Haut beim Menschen liegen nicht vor.

Zur chronischen Exposition liegen bisher nur Studien an Ratten mit wiederholter oraler und inhalativer Exposition mit kommerziellen OBDE vor. Ein Hauptzielorgan stellt die Leber dar. Es wurden eine Zunahme des Lebergewichtes, Hepatomegalien, histopathologische Leberzellveränderungen, eine Induktion verschiedener Leberenzyme sowie gehäuft

verstreute hyperplastische Nodula sowie Veränderungen des Porphyrinstoffwechsels beobachtet. Nach oraler Applikation wurden bei Ratten Veränderungen des Schilddrüsenhormonhaushaltes mit dosisabhängiger Reduktion von T4 und T3 im Serum sowie Hyperplasien und histopathologische Veränderungen der Schilddrüse gezeigt. Weiterhin zeigte sich eine Störung im Schilddrüsenhormonstoffwechsel mit erniedrigten T4-Werten und gesteigerten TSH-Werten im Serum.

Nach oraler Applikation wurde ein dosisabhängiger Anstieg des Bromgehaltes in der Leber, bei inhalativer Gabe zusätzlich in der Lunge beobachtet. Das OBDE akkumulierte stärker im Fettgewebe und in der Lunge als im hepatischen Gewebe.

Mutagenität, Karzinogenität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Studien mit Salmonellen und an Säugetierzellen ergaben keine Hinweise auf Mutagenität. Aufgrund der Tatsache, dass auch bei PeBDE sowie DBDE keine mutagenen Eigenschaften beobachtet wurden, kann auch bei den OBDE davon ausgegangen werden. Endgültige Aussagen zur Kanzerogenität sind derzeit nicht möglich, entsprechende Tierstudien liegen nicht vor.

Auch Fertilitätsstudien sind nicht verfügbar. Informationen über mögliche Effekte der OBDE bezüglich der Fertilität stammen aus subakut oder subchronischen Studien an Ratten mit oraler oder inhalativer Applikation kommerzieller OBDE. So konnte eine Gewichtszunahme der Hoden beobachtet werden. Bei inhalativer Exposition wurden weder negative Effekte in Bezug auf das Gewicht von Hoden oder Nebenhoden beobachtet, noch konnten histopathologische Veränderungen nachgewiesen werden. Bezüglich der weiblichen Fortpflanzungsorgane konnte ein Fehlen des Corpus luteum in einer 90-tägigen Inhalationsstudie gezeigt werden.

Reproduktionstoxische Effekte konnten bei Tierversuchen an Ratten im Rahmen von 2 Studien beobachtet werden, welche wohl aber nicht auf die toxischen Wirkungen bezogen werden konnten (Abfall des mütterlichen Gewichtes sowie geringe Fetalgewichte). Bei Kaninchen führen OBDE zu einem leichten Gewichtsverlust des Foeten. Der am geringsten beobachtete NOAEL wird hier bei 2 mg/kg KG/d erwogen.

2.1.3 Decabromdiphenylether (DBDE)

Das technische Produkt Decabrombiphenylether besteht zu 97 % aus dem Kongener BDE 209 und enthält < 3 % Nona-BDE.

Toxikokinetik

In Bezug auf den menschlichen Organismus liegen wenig Daten zur Toxikokinetik vor. DBDE wird vom Körper absorbiert und verteilt sich im Blut und Fettgewebe. So wurde BDE 209, das Hauptkongener des technischen Produktes, im Blut von exponierten Arbeitern aus der Elektronikbranche nachgewiesen (Tabelle 2). Mit 6,8 bzw. 14 Tagen ist die für BDE 209 im Blut exponierter Arbeitern ermittelte Eliminationshalbwertszeit im Vergleich zu den niederbromierten Kongeneren besonders kurz (Sjödin, 1999; Sjödin, 2000, Hagmar, 2000; Geyer, 2004). Offenbar werden mit steigendem Bromierungsgrad die Eliminationshalbwertszeiten kürzer.

Tierstudien zeigen, dass aufgrund des hohen Molekulargewichtes nur eine geringe Absorption (6 - 9,5 %) des DBDE über den Gastrointestinaltrakt erfolgt, und der Großteil mit den Faeces ausgeschieden wird. Aufgrund der niedrigen oralen Absorption bei Ratten ist von einem niedrigen Akkumulationspotential auszugehen. Daten zur Bioakkumulation von DBDE im Humanfett liegen nicht vor. Dass offenbar DBDE im Körperfett gespeichert wird, belegt jedoch eine Studie aus den USA, in der BDE 209 in Frauenmilch nachgewiesen wurden (Schechter, 2003, Tabelle 1). Daten aus Europa zu BDE 209 in hier wesentlich geringer belasteter Frauenmilch lagen bisher nicht vor.

Nach intravenöser Applikation wird DBDE hepatisch metabolisiert. In einer Studie an Regenbogenforellen, die oral mit technischem DBDE exponiert wurden, konnte eine metabolische Debromierung von BDE 209 zu BDE 153 beobachtet werden (Kierkegaard, 1995). Viberg konnte eine Aufnahme von DBDE in das Gehirngewebe von neonatalen Mäusen zeigen, welche postnatal mit einer oralen Einmalgabe exponiert wurden. Die toxikologische Signifikanz dieser Beobachtung ist noch unklar (Viberg, 2001). Eine Akkumulation von DBDE wurde bisher in geringem Maß in Fettgewebe und Leber beobachtet. In niedrigen Konzentrationen induziert DBDE nicht den Fremdstoffwechsel, Effekte in höheren Konzentrationen können jedoch nicht ausgeschlossen werden. Es wird angenommen, dass der Bromierungsgrad eine wichtige Rolle spielt, da PeBDE eine stärkere Enzyminduktion hervorrufen als OBDE und bei DBDE keine Induktion beobachtet wurde. Es liegen für DBDE weder Daten über dermale noch für pulmonale Absorption vor. Aufgrund der Ähnlichkeiten zu den PCB wird eine maximale dermale Absorption von 1 % angenommen.

Akute Toxizität und Effekte bei chronischer Exposition

Tierstudien zeigen eine geringe akute Toxizität bei oraler, dermaler sowie inhalativer Exposition. Reizungen an Haut und Augen traten nicht auf, weiterhin gab es keine Hinweise für das Auftreten einer Chlorakne. Bezüglich der Sensibilisierung der Haut gibt es keine

Tierstudien, in einer größeren Studie an Menschen wurde weder eine Sensibilisierung noch eine Reizung der Haut beobachtet.

Bei chronischer Exposition konnten in Tierstudien generell nur eine geringe systemische Toxizität gezeigt werden, wobei Hauptzielorgane Leber, Niere und Schilddrüse waren und diese Organe generell einer leichten Vergrößerung unterlagen. In einer Studie an Ratten wurden Läsionen wie höhere Thromboseinzidenz, Degeneration der Leber, Milzfibrosierung, Hyperplasie mandibularer Lymphknoten sowie eine Hyperplasie thyroider C-Zellen beobachtet (NTP, 1986). Bei einer Untersuchung an Arbeitern, welche sechs Wochen lang mit PBDE, darunter auch DBDE, exponiert waren, zeigten sich gegenüber den Kontrollen eine höhere Prävalenz von Hypothyreosen mit erniedrigten T4-Werten im Serum (Bahn, 1980).

Mutagenität, Karzinogenität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

DBDE ruft weder in vivo oder in vitro mutagene Effekte hervor. Als Hinweise auf Karzinogenität wurde nach Exposition mit DBDE sowohl an Mäusen als auch an Ratten das gehäufte Auftreten von neoplastischen Nodula der Leber beobachtet. Bei Mäusen, wurde außerdem eine höhere Inzidenz an Schilddrüsentumoren gezeigt (NTP, 1986).

Reproduktionstoxische und entwicklungstoxische Effekte des DBDE konnten in Tierstudien nicht nachgewiesen werden. So waren weder Effekte auf Fertilität noch Störungen der Entwicklung oder Veränderungen der Reproduktionsorgane bei Ratten oder Mäusen festzustellen.

2.1.4 Endokrine Effekte

Die einzelnen Metaboliten der PBDEs haben ausgeprägte strukturelle Ähnlichkeit mit den Schilddrüsenhormonen (T3 und T4) und weisen eine sehr hohe Affinität zum Schilddrüsen-transportprotein Transthyretin auf (Meerts, 1998; Meerts, 2000). Darüber hinaus besteht die Fähigkeit, auch an Schilddrüsenhormonrezeptoren zu binden, wenn auch mit einer geringeren Affinität (Marsh, 1998). Alle kommerziellen PBDE stören die Schilddrüsenbalance, wobei DBDE gegenüber den anderen PBDE die geringste Potenz aufweist (Hooper and McDonald, 2000). Beobachtet werden klinische Zeichen einer Hypothyreose mit supprimierten Schilddrüsenhormonspiegeln im Plasma und thyroider Hyperplasie sowie auch gehäuftes Auftreten von Schilddrüsenkarzinomen bei Mäusen (NTP, 1986; Hallgren and Darnerud, 1998; Hallgren, 2001). Bei den DBDE-Produkten konnte man einen statistisch signifikanten Anstieg der Inzidenz der Schilddrüsenhyperplasie bei Tieren (NTP, 1986) verzeichnen aber auch beim Menschen zeigen (Bahn, 1980). Zusammenfas-

send ist das Schilddrüsenhormonsystem ein empfindlicher Angriffspunkt der PBDE, der auch die Entwicklung des zentralen Nervensystems in der prä- und postnatalen Phase stören kann.

2.1.5 Neurotoxische Effekte

Eine Reihe von Untersuchungen hat gezeigt, dass die kommerziellen PBDE neurotoxische Effekte verursachen können (Eriksson, 1998; Eriksson, 1999; Viberg, 2001). Für die im menschlichem Gewebe am häufigsten anzutreffenden Kongenere BDE 47 und BDE 99 konnte bei exponierten neugeborenen Mäusen eine deutliche Abweichung des motorischen Verhaltens, wie Abfall der Gesamtaktivität sowie eine Fortbewegungsbeeinträchtigung, beobachtet werden. Darüber hinaus wurden Lern- und Gedächtnisstörungen beschrieben. Sowohl die motorische, als auch die kognitiven Entwicklungsstörungen bei den neonatal exponierten Mäusen zeigten auch in der Adoleszenz deutliche Effekte (Eriksson, 1998). Es gibt mehrere mögliche Wege, auf denen PBDE die Entwicklung des zentralen Nervensystems beeinflussen können:

Erstens spielt der Eingriff in die Schilddrüsenhormonregulation eine entscheidende Rolle, welche sowohl bei Nagern als auch beim Menschen zu Störungen der neuralen Entwicklung führt (Morreale de Escobar, 2000; Porterfield, 2000; Morreale de Escobar, 2003), da diese Hormone entscheidend vor allem in fetalen und neonatalen Phasen die Hirnentwicklung steuern. Zweitens könnten PBDE zudem eine Störung verschiedener Neurotransmittersysteme verursachen (Eriksson, 1997; Viberg, 2000). Viberg beschreibt einen signifikanten Zusammenhang verhaltensneurologischer Effekte mit Veränderungen im cholinergen Transmittersystem nach Exposition mit PBDE.

2.1.6 Risiken für den Neugeborenen durch Exposition über die Frauenmilch

Aufgrund der Plazentagängigkeit der PBDE sind Kinder bereits pränatal und über das Stillen zusätzlich postnatal gegenüber diesen Verbindungen exponiert. Vor allem die niedrig bromierten PBDE-Kongenere (tetra bis hexa) können zu Neoplasien, endokrinen Funktionsstörungen und zu neurologischen Entwicklungsstörungen führen. Störungen der Schilddrüsenhormonregulation können über Defizite der neuronalen Entwicklung in Verhaltensstörungen bei exponierten Kindern, z. B. bei Exposition über die Frauenmilch, münden (Porterfield, 1994; Haddow, 1999). So werden immer häufiger Schilddrüsenunterfunktionen und Störungen der neuronalen Entwicklung bei Kindern beobachtet, die sich in Lern- und Verhaltensstörungen äußern (Chen, 1994; Huisman, 1995; Huisman, 1995; Koopman-Esseboom, 1996).

Aufgrund der bisher gesammelten Erkenntnisse bezüglich der Toxikologie, ist eine Risikoabschätzung in Bezug auf die Ernährung mit Frauenmilch der sich in einer vulnerablen Phase befindlichen Neugeborenen besonders wichtig, da gerade eine Störung der oben beschriebenen Organsysteme durch PBDE, die unmittelbare Auswirkungen auf die neuronale Entwicklung der Kinder haben, weitreichende Spätschäden verursachen können. Die vorliegenden Daten lassen jedoch noch keine exakte Risikoabschätzung zu, so dass weitere Studien sowohl hinsichtlich der Expositionsdaten als auch der Toxikologie nötig sind.

2.1.7 Regulative Maßnahmen

PBDE kommen nicht nur in Biota vor, sie akkumulieren auch im menschlichen Körperfett, greifen bestimmte Organsysteme an und werden mit der Frauenmilch ausgeschieden. Das Wissen der Öko- und Humantoxikologie ist derzeit noch gering und mögliche Langzeitfolgen für Mensch und Umwelt sind nicht sicher einschätzbar.

Um aus Vorsorgegründen die Exposition der Umwelt und des Menschen einschließlich des gestillten Säuglings gegenüber den bromierten Flammschutzmitteln zu minimieren, wurden in der Zwischenzeit regulative Maßnahmen getroffen. Dies betrifft die Produkte Penta- und Octabromdiphenylether sowohl aufgrund ihrer im Vergleich zum Decaprodukt größeren toxischen Relevanz als auch wegen ihres größeren Bioakkumulationspotentials. So schreibt die Siebte Verordnung zur Änderung Chemikalienrechtlicher Verordnungen vor, dass ab dem 15.08.2004 das in Verkehr bringen und Verwenden von Stoffen und Produkten verboten ist, die mehr als 0,1 % Pentabromdiphenylether oder Octabromdiphenylether enthalten (Bundesgesetzblatt, 2003). Dem Verbot liegt eine Richtlinie der Europäischen Union zu Grunde (Europäische Union, RL 2003/11/EC). Zusätzlich sieht die Ergänzung zur WEEE-Richtlinie (Waste Electrical and Electronic Equipment) u.a. eine Substitution polybromierter Flammschutzmittel in elektronischen Produkten ab Anfang 2008 vor (Europäische Union, RL 2003/108/EC)

2.2 PBDE in Humanproben

2.2.1 PBDE-Daten in Frauenmilch und Blut

PBDE wurden sowohl in Frauenmilch als auch in Blut (einschließlich Plasma oder Serum) und in humanem Fettgewebe nachgewiesen. Eine Zusammenstellung aktueller Daten zu PBDE in Humanproben mit den entsprechenden Referenzen ist der Tabelle 1 zu entnehmen. Soweit im Text keine Zitate referiert werden, beziehen sich die Ausführungen auf die

in Tabelle 1 angegebenen Quellen. Das in den verschiedenen Studien analysierte PBDE-Kongenerenspektrum differiert teilweise. Obwohl die angegebenen Gehalte für Gesamt-PBDE als Summe der analysierten PBDE folglich auf einer etwas unterschiedlichen Datenbasis beruhen, sollten die Differenzen nicht von Bedeutung sein, da die Hauptkongenere in jedem Fall quantifiziert wurden und es nur Unterschiede bei der Quantifizierung von Minorkomponenten gab.

Zeitliche Trends

Der Nachweis von PBDE in Frauenmilch bzw. in humanem Fettgewebe wurde bereits vor mehr als 15 Jahren erbracht (Krüger, 1988, Stanley et al., 1991). Krüger ermittelte in 25 Frauenmilchproben aus Nordrhein-Westfalen im Mittel 2,64 ng/g Fett. Exponentiell ansteigende PBDE-Gehalte mit einer Verdopplung aller 5 Jahre wurden in einer retrospektiven schwedischen Frauenmilchstudie, die einen Zeitraum von 1972 bis 1997 umfasste, von Meironyte und Noren (1999, 2000) berichtet. Seit 1998 ist eine Trendumkehr verbunden mit Verschiebungen im Kongenerenmuster zu den höherbromierten Kongeneren zu verzeichnen, was auf das aus dem Verkehr ziehen des kommerziellen Penta-BDE in Schweden zurückgeführt wird. So lag im Jahr 2000 der durchschnittliche S-PBDE-Gehalt in Frauenmilch aus Schweden bei 2,8 ng/g Fett (Meironyte Guvenius, 2001). Ein gleichartiger Trendverlauf in Serum und Frauenmilch wurde von Thomson et al., 2003, für Norwegen berichtet, die S-PBDE-Gehalte stiegen zwischen 1977 bis 1998 von 0,5 ng/g Fett auf 4,1 ng/g und sanken bis 2001 auf 3,0 ng/g Fett. Eine Verdopplung der Gehalte an BDE 47 in Plasma innerhalb von 5 Jahren wurde auch aus den USA berichtet, wobei die summarischen PBDE-Gehalte von ca. 2,5 ng/g Fett im Jahre 1985 über 10,2 ng/g Fett im Jahre 1990 auf im Mittel 66 ng/g Fett im Jahre 2002 stiegen und damit wesentliche höhere Werte erreichten als in Europa (Sjodin et al., 2003). Fängström et al., 2004, berichteten über den Anstieg der PBDE Level in Frauenmilch von den Färöer Inseln von 1987 bis 1998/99 von 1,5 auf 7,2 ng/g Fett, d.h. auf das Fünffache. Auch in Blutproben aus Deutschland wird ein Anstieg der PBDE-Gehalte zwischen 1985 - 1999 beobachtet, der jedoch mit dem Faktor 1,8 wesentlich niedriger ausfällt (Schröter-Kermani et al., 2000).

Daten aus Deutschland

Bisher wurden nur wenige Studien zu PBDE-Gehalten in Humanproben aus Deutschland publiziert. Neben dem Ergebnis von Krüger liegen aktuellere Daten zu PBDE-Gehalten im Blut oder in Frauenmilch nur von Schröter-Kermani (2000), Fürst (2001), und Weber (2004) vor. Die berichteten Daten sind in der Tabelle 1 zusammengefasst. Mit mittleren Gehalten für S-PBDE zwischen 1,9 und 7,2 ng/g Fett ordnen sich die in Deutschland ermittelten Level in die PBDE Hintergrundbelastungen ein, die in verschiedenen Humanma-

trices aus anderen europäischen Ländern berichtet wurden. Auf den von Schröter-Kermani beobachteten zeitlichen Anstieg der PBDE-Gehalte im Blut wurde bereits verwiesen. Hauptkongener ist stets die Tetrabromverbindung BDE 47, gefolgt von den Kongeneren BDE 153 und BDE 99, ihre Summe trägt zu 70 – 80 % zum Gesamt-PBDE-Gehalt bei.

Internationaler Datenvergleich/ Hintergrundgehalte

Die mittleren PBDE-Gehalte in Frauenmilch aus Finnland, Schweden, Norwegen, Italien, Belgien und den Niederlanden liegen mit Werten zwischen 2,14 und 3,65 ng/g Fett in vergleichbarer Größenordnung. Die Daten aus Großbritannien und von den Färöer Inseln belegen, dass mit durchschnittlichen PBDE-Gehalten in Frauenmilch von 6,6 bzw. 7,2 ng/g Fett die Hintergrundbelastung hier etwa doppelt so hoch ist, was möglicherweise auf zusätzliche Expositionen hinweist. Kalanzki et al. (2003) diskutieren in diesem Zusammenhang die in England vorgeschriebene Ausrüstung von Polstermöbeln, Matratzen und anderen synthetischen Wohnraumtextilien mit Flammschutzmitteln, was zu erhöhter PBDE Exposition des Verbrauchers beitragen kann. Von den Färöer Inseln sind im Vergleich zu Daten aus anderen europäischen Staaten deutlich erhöhte PCB-Gehalte in Frauenmilch berichtet worden, die durch den hohen Verzehr an Fisch und Robbenfleisch der dortigen Bevölkerung bedingt wird. Dies könnte auch ein Erklärungsansatz für die hohen PBDE-Gehalt sein.

Aus Asien liegen bisher nur wenige Berichte vor. In Frauenmilchproben aus Vietnam berichtete Schechter (2004) mit durchschnittlichem Gesamt-PBDE-Gehalt von 0,5 ng/g Fett die niedrigste bisher ermittelte Hintergrundbelastung. Auch die PBDE-Gehalte in Frauenmilchproben aus Japan weisen mit S-PBDE = 1,4 ng/g Fett auf eine niedrige Exposition in diesen asiatischen Ländern hin.

Die Gesamt-PBDE-Gehalte in Blutproben aus Australien liegen mit 11,0 ng/g Fett deutlich über den in europäischen Hintergrundbelastungen.

Die höchsten PBDE-Gehalte werden in Humanproben aus den USA und Kanada berichtet. Beruflich Expositionen waren bei den Probanden nicht erkennbar, daher sollten die berichteten Werte eher die dortige Hintergrundbelastung reflektieren. Mit durchschnittlichen Gehalten zwischen 22 und 86 ng/g Fett in Humanproben liegen diese Werte um den Faktor 10 bis 100 über den in Europa ermittelten PBDE Level. Schechter et al. (2003) berichten in Frauenmilch Maximalgehalte von > 400 ng/g Fett. Mazdai et al. (2003) ermittelten sogar bis zu 580 ng/g Fett S-PBDE in mütterlichem Serum. 95 % der Weltproduktion an technischem Penta-BDE werden in den USA eingesetzt (www.bsef.com, 2003). Inwie-

weit dies zu der erhöhten internen Exposition in Nordamerika beiträgt, ist bisher nicht bekannt.

Die ermittelten Kongenerenmuster in den Humanproben der verschiedenen Länder sind sehr ähnlich. Als dominierendes Kongener wird in fast allen Studien das Tetrakongener BDE 47 identifiziert. Als weitere Hauptkongenere wurden BDE 99, 153 und teilweise auch BDE 100 identifiziert, wobei deren Reihenfolge je nach Herkunftsland der Proben variiert. Während in den Proben aus den meisten europäischen und sowie den beiden asiatischen Ländern die Reihenfolge BDE 153 > = BDE 99 > = BDE 100 zu beobachten ist, berichten Schechter et al. (2003), dass in Frauenmilch aus den USA BDE 99 mit 17 %, BDE 100 mit 8,5 % und BDE 153 mit 6 % zum Gesamt-PBDE-Gehalt beitragen. Dieses offenbar für Proben aus Nordamerika charakteristische Kongenerenmuster wird in anderen Studien bestätigt (Mazdai, 2003, Sjödin, 2003, 2004a, Ryan, 2004) und steht im Gegensatz zu dem in Humanproben aus den europäischen Ländern beschriebenen Kongenerenmustern. Auch die Frauenmilchproben von den Färöer Inseln weisen ein auffällig verändertes Kongenerenmuster auf, der Gehalt an BDE 153 beträgt hier das doppelte des sonst dominierenden BDE 47. Inwieweit dies auf andere Expositionsquellen, wie z.B. auf sehr spezifische Ernährungsweise zurückgeführt werden kann, ist unklar.

Tabelle 1: Mittlere PBDE-Gehalte (analysierte Kongenere und Summe PBDE) in Humanproben mit Hintergrundbelastung– aktueller internationaler Datenüberblick (Angaben in ng/g Fett)

Land	Jahr	Matrix	N	BDE 28	BDE 47	BDE 66	BDE 85	BDE 99	BDE 100	BDE 153	BDE 154	BDE 183	BDE 209	S- PBDE	Quelle.
Daten aus Deutschland															
Deutschl.	vor 1988	MM ¹	25											2,64	Krüger, 1888
Deutschl.	1985	B ²	20		3,1									3,9	Schröter-
	1990		20		3,6									4,9	Kermani, 2000
	1995		20		3,7									5,6	
	1999		20		3,9									5,6	
Deutschl.	1992	MM	1 P ⁹	0,12	0,83	0,01	0,02	0,28	0,18	0,45	0,04	0,02		1,9	Fürst, 2001
	2000		7	0,15	0,85	0,03	0,05	0,3	0,2	0,7	0,04	0,05		2,4	
Deutschl.	2002	MM	8		2,9		0,1	2,2	0,6	1,2	0,1	0,2		7,2	Weber, 2004
Daten aus Europa															
Belgien	2000-01	MM	14	0,09	1,69			0,35	0,17	0,43	0,12			2,85	Pirard, 2003
Faroer Island	1998-99	MM	10		1,7			1,0	1,0	3,6				7,2	Fängström, 2004
Finnland	1994-98	MM	11	0,16	1,31			0,39		0,39				2,25	Strandman, 2000
Italien	1998- 2000	MM	39	0,06	1,2	0,02	0,04	0,51	0,28	0,49	0,04	0,10		2,75	Ingelido, 2004
Niederl.	1998	MM	108	0,11	1,19	< 0,06	<0,08	0,37	0,31	0,95	<0,08	0,41		3,65	Baumann, 2003
Norwegen	2003	MM	38											2,96	Polder, 2004

Land	Jahr	Matrix	N	BDE 28	BDE 47	BDE 66	BDE 85	BDE 99	BDE 100	BDE 153	BDE 154	BDE 183	BDE 209	S- PBDE	Quelle.
Norwegen	1999	S ⁷	10	0,24	1,5			0,31	0,35	0,59	0,35			3,34	Thomsen, 2002
Schweden	1997- 2000	B, M ³ B, F ⁴												8,1 5,6	Lindström, 2004
Schweden	2000-01	MM	15	0,06	1,15	0,02	0,04	0,21	0,14	0,32	0,02	0,01		2,14	Guvenius, 2003
UK	2001-03	MM	52		3			0,9	0,6	1,4	0,5			6,6	Kalantzki, 2003
Daten aus Asien															
Japan	2000	MM	13	0,09	0,53	0,02	0,01	0,15	0,17	0,34	0,03	0,04		1,4	Akutsu, 2003
Vietnam	2003	MM	2	0,03	0,13	0,01	< 0,01	0,08	0,05	0,09	0,01	0,02		0,48	Schechter, Quynh, 2004c
Daten aus Australien															
Australien	2003	B	10 P ⁹		4,7			2,3		2,0	0,2			11,0	Harden, 2003
Daten aus Nord- und Mittelamerika															
Kanada	1994-99	MP ⁸	10 P ⁹	0,8	10,9		0,5	5,6	2,0	2,3	0,5	0,8		23,3	Ryan, 2004
Kanada	2001-02	MM	98		12,9			3,3		1,3	0,2			22	Ryan, 2004a
USA	2001	MS ⁵	12		28			5,7	4,2	2,9	0,3	0		37	Mazdai, 2003
USA	2002	MM	47	2,4	40,8	0,65	1,15	14,0	8,2	5,3	0,76	0,13	0,92 ⁶ (7/23)	73,5	Schechter, 2003
Mexiko	2003	MM	7		1,7			0,6	0,8	0,8	0,2		0,3	4,4	Lopez, 2004

¹ MM = Frauenmilch, ² B = Blut, ³ M = Mann, ⁴ F = Frau, ⁵ MS = mütterliches Serum, ⁶ in 7 von 23 analysierten Proben quantifiziert,

⁷ S=Serum, ⁸ MP= mütterliches Plasma, ⁹ P = Poolprobe

PBDE-Gehalte bei beruflicher Exposition

Über erhöhte PBDE-Gehalte im Blut exponierter schwedischer Arbeiter aus verschiedenen Bereichen der Elektronikindustrie im Vergleich zu nicht exponierten Kontrollgruppen berichteten Sjödin et al. (1999, 2001), Thuresson (2002) und Jakobsson (2002). Es wurden Berufsgruppen einbezogen, die aufgrund ihrer Tätigkeit spezifisch gegenüber PBDE exponiert sind, dies wurde durch PBDE-Innenraummessungen am Arbeitsplatz belegt. Die ermittelten Gehalte sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 2: PBDE-Gehalte im Blut exponierter Arbeiter (Median und Bereich; Sjödin 1999, 2001, Thuresson, 2002, Jakobsson, 2002)

Berufsgruppe	Jahr	BDE 47 (ng/g Fett)	BDE 153 (ng/g Fett)	BDE 183 (ng/g Fett)	BDE 209 (ng/g Fett)
Arbeiter Elektronik- demontage	1997	2,8 (<0,5-22,4)	4,5 (2,1-12,2)	8,0 (2,2-18,8)	4,8 (<0,9-9,5)
Arbeiter Elektronik- schrottrecycling	1998	2,4 (<0,3-12,9)	1,3 (0,8-2,5)	<0,3 (<0,3-1,2)	2,3 (<1,0-5,6)
Gummimischer	2000	0,6 (0,3-1,9)	0,8 (0,3-2,2)	<0,4 (<0,4-0,9)	27,8 (1,2-144)
Arbeiter in Kabel- ummantelung	2000	0,6 (<0,5-3,2)	1,4 (<0,6-3,3)	alle <1,4	34,6 (6,7-278)
Computertechniker	1999	1,3 (<1,0-13,3)	2,6 (<1,3-5,8)	0,9 (0,2-4,6)	1,5 (<1,0-6,8)
Angestellte/Büro	1997	1,4 (<0,5-4,8)	0,8 (0,5-3,3)	0,2 (<0,01-1,0)	<0,7 (<0,7-7,7)
Kontrollgruppe 1 Reinigungspersonal	1997	1,5 (<0,5-16,2)	0,6 (0,4-4,9)	0,1 (0,02-0,3)	<0,7 (<0,7-3,7)
Kontrollgruppe 2 Schlachthofarbeiter	2000	1,3 (<0,5-6,2)	2,0 (1,2-3,8)	alle <0,3	2,4 (0,9-9,3)

Das beobachtete Kongenerenmuster in den Blutproben der verschiedenen Gruppen spiegelt deren spezifische berufliche Exposition wider. So wurden im Blut der Gummimischer und der Arbeiter in der Kabelummantelung, die nur gegen das technische Deca-BDE exponiert waren, erhöhte Werte an BDE 209 ermittelt, während die niederbromierten BDE 47, BDE 153 und BDE 183 unbeeinflusst blieben. Zusätzlich wurden erhöhte Gehalte an Nona- und Octa-BDEs im Blut festgestellt, die auf eine metabolische Debromierung des BDE 209 hinweisen. Im Unterschied dazu sind die Arbeiter im Elektronikrecyclingbereich

den verschiedenen technischen Produkten PeBDE, OBDE und DBDE gegenüber exponiert, was sich in erhöhten Gehalten aller 4 analysierten Kongenere widerspiegelt. Insgesamt sind die Arbeitsplätze dieser Berufsgruppen mit einer hohen Staubbelastung verbunden. Ein erhöhte inhalative oder ingestive Aufnahme von partikelgebundenen PBDE ist daher ein potentieller Aufnahmepfad für diese Arbeiter.

Dagegen konnte bei Computertechnikern oder Angestellten im Büro trotz ihres intensiven Kontaktes mit Computern eine potentielle Exposition nicht nachgewiesen werden. Es waren keine signifikant höheren PBDE-Gehalte im Blut dieser Gruppen im Vergleich zu nicht Computer-exponierten Arbeitern festzustellen, ihre beruflich bedingte Exposition gegenüber PBDE ist offenbar gering.

Nachweis von BDE 209 in Humanproben

Das kommerzielle Produkt DBDE dominierte mit ca. 55.000 t/a im Jahr 1999 den Weltmarkt an bromierten Diphenylethern mit ca. 81 % (www.bsef.com, 2001). Trotzdem gelang es erst Sjödin im Jahre 1999, BDE 209 im Blut exponierter schwedischer Arbeiter und der Kontrollgruppen zu quantifizieren und damit dessen Bioverfügbarkeit bei erhöhter Exposition zu belegen. Im Jahr 2003 berichteten Schechter et al. über den Nachweis von BDE 209 in 7 von 23 untersuchten amerikanischen Frauenmilchproben, wobei diese gegenüber europäischen Proben eine deutlich höhere Hintergrundbelastung reflektieren. Der ermittelte Durchschnittsgehalt an BDE 209 war mit 0,9 ng/g Fett im vergleichbaren Konzentrationsbereich wie die entsprechenden Gehalte in Blutproben schwedischer Arbeiter. Daten zu BDE 209 in Frauenmilchproben aus Europa lagen bisher nicht vor.

Über die Eliminationshalbwertszeiten der PBDE im Menschen wurden bereits im Kapitel 2 berichtet. Sie sind kongenerenspezifisch sehr unterschiedlich und nehmen im Gegensatz zu den Dioxinen und den PCB mit zunehmendem Halogenierungsgrad ab. Inwieweit die unterschiedlichen Datengrundlagen, einerseits beruhend auf Intake Daten der Hintergrundexposition und andererseits erhöhten PBDE-Gehalten im Blut exponierter Arbeiter, die unterschiedlichen Ergebnisse bedingen, kann nicht eingeschätzt werden. Es bleibt jedoch festzustellen, dass die für die verschiedenen PBDE-Kongenere ermittelten Eliminationshalbwertszeiten mit Werten zwischen 7 Tagen und 11,6 Jahren (bezogen auf den Fettgehalt) kürzer sind als die bei persistenten Organochlorverbindungen ermittelten Werte.

2.2.2 Pränatale Exposition mit PBDE

Der Säugling wird nicht nur postnatal über das Stillen sondern auch pränatal gegenüber den PBDE exponiert, da die PBDE plazentagängig sind. Das belegen u.a. Daten aus Schweden, Japan, Kanada, den Niederlanden und den USA (Guvenius et al, 2003, Hirai et al, 2000; Ryan und van Ostdaam, 2004, Weiss et al, 2004, Mazdai, 2003). Im Rahmen dieser Studien zur Abschätzung der pränatalen Exposition des Fötus und zur Wirksamkeit der Plazentaschranke wurden PBDE-Gehalte in solchen Matrices, wie Plazenta und Nabelschnurblut, teilweise auch mütterliches Blut und Frauenmilch analysiert in Proben, die von einer Person stammen, sodass hier auch Rückschlüsse auf die Vergleichbarkeit von Blut- und Frauenmilchgehalten möglich sein sollten.

Während US-amerikanische Daten von Mazdai et al. (2003) an 12 Probenpaaren vergleichbare PBDE-Gehalte in fetalem und in mütterlichem Serum belegen, wird in den anderen Studien die Wirksamkeit der Plazentaschranke, d.h. eine geringere PBDE - Exposition des Embryos nachgewiesen. Guvenius et al. (2003) berichten S-PBDE Gehalte in Nabelschnurblut von im Mittel 1,69 ng/g Fett (N= 15), im mütterlichen Plasma und in der Frauenmilch sind die mittleren Gehalte mit 2,07 (N= 15) und 2,14 ng/g Fett (N= 15) angegeben. Während die Gehalte im Blut und in der Frauenmilch im Bezug auf den Fettgehalt etwa vergleichbar sind, finden die Autoren nur ca. 72 % davon im Nabelschnurblut. Die Daten von Ryan (2004) und von Weiss (2004) bestätigen, dass im Nabelschnurblut ca. 40 - 80 % (Ryan et al.: S-PBDE = 8,6 - 17,5 ng/g Fett; Weiss et al.: S-PBDE = 8,5 ng/g Fett) der S-PBDE-Gehalte des mütterlichen Plasmas (Ryan et al.: S-PBDE = 21,6 - 25,1 ng/g Fett, Weiss et al.: S-PBDE = 10,7 ng/g Fett; N= 78) gefunden werden. Die in der japanischen Studie von Hirai et al. (2000) berichteten Daten weisen darauf hin, dass die relativen PBDE-Gehalte im Nabelschnurblut im Vergleich zum mütterlichen Blut noch geringer sein können. Hier ist im Mittel die Summe der PBDE-Kongenere im Nabelschnurblut (0,3 ng/g Fett; N= 4) um den Faktor 3 kleiner als in der Plazenta und im mütterlichen Blut (0,97 bzw. 1,04 ng/g Fett; N= 4) und sogar um den Faktor 5 kleiner als in der Frauenmilch (1,5 ng/g Fett; N= 4). Bei der Bewertung der embryonalen Exposition ist jedoch zusätzlich zur Wirksamkeit der Plazentaschranke auch der viel geringere Fettgehalt des Nabelschnurblutes im Vergleich zum mütterlichen Blut zu berücksichtigen, der hier zusätzlich die Exposition des Embryos reduziert.

Vergleiche zwischen den PBDE-Gehalten im mütterlichen Blut und in der Frauenmilch sind mittels der zitierten Daten von Guvenius (2003) und von Hirai (2000) möglich. Während Guvenius vergleichbare Gehalte in beiden Matrices beobachtet, weisen die Ergebnisse von Hirai auf um etwa 1/3 niedrigere PBDE-Konzentrationen im Blut hin. Aufgrund

des begrenzten Probenumfangs ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse jedoch beschränkt.

2.2.3 Expositionswege

Für die Exposition der Allgemeinbevölkerung wird ähnlich den persistenten Organochlorverbindungen auch für die PBDE aufgrund ihrer Bioakkumulation und ihrer Persistenz vermutet, dass die orale Aufnahme über Lebensmittel tierischer Herkunft ein relevanter Hauptexpositionsweg ist. (Darnerud, 2001, Sjödin 2000a, 2000b). Dies wird gestützt durch die Bioakkumulation der PBDE über die verschiedenen trophischen Stufen der aquatischen Nahrungskette (Darnerud, 2001, de Wit, 2002). Ihre Persistenz ist im Vergleich zu den Organochlorverbindungen jedoch geringer. Allerdings fehlt bisher ein direkter Beweis, dass die Nahrung tatsächlich einen relevanten Aufnahmeweg für die PBDE darstellt.

Bisher liegen nur wenige Studien zur Abschätzungen der täglichen PBDE-Aufnahme über die Nahrung vor, fast alle wurden als Warenkorbstudien durchgeführt. Die täglichen Aufnahmemengen werden dabei über PBDE-Gehalte in relevanten Lebensmitteln in Verbindung mit den entsprechenden Verzehrsmengen ermittelt. Darnerud et al. (2001) ermittelten für Schweden auf der Basis von Warenkorbuntersuchungen eine mittlere tägliche Aufnahmemenge von 51 ng für einen Erwachsenen. Aktuellere Daten aus Schweden bestätigen mit einer mittleren täglichen Aufnahmemenge von 41 ng/d für Frauen (0,58 ng/kg KG pro Tag; Median = 28 ng/d, 0,43 ng/kg KG pro Tag) diese Größenordnung (Lind, 2002). Analysiert wurden dabei BDE 47, 99, 100, 153 und 154 in verschiedenen Lebensmittelgruppen. Dominierend war der Fischverzehr, der mit ca. 74 % zur PBDE-Aufnahme beitrug, während der Verzehr von Fleisch und Fleischprodukten sowie von Milch- und Milchprodukten jeweils nur weniger als 10 % zur PBDE-Gesamtaufnahme beitrugen. Eine weitere Studie von Lind weist mit 27 ng/Tag PBDE-Aufnahme etwas niedrigere Daten auf, ca. 48 % werden über den Fischverzehr beigetragen. Die Autoren diskutieren einen geringeren Fischverzehr in dieser Studiengruppe als Ursache für die geringeren Aufnahmemengen. Für die skandinavischen Ernährungsgewohnheiten wurde die Relevanz von Fischverzehr für die PBDE-Aufnahme auch von Sjödin et al. (2000a) belegt, der statistisch signifikante Unterschiede der BDE 47-Konzentrationen im Blut von Viel-Fischverzellern und Wenig-Fischessern nachwies. Für Kanada wurde von Ryan und Patry (2001) eine mittlere PBDE-Aufnahme über die Nahrung von 44 ng/d ermittelt. Einbezogen wurden über 40 kommerzielle Lebensmittelgruppen tierischen Ursprungs und mit hohem Fettgehalt. In Kanada dominiert mit ca. 75 % die PBDE-Aufnahme über Fleisch und Fleischprodukte, während Milch und Milchprodukte nur mit ca. 6 % und der Fischverzehr nur zu ca. 3 %

beitragen. In Spanien ermittelten Bocio et al., 2003, mittels Warenkorbuntersuchungen die mittlere PBDE-Aufnahme mit 97 ng/d (1,4 ng/kg KG und Tag). Einbezogen wurden verschiedenste Lebensmittel sowohl pflanzlichen als auch tierischen Ursprungs, die typisch für die Verzehrsgewohnheiten des Landes sind. Ca. 31 % der PBDE-Aufnahme erfolgt über den Fischverzehr, ca 25 % durch den Verzehr pflanzlicher Fette und Öle sowie ca. 20 % über den Verzehr von Fleisch und Fleischprodukten. Dagegen tragen Milch, Milchprodukte und Eier zusammen nur ca. 11 % zur PBDE-Aufnahme bei. Eine Duplikatstudie aus Großbritannien bestätigt die Größenordnung der durch Warenkorbuntersuchungen ermittelten PBDE-Aufnahmemengen. Aus den USA wurden aktuell mit 2,0 ng/kg KG und Tag die bisher höchsten PBDE-Aufnahmemengen berichtet. Dieser Wert ist um den Faktor 1,5- 3 höher als die in Europa ermittelten Daten, kann aber die deutlich höheren PBDE-Gehalte in den nordamerikanischen Humanproben nicht erklären.

Tabelle 3: PBDE-Aufnahmemengen über die Nahrung und prozentualer Beitrag der verschiedenen Lebensmittelgruppen - internationale Datenlage

Land	S-PBDE-Aufnahme	Prozentualer Beitrag durch Verzehr von						Quelle
		Fisch	Fleisch	Milchprodukte	Fett/Öl	Eier	Sonst.	
Schweden	51 ng/d 0,7 ng/kg KG/d							Darnerud, 2000
Schweden	27 ng/d 0,4 ng/kg KG/d	48%	11%	26%	13%	2%		Lind, 2001
Schweden	41 ng/d 0,6 ng/kg KG/d	74%	6%	8%	11%	1%		Lind, 2002
Kanada	44 ng/d 0,6 ng/kg KG/d	3%	77%	6%			15% ¹	Ryan, 2001
Spanien	97 ng/d 1,4 ng/kg KG/d	31%	20%	9%	25%	2%	12% ²	Bocio, 2003
UK ³	90,5 ng/d 1,3 ng/kg KG/d							Wijesekera, 2002
USA	2,0 ng/kg KG/d	10%	50%	30%				Schechter, 2004b

¹ Sonstiges nicht spezifiziert, ² Sonstiges = Obst, Gemüse, Getreide, ³ Duplikatstudie

Die aus den europäischen Ländern berichteten PBDE-Aufnahmemengen über die Nahrung weisen mit Werten zwischen 41 ng/Tag bis 97 ng/Tag darauf hin, dass hier eine vergleichbare Größenordnung für die Exposition über die Nahrung festzustellen ist. Dagegen gibt es deutliche Unterschiede hinsichtlich der Beiträge der einzelnen Lebensmittelgrup-

pen, die durch die länderspezifischen Ernährungsgewohnheiten geprägt sind. Als dominierend wurden entweder der Fischverzehr oder der Fleischverzehr identifiziert. Beide zusammen erklären zwischen 50 – 80 % der tägliche PBDE-Aufnahme über die Nahrung. Wenn die Ernährung tatsächlich einen relevanten Aufnahmeweg für die PBDE darstellt, sollten bei Verzicht auf den Verzehr von Fleisch und Fisch niedrigere PBDE-Körperlasten zu erwarten sein. Ob vegetarische Ernährung tatsächlich zu geringeren PBDE-Körperlasten führt, ist bisher nicht untersucht.

Diskutiert wird ebenfalls, ob die inhalative und ingestive Aufnahme von PBDE über Staub einen relevanten Beitrag zur Hintergrund-Körperlast leisten könnte. Untersuchungen von Knoth belegen, dass PBDEs staubgebunden im Haushalt auftreten, deren Quelle wahrscheinlich Emissionen aus Geräten, wie PC, TV, aus Matratzen und aus synthetischen, mit Flammenschutzmitteln ausgerüsteten Polstermaterialien sein können. Die im Staub von Staubsaugern aus deutschen Haushalten ermittelten S-PBDE Gehalte liegen im Mittel bei 1.800 ng/g Trockenmasse, wobei bei allen Kongeneren eine große Variabilität (bis zum Faktor 100) beobachtet wird. In fast allen Proben ist das BDE 209 mit großem Abstand das Hauptkongener, was im Gegensatz zu dem Kongenerenmuster in Humanproben steht (Knoth et al. 2002, 2003). Dagegen berichten Sjödin et al.(2004b) mittlere PBDE-Gehalte von ca. 3.750 ng/g Hausstaub aus den USA, während die von diesen Autoren in Staubproben aus deutschen Haushalten (S-PBDE im Mittel ca. 100 ng/g Staub) ermittelten Gehalte signifikant niedriger, auch im Vergleich zu den Werten von Knoth sind. BDE 209 ist in allen Proben das Hauptkongener. Inwieweit die untersuchten Staubfraktionen hinsichtlich der Partikelgröße tatsächlich lungengängig sind, bleibt jedoch offen. Trotzdem ist zumindest bei starker beruflicher Exposition verbunden mit Staubbelastung nachgewiesen, dass die inhalative Aufnahme von PBDE zu erhöhter Körperlast führt, wie die Gehalte im Blut exponierter Arbeiter belegen (Sjödin 1999, 2001, Thuresson, 2002, Jakobsson, 2002).

Wijesekera et al., 2002, berechneten aus Innenraumluftmessungen von Computer-Arbeitsräumen und in häuslicher Umgebung eine theoretische inhalative PBDE-Aufnahme von 33 ng/Tag, wobei eine 100 %-ige Absorption angenommen wurde. Berücksichtigt man die in gleicher Studie ermittelte PBDE-Aufnahme über die Nahrung von 90,5 ng/d, dann würden 73 % der PBDE-Aufnahme oral und 27 % inhalativ erfolgen. Die mit Kontrollproben vergleichbaren PBDE-Gehalte im Blut von Computertechnikern und Büroangestellten weisen jedoch eher darauf hin, dass auf diesem Weg kein signifikanter Beitrag zur PBDE-Körperlast erfolgt (siehe Tabelle 2, Sjödin, 2001).

3 Aufgabenstellung

Bisher liegen nur wenige Daten zu PBDE-Gehalten in Humanproben aus Deutschland vor. Diese sind aufgrund des geringen Probenumfangs nicht ausreichend, um die Situation hinsichtlich der PBDE-Hintergrundbelastung in Deutschland zu charakterisieren. Insbesondere aber aufgrund des toxischen Potentials der PBDEs, die über die Frauenmilch dem sich noch entwickelnden, vulnerablen Neugeborenen zugeführt werden, ist es wichtig, den aktuellen Gehalt an PBDEs in Frauenmilchproben aus Deutschland näher zu untersuchen und die Exposition des Säuglings abzuschätzen. Darüber hinaus ist die Rolle solcher von den Organochlorverbindungen her bekannten Einflussfaktoren wie Alter, Ernährung und frühere Stillperioden auf die PBDE-Gehalte in Frauenmilch bisher unklar.

Mit der hier vorgelegten Studie sollen deshalb folgende Aufgabenstellungen bearbeitet werden:

1. Mittels der in dieser Studie gewonnenen Daten zu PBDE in Frauenmilchproben aus Deutschland sollte die aktuelle Hintergrundbelastung gegenüber diesen Kontaminanten charakterisiert werden. Dazu sollten in das zu analysierende Kongenenspektrum neben den bisher in Humanproben quantifizierten PBDE-Kongeneren (Tri- bis Hexabromdiphenylether 28, 47, 66, 85, 99, 100, 153, 154) auch das Hauptkongener des technischen OBDE, der Heptabromdiphenylether BDE 183, und das Hauptkongener des technischen DBDE, der Decabromdiphenylether BDE 209 einbezogen werden.
2. Vergleichende Untersuchungen zu PBDE-Gehalten in Frauenmilchproben von Mischköstlerinnen und Vegetarierinnen sollten Aufschluss geben, inwieweit der Verzehr tierischer Fette, ähnlich den Dioxinen, zur PBDE-Körperlast beiträgt. Hierzu wurde die Prüfhypothese I wie folgt, formuliert: Die PBDE-Gehalte in Frauenmilch von Vegetarierinnen sind signifikant niedriger als in Frauenmilch von Mischköstlerinnen.
3. Im Unterschied zu den Gehalten persistenter Organochlorverbindungen konnte bisher keine Studie einen Einfluss der Länge der Stillzeit auf die PBDE-Gehalte in Frauenmilch belegen, wobei die Zeitpunkte der Probensammlungen nicht festgelegt waren. Bei der hier durchgeführten Studie sollte an Hand von zwei definierten Probenahmezeitpunkten der Einfluss der Laktation auf die PBDE-Gehalte in der Frauenmilch untersucht werden. Es wurde die Prüfhypothese II formuliert: Nach einer 3monatigen Stillzeit sind die PBDE-Gehalte in Frauenmilch signifikant niedriger als zu Beginn der Stillperiode.

4. Zur Charakterisierung des Probandenkollektivs und zur Erfassung möglicher externer Einflussfaktoren bzw. weiterer Parameter und Begleitdaten (z.B. Ernährung und Verzehrshäufigkeiten, Alter, Body Mass Index, Rauchstatus, berufliche Exposition) sollten entsprechende Angaben für jede Frau in einem begleitenden Fragebogen erhoben und ihre Relevanz hinsichtlich der PBDE-Gehalte in Frauenmilch geprüft werden.
5. Anhand von Blut- und Frauenmilchproben derselben Probandin sollte die intraindividuelle Vergleichbarkeit der Gehalte der PBDE-Kongenere in beiden Matrices (bezogen auf den jeweiligen Fettgehalt) geprüft werden.

4 Material und Methoden

4.1 Struktur der Studie, Datenerhebung und Probensammlung

Bei der Studie handelt es sich um eine Beobachtungsstudie. Um die Aufgabenstellungen der Studie gezielt zu bearbeiten, wurde ein strukturiertes Studiendesign entwickelt. Das entsprechende Prüfprotokoll ist als Anlage 1 beigefügt. Die Studienkoordination erfolgte durch das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) bzw. das Nachfolgeinstitut Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Die Zustimmung der Ethikkommission der Ärztekammer Berlin und des Bundesbeauftragten für den Datenschutz wurden eingeholt (Anlagen 3 und 4).

4.1.1 Studiendesign

Es wurden Frauenmilchproben von 2 Kohorten, differenziert nach den Ernährungsgewohnheiten gesammelt. Eine erste Probenahme erfolgte in der 2. Woche nach der Geburt, eine zweite Probe wurde nach 3 Monaten von jenen Müttern erbeten, die bis dahin ihr Kind voll gestillt hatten. Zusätzlich sollte von einigen Müttern eine Blutprobe zum ersten Probenahmezeitpunkt genommen werden. Das Schema der geplanten Probensammlung ist in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Schema des Probenahmeplans

	1. Probenahmezeitpunkt 8+/-1 Tage post partum (später 7.-14. Tag p.p.)	2. Probenahmezeitpunkt 12. Woche post partum
Kohorte 1: Mischköstlerinnen	ca. 40 ml Frauenmilch; N = 40 ca. 20-40 ml Blut; N offen	ca. 40 ml Frauenmilch; N = 20
Kohorte 2: Vegetarierinnen	ca. 40 ml Frauenmilch; N = 40	ca. 40 ml Frauenmilch; N = 20

Der mögliche Stichprobenumfang war durch die zur Verfügung stehenden finanziellen Mittel und die Kosten der Analytik begrenzt. Die Fallzahlschätzung basierte auf vorliegenden Daten zu Gehalten von PBDE in Blut (Schröter-Kermani, 2002). Auf der Basis der dort festgestellten Standardabweichungen der PBDE-Gehalte wurde ermittelt, dass bei einseitiger Testung der Prüfhypothesen auf dem Signifikanzniveau $p = 0,05$ mit 40 Probandinnen bzw. Daten pro Gruppe ein Mittelwertunterschied von 27 % als signifikant nachweisbar sein sollte.

Die Anzahl der Blutproben war, bedingt durch die notwendigen Volumina von 20 – 40 ml, von Anfang an schwer planbar, da hier die Bereitschaft der Probandinnen fraglich war.

Die Probandinnen sollten folgenden Einschlusskriterien genügen: schriftliche Einwilligung zur Teilnahme, normaler Schwangerschaftsverlauf und gesundes Kind, Erstgebärende und ein normaler BMI. Außerdem sollten die Mütter deutscher Herkunft sein, um die entsprechenden Ernährungsgewohnheiten zu repräsentieren. Mütter, die sich mit gemischter Kost, d.h. einschließlich Lebensmitteln tierischen Ursprungs ernährten, wurden der Kohorte 1, den Mischköstlerinnen zugeordnet. In die Kohorte 2 wurden Mütter eingeordnet, die sich seit mindestens 5 Jahren lakto-ovo-vegetarisch, d.h. ohne Fleisch/ Fleischprodukte und ohne Fisch/ Fischprodukte, aber mit Milch, Milchprodukten und Eiern, oder vegan, d.h. zusätzlicher Verzicht auf Milch, Milchprodukte und Eier, ernährten. Ausschlusskriterien waren Mehrlingsgeburten sowie längere Auslandsaufenthalte (> 6 Monate) in den letzten 5 Jahren.

Das geplante Studiendesign und die Einschlusskriterien mussten im Verlauf der Proben-sammlung verändert werden, um die entsprechenden Probenzahlen gewinnen zu können.

Das Studiendesign wurde wie folgt erweitert:

- Die Probensammlung, obwohl zunächst aus pragmatischen Gründen auf Berliner Raum begrenzt, wurde bundesweit durchgeführt.
- Der 1. Probenahmezeitraum wurde von zunächst 8. +/-1 Tag post partum auf die 2. Woche post partum erweitert.
- Es wurden Mütter, die das 2. oder 3. Kind stillen einbezogen. Dabei waren ein unverändertes Wohnumfeld, gleichbleibende Ernährungsgewohnheiten, etwa gleicher BMI sowie ein Abstand von mindestens 2 Jahren zum Ende der letzten Stillperiode Bedingung.

Voraussetzungen für die Vergleichbarkeit der PBDE-Gehalte in der Frauenmilch von Frauen, die das erste Kind stillen und Frauen, die das 2. und 3. Kind stillen, sind das erneute Erreichen des steady state zwischen den Stillperioden und vergleichbare Lebensumstände vor bzw. zwischen den Geburten hinsichtlich der Faktoren, die möglicherweise Einfluss auf die individuellen PBDE-Gehalte haben könnten. Diese Parameter wurden kontrolliert. Der Zeitraum zum Wiedererreichen des steady state von 2 Jahren wurde auf der Basis der Eliminationshalbwertszeiten von BDE 183 und BDE 209 von Sjödin et al. (1999, 2001) abgeschätzt.

Diese Änderungen des Studiendesigns sollten daher auf die Prüfziele der Studie keinen signifikanten Einfluss haben, Änderungen der Fallzahlschätzungen wurden nicht vorgenommen.

4.1.2 Erhebungsinstrumentarium Fragebogen

Zur Charakterisierung des Probandenkollektivs und zur Erfassung von potentiellen Expositionsquellen und Einflussfaktoren bzw. weiteren Parametern und Begleitdaten wurden entsprechende Angaben für jede Frau in einem begleitenden Fragebogen erhoben. Dies beinhaltete auch personenbezogene Angaben, die Zustimmung des Bundesbeauftragten für den Datenschutz war deshalb notwendig (siehe Anlage 3).

Erhoben wurden u.a. Angaben der Mutter zum Alter, Body-Mass-Index (Größe, Gewicht), Geburtsland, Informationen zu vorangegangenen Schwangerschaften und Stillzeiten, Wohnumfeld, Informationen zu längeren Auslandsaufenthalten, zu Ausbildung und Beruf (Computer-Arbeitsplatz), Rauchstatus und Verzehrshäufigkeiten für 4 Kategorien von Lebensmitteln tierischen Ursprungs (Fleisch/Fleischprodukte, Fisch, Milch/Milchprodukte, Eier). Der Fragebogen ist als Anlage 2 beigefügt.

4.1.3 Gewinnung der Probandinnen

Im Berliner Raum wurden stillende Wöchnerinnen direkt in geburtshilflichen Kliniken auf die Studie aufmerksam gemacht und um Teilnahme gebeten. Die Rekrutierungszahlen insbesondere bei den Vegetarierinnen ließen jedoch ein Scheitern der Studie befürchten.

Über den BgVV-Pressedienst und ein BgVV-Faltblatt (siehe Anlage 5) wurden unter der Überschrift "Forschung für gesundes Stillen" gezielt schwangere Vegetarierinnen angesprochen und um die Unterstützung und Beteiligung an der Studie gebeten. Dieses Faltblatt wurde sowohl in den kooperierenden Kliniken, den entsprechenden Sozialmedizinischen Diensten, bei niedergelassenen Gynäkologen/innen als auch bei Hebammen und in Geburtshäusern ausgelegt und über Aushänge an den Berliner Universitäten verteilt. Einbezogen wurden auch ökologisch ausgerichtete Bioläden, Reformhäuser und vegetarische Speiselokale, um über diesen Weg Vegetarierinnen gezielter zu erreichen.

Das Internet mit seinen speziellen Foren (wie z.B.: das Veganisforum, Rohkostforum, Vegan de, vegetarisch fit etc.) wurde genutzt, um bundesweit Vegetarierinnen über unsere Studie zu informieren. In überregionalen, speziellen Printmedien, wie den Naturkostmagazinen "Schrot und Korn" und "natürlich Vegetarisch" wurden Studienaufrufe veröffentlicht (siehe Anlage 5). Das letztgenannte Magazin wird vom Vegetarier Bund Deutschland e.V. herausgegeben, mit welchem eine Zusammenarbeit bezüglich dieser Studie verein-

bart worden war. Hierfür wurde Herr PD Dr. Hahn, Universität Hannover, als Kooperationspartner gewonnen. Parallel dazu wurde mit der Arbeitsgemeinschaft Freier Stillgruppen kooperiert, die in ihrer Fachzeitschrift "Stillzeit" einen Studienaufruf publizierte (siehe Anlage 5). Letztendlich war es erst durch die Vielzahl dieser Aktivitäten möglich, die für die Studie notwendige Anzahl von Probandinnen /Vegetarierinnen zu rekrutieren.

4.1.4 Probensammlung und -lagerung

Die Probensammlung erfolgte im Zeitraum zwischen November 2001 und März 2004.

Es wurden von 89 Frauen insgesamt 128 Milchproben (davon 89 Erstproben und 39 Zweitproben) und 7 Blutproben gesammelt. 73 Mütter entsprachen den Einschlusskriterien, davon waren 41 Mischköstlerinnen, 31 Vegetarierinnen und 1 Veganerin, die zusätzlich auf den Verzehr von Milch und Milchprodukten sowie Eiern verzichtete. Zusätzlich lagen Proben von 4 Langzeitstillenden (Stillzeiten 8 - 23 Monate) vor.

Zur Probenahme wurden den Müttern spezialgereinigte und aluminiumumwickelte Glasgefäße sowie eine schriftliche Anleitung zur Sammlung der Milchproben zur Verfügung gestellt. Die Milchsammlung erfolgte nach dem Stillen des Kindes durch manuelles Abdrücken der Restmilch direkt in das Probengefäß. Die Blutabnahme erfolgte entweder beim Gynäkologen oder durch die am Projekt beteiligte Ärztin in spezialgereinigten und heparinisierten Glasgefäßen.

Bei der Mutter erfolgte die Lagerung während der Probensammlung in der Regel im Kühlschrank (ca. 1 – 2 Tage; 4 °C), nach ausreichender Probenmenge dann im Gefrierschrank (-20 °C).

Im Berliner Raum wurden die Proben persönlich abgeholt. Bundesweit wurden die vom BfR spezialgereinigten Glasgefäße, sowie die für die Rücksendung notwendigen Gefrierakkus und Styroporboxen den Müttern per Post zugesandt. Spätestens am Folgetag der Probesammlung wurden die gefrorenen und entsprechend verpackten Proben durch einen Expresskurierdienst von der Mutter zum BfR transportiert und hier bei -80 °C eingelagert.

4.2 Analytik

4.2.1 Vergabe der Analytik

Die Analytik wurde nach einer beschränkten internationalen Ausschreibung an ein Auftragslabor vergeben. Insgesamt gingen 13 Bewerbungen ein. Nach Prüfung der einge-

reichten Unterlagen zur Zuverlässigkeit der analytischen Methode einschließlich der Quantifizierung von BDE 209, zu den erreichbaren Bestimmungsgrenzen und den Kosten erhielt die Firma ERGO Forschungsgesellschaft m.b.H., Hamburg den Auftrag.

4.2.2 Vorbereitung der Probensammelgefäße/ Probenlagerung/ Probenversand

Zur Probensammlung wurden 50 ml bzw. 100 ml Glasflaschen mit Schraubverschluss und Teflondichtung mit bidest. Wasser, Ethanol und Dichlormethan (zur Rückstandsanalytik) gereinigt und zum Schutz der Probe vor photolytischer Debromierung mit Aluminiumfolie umwickelt. Die Proben wurden unter Trockeneis per Kurier-Dienst an das Auftragslabor versandt.

4.2.3 Probenaufarbeitung und Quantifizierung

Für die Bestimmung der polybromierten Diphenylether in den Frauenmilchproben und in Blut wurde die Isopotenverdünnungsmethode genutzt. Die exakten Arbeitsvorschriften sind den Abschlußberichten der Firma Ergo (Anlagen 6 und 7) zu entnehmen.

Extraktion einschließlich Fettbestimmung

10 g der Probe wurden nach Zugabe von Ethanol, Dikaliumoxalat und Diethylether sowie der entsprechenden ^{13}C -markierten Diphenylether (für jeden zu bestimmenden Bromierungsgrad ein Standard, siehe Tabelle 5) als interne Standards durch flüssig-flüssig-Verteilung mit Pentan extrahiert.

Blut wurde nach Zugabe von Ethanol und Wasser sowie der ^{13}C -markierten PBDE-Standards durch flüssig-flüssig-Verteilung zweifach mit Hexan sowie zweifach mit Hexan/Isopropanol extrahiert.

Nach dem Trocknen des Extraktes erfolgte die gravimetrische Fettbestimmung.

Clean up des Extraktes

Nach der Aufnahme des Rückstandes in Hexan erfolgte die Aufreinigung mittels Festphasen-Extraktion zunächst an einer Kombinationssäule, bestehend aus schwefelsaurem Kiesselgel, Kieselgel und Aluminiumoxid, von der mit Hexan eluiert wurde. Eine zweite Festphasen-Extraktion erfolgte an einer Kaliumsilikat/Kieselgel/Aluminiumoxid-Säule, von der mit einem Hexan/Dichlormethan-Gemisch eluiert wurde. Nach Umsetzung des Eluats auf Toluol wurde ^{13}C -BDE 139 als Injektionsstandard zugegeben. Um während der Probenaufarbeitung und der Probenlagerung die Abreicherung der PBDE durch Photodebromierung zu verhindern, wurden die Kolben mit Aluminiumfolie umwickelt bzw. Braunglasvials genutzt.

Quantifizierung

Die Trennung und Quantifizierung der PBDE wurde mittels Gas-Chromatographie (GC) unter Einsatz der hochauflösenden Massenspektrometrie HRMS (EI) sowie der Isotopenverdünnungsmethode, also unter Einbeziehung der vor der Extraktion zugesetzten internen Standards an einem Autospec-Gerät der Firma VG bzw. an einem MAT95 der Finnigan durchgeführt. Die Identifizierung der Komponenten erfolgte über den Retentionszeitvergleich mit den zugehörigen internen Standards und die Auswertung von zwei Massenspuren. In der Tabelle 5 sind die zur Detektion der nativen PBDE genutzten Massenspuren (m/z) und die erreichten Bestimmungsgrenzen zusammengefasst.

Tabelle 5: Verwendete ¹³C-markierte interne Standards, Massenspuren (m/z) zur Detektion und Quantifizierung und mittlere Bestimmungsgrenzen der Frauenmilchmethode

Kongener	Interne Standards ¹³ C-UL PBDE	Massenspuren (m/z) natives Kongener	BG ¹ (ng/g Fett)
BDE 28	2,4,4'- Tri-BDE	405,803 / 407,801	0,0075
BDE 47	2,2',4,4'- Tetra-BDE	483,713 / 485,711	0,056
BDE 66	2,2',4,4'- Tetra-BDE	483,713 / 485,711	0,0075
BDE 99	2,2',4,4',5- Penta-BDE	403,787 / 405,785	0,038
BDE 100	2,2',4,4',6- Penta-BDE ²	403,787 / 405,785	0,0075
BDE 153	2,2',4,4',5,5'- Hexa-BDE	481,698 / 483,696	0,011
BDE 154	2,2',4,4',5,6'- Hexa-BDE	481,698 / 483,696	0,0075
BDE 183	2,2',3,4,4',5,6'- Hepta-BDE	561,606 / 563,604	0,015
BDE 209	2,2',3,3',4,4',5,6,6'- Deca-BDE	797,336 / 799,333	0,075

¹ BG = Bestimmungsgrenze; ² erst ab 4. Aufarbeitungsserie eingesetzt

4.2.4 Blindwertminimierung

Zur Minimierung von Sekundärkontaminationen der Proben durch die Aufarbeitung, die die Blindwerte bei der PBDE-Analytik deutlich erhöhen können, wurden folgende Maßnahmen getroffen: Verzicht auf Kunststoffgefäße, Spezialreinigung aller Glasgefäße mit Lösungsmittel, vorangehende Testung aller Adsorbentien und Lösungsmittel, Minimierung der eingesetzten Lösungsmittelvolumina, Volumenreduktion im Wasserbad ohne Rotationsverdampfer, schnelles Öffnen und Verschließen der Gefäße. In jeder Aufarbeitungsserie wurden Blindwertproben analysiert. Ein Positivbefund in den Proben wurde nur dann angegeben, wenn die Probe mindestens um einen Faktor 2 oberhalb des Blindwertes lag.

4.2.5 Qualitätskontrolle/Qualitätssicherung

Zur Kontrolle der Richtigkeit der Analysenergebnisse (Trueness, Recovery) wurden zwei dotierte Qualitätskontrollpools (Frauenmilchproben, die mit den nativen PBDE Kongenere auf 2 definierte Konzentrationsniveaus aufgestockt wurden) mit jeder Aufarbeitungsserie analysiert. Die mittleren Wiederfindungsraten lagen für alle zu analysierenden Kongenere auf beiden Konzentrationsniveaus zwischen 80 – 105 %. Die Präzision des Analyseverfahrens wurde auf 2 unabhängigen Wegen ermittelt:

a.) Zur Ermittlung der Standardabweichung innerhalb einer Serie (N = 6) und zur Ermittlung der Standardabweichung von Tag-zu-Tag durch Analyse in jeder Aufarbeitungsserie (N = 21) verwendete das Auftragslabor einen laborinternen Frauenmilchpool mit PBDE-Gehalten, die etwa der Hintergrundbelastung in Deutschland entsprachen.

b.) Vom BfR wurden 10 Kontrollproben eines Frauenmilchpools gemeinsam mit den Frauenmilchproben codiert und dem Auftragslabor übersandt. Weder die genaue Anzahl noch die Probennummern dieser verblindeten Poolproben waren dem Labor bekannt. Nach Übermittlung aller Analysenergebnisse wurde aus diesen BfR-Poolproben ebenfalls die Standardabweichung von Tag-zu-Tag berechnet.

Die so ermittelten relativen Standardabweichungen sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Darüber hinaus wurden von 8 Proben Doppelbestimmungen durchgeführt, deren Ergebnisse den entsprechenden Graphiken der Anlage 6 zu entnehmen sind.

Erwartungsgemäß ist die relative Standardabweichung innerhalb einer Serie geringer als von Tag zu Tag (ermittelt mit dem laborinternen Frauenmilchpool), die Mittelwerte beider Messreihen sind vergleichbar. Die relative Standardabweichung für die Hauptkongenere BDE 47, BDE 99 und BDE 153 sind in diesen beiden Messreihen kleiner 10 %, während die Präzision von Tag-zu-Tag, ermittelt mit dem BfR-Frauenmilchpool für diese 3 Kongenere mit 7 – 14 % nur geringfügig höher liegt.

Die ermittelten Parameter Richtigkeit und Präzision belegen, dass die analytische Methode für die Bestimmung von PBDE-Hintergrundwerten in Frauenmilch gut geeignet ist.

Tabelle 6: Ergebnisse der Qualitätskontrolle der PBDE-Bestimmung in Frauenmilch: Präzision in der Serie und Präzision von Tag-zu-Tag (Päpke, 2004)

Kongener	Präzision in der Serie (N= 6)		Präzision von Tag-zu-Tag (N= 16 - 21)		BfR-Frauenmilchpool ¹ (N= 10)	
	Mittelwert (ng/g Fett)	RSD ² (%)	Mittelwert (ng/g Fett)	RSD ² (%)	Mittelwert (ng/g Fett)	RSD ² (%)
BDE 28	0,036	14	0,032	10	0,02	32
BDE 47	0,73	1	0,69	6	0,57	14
BDE 66	0,009	13	0,0082	20	0,01	111 ³
BDE 99	0,27	2	0,28	8	0,21	12
BDE 100	0,18	4	0,17	23	0,11	12
BDE 153	0,38	1	0,98	6	0,28	7
BDE 154	0,025	3	0,026	6	0,02	19
BDE 183	0,075	5	0,075	12	0,03	32
BDE 209	0,13	8	0,15	22	n.n. ⁴	-

¹ entspricht der Präzision von Tag-zu-Tag, ² RSD = Relative Standardabweichung, ³ ermittelte Konzentration ist an der Nachweisgrenze, ⁴ n.n. = nicht nachweisbar

4.3 Statistische Methoden

4.3.1 Deskriptive Statistik

Das Probandinnenkollektiv wurde hinsichtlich Alter, Körpergröße, Gewicht und Body-Mass-Index statistisch deskriptiv charakterisiert. Die Beschreibung besteht aus der Fallzahl N, Minimum und dem Maximum sowie dem Mittelwert und der Standardabweichung. Die Beschreibung wurde getrennt durchgeführt für das Gesamtkollektiv (alle rekrutierten Frauen), das Studienkollektiv (alle Frauen, die die Einschlusskriterien erfüllen), für die Gruppe der Mischköstlerinnen und der Vegetarierinnen, in die auch die Veganerin einbezogen wurde. Angaben zu Rauchstatus, Anzahl der gestillten Kinder und Geburtsstaat wurden zwischen den Gruppen verglichen.

Die ermittelten PBDE-Gehalte wurden sowohl hinsichtlich der Einzelkongenere als auch des Gesamtgehaltes S-PBDE (Summe der Einzelkongenere) deskriptiv statistisch charakterisiert mit Anzahl der Proben N, dem Median, dem Maximum, dem arithmetischen Mittelwert sowie dem prozentualen Anteil der Einzelkongenere am Gesamtgehalt (aus den Mittelwerten berechnet). Konzentrationen einzelner Kongenere, die unterhalb der Bestimmungsgrenze lagen, wurden mit der halben Bestimmungsgrenze einbezogen.

4.3.2 Hypothesenprüfungen

Die Testung auf Normalverteilung wurde sowohl für die Messwerte als auch deren logarithmierten Werte getrennt für beide Probenahmezeitpunkte über die entsprechenden Histogramme sowie den Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest durchgeführt.

Die Testung der Prüfhypothesen erfolgte mittels t-Test stets auf der Basis der logarithmierten Messwerte. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 5\%$ gewählt.

Für die Testung der Prüfhypothese I wurde der einseitige t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Es wurden die PBDE-Gehalte der Frauenmilchproben von Mischköstlerinnen und Vegetarierinnen, gesammelt zum 1. Probenahmezeitpunkt, verglichen.

Für die Testung der Prüfhypothese II erfolgte der Mittelwertvergleich der PBDE-Level des 1. und des 2. Probenahmezeitpunktes durch den einseitigen t-Test für verbundene Stichproben. Es wurden nur Proben von jenen Müttern einbezogen, die zu beiden Zeitpunkten Proben gesammelt hatten.

Der Einfluss der Anzahl der gestillten Kinder auf die PBDE-Gehalte wurde geprüft mittels einseitigen t-Tests für unabhängige Stichproben auf der Basis der logarithmierten Daten des ersten Probenahmezeitpunktes. Die Proben von Primiparae und von Multiparae wurden zu jeweils einer Testgruppe zusammengefasst.

Mittels multipler linearer Regression erfolgte der Vergleich des Einflusses der Ernährungsweise mit dem Einfluss der Anzahl gestillter Kinder auf die Messwerte. Verwendet wurden die Daten des ersten Probenahmezeitpunktes. Dieses lineare Modell der logarithmierten Belastungsdaten wurde in ein multiplikatives Modell für die nicht logarithmierten Daten konvertiert. Die ermittelten Faktoren dieses multiplikativen Modells erlauben, den Einfluss der Ernährungsweise und den Einfluss der Anzahl gestillter Kinder auf die Messwerte miteinander zu vergleichen.

4.3.3 Explorative Datenanalysen

Die Prüfung auf mögliche Korrelationen zwischen den PBDE-Gehalten und potentiellen Einflussfaktoren wie Alter, BMI, Bildschirmstunden, Rauchstatus wurden mittels Streudiagrammen bzw. Box-Whisker-Plots anhand der logarithmierten Daten durchgeführt.

Für die metrisch skalierten Parameter Alter, BMI, Bildschirmstunden wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson, für die kategoriale Variable Rauchstatus der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Grundlage waren die logarithmierten PBDE-Gehalte des 1. Probenahmezeitpunktes.

5 Ergebnisse

Im Folgenden werden mit dem Begriff Gesamtkollektiv die Daten bzw. Proben aller Mütter, unabhängig von der Erfüllung der in Kapitel 4.1 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien charakterisiert. Dagegen werden in das Studienkollektiv nur Daten und Proben von solchen Müttern einbezogen, die den Kriterien genügen. Die Daten des Studienkollektivs waren Basis für die Testung der Prüfhypothesen. Das Studienkollektiv wurde unterteilt in die Kohorte 1, der die Mischköstlerinnen zugeordnet wurden, sowie der Kohorte 2, die die Vegetarierinnen einschließlich einer Veganerin zusammenfasst.

5.1 Charakterisierung der Studienpopulationen

Das Gesamtkollektiv umfasste 89 Mütter, 73 Mütter entsprachen den Einschlusskriterien und wurden dem Studienkollektiv zugeordnet. 16 Probandinnen erfüllten die Kriterien nicht, davon hatten 15 die erste Probe zu einem viel späteren Zeitpunkt gesammelt, 1 Frau stillte bereits ihr 4. Kind. Das Studienkollektiv setzte sich aus 41 Mischköstlerinnen (Kohorte 1) und 31 Vegetarierinnen (Kohorte 2) und einer Veganerin, die, soweit nicht anders beschrieben, den Vegetarierinnen zugeordnet wurde, zusammen.

Die verschiedenen Auswertegruppen Gesamtkollektiv, Studienkollektiv, Mischköstlerinnen, Vegetarierinnen wurden hinsichtlich der Parameter Alter, Größe, Gewicht zum 1. Probenahmezeitpunkt, Body-Mass-Index, Arbeiten am PC und Fernsehstunden, des Rauchstatus, der Anzahl der gestillten Kinder und des Geburtslandes für die metrischen Parameter durch deskriptive Statistik und für die nicht-metrischen Angaben durch Häufigkeitsverteilungen charakterisiert. Die Daten sind in der Tabelle 7 zusammengestellt.

Zwischen dem Gesamtkollektiv einerseits und dem Studienkollektiv andererseits sind hinsichtlich der Parameter Alter, Größe, Gewicht und BMI keine Unterschiede festzustellen. Darüber hinaus bestehen zwischen diesen beiden Kollektiven nur geringfügige Unterschiede im Rauchstatus, in der Anzahl der gestillten Kinder und dem Geburtsland. Beide Kollektive sind also hinsichtlich der Verteilung aller genannten Parameter gut vergleichbar. Mögliche Unterschiede in den PBDE-Gehalten zwischen diesen beiden Gruppen sind daher zufallsbedingt und nicht auf den systematischen Einfluss eines Parameters zurückzuführen.

Auch für die Gruppen der Mischköstlerinnen und der Vegetarierinnen belegen die deskriptiv statischen Daten für Alter, Größe, Körpergewicht und BMI eine Gleichverteilung. Dagegen zeigen die Vergleiche von Bildschirmstunden, Rauchstatus, Anzahl der gestillten Kinder und dem Geburtsland zwischen diesen beiden Kohorten deutlichere Unterschiede.

So arbeiten Vegetarierinnen seltener am PC und schauen weniger TV. Der Anteil der Nichtraucherinnen ist in der Gruppe der Vegetarierinnen mit 56 % zwar höher als in der Gruppe der Mischköstlerinnen (46 %), der Unterschied aber statistisch nicht signifikant. Darüber hinaus haben im Mittel die Vegetarierinnen mehr Kinder gestillt. Nur 2 Vegetarierinnen stammen aus den neuen Bundesländern, während 32 % (N = 13) der Mischköstlerinnen in Deutschland (Ost) geboren wurden. Diese Parameter werden bei der Diskussion möglicher Unterschiede in den PBDE-Gehalten zwischen den beiden Kohorten zu berücksichtigen sein.

Tabelle 7: Charakterisierung der Auswertegruppen Gesamtkollektiv, Studienkollektiv, Mischköstlerinnen und Vegetarierinnen bezüglich Alter, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Bildschirmstunden, Rauchstatus, Anzahl gestillter Kinder, Geburtsland

		Gesamtkollektiv N = 89	Studienkollektiv N = 73	Mischköstlerinnen N = 41	Vegetarierinnen N = 32
Alter (Jahre)	Mittelwert \pm SD	31,9 \pm 5,7	31,8 \pm 5,6	31,9 \pm 5,8	31,7 \pm 5,3
	Min – Max	18 - 44	18 - 44	18 - 44	19 - 42
Größe (cm)	Mittelwert \pm SD	167,9 \pm 7,0	167,8 \pm 7,1	167,8 \pm 7,3	167,9 \pm 6,9
	Min – Max	153 - 184	153 - 182	153 - 182	156 - 182
Gewicht (kg) aktuell ¹	Mittelwert \pm SD	64,9 \pm 9,0	65,2 \pm 8,8	65,3 \pm 8,6	65,1 \pm 9,2
	Min – Max	48 - 89	48 - 89	48 - 82	51 - 89
BMI (kg/m ²) aktuell ¹	Mittelwert \pm SD	23 \pm 2,9	23,1 \pm 2,9	23,2 \pm 2,8	23,1 \pm 2,9
	Min – Max	18,1 - 32,3	18,1 - 32,3	18,1 - 29,0	18,6 - 32,3
Bildschirmstunden pro Woche ²	Mittelwert \pm SD		32,4 \pm 20,8	37,5 \pm 21,5	25,8 \pm 18,0
	Min – Max		0 - 80	4 - 80	0 - 65
Rauchstatus	Nichtraucherin	51 (57%)	37 (51%)	19 (46%)	18 (56%)
	ehemalige Rauch.	33 (37%)	31 (42%)	18 (44%)	13 (41%)
	Raucherin	5 (6%)	5 (7%)	4 (10%)	1 (3%)
Anzahl gestillter Kinder	1 Kind	56 (63%)	51 (70%)	31 (76%)	20 (63%)
	2 Kinder	23 (26%)	17 (23%)	8 (19%)	9 (28%)
	3 Kinder	9 (10%)	5 (7%)	2 (5%)	3 (9%)
	4 Kinder	1 (1%)			
Geburtsstaat	Deutschland (West)	70 (78%)	56 (77%)	26 (63%)	30 (94%)
	Deutschland (Ost)	17 (19%)	15 (21%)	13 (32%)	2 (6%)
	Polen	1 (1%)	1 (1%)	1 (2%)	
	Schweiz	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	

¹ aktuell = 1. Probenahmezeitpunkt

² Die Bildschirmstunden pro Woche als Summe der pro Woche angegebenen Stunden TV und der Stunden am PC (privat und beruflich)

Signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der Mischköstlerinnen und den Vegetarierinnen bestehen natürlich hinsichtlich des Ernährungsverhaltens. Während die Verzehrhäufigkeiten hinsichtlich Milch- und Milchprodukten als auch hinsichtlich Eiern keinen Unterschied aufweisen, ist der Unterschied zwischen den Verzehrhäufigkeiten von Fleisch und Fleischprodukten sowie von Fisch und Fischprodukten statistisch signifikant. Eine Zusammenstellung ist der Tabelle 8 zu entnehmen. Es muss darauf hingewiesen werden, dass einige Vegetarierinnen zeitlich begrenzt auf die Schwangerschaft auf Empfehlung ihres Gynäkologen auch in geringen Mengen Fisch verzehrt haben.

Tabelle 8: Vergleich der Verzehrhäufigkeiten von Lebensmitteln tierischen Ursprungs zwischen Mischköstlerinnen (Kohorte 1) und Vegetarierinnen (Kohorte 2)

Kohorte		Antworthäufigkeiten (in %) Anzahl Mahlzeiten					Verzehrhäufigkeiten pro Monat				Unterschied	
		fast nie	1 pro Mon.	2-3 pro Mon.	1 pro Wo.	2-3 pro Wo.	fast täglich	Min	Max	MW	SD	p-Wert
Fisch	1	0.0	24.4	41.5	29.3	4.9	4.9	1	10	2.9	1.96	0.000
	2	80.6	3.2	16.1	0.0	0.0	0.0	0	2.5	0.4	0.94	
Fleisch	1	9.8	0.0	4.9	14.6	51.2	19.5	0	30	11.7	9.76	0.000
	2	100	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0	0	0.00	0.00	
Milch	1	0.0	0.0	0.0	4.9	19.5	75.6	4	30	24.8	9.29	0.915
	2	9.7	0.0	0.0	0.0	6.5	83.9	0	30	25.8	9.92	
Eier	1	2.4	2.4	12.2	56.1	22.0	4.9	0	30	6.2	6.14	0.767
	2	16.1	3.2	22.6	29.0	22.6	6.5	0	30	5.9	7.28	

5.2 PBDE-Gehalte des Gesamtkollektivs und des Studienkollektivs

Die PBDE-Gehalte des Gesamtkollektivs (N= 89) und des Studienkollektivs (N= 73) sind in der Tabelle 9 zusammengefasst. Es wurden nur Proben des 1. Probenahmezeitpunktes berücksichtigt, Messwerte unterhalb der Bestimmungsgrenze wurden mit der jeweils halben analytischen Bestimmungsgrenze einbezogen.

Der mittlere Gesamt-BDE-Gehalt (S-PBDE) liegt für das Gesamtkollektiv bei 2,49 ng/g Fett. Ein Wert lag oberhalb von 10 ng/g Fett, mit 17,8 ng/g Fett war der Maximalwert auffällig hoch. Die Probe mit den auffällig hohen Belastungen ist einer Mutter zuzuordnen, die nicht den Einschlusskriterien entsprach. Aus dem Fragebogen dieser Mutter konnten keine Hinweise auf mögliche besondere Expositionen entnommen werden. Im Studienkollektiv sind mit im Mittel 2,11 ng/g Fett und im Maximum mit 7,25 ng/g Fett die Werte etwas niedriger.

Besonders verwiesen sei auf den Nachweis des Decabromkongeners BDE 209, das in ca. 50 % der Proben quantifiziert wurde, wobei mittlere Gehalte von 0,17 ng/g Fett (Studienkollektiv) und ein Maximalwert von 4,5 ng/g Fett (Gesamtkollektiv) ermittelt wurden.

Der Median ist als der robustere Parameter weniger anfällig gegen Ausreißer, sein Vergleich zeigt für alle Kongenere eine sehr gute Übereinstimmung. Durch den Ausschluss der Proben bzw. Frauen, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen, änderten sich die PBDE-Konzentrationen (Mediane) der Kongenere nicht. Auch die prozentuale Zusammensetzung ist zwischen beiden Kollektiven fast gleich. Für die weiteren Ausführungen werden daher nur noch die Daten des Studienkollektivs zugrunde gelegt.

Tabelle 9: PBDE-Konzentrationen in Frauenmilchproben des Gesamtkollektivs und des Studienkollektivs (Angaben in ng/g Fett; Werte < BG als 1/2 BG berücksichtigt; 1. Probenahmezeitpunkt)

	Gesamtkollektiv ; N = 89					Studienkollektiv ; N = 73				
	MW	Med.	Max	% ¹	N<BG ²	MW	Med.	Max	% ¹	N<BG ²
BDE 28	0,04	0,03	0,03	2%	17%	0,04	0,03	0,17	2%	15%
BDE 47	0,91	0,51	6,8	37%	2%	0,76	0,53	4,5	36%	1%
BDE 66	0,01	0,01	0,2	0%	30%	0,01	0,01	0,06	0%	30%
BDE 99	0,38	0,16	6,4	15%	3%	0,23	0,14	1,3	11%	3%
BDE 100	0,26	0,15	2,2	10%	0%	0,2	0,15	1,1	9%	0%
BDE 153	0,59	0,49	1,9	24%	0%	0,6	0,5	1,9	28%	0%
BDE 154	0,03	0,02	0,35	1%	7%	0,02	0,02	0,07	1%	4%
BDE183	0,08	0,03	0,63	3%	17%	0,08	0,03	0,63	4%	19%
BDE 209	0,21	0,10	4,5	8%	51%	0,17	0,1	1	8%	53%
S-PBDE	2,49	1,72	17,8	100%		2,11	1,75	7,25	100%	

¹ Prozentualer Anteil des Kongeners an Gesamt-PBDE (S-PBDE)

² Prozentualer Anteil der Meßwerte unterhalb der Bestimmungsgrenze

Das dominierende Kongener ist mit 36 % Anteil am Gesamt-BDE-Gehalt das Tetrabromkongener BDE 47, gefolgt vom Hexabromkongener BDE 153 mit 28 % Anteil und vom Pentabromkongener BDE 99 mit 11 % Anteil. Die Summe dieser 3 Hauptkongenere trägt mit mehr als 75 % zur Gesamtkörperlast bei. Dagegen sind das Tribromkongener BDE 28, das Tetrabromkongener BDE 66 und das Hexabromkongener BDE 154 mit prozentualen Anteilen < 2 % als Minorkomponenten zu betrachten.

Das Kongenerenmuster, d. h. die Anteile der einzelnen Kongeneren zum Gesamt-BDE-Gehalt sind in der Abbildung 1 dargestellt.

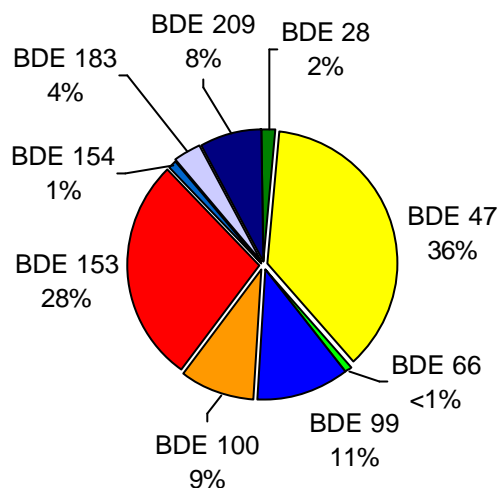


Abb. 1: Anteile der PBDE-Einzelkongenere am Gesamt-PBDE-Gehalt in Frauenmilchproben aus Deutschland

5.3 Prüfung auf Normalverteilung

Die Gehalte von Umweltkontaminanten, wie z.B. Dioxinen, in Humanproben folgen einer log-Normalverteilung. Ob dies auch für PBDE-Gehalte in Frauenmilch galt, war zu belegen. Auch für die Entscheidung, inwieweit für die Testung der Prüfhypothesen der t-Test oder parameterfreie Tests anzuwenden sind, musste die Verteilungsfunktion der PBDE-Gehalte in Frauenmilch geprüft werden.

Die Proben des Studienkollektivs waren Grundlage für die Testung der Prüfhypothesen, da nur diese den Einschlusskriterien entsprechen. Die Daten wurden getrennt nach erstem und zweitem Probenahmezeitpunkt auf ihre Verteilungsfunktion getestet.

Die Histogramme der Gesamtbelastung (S-PBDE) des Studienkollektivs mit eingezeichneten Normalverteilungskurven sind für beide Probenahmezeitpunkte in den Abbildungen 2 und 3 dargestellt. Sie belegen, dass auch die PBDE-Gehalte in Frauenmilch einer log-Normalverteilung folgen. Der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest bestätigt dies für beide Probenahmezeitpunkte, sowohl für die gesamte Studienpopulation als auch für die beiden Kohorten Mischköstlerinnen bzw. Vegetarierinnen, und zwar für alle Einzelkongenere und für den Gesamtgehalt der PBDE.

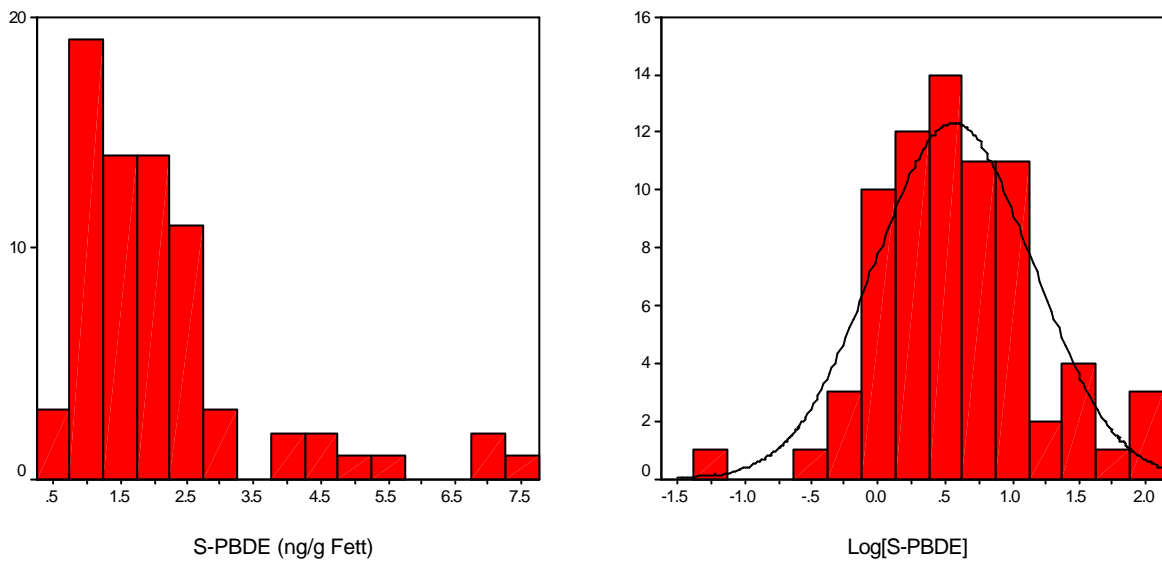


Abb. 2: Histogramme für S-PBDE und Log [S-PBDE] in Frauenmilch des 1. Probenahmezeitpunkts mit eingezeichneter Normalverteilungskurve (Studienkollektiv; N = 73)

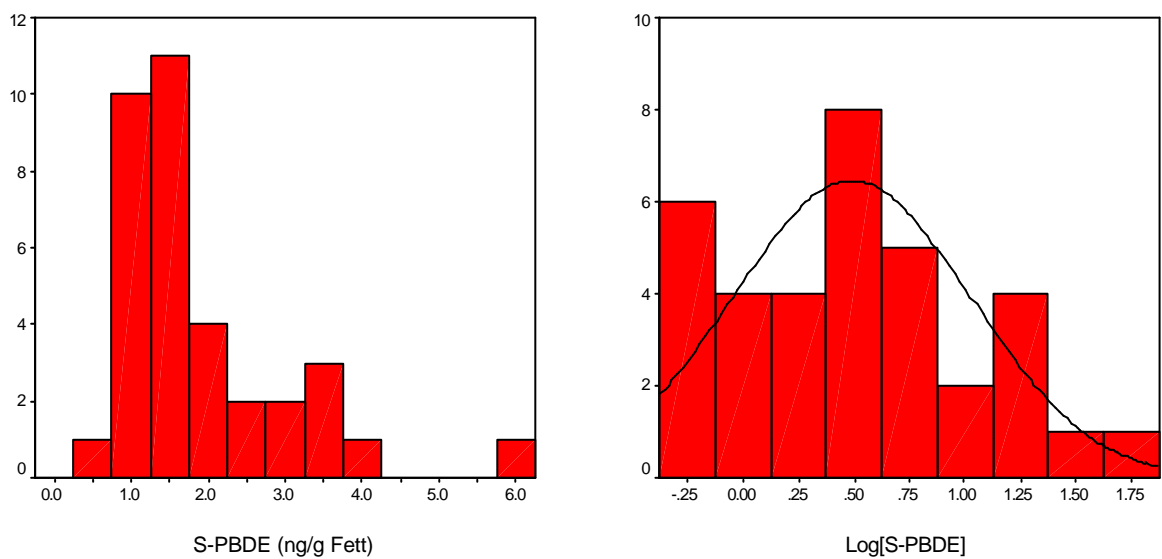


Abb. 3: Histogramme für S-PBDE und Log [S-PBDE] in Frauenmilch des 2. Probenahmezeitpunkts mit eingezeichnete Normalverteilungskurve (Studienkollektiv; N = 35)

Aufgrund der bestätigten log-Normalverteilung wurden für die statistische Testung der Prüfhypothesen I und II entsprechend der Studienplanung die t-Tests auf der Basis der logarithmierten Werte verwendet.

5.4 Einfluss der Ernährung auf die PBDE-Gehalte in Frauenmilch

5.4.1 Testung der Prüfhypothese I: Unterschiede zwischen Mischköstlerinnen und Vegetarierinnen

In der Prüfhypothese I war formuliert, dass die PBDE-Gehalte in Frauenmilchproben von Vegetarierinnen (Kohorte 2) signifikant niedriger sind als in Proben von Mischköstlerinnen (Kohorte 1). Für die statistische Auswertung wurde auch die Probe der Veganerin in die Kohorte 2 einbezogen.

Eine Visualisierung des möglichen Einflusses der verschiedenen Ernährungsgewohnheiten erfolgte mittels Box-Whisker-Plot durch graphischen Vergleich der S-PBDE-Gehalte der Frauenmilchproben von Mischköstlerinnen, Vegetarierinnen und einer Veganerin. Deutlich wird die Tendenz, dass durch den partiellen oder vollständigen Verzicht auf den Verzehr von Lebensmitteln tierischen Ursprungs die PBDE-Körperlast, und damit die PBDE-Gehalte in der Frauenmilch sinken. Einschränkend bleibt anzumerken, dass eine einzelne Probe nur von begrenzter Aussagekraft ist.

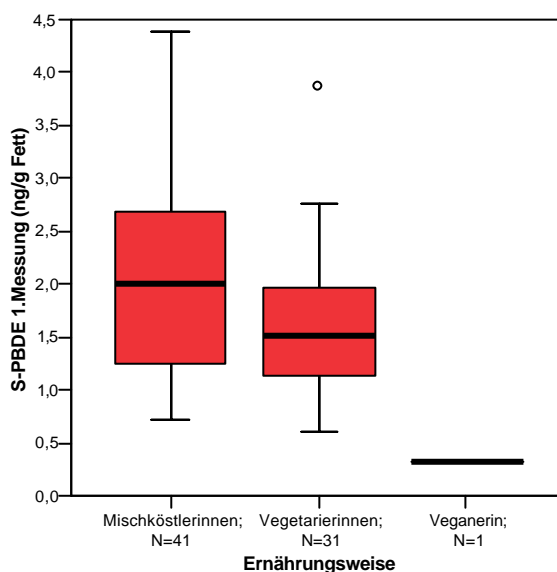


Abb. 4: Box-Whisker-Plot für S-PBDE in Frauenmilchproben von Mischköstlerinnen, Vegetarierinnen und einer Veganerin (1. Probenahmezeitpunkt)

Mit dem einseitigen t-Test wurden die Mittelwertunterschiede zwischen den beiden Kohorten auf der Basis der logarithmierten Werte des ersten Probenahmezeitpunktes auf Signifikanz (Signifikanzniveau von 0,05) geprüft. Alle einbezogenen Mütter gehörten zum Studienkollektiv, d.h. sie erfüllten die Einschlusskriterien.

Die mittleren PBDE-Gehalte für beide Kohorten und die Ergebnisse des statistischen Tests sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10: Vergleich der Mittelwerte der PBDE-Gehalte in Frauenmilch von Mischköstlerinnen (Kohorte 1) und Vegetarierinnen/Veganerin (Kohorte 2) sowie Ergebnisse des einseitigen t-Tests (1. Probenahmezeitpunkt)

	Kohorte 1 N = 41 (ng/g Fett)	Kohorte 2 N = 32 (ng/g Fett)	Unterschied der MW	t-Test p-Wert
BDE 28	0,04	0,04	0 %	0,109
BDE 47	0,95	0,53	- 44 %	0,005*
BDE 66	0,013	0,0085	-34 %	0,003*
BDE 99	0,29	0,15	- 48 %	0,001*
BDE 100	0,23	0,16	- 30 %	0,001*
BDE 153	0,66	0,52	- 21 %	0,013*
BDE 154	0,03	0,02	- 33 %	0,000*
BDE 183	0,09	0,07	- 22 %	0,032*
BDE 209	0,17	0,16	- 6 %	0,375
S-PBDE	2,47	1,65	- 33 %	0,005*

* Unterschied ist signifikant

In den Proben der Vegetarierinnen sind die mittleren Gehalte aller PBDE-Kongenere und damit auch die Gesamtbelastung niedriger als in den Proben der Mischköstlerinnen. Für die relevanten Kongenere sind die mittleren Gehalte in der Kohorte 2 um 21 bis 48 % geringer als in der Kohorte 1.

Statistisch signifikant sind die Unterschiede für die Kongenere BDE 47, 66, 99, 100, 153, 154, und 183 und natürlich für S-PBDE, wobei die Kongenere BDE 66 und BDE 154 nur Minorkomponenten sind. Für die Kongenere BDE 28 und BDE 209 konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der Mittelwerte zwischen den beiden Kohorten gefunden werden.

Die folgenden Box-Whisker-Plots veranschaulichen dies für die Kongenere mit statistisch signifikanten Mittelwertunterschieden und mengenmäßig relevanten Gehalten.

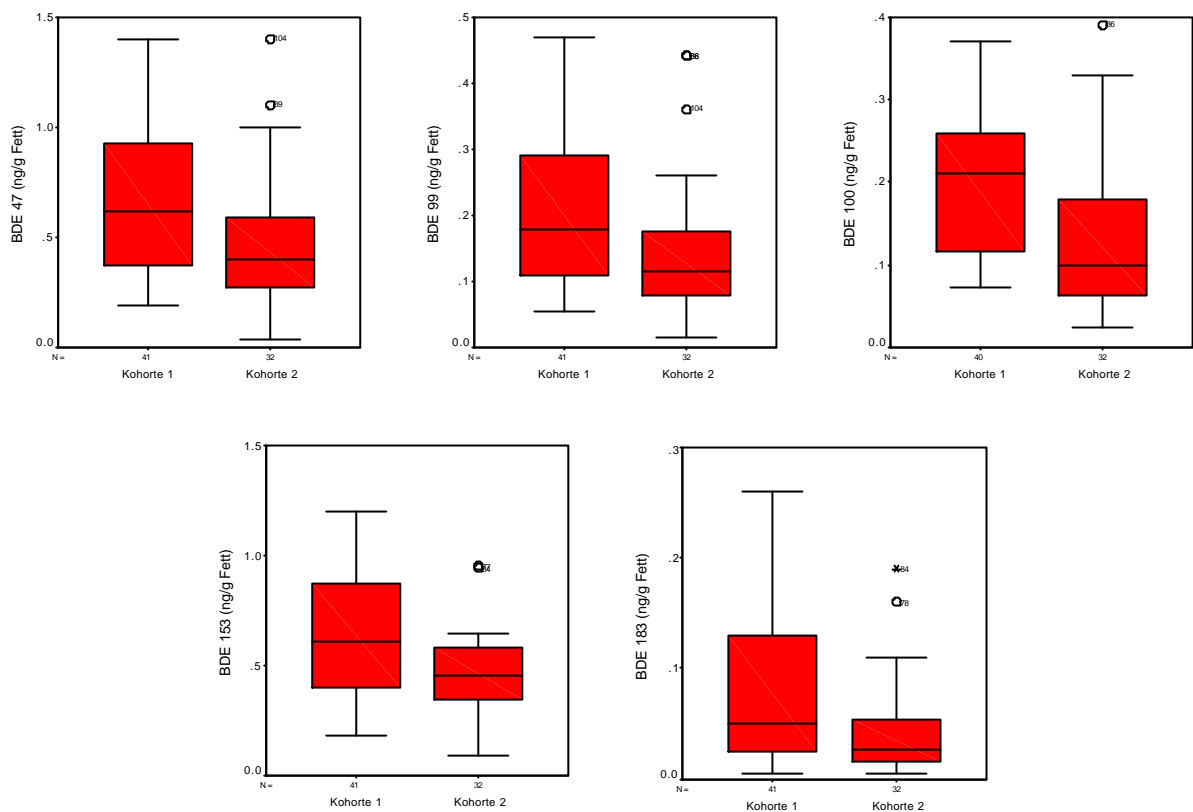


Abb. 5: Vergleich der Gehalte von BDE 47, BDE 99, BDE 100, BDE 153 und BDE 183 zwischen Kohorte 1 und 2 mittels Box-Whisker-Plots

Die Prüfhypothese I, dass Vegetarierinnen statistisch signifikant niedrigere PBDE-Gehalte in der Frauenmilch haben als Mischköstlerinnen wurde mittels des t-Testes bestätigt. Ein Zusammenhang zwischen dem Verzehr tierischer Lebensmittel und der PBDE-Körperlast ist daher für die Mehrzahl der PBDE-Kongener wahrscheinlich.

Wie im Punkt 5.1 dargelegt, ist jedoch in der Gruppe der Vegetarierinnen ein höherer Anteil von Müttern, die ihr zweites bzw. drittes Kind stillen. Dies wird im Punkt 5.5.2 und im Kapitel 5.6 ausführlicher hinsichtlich des Einflusses auf die PBDE-Gehalte diskutiert.

5.5 Einfluss des Stillens auf die PBDE-Gehalte

5.5.1 Testung der Prüfhypothese II: Veränderungen der PBDE-Konzentrationen innerhalb der Laktationsperiode

Von persistenten Organochlorverbindungen in Frauenmilch ist bekannt, dass deren Gehalte innerhalb einer Stillperiode geringer werden. Abnahmen von ca. 30 % innerhalb der ersten 3 Monate wurden berichtet (Beck, 1992). Inwieweit dies auch für PBDE in Frauenmilch zutrifft, war zu Beginn der Studie nicht bekannt. Daher wurde die Prüfhypothese II

generiert, dass die PBDE-Gehalte nach einer 3-monatigen Stillperiode signifikant geringer sind als in der 2. Woche p.p.. Der gewählte Stichprobenumfang sollte ausreichend sein, um Unterschiede von ca. 30 % als signifikant zu verifizieren. Grundlage für die Prüfung dieser Hypothese waren die Proben von den Frauen, die ihr Kind 12 Wochen voll gestillt und die sowohl zum ersten als auch zum zweiten Probenahmezeitpunkt eine Probe gesammelt haben. Von den vorliegenden 39 Probenpaaren konnten wegen Protokollverstößen (z.B. 4x verspätete Erstprobe) nur 35 in diese Auswertung einbezogen werden. Die Gruppe setzte sich aus 19 Mischköstlerinnen und 16 Vegetarierinnen zusammen.

Der Vergleich der Mittelwerte der PBDE-Gehalte der 1. und der 2. Probe erfolgte auf der Basis der logarithmierten Daten mittels des einseitigen t-Tests für gepaarte Stichproben. Die Mittelwerte der Kongenere für die beiden Probenahmezeitpunkte als auch das Ergebnis des t-Tests sind in der Tabelle 11 zusammengestellt.

Tabelle 11: Mittelwerte der PBDE-Gehalte in Frauenmilchproben des 1. und des 2. Probenahmezeitpunktes, sowie Ergebnisse des gepaarten t-Testes.

	1. Probe N=35 (ng/g Fett)	2. Probe N=35 (ng/g Fett)	t-Test p-Wert
BDE 28	0,04	0,04	0,24
BDE 47	0,81	0,74	0,47
BDE 66	0,012	0,009	0,03*
BDE 99	0,24	0,24	0,18
BDE 100	0,18	0,18	0,22
BDE 153	0,51	0,48	0,06
BDE 154	0,02	0,02	0,21
BDE 183	0,06	0,07	0,06
BDE 209	0,14	0,12	0,43
S-PBDE	2,03	1,89	0,42

* Unterschied ist signifikant

Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte nur für die Minorkomponente BDE 66 nachgewiesen werden und hat aufgrund des minimalen Beitrags zum Gesamt-BDE-Gehalt keine Relevanz. Geringfügig geringere mittlere Gehalte nach 12-wöchigem Stillen weisen BDE 47, BDE 153 und BDE 209 sowie S-PBDE auf. Die Unterschiede sind jedoch zu gering und sind bei der Variabilität der Daten und bei der Stichprobengröße statistisch nicht signifikant.

Die Streudiagramme veranschaulichen die Ergebnisse des t-Test für S-PBDE.

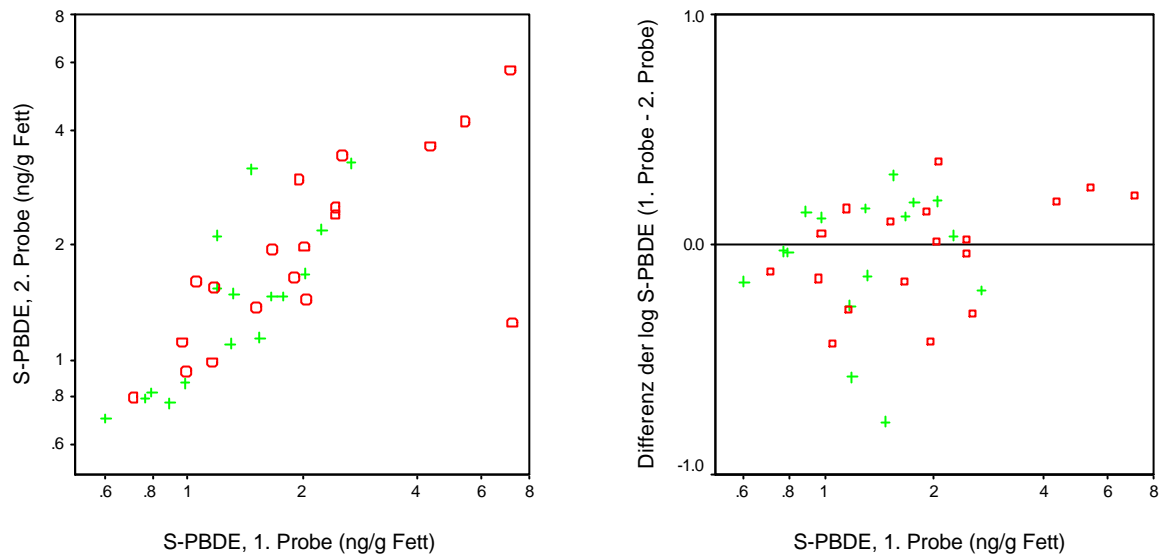


Abb. 6: Vergleich der individuellen S-PBDE-Gehalte der 1. und der 2. Probe; links: Darstellung der Gehalte; rechts: Darstellung der Differenzen (Kreise = Kohorte 1, Kreuze = Kohorte 2)

Die Korrelation zwischen den S-PBDE-Gehalten des 1. und des 2. Probenahmezeitpunktes wird in Abbildung 6 links verdeutlicht. Auch die beobachteten Differenzen zwischen den individuellen, gepaarten Proben weisen keinen einheitlichen Trend auf, wie im rechten Streudiagramm verdeutlicht wird.

Die Prüfhypothese II, dass die PBDE-Gehalte nach einer 12-wöchigen Laktationsperiode signifikant geringer sind als zu Beginn (2. Woche post partum), kann nicht bestätigt werden.

5.5.2 Einfluss der Anzahl der gestillten Kinder auf die PBDE-Gehalte in Frauenmilch

Längeres Stillen bzw. Stillen von mehreren Kindern führt hinsichtlich der Körperlast an Dioxinen bei der Mutter zu einer deutlichen Reduzierung (4. Bericht der Bund/Länder AG Dioxine, 2002). So sind die 2. oder 3. Kinder über das Stillen geringer postnatal exponiert als die Erstgeborenen. Bezüglich der PBDE konnte dies in vorangegangenen Studien nicht bestätigt werden.

Durch die Erweiterung der Prüfkriterien und das Einschließen von Müttern, die ihr 2. oder 3. Kind stillten, ergab sich die Möglichkeit, den Einfluss des Stillens hinsichtlich seiner Relevanz für die PBDE-Belastung in der Frauenmilch auf einem anderen Weg zu prüfen

und möglicherweise die minimalen und nicht signifikanten Unterschiede, die nach einer 12-wöchigen Stillperiode (Prüfhypothese II) beobachtet wurden, zu verifizieren.

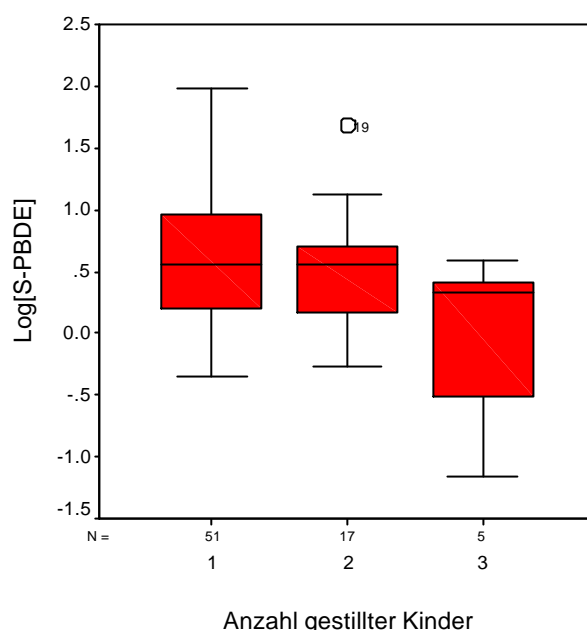


Abb. 7: Box-Whisker-Plot der PBDE-Gesamtgehalte (logarithmische Darstellung) in Abhängigkeit von der Anzahl der gestillten Kinder (1. Probenahmezeitpunkt)

Der Box-Whisker-Plot verdeutlicht, dass mit der Anzahl der gestillten Kinder die PBDE-Gesamtbelastung in der Frauenmilch tendenziell sinkt.

Die Prüfung, inwieweit dieser Unterschied statistisch signifikant ist, erfolgte mittels einseitigen t-Tests auf der Basis der logarithmierten PBDE-Gehalte des ersten Probenahmezeitpunktes. Für die Auswertung lagen Proben von 51 Müttern vor, die das 1. Kind stillen, von 17 Müttern, die das 2. Kind stillten und 5 Proben von Müttern, die das 3. Kind stillten. Für den statistischen Test wurden die Proben von Müttern, die das 2. bzw. das 3. Kind stillten, zu einer Auswertegruppe zusammengefasst, da sonst die Stichprobenumfänge zu gering waren. Auch eine separate Auswertung für die Proben von Mischköstlerinnen und die von Vegetarierinnen war aufgrund der dann zu kleinen Stichprobenumfänge nicht möglich. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 12 zusammengefasst.

Die PBDE-Gehalte in den Frauenmilchproben der Multiparae sind um bis zu 42 % geringer als bei den Primiparae. Signifikanzen ließen sich für das Hauptkongener BDE 47 sowie die Kongeneren BDE 99, BDE 100 und BDE 154 und für Gesamt-PBDE nachweisen. Im Mittel tragen die Kongenere BDE 47, 99 und 100 zusammen mit 57 % zum Gesamt-BDE-Gehalt bei, während BDE 154 nur eine Minorkomponente ist. Auffällig ist, dass bezüglich des 2. Hauptkongeners, des BDE 153 nur eine geringfügige Abnahme festzustel-

len ist, eine Signifikanz ist nicht nachweisbar. Die Reihenfolge der Hauptkongenere verschiebt sich daher in den Proben der Multiparae zu BDE 153 > BDE 47 > BDE 99.

Tabelle 12: Mittelwerte der PBDE-Gehalte in Frauenmilch von Müttern, die das 1. Kind stillen versus Mütter, die das 2. und 3. Kind stillen, sowie Ergebnisse des Mittelwertvergleichs mittels t-Test.

	Primiparae N= 51 (ng/g Fett)	Multiparae N= 22 (ng/g Fett)	Unterschied der MW	t-Test p-Wert
BDE 28	0.04	0,04	-6%	0,100
BDE 47	0,87	0,51	-41%	0,005*
BDE 66	0,012	0,008	-30%	0,066
BDE 99	0,26	0,15	-42%	0,007*
BDE 100	0,22	0,14	-36%	0,005*
BDE 153	0,61	0,58	-5%	0,180
BDE 154	0,023	0,018	-24%	0,025*
BDE 183	0,09	0,07	-22%	0,160
BDE 209	0,16	0,17	6%	0,250
S-PBDE	2,29	1,69	-26%	0,03*

* Signifikanter Unterschied nachgewiesen

Die Anzahl der insgesamt von der Mutter gestillten Kinder führt zu signifikant niedrigeren PBDE-Gesamt-Gehalten, wobei bei Betrachtung der Einzelkongenere Unterschiede bestehen. In Ergänzung zur der Testung der Prüfhypothese II bleibt festzustellen, dass ein signifikanter Einfluss des Stillens auf die PBDE-Körperlast nachweisbar ist, wenn man als Einflussfaktor die Anzahl der gestillten Kinder auswertet.

5.5.3 Einfluss der Stilldauer auf die PBDE-Gehalte am Beispiel von sog. "Langzeitstillenden"

Zu dem Gesamtkollektiv gehörten 4 "Langzeitstillende". Diese wurden nicht in das Studienkollektiv einbezogen, sollen hier aber als Einzelfälle diskutiert werden. Die Mütter werden wie folgt beschrieben:

- 1.) 36jährige Vegetarierin, die ihr 3. Kind seit 20 Monaten stillt.
- 2.) 26jährige Vegetarierin, die ihr 2. Kind seit knapp 8 Monaten stillt, also nur durch das Zeitfenster der Studie betrachtet "Langzeitstillende" ist.
- 3.) 26jährige Vegetarierin, die ihr 2. Kind seit 19 Monaten stillt.
- 4.) 38jährige Vegetarierin, die ihr 3. Kind seit 23 Monaten stillt.

Die PBDE-Gehalte in den Milchproben dieser 4 Frauen sind in Tabelle 13 zusammengestellt.

Tabelle 13: PBDE-Gehalte in Frauenmilchproben von Langzeitstillenden

	1. Probandin Gehalte		2. Probandin Gehalte		3. Probandin Gehalte		4. Probandin Gehalte	
	ng/g Fett	%	ng/g Fett	%	ng/g Fett	%	ng/g Fett	%
BDE 28	0,25	1,4 %	0,0079	0,9 %	0,0069	0,7 %	n.n.(0,01) ¹	0,4 %
BDE 47	6,8	38,3 %	0,26	30,2 %	0,19	20,4 %	0,24	21,2 %
BDE 66	0,2	1,1 %	0,012	1,4 %	n.n.(0,01) ¹	0,5 %	n.n.(0,01) ¹	0,4 %
BDE 99	6,4	36,0 %	0,11	12,8 %	0,077	8,3 %	0,17	15,0 %
BDE 100	2,2	12,4 %	0,069	8,0 %	0,039	4,2 %	0,100	8,8 %
BDE 153	1,3	7,3 %	0,30	34,8 %	0,52	55,9 %	0,46	40,6 %
BDE 154	0,35	2,0 %	n.n.(0,01)	0,6 %	n.n.(0,01)	0,5 %	0,019	1,7 %
BDE 183	0,068	0,4 %	0,052	6,0 %	0,012	1,3 %	0,13	11,5 %
BDE 209	0,2	1,1 %	0,046	5,3 %	0,075	8,1 %	n.n.(0,01)	0,4 %
S-PBDE	17,8	100 %	0,85	100 %	0,92	100 %	1,1	100 %

¹ n.n. = nicht nachweisbar, Angaben in Klammern sind die experimentell ermittelte Nachweisgrenzen

Die erste Probandin fällt mit einem Gesamtgehalt der PBDE von ~ 18 ng/g Fett aus dem Rahmen. Dies ist der höchste in dieser Studie ermittelte Wert. Auffällig ist auch das veränderte Kongenerenmuster. Während üblicherweise in den Proben der Multiparae die Reihenfolge BDE 153 (34 %) > BDE 47 (30 %) >> BDE 99 (9 %) ist, ist in der Milchprobe dieser Probandin der Anteil des BDE 99 mit 36 % deutlich erhöht. Dagegen trägt BDE 153 mit 7 % sogar weniger als der BDE 100 zum Gesamt-BDE bei. Die bei Probandin 1 beobachtete Reihenfolge ist mit BDE 47 ~ BDE 99 >> BDE 100 > BDE 153 deutlich verschieden von den charakteristischen Kongenerenmustern der Proben des Studienkollektives und der Multiparae, aber auch der anderen 3 Langzeitstillenden. Dies könnten Hinweise auf andere hier relevante Expositionspfade sein. Die anamnestischen Angaben dieser Frau ergeben jedoch keine Anhaltspunkte für eine plausible Erklärung der sehr hohen Werte und des veränderten Kongenerenmusters: als Hausfrau gab sie an, dass keine Kontakte mit den abgefragten Stoffen (Kunststoffe, Schaumstoffe etc.) bekannt sind, keine Computerbenutzung erfolgt und dass sie nicht fernsieht. Das Wohnumfeld weist keine Industriegebiete im Umkreis bis ca. 5 km auf.

Dagegen liegen bei den 3 anderen Langzeitstillenden die PBDE-Gehalte sowohl für die Kongenere als auch für Gesamt-PBDE deutlich unterhalb der in Proben von Multiparae

ermittelten Mittelwerte. Dies betrifft fast alle Kongenere gleichsinnig, wobei dies für den BDE 153 weniger ausgeprägt ist. Die bei den Probandinnen 2 - 4 beobachtete Reihenfolge der Kongenere entspricht mit BDE 153 > BDE 47 > BDE 99 der Reihenfolge der Multiparae.

Obwohl die PBDE-Gehalte in den Proben der Probandinnen 2 - 4 auf deutlich geringere Körperlasten bei den Langzeitstillenden hinweisen, ist eine fundierte Bewertung sowohl aufgrund der sehr kleinen Probenzahlen als auch aufgrund der bei der Probandin 1 beobachteten, bisher nicht plausiblen Extremwerte nicht möglich. Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, dass diese Langzeitstillenden bereits mehrere Kinder gestillt haben und auch daher die Veränderungen des Kongenerenmusters denen bei Mehrfachstillenden ähnlich sind.

5.6 Gemeinsame Auswertung von Ernährungsgewohnheiten und Zahl der gestillten Kinder

Es wurden zunächst unabhängig voneinander die Ernährungsgewohnheiten, d.h. der Verzehr von Lebensmitteln tierischen Ursprungs, und die Anzahl der insgesamt gestillten Kinder als signifikante Einflussfaktoren getestet und identifiziert. Der geringere Anteil tierischer Lebensmittel bei der Ernährung und eine größere Zahl insgesamt gestillter Kinder führen gleichsinnig zu einer niedrigeren Körperlast.

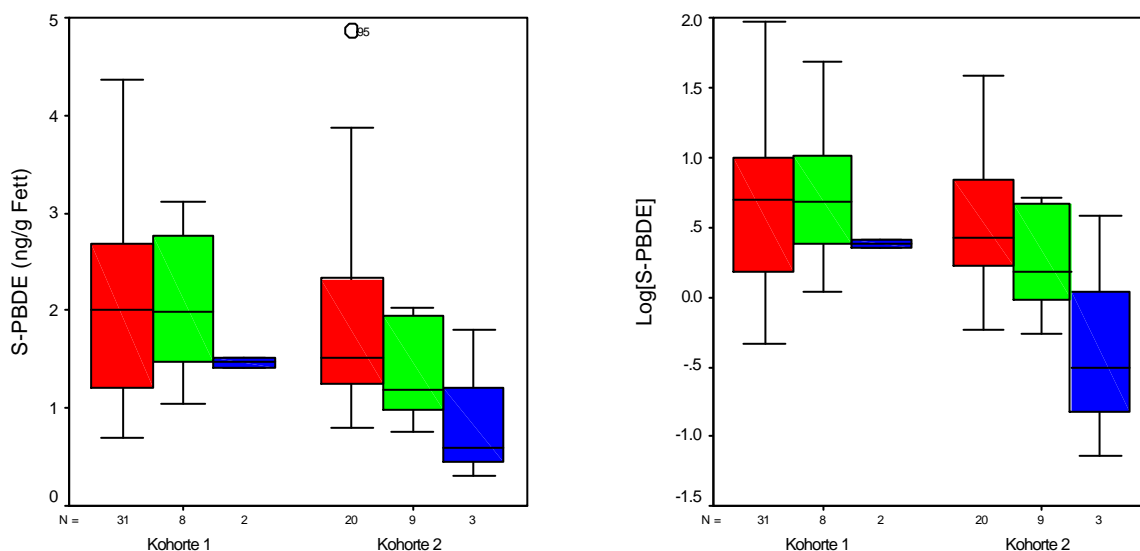


Abb. 8: Vergleich der PBDE-Gesamtgehalte (S-PBDE) in Abhängigkeit von den Ernährungsgewohnheiten und der Anzahl der gestillten Kinder (Box-Whisker-Plots; 1. Probenahmezeitpunkt); links: Normalwerte, rechts: logarithmierte Werte, rot: 1 Kind gestillt, grün: 2 Kinder gestillt, blau: 3 Kinder gestillt

Im Box-Whisker-Plot (Abbildung 8) sind die Einflüsse beider Faktoren auf den S-PBDE-Gehalt veranschaulicht, indem für beide Kohorten getrennt nach Anzahl der gestillten Kinder gruppiert wurde. So wird deutlich, dass in der Kohorte 2 offenbar der Einfluss der Anzahl der gestillten Kinder auf die PBDE-Körperlast stärker ausgeprägt ist als in der Kohorte 1 (Mischköstlerinnen).

Da die Vegetarierinnen im Durchschnitt mehr Kinder gestillt hatten als die Mischköstlerinnen (siehe Tabelle 7), ergab sich die Frage, ob der gefundene Unterschied zwischen den Mischköstlerinnen und den Vegetarierinnen hauptsächlich durch die Ernährungsweise zu erklären ist bzw. in welchem Ausmaß die Anzahl der gestillten Kinder ebenfalls dazu beiträgt.

Um den Einfluss beider Faktoren gegeneinander abschätzen zu können, wurde eine multiple lineare Regression auf der Basis der logarithmierten Werte durchgeführt.

$$\text{Log [BDE-Gehalt]} = A + c \times C + d \times D$$

A = Konstante für die Grundbelastung

c = Anzahl der gestillten Kinder (1, 2 oder 3)

d = Indikator für die Ernährungsform (0 = Mischköstlerin, 1 = Vegetarierin/Veganerin)

C und D Faktoren für die Stärke des jeweiligen Einflussparameters

Dabei sind c und d Eigenschaften der einzelnen Frauen und damit bekannt; A, C und D sind zu schätzende Modellparameter.

Für die nicht logarithmierten PBDE-Gehalte ergibt sich die folgende adäquate multiplikative Regressionsgleichung

$$\text{BDE-Gehalt} = A' \times C'^c \times D'^d$$

Die Koeffizienten C' und D' wurden mittels Regression für die Einzelkongenere und für den Gesamt-Gehalt ermittelt. Die Akzeptanz des Modells wird jeweils durch dessen Signifikanz belegt. R² als Bestimmtheitsmaß ist ein Maß für die Anpassungsgüte des Modells. Der Wert gibt an, wie viel der Varianz der Daten durch dieses Modell, d.h. durch die betrachteten Faktoren erklärt werden kann.

Die Modellrechnung wurden für solche Kongenere durchgeführt, die bei der separaten Testung der beiden Prüfhypothesen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen aufwiesen und die in relevanten Mengen in der Frauenmilch vorhanden sind, Minorkomponenten wurden nicht berücksichtigt.

Die folgende Tabelle 14 zeigt das Ergebnis für den Gesamtgehalt der PBDE und für die Hauptkongenere BDE 47, BDE 99, BDE 100, BDE 153 und BDE 183, in Klammern sind die 95 %-Konfidenzintervalle der berechneten Modellparameter C' und D' angegeben.

Tabelle 14: Geschätzte Modellparameter für das Modell Ernährungsweise und Anzahl der gestillten Kinder einschließlich der 95%-Konfidenzintervalle für C' und D'

	Signifikanz des Modells	R ²	Parameter C' Anzahl der gestillten Kinder	Parameter D' Ernährungsweise
BDE 47	0.000	22,7 %	0,60 (0,45 – 0,80)	0,66 (0,46 – 0,95)
BDE 99	0.000	23,5 %	0,63 (0,47 – 0,84)	0,61 (0,43 – 0,86)
BDE 100	0.000	25,7 %	0,65 (0,50 – 0,84)	0,62 (0,45 – 0,86)
BDE 153	0.081	7,3 %	0,94 (0,77 – 1,14)	0,78 (0,61 – 0,99)
BDE 183	0.110	6,3 %	0,79 (0,52 – 1,21)	0,65 (0,38 – 1,09)
S-PBDE	0,003	15,7 %	0,79 (0,64 – 0,97)	0,73 (0,56 – 0,94)

Das Modell ist hochsignifikant für die Kongenere BDE 47, BDE 99 und BDE 100 sowie für S-PBDE. Entsprechend dem errechneten Bestimmtheitsmaß R^2 wird ca. 25 % der Varianz der Gehalte an BDE 47, BDE 99 und BDE 100 mittels dieses Modells, d.h. durch die Einflussfaktoren Anzahl der gestillten Kinder und Ernährungsgewohnheiten erklärt. Die berechneten Werte der Parameter C' und D' sind für jedes der 3 Kongenere vergleichbar, d.h. die Einflüsse des Faktors Anzahl der gestillten Kinder und des Faktors Ernährungsgewohnheiten auf die Gehalte dieser Kongenere sind vergleichbar groß.

Dagegen liegen die für BDE 153 und BDE 183 berechneten Signifikanzen mit 0,08 und 0,11 über dem Schwellwert von 0,05. Auch die Anpassungsgüte des Modells ist mit Werten von ca. 6 bzw. 7 % unbefriedigend. Für diese beiden Kongenere ist dieses multiplikative Modell nicht geeignet. Signifikanzen waren für diese beiden Kongenere nur bei separater Testung der Ernährungsgewohnheiten (Tabelle 10) zu beobachten.

5.7 Prüfung weiterer potentieller Confounder

Als weitere mögliche Confounder wurden überprüft: das Alter der Mutter, der Body-Mass-Index, die Anzahl der Bildschirmstunden pro Woche (berechnet als Summe von Stunden TV und Stunden Computerarbeit pro Woche) und der Rauchstatus. Die Prüfung, inwieweit diese Faktoren die PBDE-Gehalte tatsächlich beeinflussen, erfolgte mittels Streudiagrammen bzw. Box-Whisker-Plot (Rauchstatus) sowie durch Berechnung der Korrelationskoeffizienten und zweiseitige Signifikanzprüfung. Für die metrischen Parameter Alter, BMI und Anzahl Bildschirmstunden wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson und für die kategoriale Größe Rauchen der Spearman - Korrelationskoeffizient ermittelt.

Einen visuellen Überblick geben die folgenden Streudiagramme. Zur Unterscheidung der Kohorten stehen die Kreise für Kohorte 1 und die Kreuze für Kohorte 2.

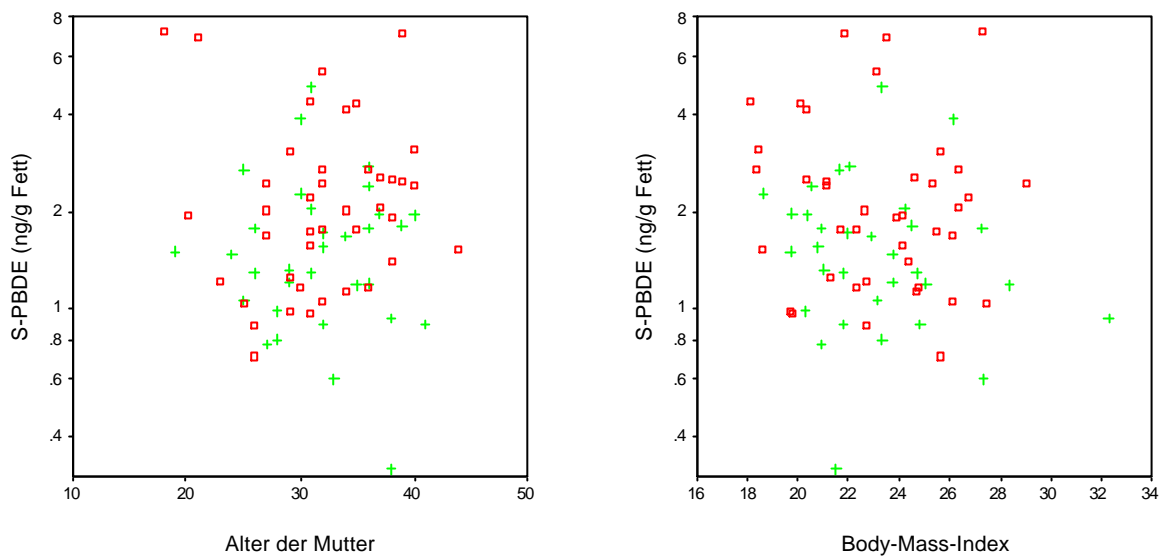


Abb. 9: Streudiagramme von [S-PBDE] mit Alter der Mutter und Body-Mass-Index

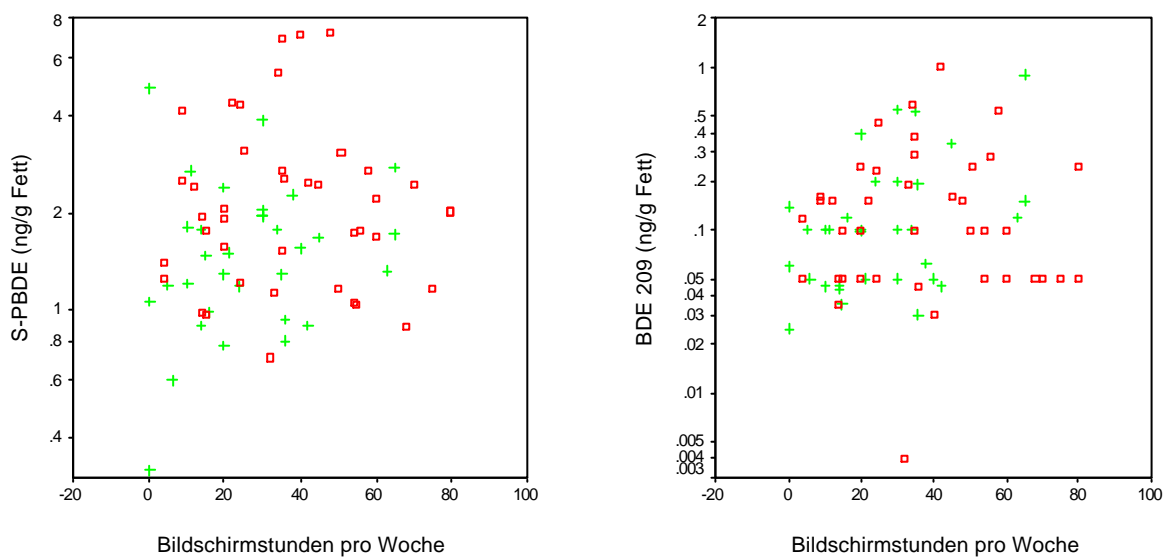


Abb. 10: Streudiagramme von S-PBDE und von BDE 209 mit der Anzahl Bildschirmstunden pro Woche

Wegen des spezifischen Einsatzes des technischen Deca-BDE in Computern ist für den potentiellen Confounder Bildschirmstunden pro Woche neben dem Gesamt-PBDE-Gehalt auch das Testergebnis für das Kongener BDE 209 dargestellt.

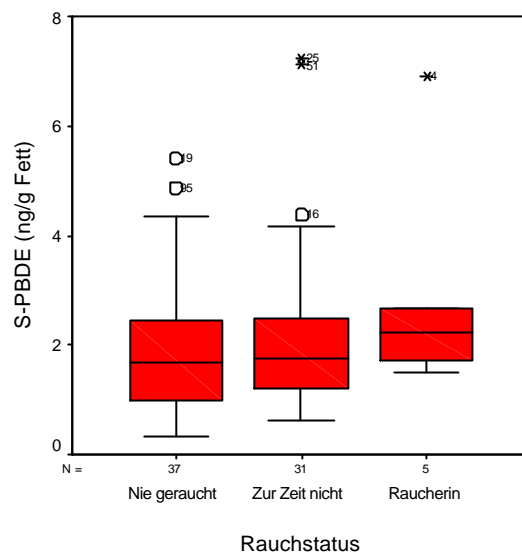


Abb. 11: Box-Whisker-Plot für die S-PBDE-Gehalte in Abhängigkeit vom Rauchstatus

Für die diskutierten potentiellen Confounder wurden für alle Kongenere und für S-PBDE die Korrelationskoeffizienten sowie die entsprechenden Signifikanzen auf der Basis der logarithmierten Daten des ersten Probenahmezeitpunktes berechnet. Ausgewählte Daten sind in Tabelle 15 zusammengestellt.

Tabelle 15: Parameter der Korrelationsrechnung für die potentiellen Confounder

Confounder	Studienkollektiv		Kohorte 1		Kohorte 2	
	Korrelati- onskoeff.	p-Wert	Korrelati- onskoeff.	p-Wert	Korrelati- onskoeff.	p-Wert
Alter						
Log [S-PBDE]	0,002 ¹	0,990	0,045 ¹	0,779	0,039 ¹	0,833
BMI						
Log [S-PBDE]	-0,115 ¹	0,337	-0,109 ¹	0,503	-0,236 ¹	0,202
Bildschirmstunden pro Woche						
Log [S-PBDE]	0,128 ¹	0,280	-0,052 ¹	0,746	0,094 ¹	0,617
Log [BDE 209]	0,163 ¹	0,171	0,007 ¹	0,964	0,373 ¹	0,039
Rauchen						
Log [S-PBDE]	0,164 ²	0,165	0,199 ²	0,213	0,065 ²	0,728

¹ Pearson'scher Korrelationskoeffizient

² Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman

Sowohl die Streudiagramme und der Box-Whisker-Plot als auch die Parameter der Korrelationen belegen, dass zwischen dem Alter der Mutter, ihrem Body-Mass-Index, dem Rauchstatus bzw. der Anzahl Bildschirmstunden pro Woche und den ermittelten PBDE-

Gehalten keine Korrelationen bestehen. Ein Einfluss dieser Parameter konnte weder auf die Einzelkongenere noch auf Gesamt-PBDE nachgewiesen werden.

5.8 Schätzung der PBDE-Aufnahmemengen des gestillten Säuglings

Die postnatale PBDE-Exposition wurde für einen 4 Monate alten, voll gestillten Säugling auf der Basis der in dieser Studie ermittelten PBDE-Gehalte abgeschätzt. Eine probabilistische Abschätzung der vom Säugling beim Stillen aufgenommenen PBDE-Mengen würde deren Variabilität sehr gut widerspiegeln, war aber wegen fehlender Datengrundlagen nicht möglich. Daher wurden die PBDE-Aufnahmemengen als Punktschätzungen durchgeführt. Für die Berechnung wurde auf das Modell zurückgegriffen, wie es in der Risikobewertung der Europäischen Union verwendet wurde (EU Risk Assessment Report, 2000). Die benutzte Gleichung zur Ermittlung der Aufnahmemengen der Kontaminanten über die Frauenmilch lautet:

$$ADU = \frac{C_{fett} \times F1 \times F2 \times TM}{KG}$$

Dabei bedeuten:

ADU	vom Säugling aufgenommene Menge der Kontaminante in ng/kg KG /Tag
C_{fett}	Konzentration der Kontaminante in der Frauenmilch in ng/g Fett
F1	Fettgehalt der Frauenmilch
F2	Anteil der absorbierten Menge der aufgenommenen Kontaminante
TM	Trinkmenge Frauenmilch (ml/Tag)
KG	Körpergewicht des Kindes (kg)

Um mittlere Aufnahmemengen zu berechnen, wurden die mittleren PBDE-Gehalte und die mittleren Fettgehalte der Frauenmilchproben des ersten Probenahmezeitpunktes für das Studienkollektiv, die Kohorte 1 und die Kohorte 2 zugrunde gelegt. Um auch Worst-Case-Betrachtungen einzuschließen, wurden außerdem die 95. Perzentile der PBDE-Konzentrationen sowie die 95. Perzentile der Fettgehalte in den Frauenmilchproben eingesetzt. Letzteres Szenario sollte eher zu einer Überschätzung der Exposition führen. Da völlig unbekannt ist, wieviel der durch das Stillen aufgenommen PBDE - Menge tatsächlich absorbiert wird, wurde im Sinne einer Worst-Case Annahme von 100 % Absorption ausgegangen.

Die Aufnahmeberechnungen wurden für das Hauptkongener BDE 47 und für Gesamt-PBDE (S-PBDE) sowie für die Summe der Kongenere BDE 47, BDE 99 und BDE 153

durchgeführt. Diese 3 Kongenere sind sowohl in der Frauenmilch die Hauptkongenere als auch in relevanten Mengen im technischen Produkt Pentabromdiphenylether enthalten.

Folgende weiteren Werte wurden für die Berechnung verwendet:

C_{fett}	durchschnittliche Konzentration sowie das 95. Perzentil (in ng/g Fett)
F1	Fettgehalt der Frauenmilchproben: Studienkollektiv: MW = 3,9 %; 95.Perzentil = 6,6 % Kohorte 1: MW = 3,4 %; 95. Perzentil = 5,6 % Kohorte 2: MW = 4,35 %, 95. Perzentil = 7,9 %
F2	1 (100 % Absorption angenommen)
TM	mittlere tägliche Trinkmenge eines 4 Monate alten voll gestillten Säuglings = 821 ml/Tag (Wallgren, 1945)
KG	mittleres Körpergewicht eines 4 Monate alten Säuglings = 6,5 kg (Brand, 1979)

Die so ermittelten Aufnahmemengen sind in der Tabelle 16 zusammengestellt.

Tabelle 16: Tägliche PBDE-Aufnahmemengen eines 4 Monate alten voll gestillten Säuglings basierend auf dem Mittelwert sowie dem 95. Perzentil der Gehalte in Frauenmilch zum 1. Probenahmezeitpunkt sowie den Mittelwerten und den 95. Perzentilen der Fettgehalte der jeweiligen Kohorte

	Aufnahmemengen (ng/kg KG/d)					
	Studienkollektiv		Kohorte 1		Kohorte 2	
	MW ¹	95.Perz. ²	MW ¹	95.Perz. ²	MW ¹	95.Perz. ²
BDE 47	3,7	23,9	4,1	26,9	3,0	17,2
S (47+99+153) ³	9,5	37,5	8,1	41,0	6,8	33,0
S-PBDE:	10,3	49,1	10,6	50,4	9,3	42,5

¹ Mittelwert der PBDE-Gehalte und mittlerer Fettgehalt der Frauenmilchproben

² 95.Perzentil der PBDE-Gehalte und 95.Perzentil der Fettgehalte der Frauenmilchproben

³ Summe aus BDE 47, BDE 99, BDE 153

Für das Studienkollektiv wurden für BDE 47 als mittlere Aufnahmemenge 3,7 ng/kg KG pro Tag und als Worst-Case-Schätzer, basierend auf den jeweiligen 95. Perzentilen, 23,9 ng/kg KG und Tag berechnet. Für die Summe der 3 Hauptkongenere liegt dieser Bereich zwischen 9,5 und 37,5 ng/kg KG und Tag. Für Gesamt-PBDE ergaben sich Werte von 10,3 bzw. 49,1 ng/kg KG und Tag. Die Worst-Case-Aufnahmemengen liegen etwa um den Faktor 4 - 6,5 über den mittleren Aufnahmemengen. Erwartungsgemäß nehmen die von Mischköstlerinnen gestillten Säuglinge etwas mehr PBDE auf als die Kinder von Vegetarierinnen.

5.9 Ergebnisse der PBDE-Bestimmung im Humanblut und Vergleich mit den Frauenmilchdaten

Der primäre Plan sah den Vergleich der Muster und Gehalte von PBDE zwischen Frauenmilch und Humanblut vor. Es konnten jedoch nur 7 Blutproben gesammelt werden. Der Abschlussbericht der Analytik der Humanblutproben ist als Anlage 7 beigefügt.

Bedingt durch die geringen Volumina der gesammelten Blutproben und des mit etwa 0,5 % wesentlich niedrigeren Fettgehaltes, waren teilweise die Grenzen des analytisch Machbaren erreicht. So konnten Gehalte der niederbromierten Kongenere BDE 28, 47, 99 und 100 als auch des Hepta- und des Decabromkongeners in der Mehrzahl der Proben nicht mehr quantifiziert werden, weshalb Auswertungen nur für die Kongenere BDE 100, 153 und 154 möglich waren.

Die ermittelten Quotienten der Gehalte in Milch zu Blut weisen mit Werten beim BDE 100 zwischen 0,3 und 2,2 , beim BDE 153 mit Werten zwischen 0,6 und 1,8 sowie beim BDE 154 mit Werten zwischen 0,2 und 0,8 sehr große Streubereiche auf. Ein einheitliches Bild der Verteilung zwischen Milch und Blut lässt sich nicht erkennen. Ursächlich sind hier sicher die analytischen Schwierigkeiten bei den Blutproben zu nennen.

Tabelle 17: Gegenüberstellung von PBDE-Gehalten in Blut und Frauenmilch (Angaben in ng/g Fett)

	Probandin 1		Probandin 2		Probandin 3	
	Blut	Frauenmilch	Blut	Frauenmilch	Blut	Frauenmilch
BDE 28	n.n.($<0,09$)	0,059	n.n.($<0,07$)	0,046	n.n.($<0,09$)	0,036
BDE 47	n.n.($<0,7$)	0,79	n.n.($<0,5$)	0,53	n.n.($<0,7$)	0,45
BDE 66	n.n.($<0,03$)	0,017	n.n.($<0,02$)	0,0074	n.n.($<0,03$)	0,0092
BDE 99	n.n.($<0,3$)	0,27	n.n.($<0,3$)	0,12	n.n.($<0,3$)	0,1
BDE 100	0,11	0,24	0,14	0,21	0,060	0,14
BDE 153	0,44	0,71	0,52	0,92	0,57	0,35
BDE 154	0,035	0,029	0,063	0,029	0,052	0,020
BDE 183	n.n.($<0,08$)	0,17	n.n.($<0,07$)	0,26	n.n.($<0,08$)	0,026
BDE 209	n.n.(<1)	0,16	n.n.(<1)	nn ($<0,2$)	n.n.(<1)	0,12

	Probandin 4		Probandin 5		Probandin 6		Probandin 7	
	Blut	Frauen- milch	Blut	Frauen- milch	Blut	Frauen- milch	Blut	Frauen- milch
BDE 28	n.n. ($<0,3$)	0,021	n.n. ($<0,07$)	0,035	n.n. ($<0,07$)	0,083	n.n. ($<0,09$)	
BDE 47	n.n. (<2)	0,27	n.n. ($<0,5$)	0,34	2,7	0,75	n.n. ($<0,7$)	
BDE 66	n.n. ($<0,1$)	n.n. ($<0,007$)	n.n. ($<0,02$)	0,031	n.n. ($<0,02$)	0,041	0,036	n.n.
BDE 99	n.n. (<1)	0,12	n.n. ($<0,3$)	0,13	0,56	0,19	n.n. ($<0,3$)	
BDE 100	0,30	0,096	0,18	0,13	0,55	0,25	0,13	0,036
BDE 153	0,71	0,87	0,54	0,34	1,0	1,2	0,42	0,36
BDE 154	0,10	0,022	0,023	0,015	0,091	0,053	0,025	0,0039
BDE 183	n.n. ($<0,3$)	0,068	n.n. ($<0,07$)	n.n. ($<0,035$)	0,066	0,10	n.n. ($<0,08$)	
BDE 209	n.n. (<5)	0,28	n.n. (<1)		n.n. (<1)	0,45	n.n. (<1)	

n.n. = nicht nachweisbar, Angaben in Klammern sind die Nachweisgrenzen

6 Diskussion und Bewertung

6.1 PBDE-Gehalte in Frauenmilch aus Deutschland und internationaler Vergleich

Im Rahmen dieser Studie wurden 128 Frauenmilchproben von 89 Frauen zu 2 definierten Probenahmezeitpunkten gesammelt, wobei mit vergleichbaren Umfängen Proben von Mischköstlerinnen und von Vegetarierinnen einbezogen wurden. Sie gehört damit zu den weltweit umfangreichsten Studien zu PBDE in Frauenmilch (siehe Tabelle 1) und erlaubt aufgrund des zielgerichtet strukturierten Studiendesigns die Bewertung von ausgewählten Einflussfaktoren.

Von jeder Frau lag ein ausgefüllter Fragebogen vor, der sowohl persönliche Angaben als auch Informationen zu Ernährungsgewohnheiten, möglichen beruflichen sowie weiteren potentiellen Expositions- bzw. Einflussfaktoren enthielt. Es wurden 9 Kongenere in den Frauenmilchproben analysiert.

Aus den Fragebogenangaben waren keine Hinweise auf mögliche berufsbedingte Expositionen zu entnehmen. Die in diesen Proben ermittelten PBDE-Gehalte sollten daher die Hintergrundbelastung reflektieren.

Der mittlere S-PBDE-Gehalt liegt für die Erstproben aller 89 Frauen bei 2,49 ng/g Fett, der durch Extremwerte weniger beeinflusste Median bei 1,72 ng/g Fett. Da jedoch der Anteil der in dieser Gruppe eingeschlossenen Vegetarierinnen mit 32 von 89 im Vergleich zu ihrem Anteil in der Gesamtbevölkerung überdurchschnittlich hoch ist, sind zur Charakterisierung der Hintergrundbelastung in Deutschland eher die in den Proben der Mischköstlerinnen ermittelten PBDE-Gehalte heranzuziehen, diese weisen einen Mittelwert von 2,47 ng/g Fett, einen Median von 2,01 ng/g Fett und ein 95. Perzentil von 7,11 ng/g Fett auf. Die PBDE-Gehalte in Frauenmilch sind damit um den Faktor 20 bis 100 niedriger als die mittleren Gehalte an DDT, HCB, β -HCH und PCB sowie um den Faktor 500 höher als die mittleren Dioxingehalte in Frauenmilch aus Deutschland.

Die mittlere PBDE-Belastung der in dieser umfangreichen Studie ermittelten Gehalte ist vergleichbar mit dem von von Fürst (2001) für 7 Frauenmilchproben angegebenen mittleren Gehalt. Dagegen liegen der von Weber und Hesecker (2004) berichtete mittlere Gesamt PBDE-Gehalt (Summe von 7 Kongeneren) von 8 Frauenmilchproben mit 7,2 ng/g Fett um den Faktor 3 höher. Inwieweit hier regionale Faktoren ursächlich mit den beobachteten Differenzen im Zusammenhang stehen könnten, ist unklar, zumal die von Weber und Hesecker analysierten Proben partiell von Müttern aus NRW stammen, also auch dem gleichen Bundesland wie die von Fürst untersuchten Proben.

Schröter-Kermani et al. (2000) berichteten über einen zwischen 1985 bis 1999 ansteigenden Trend in Blutproben aus Deutschland. 1999 lag der mittlere Gehalt für S-PBDE bei 5,6ng/g Fett und damit mehr als doppelt so hoch wie die in dieser Studie ermittelten mittleren S-PBDE-Gehalte in Frauenmilchproben, die zwischen 2001 und 2004 gesammelt wurden. Ob dies jedoch als eine Trendumkehr in der Hintergrundbelastung interpretiert werden kann, wie sie in Frauenmilch aus Schweden aufgrund des dortigen Anwendungsverzichts für den technischen Pentabromdiphenylether beobachtet wurde, muß bezweifelt werden (Meironyte Guvenius, 2001). Ein solcher Anwendungsverzicht wurde in Deutschland nicht praktiziert. Es ist vielmehr anzunehmen, dass der Unterschied zwischen den von Schröter-Kermani im Blut und den hier in Frauenmilch ermittelten PBDE-Gehalten eher auf die verschiedenen analytischen Bestimmungsmethoden, die angewendet wurden, als auch auf die verschiedenen Matrices zurückzuführen ist.

Im Vergleich mit den aus anderen europäischen Ländern berichteten aktuellen Daten in Frauenmilch ordnen sich die hier ermittelten Werte eher in den unteren Bereich der PBDE-Belastungen ein und sind im Bereich der aktuellen Daten aus Schweden oder Finnland, während die aus Italien, Belgien, Norwegen oder den Niederlanden berichteten Gehalte etwas höher liegen (Guvenius, 2003, Strandman, 2000, Ingeljo, 2004, Pirard, 2003, Polder, 2004, Baumann, 2003). Insgesamt muß man jedoch einschätzen, dass die in diesen europäischen Ländern ermittelten PBDE-Gehalte in Frauenmilch in einer vergleichbaren Größenordnung liegen, was ein Hinweis auf vergleichbare Expositionen ist. Dagegen könnten die um den Faktor 2 - 3 höheren Gehalte in Proben aus dem Vereinigten Königreich oder den Färöer Inseln auf eine größere Relevanz anderer Expositionspfade oder erhöhte PBDE-Gehalte in den dort relevanten Hauptnahrungsmitteln, wie z.B. Robbenfleisch, hinweisen (Kalantzki, 2003, Fängström, 2004).

Um den Faktor 10 bis 30 höher als die hier für die Hintergrundbelastung in Deutschland ermittelten Werte sind die PBDE-Gehalte in Frauenmilchproben aus Nordamerika (Schechter, 2003, Ryan, 2004a). Bisher wurden noch keine Ursachen für diesen Unterschied identifiziert. Die inhalative PBDE-Aufnahme über Staub, der nach Sjödin, 2004b, in Nordamerika deutlich höher belastet sein soll als in Europa, wird als weiterer Expositionsweg diskutiert. Generell wird in Nordamerika 95 % der Weltproduktion des technischen Pentabromdiphenylethers eingesetzt, was eine deutlich höhere Hintergrundexposition der Bevölkerung in den USA bewirken könnte.

Aus dem Kongenerenmuster der in Humanfett gespeicherten und in Frauenmilch analysierten Dioxine sind Rückschlüsse auf Expositionsquellen möglich. Hinsichtlich der PBDE liegen hierzu noch keine Erkenntnisse vor. Trotzdem sollten Ähnlichkeiten im Kongene-

renmuster auf vergleichbare Expositionen hinweisen. Das PBDE Kongenerenmuster der in der vorliegenden Studie untersuchten Frauenmilchproben entspricht in der Reihenfolge der Hauptkongenere mit BDE 47 > BDE 153 > BDE 99 der von Fürst (2001) und in den meisten europäischen Ländern ermittelten Reihung (Guvenius, 2003, Strandman, 2000, Pirard, 2003, Polder, 2004, Baumann, 2003, Kalantzki, 2003), was als Hinweis auf ähnliche Expositionen gewertet werden kann. Dagegen stellt in den Frauenmilchproben aus Nordamerika zwar auch das Tetrabromkongener BDE 47 die Hauptkomponente dar, jedoch ist der Anteil des Hexakongeners BDE 153 wesentlich geringer als die Anteile der Pentakongenere BDE 99 und BDE 100, was ein weiterer Hinweis auf eine von Europa deutlich verschiedene Exposition ist. In den Frauenmilchproben von den Färöer Inseln ist der BDE 153 sogar die Hauptkomponente.

6.2 Das Decabromkongener (BDE 209) in der Frauenmilch

Eine besondere Bedeutung kommt dem in der vorgelegten Studie erstmalig erbrachten Nachweis des Decabromkongeners BDE 209 in Frauenmilchproben zu, die im Vergleich zu Nordamerika die wesentlich niedrigere europäische Hintergrundbelastung reflektieren. Trotz der im Vergleich zu den niederbromierten Verbindungen geringen Absorption bei oraler Aufnahme und im Unterschied zu den bisher veröffentlichten Frauenmilchstudien aus Europa wurde BDE 209 in 44 von 89 Proben des Gesamtkollektives, d.h. in ca. 50 % der Proben positiv quantifiziert. BDE 209 trägt hier mit ca. 8 % stärker zum Gesamt-BDE-Gehalt bei als BDE 28, 66 oder BDE 154. Seine Bioverfügbarkeit im Menschen war sowohl aufgrund der geringen oralen Absorption bei Ratten als auch der schwierigen analytischen Methodik lange umstritten (de Boer, 2002, EU Risk Assessment Report, 2002). Bisher wurde BDE 209 in Humanproben mit deutlich höheren PBDE-Gesamtbelastungen nachgewiesen, so z. B. im Blut von Arbeitern (Tabelle 2, Sjödin 1999, 2001, Thuresson, 2002, Jakobsson, 2002) und in 7 von 23 Frauenmilchproben aus den USA (Tabelle 1, Schecter, 2003). Gleichzeitig mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie wurden auf dem "24. International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs" im September 2004 in Berlin vergleichbare Gehalte an BDE 209 in norwegischer Frauenmilch berichtet (Vieth, 2004, Polder, 2004a). Auch aktuelle Daten aus Mexiko zu BDE 209 in 7 Frauenmilchproben stützen den Befund. Eine Zusammenstellung der Gehalte an BDE 209 in Frauenmilch gibt die Tabelle 18 wieder.

Die im Rahmen der vorgelegten Studie ermittelten Daten belegen, dass trotz der niedrigen Bioverfügbarkeit das Decabromkongener in Frauenmilchproben, welche die niedrigen Gehalte der europäischen Hintergrundbelastung reflektieren, quantifiziert werden kann

und der gestillte Säugling exponiert wird. Dies ist auch vor dem Hintergrund relevant, dass das technische Produkt Decabromdiphenylether mit ca. 55.000 t im Jahr 1999 ca. 81 % des PBDE-Weltmarktes ausmacht: Nach in Kraft treten der Verbote für Penta- und Octabromdiphenylether im Jahr 2004 in der EU werden möglicherweise die Einsatzmengen des Decabromproduktes und damit die Exposition des Menschen weiter steigen.

Tabelle 18: Gehalte an BDE 209 in Frauenmilch – aktuelle Datenlage

	BDE 209			S-PBDE (ng/g Fett)	Quelle
	Proben- zahlen	Mittelwert (ng/g Fett)	Bereich (ng/g Fett)		
Deutschland, 2001-2004 Gesamtkollektiv ⁵	44 ¹ / 89 ²	0,21	n.d. ³ - 4,5	2,49	Diese Studie
Deutschland, 2001-2004 Kohorte 1 ⁵	20 ¹ / 41 ²	0,17	n.d. ³ - 1,0	2,47	Diese Studie
Norwegen, 2003	22 ¹ / 38 ²	0,3	0,08 - 1,91	2,96	Polder, 2004a
USA, 2002 ⁵	7 ¹ / 23 ²	0,92	n.d. ³ - 8,24	73,5	Schechter, 2003
Mexiko, 2004	k.A. ⁴ / 7 ²	0,3	0,1 - 0,6	4,4	Lopez, 2004

¹ Anzahl der positiven Messwerte, ² Gesamtzahl der analysierten Proben, ³ n.d. = nicht detektierbar, ⁴ k.A. = keine Angaben, ⁵ nicht detektierbare Gehalte wurden mit der halben Bestimmungsgrenze einbezogen,

6.3 Einfluss des Ernährungsstils auf die PBDE-Gehalte

In der wissenschaftlichen Literatur wird davon ausgegangen, dass, ähnlich den Dioxinen oder PCB, für die Allgemeinbevölkerung die Nahrung ein Hauptaufnahmeweg für die PBDEs sein sollte (Domingo, 2004, Darnerud, 2001, Bocio, 2003.). Gestützt wird dies durch die Persistenz dieser Verbindungsklasse, ihre Lipophilie und die Anreicherung in der Nahrungskette, die über die verschiedenen trophischen Stufen der aquatischen Kette belegt ist (Darnerud, 2001, deWit, 2002). Warenkorbstudien einschließlich der Ermittlung von PBDE-Aufnahmemengen anhand der PBDE-Gehalte in relevanten Lebensmittelgruppen wurden inzwischen in Schweden, Kanada, Spanien, dem Vereinigten Königreich und den USA durchgeführt (Darnerud, 2000, Lind, 2001, 2002, Ryan, 2001, Bocio, 2003, Wijesekera, 2002, Schechter, 2004a, 2004b).

Jedoch fehlte bisher ein direkter Beleg für den Zusammenhang zwischen der internen und der externen, d.h. oralen Exposition gegenüber PBDE. Vegetarierinnen wurden hinsichtlich ihrer PBDE-Körperlast bisher nie in die Untersuchungen einbezogen.

Die vorliegenden Abschätzungen der täglich über die Nahrung aufgenommenen PBDE weisen den Verzehr von Fleisch und von Fisch als Hauptfaktoren der PBDE-Aufnahme aus, in der Summe erklären sie 50 – 80 % der oralen PBDE-Aufnahme (Tabelle 3). Inwieweit der Verzicht auf den Verzehr von Fleisch/Fleischprodukten sowie auf Fisch/Fischprodukten, wie es für die vegetarische Ernährung typisch ist, tatsächlich zu niedrigeren PBDE-Körperlasten und damit niedrigeren Gehalten in der Frauenmilch führen, war bisher nicht bekannt und sollte in der vorliegenden Studie im Rahmen der Prüfhypothese I getestet werden. Dazu wurden gezielt Proben von Vegetarierinnen gesammelt sowie entsprechende Angaben zu Verzehrshäufigkeiten der verschiedenen Lebensmittel tierischen Ursprungs im Fragebogen von allen Teilnehmerinnen erhoben.

Im Rahmen dieser Studie war es aufgrund des zielgerichteten Designs, d.h. der Einbeziehung von Vegetarierinnen und Veganerinnen und der statistisch abgeleiteten Stichprobenumfänge erstmalig möglich, einen direkten Zusammenhang zwischen den Ernährungsgewohnheiten und der PBDE-Körperlast aufzuzeigen. Die Hauptkongenere BDE 47, 99 und 153, aber auch BDE 100, und 183, sowie die Minorkomponenten BDE 66, 154 und die Summe aller analysierten Kongenere wiesen in den Proben der Vegetarierinnen/Veganerinnen signifikant geringere Gehalte auf als in den Proben der Mischköstlerinnen. Bei allen Einschränkungen, die mit der Betrachtung einer Einzelprobe verbunden sind, wird dieses Ergebnis auch durch die PBDE-Werte in der Probe einer Frau unterstrichen, die sich seit mehr als 10 Jahren vegan ernährte, mit 0,31 ng/g Fett S-PBDE war dies der mit Abstand niedrigste beobachtete Wert. Der teilweise oder vollständigen Verzicht auf den Verzehr von Lebensmitteln tierischen Ursprungs über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren führt also zu signifikant geringeren PBDE-Körperlasten, d.h. signifikant niedrigeren PBDE-Gehalten in Frauenmilchproben der Kohorte 2.

Die Verzehrshäufigkeiten pro Monat für die abgefragten Lebensmittelgruppen unterschieden sich erwartungsgemäß für die beiden Kohorten signifikant im Fleisch- und im Fischverzehr, während die Verzehrshäufigkeiten für Milch/Milchprodukte sowie für Eier vergleichbar waren. Die beobachteten deutlichen Mittelwertunterschiede zwischen diesen beiden Ernährungsgruppen von 20 bis 50 % je nach Kongener können daher mit den unterschiedlichen Verzehrshäufigkeiten dieser beiden Lebensmittelgruppen in Zusammenhang gebracht werden. Dies steht in Übereinstimmung mit den Berechnungen der täglichen PBDE-Aufnahmemengen in anderen Ländern und dem daraus abgeleiteten hohen Beitrag des Fleisch- und Fischverzehrs. Offenbar trifft dies auch für die deutschen Verzehrsgewohnheiten zu.

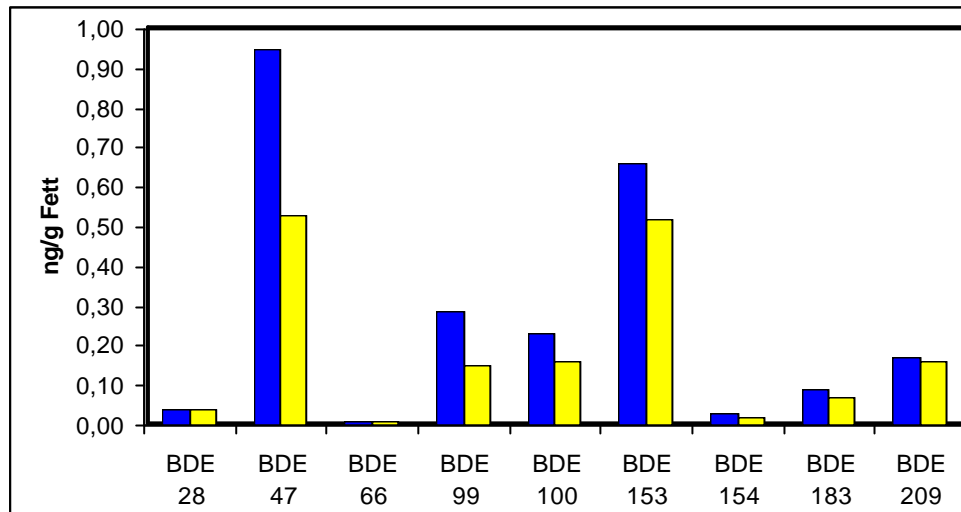


Abb. 12: Vergleich der PBDE-Gehalte in Frauenmilchproben von Mischköstlerinnen (Kohorte 1, blau) und Vegetarierinnen (Kohorte 2, gelb)

Zusätzlich ist jedoch zu berücksichtigen, dass auch die Anzahl der gestillten Kinder einen nachweislichen Einfluss auf die aktuellen PBDE-Gehalte in Frauenmilch haben (Tabelle 12). Da es diesbezüglich in der Kohortenzusammensetzung Unterschiede gab, der Anteil der Mütter, die ihr 2. oder 3. Kind stillten war in der Kohorte 2 größer als in der Kohorte 1, können die zwischen den Kohorten beobachteten Unterschiede in den PBDE-Gehalten nicht allein durch die unterschiedliche Ernährung sondern nur auf das gemeinsame Wirken beider Einflussgrößen zurückgeführt werden. Dies wird im Kapitel 6.5 ausführlich diskutiert.

Einflüsse weiterer möglicher Confounder, wie Alter, BMI, Bildschirmstunden pro Woche und Rauchstatus, konnten nicht nachgewiesen werden. In der Ausprägung dieser Merkmale zwischen den beiden Kohorten war kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar. Darüber hinaus wurde belegt, dass keine Korrelation dieser Faktoren mit den PBDE-Gehalten in der Frauenmilch besteht. Dass Alter, BMI, Arbeitsstunden am PC keinen signifikanten Einfluss auf die PBDE-Gehalte haben wurde auch in anderen Studien berichtet (Schechter, 2003, Darnerud, 1998, Petreas, 2003, Thomsen, 2002, Lind 2001, Sjödin, 2001). Im Gegensatz zu Lind et al. (2001), die eine schwache Assoziation der PBDE-Gehalte mit dem Rauchstatus feststellten, belegen die Daten dieser Studie keinen Zusammenhang zwischen Rauchstatus und PBDE-Gehalt in Frauenmilch. Eine Verzerrung durch Bias oder Confounder ist also nicht gegeben.

Dass die Ernährung, d.h. der Verzehr von Lebensmitteln tierischen Ursprungs, ein relevanter Expositionsfaktor hinsichtlich der PBDE-Körperlast ist, konnte aufgrund des gewählten Studiendesigns erstmalig sicher nachgewiesen werden. Dies gilt zumindest für die in Deutschland charakteristische Hintergrundbelastung, d.h. Gesamtexposition, und

die hier üblichen Ernährungsgewohnheiten. Inwieweit das auch für Länder mit deutlich höheren Hintergrundbelastungen, wie z.B. den USA und Kanada gilt, muß jedoch offen bleiben. Das dort beobachtete andere Kongenerenmuster in Frauenmilch ist ein Hinweis auf eine andere Expositionssituation. Diese kann durch eine verschiedene Kongenerenverteilung in den Hauptlebensmitteln bedingt sein. Neben der Ernährung werden aber auch andere Expositionswege, so die inhalative Aufnahme von PBDE über Staub diskutiert. Vergleichende Untersuchungen von Sjödin et al. (2004b) zu PBDE-Gehalten in Staub aus deutschen und amerikanischen Haushalten weisen auf deutlich höhere PBDE-Gehalte in den amerikanischen Proben hin, die Daten wurden aber durch Knoth (2002, 2003) nicht bestätigt. Inwieweit die inhalativen PBDE-Aufnahme tatsächlich zur Hintergrundbelastung beiträgt, ist bisher ungeklärt. Für die umfassend untersuchten persistenten Organochlorverbindungen konnte dies bisher nicht bestätigt werden.

Um in einer weitergehenden differenzierten Auswertung abzuschätzen, wie viel PBDE über welche Lebensmittelgruppen bei den für Deutschland charakteristischen Ernährungsgewohnheiten aufgenommen werden, sind repräsentative Daten zu PBDE-Gehalten in Lebensmitteln Voraussetzung. Jedoch liegen bisher aus Deutschland keine verwertbaren Lebensmitteldaten vor. Warenkorbuntersuchungen, wie sie in Schweden oder Spanien durchgeführt wurden, sind hier unverzichtbar.

6.4 Einfluss des Stillens auf die PBDE-Gehalte

Bedingt durch die hohe Lipophile der PBDE werden diese im humanen Fettgewebe gespeichert. Während des Stillens werden diese Fettspeicher mobilisiert. Ein sog. Ausschwemmeffekt kommt zum Tragen, der zu einer Abnahme der im Fettgewebe gespeicherten und in der Frauenmilch nachweisbaren Kontaminanten im Verlauf der Stillperiode führt. Beobachtungen bei den persistenten Organochlorverbindungen bestätigen dies, nach einer 12 wöchigen Stillzeit sind deren Gehalte um im Durchschnitt ca. 30 % niedriger als zu Beginn der Laktation. Auch die Anzahl der Stillperioden führt zu einer Verringerung der Körperlast. So wurden bei Müttern, die das 2. Kind stillen ca. 20 % niedrigere Dioxingehalte, bei Müttern, die das 3. oder 4. Kind stillen sogar 30 – 40 % niedrigere Gehalte im Vergleich zu Frauenmilchproben von Erstgebärenden gefunden. (4. Bericht der Bund/Länder AG Dioxine, 2002).

Im Gegensatz zu den Befunden bei den Dioxinen konnten bisherige Studien zu PBDE in Frauenmilch weder eine Korrelation der PBDE-Gehalte mit der Länge der Stillperiode noch mit der Anzahl der Stillperioden feststellen (Schechter, 2003). Korrelationen zwischen den PBDE-Gehalten und der Länge der Stillperioden wurden bisher anhand von Einzel-

proben verschiedener Mütter mit unterschiedlich langen Stillzeiten geprüft, wobei bei den Daten aus den USA die große interindividuelle Variabilität der überdies hohen PBDE-Gehalte diese Art der Auswertung wesentlich störte (Schechter, 2003). Der in der hier vorgelegten Studie gewählte Ansatz unterschied sich prinzipiell davon, da hier die intraindividuelle Abnahme zwischen 2 definierten Probenahmezeitpunkten für die Testung der Prüfhypothese II, dass die PBDE-Gehalte nach einer 3-monatigen Stillzeit signifikant niedriger sind, zugrunde gelegt wurde.

Eine schwache Tendenz zu niedrigeren PBDE-Gehalten nach einer 12-wöchigen Stillperiode konnte für einige Kongere beobachtet werden. Signifikanz war nur für BDE 66 nachweisbar, der jedoch als Minorkomponente mit weniger als 1 % zum Gesamt-PBDE-Gehalt beiträgt und daher keine Relevanz besitzt. Mögliche Gewichtsveränderungen während der Stillperiode, d.h. Veränderungen des BMI können als Einflussfaktoren ausgeschlossen werden, da der BMI nachgewiesener Maßen kein Confounder ist. Möglicherweise ist jedoch eine 3-monatige Stillzeit zu kurz, um eine signifikante Abnahme der PBDE-Gehalte zu belegen. Gestützt wird dies durch die relativ niedrigen PBDE-Gehalte bei 3 von 4 Langzeitstillenden (> 8 Monate). Aufgrund der fehlenden Signifikanz mußte die Prüfhypothese II jedoch abgelehnt werden.

Dass trotzdem das Stillen auch bei den PBDE zu signifikant geringerer Körperlast bei der Mutter und damit in deren Frauenmilch führt, konnte erstmalig in der vorliegenden Studie durch niedrigere PBDE-Gehalte in den Proben von Mehrfachstillenden im Vergleich zu Erststillenden nachgewiesen werden. Eine höhere Anzahl von Stillperioden resultiert bei den Kongeneren BDE 47, 99, 100 und 154 sowie bei S-PBDE in signifikant niedrigeren Gehalten.

Dieser Nachweis war allerdings nur aufgrund des spezifischen Designs dieser Studie, d.h. nur durch die Einbeziehung von Vegetarierinnen möglich. Die Abbildung 8 belegt, dass dieser Effekt in der Gruppe der Vegetarierinnen wesentlich stärker zu beobachten war als in der Gruppe der Mischköstlerinnen. Dies erklärt auch, warum in den bisher durchgeführten Studien, die üblicherweise Mütter ohne Differenzierung ihrer Ernährungsgewohnheiten einschlossen, also Mütter mit landesüblicher Mischkost, kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der gestillten Kinder und den PBDE-Gehalten der Frauenmilch festgestellt werden konnte.

Dass der Einfluss vorangegangener Stillperioden bei Vegetarierinnen stärker ausgeprägt ist erklärt sich aus 2 Gründen. Zum einen waren die vorangegangenen Stillperioden bei den Vegetarierinnen länger als bei den Mischköstlerinnen. Außerdem wird bei den Mischköstlerinnen die durch das Stillen erfolgte partielle Ausschwemmung von PBDE aus dem

Körperfett durch ihre, im Vergleich zu Vegetarierinnen signifikant höhere PBDE-Aufnahme über die Nahrung zwischen den Stillperioden wieder aufgefüllt. Da im Gegensatz dazu Vegetarierinnen über die Nahrung wesentlich weniger PBDE aufnehmen, ist in dieser Kohorte nur ein partielles Wiederauffüllen der Speicher zwischen den Stillperioden möglich, was zu den signifikanten Unterschieden der PBDE-Gehalte führt. Dies ist offenbar ein Effekt, der mit der Anzahl der gestillten Kinder kumuliert. So ist der Unterschied zwischen den PBDE-Gehalten beider Kohorten bei Müttern, die ihr 3. Kind stillen, wesentlich größer als bei Müttern, die ihr erstes Kind stillen.

Darüber hinaus ist diese Beobachtung aber auch eine Bestätigung dafür, dass für die PBDE-Hintergrundbelastung in Deutschland die Ernährung eine der dominierenden Expositionsquellen ist. Nur unter der Voraussetzung, dass andere Expositionswege von geringerer Relevanz sind, war der Einfluss der Anzahl der gestillten Kinder auf die PBDE-Gehalte in der Frauenmilch von Vegetarierinnen nachweisbar.

Längeres Stillen, wie auch mehrere Stillperioden führen zu einer Verschiebung des Kongenerenmusters. Während die Gehalte der niederbromierten Kongenere BDE 47, BDE 99 und BDE 100 deutlich sinken, werden die höherbromierten Kongenere weniger beeinflusst. Insbesondere das Hexabromkongener BDE 153, das ein Hauptkongener ist, bleibt relativ unbeeinflusst. Entsprechend ist eine veränderte Reihenfolge der Hauptkongenere in den Proben sowohl von Mehrfachstillenden als auch bei 3 von 4 Langzeitstillenden zu beobachten, BDE 153 dominiert über BDE 47, gefolgt von BDE 99. Dieser Trend wird in der Abbildung 13 veranschaulicht.

Erklärbar ist dies unter Berücksichtigung der kurzen Eliminationshalbwertszeiten für das Heptabromkongener BDE 183 mit 110 Tagen und für das Decabromkongener BDE 209 mit nur 7 - 14 Tagen, sodass der steady state in dem begrenzten Zeitraum zwischen den Stillperioden wieder erreicht wird (Sjodin, 1999, 2000b). Deutlich längere Eliminationshalbwertszeiten aus Humanfett wurden für die niederbromierten Kongenere BDE 47 mit 3 Jahren, BDE 99 mit 5,4 Jahren und für BDE 100 mit 2,9 Jahren berichtet (Geyer, 2004). Ein Wiedererreichen des steady state zwischen den Stillperioden ist aufgrund dieser sehr langen Eliminationshalbwertszeiten nicht zu erwarten, was zu geringeren Gehalten dieser niederbromierten Kongenere in Proben von Frauen, die ihr 2. oder 3. Kind stillen, führt.

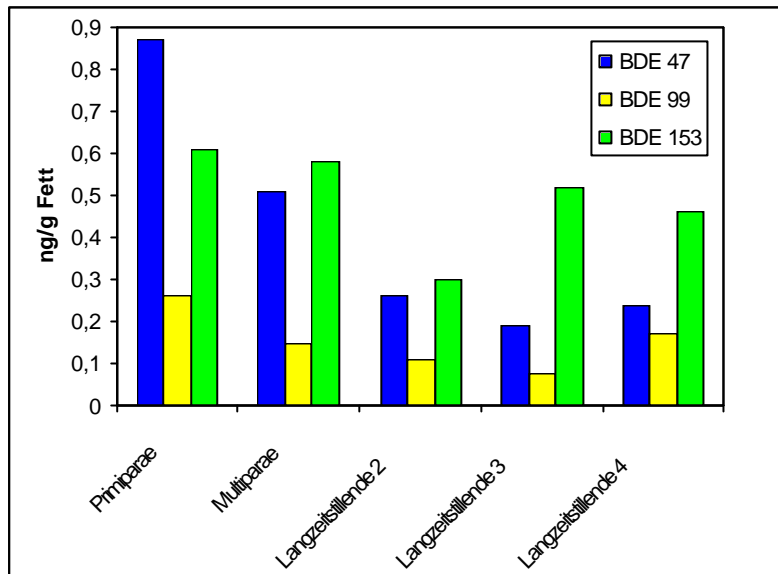


Abb. 13: Veränderung des Kongenerenmusters durch Langzeitstillen bzw. mehrfache Stillperioden

Für das BDE 153 stellt sich die Situation etwas anders dar. Es hat mit 11,7 Jahren im Vergleich zu allen anderen Kongeneren die längste Eliminationshalbwertszeit aus Humanfett. Umso verwunderlicher ist es, dass dieses Hexabromkongener in Proben von Multiparae und Langzeitstillenden kaum beeinflusst wird. Welche Spezifika des BDE 153 diese Auffälligkeiten bedingen, ist unklar und kann nur spekuliert werden. So könnte z.B. eine metabolische Debromierung des Decabromkongeners BDE 209 zum BDE 153, wie sie in Regenbogenforellen nachgewiesen wurde, zu einer internen Wiederauffüllung der durch das Stillen partiell entleerten Körperfettspeicher führen (Kieckegaard, 1995).

6.5 Gemeinsames Modell für die Einflussfaktoren Ernährungsgewohnheiten und Zahl der gestillten Kinder

Die simultane Wirkung der als statistisch signifikant nachgewiesenen Einflussfaktoren Ernährungsgewohnheiten und Zahl der gestillten Kinder auf die PBDE-Gehalte wurde mittels multipler linearer Regression vergleichend abgeschätzt, um so die reale Situation zu charakterisieren. Während auf die Gehalte von BDE 153 und 183 offenbar nur die Ernährungsgewohnheiten einen signifikanten Einfluss haben, ist das Modell für BDE 47, BDE 99 und BDE 100 sowie für Gesamt-PBDE signifikant, wobei der Einfluss beider Faktoren auf die Konzentration der Kongenere etwa vergleichbar groß ist. Mittels dieses Modells lässt sich abschätzen, dass die Konzentrationen der entsprechenden Kongenere 47, 99 und 100 in Frauenmilch von Müttern, die ihr 2. Kind stillen, um ca. 40 % niedriger und in Proben von Müttern, die ihr 3. Kind stillen, etwa um 65 % niedriger sein sollten als

bei Erststillenden. Der entsprechende Vergleich für den Gesamt-PBDE-Gehalt ergibt Unterschiede von 20 % bzw. 38 %.

Nimmt man auf der anderen Seite den hypothetischen Vergleich zwischen den Proben von 2 Frauen, die sich einzig in ihrem Ernährungsverhalten unterscheiden, so ergibt das Modell, dass die in der Probe der Vegetarierin gefundenen Konzentrationen von BDE 47, 99 und 100 um ca. 35 – 40 % und für Gesamt-PBDE um ca. 25 % geringer sind.

Obwohl das Modell für die Kongenere BDE 47, 99 und 100 sowie für Gesamt-PBDE hochsignifikant ist, weisen die errechneten Bestimmtheitsmaße R^2 darauf hin, dass die beiden in das Modell einbezogenen Einflussgrößen nur 23 – 26 % der Variabilität der Kongenerengehalte bzw. 16 % der Variabilität des Gesamtgehaltes erklären. Dies lässt darauf schließen, dass bisher nicht berücksichtigte und möglicherweise bisher unbekannte Faktoren wesentlich zur Variabilität der Gehalte beitragen, ob hierzu z.B. auch die inhalative Aufnahme gehört, kann nicht beantwortet werden.

6.6 Bewertung der PBDE-Aufnahme des gestillten Säuglings

Die PBDE-Aufnahme des voll gestillten Säuglings bedarf der besonderen Beachtung, da vor dem Hintergrund des toxischen Potentials der PBDE und des sich noch entwickelnden, vulnerablen Neugeborenen mit ausreichender Sicherheit eine ungünstige Wirkung des Stillens ausgeschlossen werden soll.

Die PBDE-Aufnahmemengen wurden mittels einer Formel, die im EU Risk Assessment Report für Pentabromdiphenylether genutzt wurde, ermittelt. Geschätzt wurden sowohl mittlere Aufnahmemengen, die auf mittleren PBDE- und mittleren Fettgehalten in der Frauenmilch beruhen, als auch Worst-Case-Schätzer, beruhend auf dem jeweiligen 95. Perzentil von PBDE- und Fett-Gehalt. Mit Werten von 10 bzw. 50 ng/kg KG/d für die mittlere bzw. die Worst-Case-Aufnahme von Gesamt-PBDE sind diese um eine Zehnerpotenz geringer als die für die USA berechneten Aufnahmemengen von 355 ng/kg KG/d (Schecter, 2003).

Zur Bewertung sind die so errechneten Aufnahmemengen eines 4 Monate alten voll gestillten Säuglings mit sensitiven toxikologischen Parametern zu vergleichen. Der Pentabromdiphenylether ist hinsichtlich seiner potentiellen toxischen Wirkungen das potenteste der 3 technischen Produkte. Als besonders empfindliche Endpunkte sind Lebereffekte durch chronische Exposition zu nennen, für die ein NOAEL von 0,45 mg/kg KG/d aus Tierexperimenten abgeleitet wurde (EU Risk Assessment Report, 2000). Für Gesamt-

PBDE hatte Darnerud (2001) einen ADI von 1 mg/kg KG/d abgeschätzt, der hier ebenfalls zur Bewertung herangezogen werden soll.

Der aus dem Vergleich der Aufnahmemengen des gestillten Säuglings mit dem NOAEL bzw. ADI berechnete Sicherheitsabstand (Margin of Safety, MOS) ist Grundlage für die Einschätzung, ob diese Aufnahmemengen nach heutigem Stand des Wissens gesundheitlich unbedenklich sind.

Für die Summe von BDE 47, 99 und 153, den Hauptkongeneren des technischen PeBDE, errechnete sich auf der Basis der mittleren Aufnahmemengen und des NOAEL ein MOS von 5×10^{-4} , für die entsprechenden Worst-Case-Aufnahmemengen ein MOS von 1×10^{-4} . Auch wenn man die etwas höheren Aufnahmemengen für S-PBDE mit dem entsprechenden ADI für Gesamt-PBDE vergleicht, liegen die so ermittelten MOS mit Werten von 8×10^{-4} für die mittlere Aufnahmemenge und 2×10^{-4} für den Worst-Case-Fall in einem Bereich, der nach heutiger Sicht einen sehr sicheren Abstand zwischen den Aufnahmemengen und dem NOAEL darstellt. Die von einem 4 Monate alten Säugling über das Stillen aufgenommenen PBDE-Mengen sind ca. um den Faktor 10.000 geringer als die niedrigsten tierexperimentell ermittelten Level, bei denen noch keine adversen Effekte beobachtet wurden.

Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, dass die Kongenerenzusammensetzung der technischen Produkte, mit denen die toxikologischen Untersuchungen durchgeführt wurden, nicht genau der Kongenerenzusammensetzung in der Frauenmilch entspricht, der gegenüber der Säugling exponiert ist. Der Vergleich mit dem NOAEL bzw. ADI sollte deshalb nur eine orientierende Bewertungsgrundlage sein. Aufgrund der sehr großen Sicherheitsabstände, die geschätzt wurden, kann man nach heutigem Stand der Erkenntnis davon ausgehen, dass keine gesundheitlichen Risiken für den Säugling durch die mit dem Stillen aufgenommenen PBDE-Mengen bestehen.

Auch unter Berücksichtigung der PBDE-Aufnahme des gestillten Säuglings kann die Stillempfehlung der Nationalen Stillkommission uneingeschränkt unterstützt werden, die empfiehlt, das Kind mindestens 4 – 6 Monate voll zu stillen (Stillempfehlung, 1995).

7 Zusammenfassung

Ziel der hier vorgelegten Untersuchung war zum einen die Charakterisierung der PBDE-Hintergrundbelastung in Deutschland und zum anderen die Abschätzung, ob mit der PBDE-Aufnahme über das Stillen für den Säugling gesundheitliche Risiken verbunden sein könnten. Darüber hinaus sollten im Rahmen von 2 Prüfhypothesen der Einfluss der Ernährung und der Einfluss des Stillens getestet werden, da es bisher in der Literatur keine belastbaren Aussagen gab. Hierzu wurde ein spezielles Studiendesign entwickelt, das die Einbeziehung von 2 Gruppen, Mischköstlerinnen und Vegetarierinnen und die Probensammlung zu 2 definierten Zeitpunkten vorsah. Die für die Testung der Prüfhypothesen notwendigen Stichprobenumfänge wurden im Vorfeld statistisch abgeleitet. Begleitend wurde von jeder Teilnehmerin ein Fragebogen mit Angaben zu persönlichen Daten, Lifestylefaktoren, Verzehrshäufigkeiten und weiteren möglichen Einflussfaktoren ausgefüllt. Ein- und Ausschlusskriterien für Probandinnen wurden definiert.

Im Zeitraum von November 2001 bis März 2004 wurden bundesweit von 89 Müttern 128 Frauenmilchproben gesammelt. 9 Kongenere wurden in den Proben analysiert und gemeinsam mit der Summe als Gesamt-PBDE-Gehalt ausgewertet.

Aus den unersuchten Frauenmilchproben ergibt sich eine Hintergrundbelastung für Gesamt-PBDE von im Mittel 2,47 ng/g Fett. Der Median liegt bei 2,11 ng/g Fett und das 95. Perzentil bei 7,11 ng/g Fett. Ein Extremwert wurde mit 17,8 ng/g Fett quantifiziert, wobei es keine Hinweise auf besondere Expositionen gab. Im Vergleich zu den Daten aus anderen europäischen Ländern (mittlere PBDE-Gehalte zwischen 2,1 und 7,2 ng/g Fett) ordnet sich die Hintergrundbelastung in Deutschland eher in den unteren Bereich ein. Auch die Reihenfolge der Hauptkongenere ist mit BDE 47 > BDE 153 > BDE 99 in den meisten europäischen Ländern identisch, was auf ähnliche Expositionsquellen hinweist. Dagegen sind die PBDE in Frauenmilchproben aus Nordamerika mit mittleren Werten zwischen 22 und 73 ng/g Fett um den Faktor 10 bis 30 höher als die Werte dieser Studie.

Besondere Bedeutung kommt dem hier erbrachten Nachweis der Decabromverbindung BDE 209 in Frauenmilchproben mit geringer Hintergrundbelastung zu. In 50 % der Proben wurde BDE 209 quantifiziert. Bisher konnte dieses Kongener nur in Humanproben mit deutlich höheren Gesamt-PBDE-Gehalten, wie z.B. im Blut exponierter Arbeiter und in den hochbelasteten Frauenmilchproben aus den USA nachgewiesen werden. Die Daten belegen, dass BDE 209 trotz seiner im Vergleich zu den niederbromierten Kongeneren niedrigen Bioverfügbarkeit absorbiert wird und auch in Humanproben mit niedriger PBDE-Hintergrundbelastung nachzuweisen ist. BDE 209 ist das Hauptkongener des in großen

Mengen angewendeten technischen Decabromdiphenylethers, das seit der EU-Verbotsverordnung das einzige zugelassene kommerzielle PBDE-Produkt innerhalb der EU ist.

Die ermittelten PBDE-Gehalte in Frauenmilch sind im Vergleich zu den Gehalten der Organochlorpestizide DDT, HCB oder β -HCH und PCB um 1 bis 2 Zehnerpotenzen kleiner, im Vergleich zu den Gehalten der Dioxine und dioxinähnlichen PCB in Frauenmilch aus Deutschland jedoch um ca. 2 bis 3 Zehnerpotenzen höher.

Für die in Deutschland beobachtete Hintergrundbelastung ist die Nahrung ein relevanter Expositionsweg. Durch die Einbeziehung von Vegetarierinnen konnte erstmalig der Einfluss der Ernährung auf die PBDE-Körperlast belegt werden. Der teilweise oder vollständige Verzicht auf den Verzehr tierischer Lebensmittel führt bei den Kongeneren BDE 47, 66, 99, 100, 153, 154 und 183 sowie bei Gesamt-PBDE zu statistisch signifikant niedrigeren Gehalten (Prüfhypothese I).

Der Rückgang der PBDE-Gehalte während einer 3-monatigen Stillperiode wurde im Rahmen der Prüfhypothese II statistisch getestet. Offenbar war der Beobachtungszeitraum von 3 Monaten zu kurz, da ein statistisch signifikanter Unterschied nicht nachgewiesen werden konnte. Erstmals konnte jedoch gezeigt werden, dass Mehrfachstillen zu signifikant niedrigeren Gehalten der BDE 47, 99, 100 und 154 sowie des Gesamt-PBDE-Gehaltes führt. Dieser Effekt ist besonders ausgeprägt in der Gruppe der Vegetarierinnen. Dagegen ist der BDE 153 kaum beeinflusst. Verschiebungen des Kongenerenmusters zu den höherbromierten Kongeneren werden beobachtet.

Mittels multipler linearer Regression wurde der Einfluss der beiden als statistisch signifikant identifizierten und simultan wirkenden Faktoren Ernährungsstil und Anzahl der gestillten Kinder gegeneinander abgeschätzt. Für die Hauptkongenere BDE 47 und BDE 99 sowie für BDE 100 und Gesamt-PBDE ist das Modell hochsignifikant, die Einflüsse der beiden Faktoren werden in diesen Fällen als vergleichbar groß abgeschätzt. Keine Signifikanz des Modells war für das Hauptkongener BDE 153 und für BDE 183 festzustellen. Hier ist offenbar nur der Einfluss der Ernährung relevant. Ernährungsstil und Anzahl der gestillten Kinder erklären jedoch nur ca. 25 % der Variabilität der Kongenerengehalte bzw. 16 % der Variabilität des Gesamt-PBDE-Gehaltes. Welche weiteren Faktoren zur Variabilität der PBDE-Gehalte beitragen, bleibt offen.

Ein statistisch signifikanter Einfluss der potentiellen Confounder Alter, BMI, Rauchstatus und Zahl der Bildschirmstunden (TV, PC) pro Woche auf die PBDE-Gehalte in Frauen-

milch konnte nicht nachgewiesen werden, dies ist in Übereinstimmung mit Ergebnissen anderer Studien.

Gesundheitliche Risiken für den Säugling durch die beim Stillen aufgenommenen PBDE-Mengen bestehen nach heutigem Stand des Wissens nicht. Abschätzungen der vom Säugling beim Stillen aufgenommenen PBDE-Mengen liegen mit 10 ng/kg KG/d für den Mittelwert bzw. mit 50 ng/kg KG/d für den Worst-Case-Fall generell mit einem Sicherheitsabstand (MOS) von $> 10^4$ unterhalb des NOAEL für den empfindlichsten toxikologischen Endpunkt bzw. unterhalb des ADI.

Bei der hier vorgelegten Untersuchung handelt sich um eine der weltweit umfangreichsten Studien zu PBDE-Gehalten in Frauenmilch. Eine große Stärke dieser Studie besteht in dem strukturierten Ansatz, d.h. ihrem zielgerichteten Studiendesign, das Grundlage der Studiendurchführung war. Diese Herangehensweise unterscheidet sie deutlich von allen bisher zu PBDE in Frauenmilch durchgeführte Untersuchungen und war Voraussetzung für die erfolgreiche Prüfung von Einflussfaktoren. Erstmals konnte der statistisch signifikante Einfluss von Ernährung, d.h. des Verzehrs tierischer Lebensmittel sowie der statistisch signifikante Einfluss der Zahl der Stillperioden auf die PBDE-Körperlast bzw. die PBDE-Gehalte in Frauenmilch nachgewiesen werden. Dies wurde lange in der wissenschaftlichen Literatur diskutiert und vermutet, konnte aber bisher nicht eindeutig belegt werden. Erst aufgrund der im Studiendesign festgelegten Einbeziehung von Vegetarierinnen im notwendigen Stichprobenumfang konnten signifikante Prüfergebnisse hinsichtlich dieser Einflussfaktoren erzielt werden.

8 Schlussfolgerungen und Ausblick

Aufgrund der inzwischen in Kraft gesetzten EU-Verbotsverordnungen für den technischen Pentabromdiphenylether und den technischen Octabromdiphenylether muss von Veränderungen des Expositionsszenarios ausgegangen werden, die sich auch in den in Frauenmilch gefundenen PBDE-Gehalten widerspiegeln sollten. Um die Wirksamkeit dieser regulativen Maßnahmen zu prüfen, sollten daher Untersuchungen zu PBDEs in Frauenmilch im regelmäßigen Abstand z.B. im Rahmen gezielter Programme durchgeführt werden. Ob die EU-Verbotsverordnungen zu höheren Einsatzmengen des noch zugelassenen Decabromproduktes führt, kann bisher nur vermutet werden. Um eine möglicherweise erhöhte Exposition des Menschen gegenüber BDE 209 aufzuzeigen, sollte der BDE 209 unbedingt in das in Frauenmilch zu analysierende Kongenerenspektrum einbezogen werden, was jedoch auch Anforderungen an eine entsprechende analytische Qualität voraussetzt.

Mit dem in dieser Studie nachgewiesenen Einfluss der Ernährung, d.h. des Verzehrs von Lebensmitteln tierischen Ursprungs auf die PBDE-Körperlast ist ein in Deutschland relevanter Expositionspfad identifiziert worden. Dies sollte ein Startsignal dafür sein, nunmehr im Sinne von Warenkorbuntersuchungen PBDE-Gehalte in den verschiedensten Lebensmittelgruppen zu analysieren. Bisher fehlen hierzu verwertbare Daten aus Deutschland völlig. Diese sind jedoch Grundlage dafür, die täglich über die Nahrung aufgenommenen PBDE Mengen abzuschätzen und die Lebensmittelgruppen zu identifizieren, deren Verzehr den größten Beitrag zur PBDE-Körperlast leistet.

Inwieweit neben der Ernährung möglicherweise auch andere Expositionswege, wie z. B. die diskutierte Inhalation oder Staubingestion, für die Hintergrundbelastung in Deutschland Relevanz haben, ist zu untersuchen. Auffällig hohe Einzelwerte in Humanproben ohne bisher erkennbare besondere Expositionen sollten hierzu Ansatzpunkte sein. Untersuchungen von PBDEs in Humanproben sollten zu diesem Zweck durch eine entsprechende Fragebogenerhebung begleitet werden.

Untersuchungsbedarf besteht darüber hinaus hinsichtlich der bromierten Flammschutzmittel Tetrabrom-bis-phenol A (TBBA) und Hexabromocyclododecan (HBCDD), die inzwischen auch in Humanproben nachgewiesen wurden und die sowohl lipophil als auch persistent sind. Hierzu liegen keinerlei Daten aus Deutschland vor.

Zusammenfassend kann man einschätzen, dass die Palette der bromierten Flammschutzmittel zur Zeit im Fokus der wissenschaftlichen Aufmerksamkeit steht, um die Ex-

position des Menschen umfassend bewerten zu können und, falls notwendig, aus Vorsorgegründen geeignete expositionsmindernde Maßnahmen einzuleiten.

9 Danksagung

Der größte Dank gebührt allen teilnehmenden Müttern, die durch ihre Frauenmilchproben diese Studie erst möglich machten.

Frau Kramer war als Assistentin bei der technischen Durchführung eine unverzichtbare Hilfe, wofür herzlich gedankt wird.

Herrn Herrmann, Leiter des analytischen Services der ERGO Forschungsgesellschaft m.b.H., sei gedankt für die qualitativ hochwertige Analytik.

Herrn Lindtner ist für die wichtige Berechnung zu den PBDE-Aufnahmemengen der Säuglinge zu danken.

10 Literatur

4. Bericht Environmental Health Perspect der Bund/Länder Arbeitsgruppe Dioxine, Dioxine - Daten aus Deutschland, Dioxin-Referenzmeßprogramm, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit, 2002, ISBN 3-00-009326-5

Akutsu, K., Kitagawa, M., Nakazawa, H., Makino, T., Iwazaki, K., Oda, H., Hori, S.: Time trend (1973-2000) of polybrominated diphenyl ethers in Japanese mother milk. *Chemosphere*, 53, 2003, 645-654

Alexy, U., Kersting, M.: Was Kinder essen und was sie essen sollten. Die DONALD-Studie und die Ernährungskonzepte des FKE. Hans Marseille Verlag, München 1999, ISBN 3 - 886 16 - 095 - 5.

Ausschuss für Umwelthygiene (AUH) Arbeitsgemeinschaft der leitenden Medizinalbeamten und -beamten der Länder, Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales, Eigenverlag Hamburg, 2000

Bahn, A.K., Mills, J.L., Snyder, P.J., Gann, P.H., Houten, L., Bialik, O., Hollmann, L., Utiger, R.D.: Hypothyroidism in workers exposed to polybrominated biphenyls. *N Engl J Med*. 302. 1980. 31-3.

Ballschmiter, K., Zell, M.: Analysis of polychlorinated biphenyls (PCB) by glass-capillary gas-chromatography. Composition of technical Aroclor-PCB and Colphen-PCB mixtures. *Fresenius Z. Anal. Chem.* 302, 1980, 20

Baumann, B., Hijman, W., van Beuzekom, S., Hoogerbrugge, R., Houwelling D., Zeil-maker, M.: PBDEs in human milk from the Dutch 1998 monitoring programme. *Organohalogen Compd* 61, 2003 (CD-ROM ohne Seitenangaben)

Beck, H., Droß, A., Mathar, W.: Dependence of PCDD and PCDF levels in human milk of various parameters in Germany II. *Chemosphere* 25, 1992, 1015-1020

Bocio, A., Llobet, J.M., Domingo, J.L., Corbella, J., Teixido, A., Casas, C.: Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in foodstuffs: human exposure through the diet. *J. Agric. Food Chem.* 51, 2003, 3191-3195

Brandt, I.: Perzentilkurven für die Gewichtsentwicklung bei Früh- und Reifgeborenen in den ersten fünf Lebensjahren. *Der Kinderarzt* 10, 1979, 713-718

Bundesratsdrucksache 97/01: URL: <http://www.parlamentsspiegel.de/dokumentenarchiv/Bundesrat/97/01>

Bundesgesetzblatt: Siebte Verordnung zur Änderung chemikalienrechtlicher Verordnungen vom 15. August 2003, 2003, Teil I Nr. 44, 1697

Chen, Y.C., Yu, M.L., Rogan W.J., Gladen, B.C., Hsu, C.C.: A 6-year follow-up of behavior and activity disorders in the Taiwan Yu-cheng children. *Am J Public Health*. 84, 1994, 415-21.

Darnerud, P., Atuma, S., Aune, M., Cnattingus, S., Wernroth, M., Wicklund-Glyn, A.: Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in breast milk of primiparous women in Uppsala county Sweden. *Organohalogen Compd.* 35, 1998, 411-414

Darnerud, P.O., Atuma, S., Aune, M., Becker, W., Wicklund-Glynn, A., Petersson - Grawe, K.: New Swedish estimate of the dietary intake of PBDE, Dioxins, PCB and DDT, derived from market basket data. *Toxicol. Lett.* 116 (Suppl.) 2000, 28

Darnerud, P.O., Eriksen, G.S., Johannesson, T., Larsen, P.B., Viluksela, M.: Polybrominated diphenyl ethers: occurrence, dietary exposure and toxicology. *Environmental Health Perspect.* 109, 2001, 49-68

De Boer, J., Wells, D.E., Noren, K.: BSEF/Quasimeme interlaboratory study on brominated flame retardants. *Organohalogen Compd.* 58, 2002, 197-204

De Winter-Sorkina, R., Bakker, M.I., Baumann, R.A., Hoogerbrugge, R., Zeilmaker, M.J.: Exposure assessment of Dutch nursing infants to brominated flame retardants via breast milk. *Organohalogen Compd.* 61, 2003, 187 -190

De Wit, C.A.: An overview of brominated flame retardants in the environment. *Chemosphere* 46, 2002, 583-624

Diphenyl Ether, Pentabromo Derivative (Pentabromodiphenyl Ether) Summary Risk Assessment Report Joint Research Centre, Special Publication I. 00.130, 2001

Domingo, J.: Human exposure to polybrominated diphenyl ethers through the diet. *J. Chromatogr. A* 1054, 2004, 321-326

Eriksson, P.: Developmental neurotoxicity of environmental agents in the neonate. *Neurotoxicology*, 18, 1997, 719-26.

Eriksson, P., Jakobsson, E., Fredriksson, A.: Developmental neurotoxicity of brominated flame retardants, polybrominated diphenyl ethers and tetrabromo-bis-phenol A.. *Organohalogen Compd.* 35, 1998, 375-377.

Eriksson, P., H. Viberg, H.J., Jakobsson, E., Örn, U., Fredriksson, A.: PBDE, 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether, causes permanent neurotoxic effects during a defined period of neonatal brain development. *Organohalogen Compd.* 40, 1999, 333-336.

Europäische Union: Richtlinie 2003/108/EC des europäischen Parlaments und des Rates vom 08.12. 2003 zur Änderung der Richtlinie 2002/96/EC über Elektro- und Elektronik-Altgeräte, Amtsblatt der Europäischen Union, 31.12.2003, L 345/106

Europäische Union: Richtlinie 2003/11/EC des europäischen Parlaments und des Rates vom 06. Februar 2003 zur 24. Änderung der Richtlinie 76/769/EWG des Rates über Beschränkungen des Inverkehrbringens und der Verwendung gewisser gefährlicher Stoffe und Zubereitungen (Pentabromdiphenylether, Octabromdiphenylether), Amtsblatt der Europäischen Union. 42. 2003, 45.

European Union: Risk Assessment Report Bis(pentabromophenyl) ether CAS No.: 1163-19-5, European Chemicals Bureau. 17. 2002, URL: <http://ecb.jrc.it/>

European Union: Risk Assessment Report Diphenyl ether, octabromo deriv. CAS.: 3253-52-0, European Chemicals Bureau. 16. 2003, URL: <http://ecb.jrc.it/>

European Union: Risk Assessment Report Diphenyl ether, pentabromo deriv. CAS No.:32534-81-9, European Chemicals Bureau. 5. 2000, URL: <http://ecb.jrc.it/>

Fängström, B., Strid, A., Athanassiadis, I., Greandjeann, Ph., Weihe, P., Bergman, A.: A retrospective time trend study of PBDEs and PCBs in human milk from the faroe islands. *Organohalogen Compd.* 66, 2004, 2795-2799

Fürst, P.: Organochlorine pesticides, dioxins, PCB and polybrominated diphenylethers in human milk from Germany in the course of time. *Organohalogen Compd.* 52, 2001, 185-188

Geyer, H., Schramm, K.W., Darnerud, P., Aune, M., Feicht, E.A., Fried, K., Henkelmann, B., Lenoir, D., Schmidt, P., McDonald, P.: Terminal elimination half-lives of brominated flame retardants TBBPA, HBCD and lower brominated PBDEs in humans. *Organohalogen Compd.* 66, 2004, 3820-3825.

Guvenius, D.M., Aronsson, A., Ekman-Ordeberg, G., Bergman, A., Noren, K.: Human prenatal and postnatal exposure to polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, polychlorobiphenyls and pentachlorophenol *Environmental Health Perspect.* 111, 2003, 1235-1241

Haddow, J.E., Palomaki, G.E., Allan, W.C., Williams, J.R., Knight, G.J., Gagnon, J., O'Heir, C.E., Mitchell, M.L., Hermos, R.J., Waisbren, S.E., Feix, J.D., Klein, R.Z.: Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 341, 1999, 549-555

Hagmar, L., Bergmann, A.: Human exposure to BFRs in Europe. The second international workshop on brominated flame retardants, BFR 2001, Stockholm, 14-16 may 2001, *Abstractband* 107-111

Hagmar, L., Sjödin, A., Höglund, P., Thuresson, K., Rylander, L., Bergmann, A.: Biological half-lives of polybrominated diphenyl ethers and tetrabromobisphenol A in exposed workers. *Organohalogen Compd.* 47, 2000, 198-201

Hallgren, S., Darnerud, P.: Effects of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), polychlorinated biphenyls (PCBs) and chlorinated paraffins (CPs) on thyroid hormone levels and enzyme activities in rats. *Organohalogen Compd.* 1998, 391-394.

Hallgren, S., Sinjari, T., Hakansson, A., Darnerud, P.O.: Effects of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid hormone and vitamin A levels in rats and mice. *Arch Toxicol.* 75, 2001, 200-8.

Harden, F., Toms, L.M., Ryan, J.J., Müller, J.F.: Determination of the levels of polybrominated diphenylethers (PBDEs) in pooled blood sera from Australians aged 31-45 years. The third international workshop on brominated flame retardants, June 6-9, 2004, Toronto, Canada

Hirai, T., Fujimine, Y., Watanabe, S., Nakamura, Y., Shimomura, H., Nagayama, J.: Maternal-infant transfer of polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyl. *Organohalogen Compd.* 66, 2004, 2422-2425

Hooper, K., McDonald, T.A.: The PBDEs: an emerging environmental challenge and another reason for breast-milk monitoring programs. *Environmental Health Perspect.* 108, 2000, 387-92.

Huisman, M., Koopman-Esseboom, C., Lanting, C.I., van der Paauw, C.G., Tuinstra, L.G., Fidler, V., Weisglas-Kuperus, N., Sauer, P.J., Boersma, E.R., Touwen, B.C.: Neurological

condition in 18-month-old children perinatally exposed to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Hum Dev.* 43, 1995, 165-76.

Huisman, M., Koopman-Esseboom, C., Fidler, V., Hadders-Algra, M., van der Paauw, C.G., Tuinstra, L.G., Weisglas-Kuperus, N., Sauer, P.J., Touwen, B.C., Boersma, E.R.: Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins and its effect on neonatal neurological development. *Early Hum Dev.* 41, 1995, 111-27.

Ingelido, A., DiDomenico, A., Ballard, T., De Felip, E., Dellatte, E., Ferri, F., Fulgenzi, A., Herrmann, T., Iacovella, N., Miniero, R., Pöpke, O., Porpora, M.: Levels of polybrominated diphenyl ethers in milk from Italian woman living in Rome and Venice. *Organohalogen Compd.* 66, 2004, 2689-2694

Jakobsson, K., Thuresson, K., Rylander, L., Sjödin, A., Bergman, A.: Exposure to polybrominated diphenyl ethers and tetrabromobisphenol A among computer technicians. *Chemosphere*, 46, 2002, 709 – 716

Jakobsson, K., Thuresson, K., Höglund, P., Sjödin, A., Hagmar, L., Bergman, A.: A summary of exposure to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in Swedish workers, and determination of half-lives of PBDEs. *Organohalogen Compd.* 2003, 61-65.

Kalantzaki, O., Alcock, R.E., Martin, F., Thomas, G., Jones, K.: Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and selected organochlorines in human breast milk samples from the United Kingdom. *Organohalogen Compd.* 61, 2003, 9-12

Kierkegaard, A., Balk, L., Sellström, U., Tjärnlund, U., Örn, U., de Wit, C., Jansson, B.: Uptake of decabromodiphenyl ether (DeBDE) in rainbow trout via administration in the diet. Poster presented at the 5th SETAC-Europe Congress, 25-28 June 1995, Copenhagen, Denmark.

Knoth, W., Mann, W., Meyer, R., Nebhuth, J.: Brominated diphenylether in indoor dust. *Organohalogen Compd.* 61, 2003, keine Seitenangabe auf CD-ROM

Knoth, W., Mann, W., Meyer, R., Nebhuth, J.: Polybrominated diphenylether in house dust. *Organohalogen Compd.* 58, 2002, 213-216

Koopman-Esseboom, C., Weisglas-Kuperus, N., de Ridder, M.A., van der Paauw, C.G., Tuinstra, L.G., Sauer, P.J.: Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infants' mental and psychomotor development. *J. Pediatrics.* 97, 1996, 700-6.

Krüger, C.: Polybromierte Biphenyle und polybromierte Biphenylether - Nachweis und Bestimmung in ausgewählten Lebensmitteln. Inaugural-Dissertation, Universität Münster, 1998

Lind, Y., Atuma, S., Aune, M., Bjerselius, R., Darnerud, P.O., Cnattingius, S., Glynn, A.: Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in breast milk from Uppsala woman - extension and up-dating of data. The second international workshop on brominated flame retardants, 14.- 16.05.2001, Stockholm, Schweden, Tagungsband S. 117-120

Lind, Y., Aune, M., Atuma, S., Becker, W., Bjerselius, R., Glynn, A., Darnerud, P.O.: Food intake of the polybrominated flame retardants PBDE's and HBCD in Sweden. *Organohalogen Compd.* 58, 2002, 181-188

Lind, Y., Darnerud, P., Atuma, S., Aune, M., Becker, W., Bjerselius, R., Cnattingius S., Glynn, A.: Polybrominated diphenyl ethers in breast milk from Uppsala County Sweden. *Environ Res.* 93, 2003, 186-194

Lind, Y., Darnerud, P. O., Atuma, S., Aune, M., Becker, W., Bjerselius, R., Cnattingius, S., Glynn, A.: Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in breast milk from Uppsala women extension and up-dating data. *Environmental Research* 93, 2003, 186 - 194,

Lindström, G., Kärman, A., van Bavel, B., Hardell, L., Hedlund, B.: Levels of persistent fluorinated, chlorinated and brominated compounds in human blood collected in Sweden in 1997-2000. *Organohalogen Compd.* 66, 2004, 2609-2612

Lopez, A., Athanasiadou, M., Athanassiades, I., Estrada, L.Y., Diaz-Barriga, F., Bergmann, A.: A preliminary study on PBDE and HBCDD in blood and milk from Mexican woman. The third international workshop on brominated flame retardants, June 6-9, 2004, Toronto, Canada

Marsh, G., Bergman, A., Bladh, L.G., Gillner, M., Jakobsson, E.: Synthesis of p-hydroxybromodiphenyl ethers and binding to the thyroid hormone receptor. *Organohalogen Compd.* 37, 1998, 305-150.

Mazdai, A., Dodder, N.G., Abernathy, M.P., Hites, R.A., Bigsby, R.M.: Polybrominated diphenyl ethers in maternal and fetal blood samples. *Environm. Health Perspect.* 111, 2003, 1249-1252

Meerts, I. A., van Zanden, J.J., Luijks, L.A., van Leeuwen-Bol, I., Marsh, G., Jakobsson, E., Bergman, A., Brouwer, A.: Potent competitive interactions of some brominated flame retardants and related compounds with human transthyretin in vitro. *Toxicol Sci.* 56, 2000, 95-104.

Meerts, I., Marsh, G., van Leeuwen-Bol, I., Luijks, L.A., Jakobsson, E., Bergman, A., Brouwer, A.: Interaction of polybrominated diphenylether metabolites (PBDE-OH) with human transthyretin in vitro. *Organohalogen Compd.* 37, 1998, 309-312.

Meironyte-Guvenius, D., Aronsson, A., Ekman-Ordeberg, G., Bergmann, A., Noren, K.: Human prenatal and postnatal exposure to polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, polychlorobiphenylols and pentachlorophenol. *Environmental Health Perspect.* 111, 2003, 1235 – 1241.

Meironyte-Guvenius, D., Noren, K.: Polybrominated diphenyl ethers in Swedish human milk. The follow-up study. The second international workshop on brominated flame retardants, BFR 2001, Stockholm, 14-16 may 2001, Abstractband S. 303-305.

Meironyte, D., Bergman, A., Noren, K.: Analysis of polybrominated diphenyl ethers in human milk - proceedings from polymer additives and monomers. *Organohalogen Compd.* 36, 1998, 387-390

Meironyte, D., Noren, K., Bergmann, A.: Analysis of polybrominated diphenylethers in Swedish human milk - a time-related study 1972-1997. *J. Toxicol. Environm. Health, Part A*, 58, 1999, 329-341

Meironyte-Guvenius, D., Herrmann, T., Noren, K.: Determination of PBDEs in human milk from the United States. *Organohalogen Compd.* 51, 2001, 197 - 200

Morreale de Escobar, G.: Maternal hypothyroxinemia versus hypothyroidism and potential neurodevelopmental. Alterations of her offspring. *Ann Endocrinol* 64, 2003, 51-2

Morreale de Escobar, G., Obregon, M.J., Escobar del Ray, F.: Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab.* 85, 2000, 3975-87.

Noren, K., Meirionyte, D.: Certain organochlorine and organobromine contaminants in swedish human milk in perspektive of past 20 - 30 years. *Chemosphere* 40, 2000, 1111-1123.

NTP National Toxicology Program Toxicology and Carcinogenesis Studies of Decabromodiphenyl Oxide (CAS No. 1163-19-5) In F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.* 309, 1986, 1-242.

NTP Technical Report n° 309. US Department of Health and Human Services. Toxicology and carcinogenesis studies of decabromodiphenyl oxide in F344N rats and B6C3F1 mice (feed studies), 1986.

Ohta, S., Ishizuka, D., Nishimura, H., Nakao, T., Aozasa, O., Shimidzu, Y., Ochiai, F., Kida, T., Nishi, M., Miyata, H.: Comparision of polybrominated diphenyl ethers in fish, vegetables and meat and levels in human milk of nursing woman in Japan. *Chemosphere* 46, 2002, 689-696

Päpke, O., Bathe, L., Bergmann, A., Fürst, P., Guvenius, D.M., Herrmann, T., Noren, K.: Determination of PBDE's in human milk from the United States - comparison of results from three laboratories. *Organohalogen Compd.* 52, 2001, 197 – 200.

Päpke, O., Bathke, L., Bergman, A., Fürst, P.: Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in U.S. mother's milk. *Environmental Health Persp.* 111, 2003, 1723 - 1729, USA, 2001

Päpke, O., Vieth, B., Ostermann, B., Herrmann, T.: Determination of PBDEs in human milk - analysis and quality control. *Organohalogen Compd.* 66, 2004, 552 - 558

Petreas, M., She, J., Brown, F., Winkler, J., Windham, G., Rogers, E.: High body burden of 2,2',4,4'-tetrabromdiphenylether (BDE-47) in Californien women. *Environmental Health Perspect.* 111, 2003, 1175-1179

Pirard, C., De Pauw, E., Focant, J-F.: Levels of selected PBDEs and PCBs in belgian human milk. *Organohalogen Compd.* 61, 2003, 263 – 266.

Polder, A., Thomson, C., Becher, G., Skaare, U.J., Loken, K., Eggesbo, M.: The Norwegian human milk study - HUMIS - variations in the levels of chlorinated pesticides, PCBs and PBDEs in Norwegian breast milk. *Organohalogen Compd.* 66, 2004, 2476-2481

Polder, A., Thomson, C., Becher, G., Skaare, U.J., Loken, K., Eggesbo, M.: (2004a) The Norwegian human milk study - HUMIS - variations in the levels of chlorinated pesticides, PCBs and PBDEs in Norwegian breast milk. Vortrag 24th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs, 6.-10.09.2004, Berlin, Deutschland

Porterfield, S.P.: Thyroidal dysfunction and environmental chemicals--potential impact on brain development. *Environmental Health Perspect.* 108 Suppl 3., 2000, 433-8.

Porterfield, S.P.: Vulnerability of the developing brain to thyroid abnormalities: environmental insults to the thyroid system. *Environmental Health Perspect.* 102 Suppl 2. 1994, 125-30.

Richtlinie 2002/95/ EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Januar 2003 zur Beschränkung der Verwendung bestimmter gefährlicher Stoffe in Elektronikgeräten, verfügbar über URL: <http://europa.eu.int>

Ryan, J.J., Patry, B.: Body burden and food exposure in Canada for polybrominated diphenyl ethers (PBDEs). *Organohalogen Compd.* 51, 2001, 226-230

Ryan, J.J., van Oostdam, J.: Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in maternal and cord blood plasma of several northern Canadian populations. *Organohalogen Compd.* 66, 2004, 2549-2555

Ryan, J.J., Patry, B.: Body burdens and exposure from food for polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in Canada. The second international workshop on brominated flame retardants, BFR 2001, Stockholm, 14-16 may 2001, Abstractband 103-106

Ryan, J.J., Schechter, A., Pavuk, M., Päpke, O., Ryan, J., Birnbaum, L., Rosen, R.: Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in human milk; occurrence worldwide. The third international workshop on brominated flame retardants, June 6 - 9, 2004 Toronto, Canada Tagungsband, 17 - 21

Sarver, J.G., White, D., Erhardt, P., Bachmann, K.: Estimating xenobiotic half-lives in humans from rat data: influence of log P. *Environmental Health Perspect.* 105, 1997, 1204-9.

Schechter, A., Vuk, M.P., Päpke, O., Ryan, J.J., Birnbaum, L., Rosen, R.: Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in US mothers' milk. *Environmental Health Perspect.* 111, 2003, 1723-1729.

Schechter, A., Päpke, O., Ryan, J.J., Rosen, R., Tung, K.C., Pavuk, M., Staskal, D., Birnbaum, L., Quynh, H.T., Constable, J.D. (2004a): PBDEs in U.S. milk, blood and food and temporal trends for PBDEs, PCDDs and PCBs in US blood. *Organohalogen Compd.* 66, 2004a, 2834-2840

Schechter, A., Päpke, O., Ryan, J.J., Rosen, R., Tung, K.C., Pavuk, M., Staskal, D., Birnbaum, L., Quynh, H.T., Constable, J.D. (2004b): PBDEs in U.S. milk, blood and food and temporal trends for PBDEs, PCDDs and PCBs in US blood. Vortrag, 24th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs, 6.-10.09.2004, Berlin, Deutschland

Schechter, A., Quynh, H.T., Päpke, O., Malisch, R., Constable, J.D., Tung, K.C. (2004c): Halogenated organics in Vietnamese and in Vietnam food: Dioxins, dibenzofurans, PCBs, polybrominated diphenyl ethers and selected pesticides. *Organohalogen Compd.* 66, 2004, 3634-3639

Schröter-Kermani, C., Helm, D., Herrmann, T., Päpke, O.: The German Environmental Specimen Bank - application in trend monitoring of polybrominated diphenylethers in human blood. *Organohalogen Comp.* 47, 2000, 49-52.

Senatskommission zur Prüfung von Rückständen in Lebensmitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft Mitteilung XII 1984, URL: <http://www.dfg.de>

She, J., Petreas, M., Winkler, J., Visita, P., McKinney, M., Kopec, D.: PBDEs in the San Francisco Bay area: measurements in harbour seal blubber and human breast adipose tissue. *Chemosphere* 46, 2002, 697-707.

Siebte Verordnung zur Änderung Chemikalienrechtlicher Verordnungen vom 29. August 2003 BGBl. I Nr.44 vom 04.09.2003, S. 1697

Sjödin, A., Hagmar, L., Klasson-Wehler, E., Kronholm-Diab, K., Jakobsson, E., Bergman, A.: Flame retardant exposure: polybrominated diphenyl ethers in blood from Swedish workers. *Environmental Health Perspect* 107, 1999, 643- 648.

Sjödin, A. Hagmar, L., Klasson-Wehler, E., Björk, J., Bergman, A.: Influence of the consumption of fatty baltic sea fish on plasma levels of halogenated environmental contaminants in Latvian and Swedish men. *Environmental Health Perspect.* 108, 2000a, 1035-1041.

Sjödin, A.: Occupational and dietary exposure to organohalogen substances with special emphasis on polybrominated diphenyl ethers [PhD Thesis]. Department of Environmental Chemistry, Universität Stockholm, 2000b, (ISBN 91-7265-052-4) Stockholm.

Sjödin, A., Carlsson, H., Thuresson, K., Sjödin, S., Bergman, A., Östman, C.: Flame retardants in indoor air at an electronics recycling plant and at other work environments. *Environ. Sci. Technol.* 35, 2001, 448 – 454.

Sjödin, A., Jones, R.S., Lapeza, Ch., Focant, J.-F., Wang, R., Turner, W.E., Needham, L.L., Patterson, D.G.: Retrospective time trend of brominated flame retardants and polychlorinated biphenyls in human serum from various regions of the United States 1985-2002. *Organohalogen Compd.*, Vol. 60-65, 2003.

Sjödin, A., Jones, R.S., Focant, J., Lapeza, Ch., Wang, R.Y., McGahee. E., Zhang, Y., Turner, W., Slazyk, B., Needham, L., Patterson, D.: Retrospektive time-trend study of polybrominated diphenyl ether and polybrominated and polychlorinated biphenyl levels in human serum from the United States. *Environmental Health Perspect.* 112, 2004a, 654-658.

Sjödin, A., Päpke, O., McGahee, E., Jones, R., Focant, J.-F., Pless-Mulloli, T., Toms, L.-M., Wang, R., Zhang, Y., Needham, L., Herrmann, T., Paaterson, D.: Concentration of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in house hold dust from various countries - Inhalation a potential route of human exposure. *Organohalogen Compd.* 66, 2004b, 3770-3775.

Stanley, J.S., Cramer, P.H., Thornburg, K.R., Remmers, C.J., Breen, J.J., Schwemberger, J.: Mass spectral confirmation of chlorinated and brominated diphenylethers in human adipose tissues. *Chemosphere* 23, 1991, 1185-1195.

Stillempfehlung: Beschluß der Nationalen Stillkommission vom 20.11.1995, Rückstände in Frauenmilch. *Bundesgesundheitsblatt* 39, 1995, 87

Strandman, T., Koistinen, J., Vartiainen, T.: Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in placenta and human milk. *Organohalogen Compd.* 47, 2000, 61-65.

Strandmann, T., Kiviranta, H., Kumpulainen, J., Koistinen, J., Vartiainen, T.: Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in Finnish food items. The second international workshop on brominated flame retardants, BFR 2001, Stockholm, 14-16 may 2001, Abstractband 303-305 (2001)

Thomsen, C., Lundanes, E., Becher, G.: Brominated flame retardants in archived serum samples from Norway: a study on temporal trends and the role of age, *Environ Sci Technol.*, 36, 2002, 1414-1418

Thomson, C., Frohaug, M., Leknes, H., Becher, G.: Brominated flame retardants in breast milk from Norway. *Organohalogen Compounds* 2003, 61, 33 – 36.

Thuresson, K., Jakosson, K., Hagmar, L., Englyst, V., Bergman, A.: Work related exposure to brominated flame retardants when recycling metals from printed circuit boards, *Organohalogen Compd.* 58, 2002, 249.

Bromine Science and Environmental Forum 2001 und 2003: URL:<http://www.bsef.com>

Viberg, H., Fredriksson, A., Jakobsson, E., Örn, U., Eriksson, P.: Brominated flame retardant uptake, retention and developmental neurotoxic effects of decabromodiphenyl ether (PBDE 209) in the neonatal mouse. Poster presentation, Second International Workshop on Brominated Flame Retardants, May 14-16, Stockholm University. (2001).

Viberg, H., Fredriksson, A., Jakobsson, E., Örn, U., Eriksson, P.: Developmental neurotoxic effects of 2,2',4,4',5,5'-pentabromodiphenyl ether (PBDE 99) in the neonatal mouse. *Toxicologist*, 54, 2000, 290.

Vieth, B. (2001) in "4. Bericht der Bund/Länder-Arbeitsgruppe DIOXINE, Dioxin-Referenzmeßprogramm", Kapitel Humandaten

Vieth, B., Stillen und unerwünschte Fremdstoffe in Frauenmilch, Teil 1: Datenlage und Trends in Deutschland. *Umweltmedizinischer Informationsdienst (UMID)* 2, 2002, 20-23.

Vieth, B., Heinrich-Hirsch, B., Mathar, W.: Trends in dioxin intake and human milk levels in Germany. 20th. International symposium on Halogenated Environmental Pollutants and POPs, Monterey (California, USA) 13.-17.08.2000, *Organohalogen Compd.* 47, 2000, 300.

Vieth, B., Herrmann, T., Mielke, H., Ostermann, B., Pöpke, O., Rüdiger, T.: PBDE levels in human milk: The situation in Germany and potential influencing factors - a controlled study. *Organohalogen Compd.* 66, 2004, 22613-2618

von Meyerinck, L., Hufnagel, B., Schmoldt, A., Bente, H.F.: Induction of rat liver microsomal cytochrome P-450 by the pentabromo diphenyl ether Bromkal 70 and half-lives of its components in the adipose tissue. *Toxicology*. 61, 1990, 259-74.

Wallgren, A.: Breast milk consumption of healthy full term infants, *Acta Paediatr.* 32, 1945, 778 - 790.

Weber, H., Hesecker, H.: Bestimmung von polybromierten Flammschutzmitteln in Frauenmilch deutscher Frauen. *Ernährungsumschau* 51, 2004, 4-9.

Weiss, J., Meijer, L., Sauer, P., Linderholm, L., Athanassiadis, I., Bergman, A.: PBDE and HBCDD levels in blood from Dutch mothers and infants - analysis of a Dutch Groningen infant cohort. *Organohalogen Compd.* 66, 2004, 2647-2652.

Wijesekera, R., Halliwell, C., Hunter, S., Harrad, S.: A preliminary assessment of UK human exposure to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs). *Organohalogen Compd.* 55, 2002, 239-241

11 Verzeichnisse

11.1 Erläuterungen der Abkürzungen

ADI	Acceptable daily intake
BDE	Bromierte Diphenylether
BDE 28	2,4,4'-Tribromdiphenylether
BDE 47	2,2',4,4'-Tetrabromdiphenylether
BDE 66	2,3',4,4'-Tetrabromdiphenylether
BDE 85	2,2',3,4,4'-Pentabromdiphenylether
BDE 99	2,2',4,4',5-Pentabromdiphenylether
BDE 100	2,2',4,4',6-Pentabromdiphenylether
BDE 153	2,2',4,4',5,5'-Hexabromdiphenylether
BDE 154	2,2',4,4',5,6'-Hexabromdiphenylether
BDE 183	2,2',3,4,4',5,6-Heptabromdiphenylether
BDE 209	2,2', 3,3', 4,4', 5,5', 6,6'-Decabromdiphenylether
BG	Bestimmungsgrenze
DBDE	Decabromdiphenylether, technisches Produkt
EI	Elektronenstoßionisation
EU	Europäische Union
GC	Gas-Chromatographie
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie
Max	Maximum
Med	Median
Min	Minimum
MOS	Margin of Safety
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Proben

NOAEL	No observed adverse effect level
OBDE	Octabromdiphenylether, technisches Produkt
p.p.	post partum (nach der Geburt)
PBDE	Polybromierte Diphenylether
PBB	Polybromierte Biphenyle
PCB	Polychlorierte Biphenyle
PCDD/PCDF	Polychlorierte Dibenzodioxine und -furane („Dioxine“)
PeBDE	Pentabromdiphenylether, technisches Produkt
RAR	Risk Assessment Report
RSD	Relative Standardabweichung
SD	Standardabweichung
SOP	Standard Operation Procedure
S-PBDE	Summe aller PBDE-Kongenere
T3	Triiodthyronin
T4	Tetraiodthyronin (Thyroxin)

11.2 Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1:	Mittlere PBDE-Gehalte (analysierte Kongenere und Summe PBDE) in Humanproben mit Hintergrundbelastung– aktueller internationaler Datenüberblick (Angaben in ng/g Fett).....	19
Tabelle 2:	PBDE-Gehalte im Blut exponierter Arbeiter (Median und Bereich; Sjödin 1999, 2001, Thuresson, 2002, Jakobsson, 2002).....	21
Tabelle 3:	PBDE-Aufnahmemengen über die Nahrung und prozentualer Beitrag der verschiedenen Lebensmittelgruppen - internationale Datenlage	25
Tabelle 4:	Schema des Probenahmeplans	29
Tabelle 5:	Verwendete ¹³ C-markierte interne Standards, Massenspuren (m/z) zur Detektion und Quantifizierung und mittlere Bestimmungsgrenzen der Frauenmilchmethode.....	34
Tabelle 6:	Ergebnisse der Qualitätskontrolle der PBDE-Bestimmung in Frauenmilch: Präzision in der Serie und Präzision von Tag-zu-Tag (Päpke, 2004).....	36
Tabelle 7:	Charakterisierung der Auswertegruppen Gesamtkollektiv, Studienkollektiv, Mischköstlerinnen und Vegetarierinnen bezüglich Alter, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Bildschirmstunden, Rauchstatus, Anzahl gestillter Kinder, Geburtsland.....	39
Tabelle 8:	Vergleich der Verzehrshäufigkeiten von Lebensmitteln tierischen Ursprungs zwischen Mischköstlerinnen (Kohorte 1) und Vegetarierinnen (Kohorte 2)	40
Tabelle 9:	PBDE-Konzentrationen in Frauenmilchproben des Gesamtkollektivs und des Studienkollektivs (Angaben in ng/g Fett; Werte < BG als 1/2 BG berücksichtigt; 1. Probenahmezeitpunkt)	41
Tabelle 10:	Vergleich der Mittelwerte der PBDE-Gehalte in Frauenmilch von Mischköstlerinnen (Kohorte 1) und Vegetarierinnen/Veganerin (Kohorte 2) sowie Ergebnisse des einseitigen t-Tests (1. Probenahmezeitpunkt)	45

Tabelle 11: Mittelwerte der PBDE-Gehalte in Frauenmilchproben des 1. und des 2. Probenahmezeitpunktes, sowie Ergebnisse des gepaarten t-Testes.....	47
Tabelle 12: Mittelwerte der PBDE-Gehalte in Frauenmilch von Müttern, die das 1. Kind stillen versus Mütter, die das 2. und 3. Kind stillen, sowie Ergebnisse des Mittelwertvergleichs mittels t-Test.....	50
Tabelle 13: PBDE-Gehalte in Frauenmilchproben von Langzeitstillenden.....	51
Tabelle 14: Geschätzte Modellparameter für das Modell Ernährungsweise und Anzahl der gestillten Kinder einschließlich der 95%-Konfidenzintervalle für C' und D'	54
Tabelle 15: Parameter der Korrelationsrechnung für die potentiellen Confounder	56
Tabelle 16: Tägliche PBDE-Aufnahmemengen eines 4 Monate alten voll gestillten Säuglings basierend auf dem Mittelwert sowie dem 95. Perzentil der Gehalte in Frauenmilch zum 1. Probenahmezeitpunkt sowie den Mittelwerten und den 95. Perzentilen der Fettgehalte der jeweiligen Kohorte.....	58
Tabelle 17: Gegenüberstellung von PBDE-Gehalten in Blut und Frauenmilch (Angaben in ng/g Fett)	59
Tabelle 18: Gehalte an BDE 209 in Frauenmilch – aktuelle Datenlage	64

11.3 Abbildungsverzeichnis	Seite
Abb. 1: Anteile der PBDE-Einzelkongenere am Gesamt-PBDE-Gehalt in Frauenmilchproben aus Deutschland	42
Abb. 2: Histogramme für S-PBDE und Log [S-PBDE] in Frauenmilch des 1. Probenahmezeitpunkts mit eingezeichneter Normalverteilungskurve (Studienkollektiv; N= 73)	43
Abb. 3: Histogramme für S-PBDE und Log [S-PBDE] in Frauenmilch des 2. Probenahmezeitpunkts mit eingezeichnete Normalverteilungskurve (Studienkollektiv; N= 35)	43
Abb. 4: Box-Whisker-Plot für S-PBDE in Frauenmilchproben von Mischköstlerinnen, Vegetarierinnen und einer Veganerin (1. Probenahmezeitpunkt)	44
Abb. 5: Vergleich der Gehalte von BDE 47, BDE 99, BDE 100, BDE 153 und BDE 183 zwischen Kohorte 1 und 2 mittels Box-Whisker-Plots	46
Abb. 6: Vergleich der individuellen S-PBDE-Gehalte der 1. und der 2. Probe; links: Darstellung der Gehalte; rechts: Darstellung der Differenzen (Kreise = Kohorte 1, Kreuze = Kohorte 2)	48
Abb. 7: Box-Whisker-Plot der PBDE-Gesamtgehalte (logarithmische Darstellung) in Abhängigkeit von der Anzahl der gestillten Kinder (1. Probenahmezeitpunkt)	49
Abb. 8: Vergleich der PBDE-Gesamtgehalte (S-PBDE) in Abhängigkeit von den Ernährungsgewohnheiten und der Anzahl der gestillten Kinder (Box-Whisker-Plots; 1. Probenahmezeitpunkt); links: Normalwerte, rechts: logarithmierte Werte, rot: 1 Kind gestillt, grün: 2 Kinder gestillt, blau: 3 Kinder gestillt	52
Abb. 9: Streudiagramme von [S-PBDE] mit Alter der Mutter und Body-Mass-Index	55
Abb. 10: Streudiagramme von S-PBDE und von BDE 209 mit der Anzahl Bildschirmstund2n pro Woche	55

Abb. 11: Box-Whisker-Plot für die S-PBDE-Gehalte in Abhängigkeit vom Rauchstatus	56
Abb. 12: Vergleich der PBDE-Gehalte in Frauenmilchproben von Mischköstlerinnen (Kohorte 1, blau) und Vegetarierinnen (Kohorte 2, gelb)	66
Abb. 13: Veränderung des Kongenerenmusters durch Langzeitstillen bzw. mehrfache Stillperioden	70