

UMWELTFORSCHUNGSPLAN
DES BUNDESMINISTERIUMS FÜR UMWELT,
NATURSCHUTZ UND REAKTORSICHERHEIT

Aktionsprogramm "Umwelt und Gesundheit"



Förderkennzeichen (UFOPLAN) **201 61 218/01**

Exposition von Kindern gegenüber Pflanzenschutzmitteln

von
PD Dr. Gerhard Heinemeyer und Prof. Dr. Ursula Gundert-Remy

Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz
und Veterinärmedizin

Institutsleiter
Dr. Dieter Arnold

Forschungsprojektleitung: PD Dr. Gerhard Heinemeyer
beim Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin

Im Auftrag des Umweltbundesamtes

Berlin, im August 2002

Fachbegleitung:

Dr. med. habil. Jutta Dürkop, Umweltbundesamt, FG II 2.1 „Umwelthygiene und Umweltmedizin, gesundheitliche Bewertung“

Berichts - Kennblatt

Berichtsnummer: UBA- FB 000367	2.	3.
<p>Titel des Berichts Exposition von Kindern gegenüber Pflanzenschutzmitteln</p>		
5. Autor(en), Name(n), Vorname(n) Dr. Heinemeyer, Gerhard; Prof. Dr. Gundert-Remy, Ursula	8. Abschlussdatum 19. August 2002	9. Veröffentlichungsdatum: 15.9.2002
6. Durchführende Institution (Name, Anschrift) Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) Fachbereich Chemikalienbewertung D-14195 Berlin Thielallee 88-92	10. UFOPLAN-Nr. 201 61 218/01	11. Seitenzahl: 27
		12. Literaturangaben: 12
7. Fördernde Institution (Name, Anschrift) Umweltbundesamt Postfach 33 00 22 D-14191 Berlin	13. Tabellen und Diagramme: 3	14. Abbildungen: 6
15. Zusätzliche Angaben		
16. Kurzfassung: <p>Der Workshop sollte wesentliche Charakteristika der Exposition von Kindern am Beispiel der Betrachtung von Pestizidanwendungen aufzeigen. Demnach sind Kinder als besondere Population zu sehen. Ergebnisse, die bei Erwachsenen gefunden wurden, können nicht ohne Berücksichtigung der besonderen Verhältnisse auf Kinder übertragen werden. Kinder unterscheiden sich von Erwachsenen in folgenden Punkten: 1. Die Kinetik von Stoffen unterliegt entwicklungsbedingten Schwankungen, im ersten Lebensjahr sind die Eliminationsfunktionen eingeschränkt, in der Kleinkindperiode hingegen können Stoffe schneller eliminiert werden als bei Erwachsenen. Stoffe, die toxische Metaboliten besitzen, dürften dann allerdings bei Kindern stärkere Effekte haben. Da die Extrazellulärflüssigkeit, die das Verteilungsvolumen vieler Stoffe ausmacht, gut mit der Körperoberfläche (KO) korreliert, erscheint es sinnvoll, Dosierungen bei Kindern auch auf die KO zu beziehen. Die inhalative Exposition sollte auch berücksichtigen, dass die Lungenoberfläche in die Schätzung der internen Exposition einbezogen wird. 2. Die Wirkungen von Stoffen ändern sich entwicklungsbedingt, wobei auch irreversible Wirkungen nicht ausgeschlossen werden können, wenn eine toxische Wirkung während der vulnerablen Phasen einwirkt. 3. Besonders bedeutsam, aber noch wenig erforscht, ist das kindliche Verhalten für die Exposition. Für Kinder wird eine besondere Exposition durch das "Hand-zu-Mund"-Verhalten angenommen, wobei die kontaminierten Hände häufig in den Mund gesteckt werden. Die Exposition kann durch direkte Kontamination der Hände, z.B. Krabbeln und Spielen, aus Teppichböden, aber auch durch Aufnahme von Staub und Boden erfolgen. Das Streicheln von mit Insektenmitteln kontaminierten Haustieren stellt eine weitere Quelle dar, ebenso wie das Spielen mit Lebensmitteln. Daher steht bei Kindern der orale Aufnahmeweg stärker im Vordergrund als bei Erwachsenen. 4. Aufgrund der starken Schwankungen der physiologischen Größen (z.B. Körpergewicht, Körperoberfläche, Lungenvolumina) muss bei Kindern mit einer deutlich größeren Variabilität der Exposition gerechnet werden. 5. Gesundheitliche Auswirkungen sind bisher bei Kindern selten und nur nach akuten Expositionen beobachtet worden.</p>		
17. Schlagwörter Risikobewertung, Kinder, Exposition, Schädlingsbekämpfungsmittel, Variabilität		
18. Preis	19.	20.

Report Cover Sheet

1. Report No. UBA- FB 000367	2.	3.
4. Report Title Exposure of Children to Plant Protecting Agents		
5. Author(s), Family Name(s), First Name(s) Gerhard Heinemeyer, Ursula Gundert-Remy		8. Report Date 19.08.2002
		9. Publication Date
6. Performing Organisation (Name, Address) Federal Institute for Protection of Health of Consumers and Veterinary Medicine Chemicals Department D-14195 Berlin Thielallee 88-92		10. UFPOLAN-Ref. No. 201 61 218/01
		11. No. of Pages 27
		12. No. of References 12
7. Sponsoring Agency (Name, Address) Umweltbundesamt Postfach 33 00 22 D-14191 Berlin		13. No. of Tables, Diagrams: 3
		14. No. of Figures 6
15. Supplementary Notes		
16. Abstract: The aim of the workshop was to describe the particular exposure characteristics in children taking pesticides as an example. Children represent a specific population. Results from adults cannot be transferred to children without consideration of the special differences in childhood. Children are different to adults as follows: 1. The kinetics of substances vary according to development of eliminating organs, in the first year of life elimination of substances is limited due to immaturity. In the following period of life, however, elimination is faster than in adults. This may lead to higher toxicity for substances having toxic metabolites. Because the extracellular fluid, mostly representing the volume of distribution of many chemicals, is correlating with body surface (BS), it seems appropriate to relate doses in children to BS rather than to body weight. Inhalation exposure should also consider lung surface for estimation of internal exposure. 2. Effects of substances may vary according to development; irreversible effects cannot be excluded, particularly during vulnerable developmental phases. 3. Behaviour of children has been identified as a particular exposure limiting factor, which however has been researched unsufficiently. It is suspected that children's exposure may be limited by "hand-to-mouth" behaviour, putting contaminated hands into the mouth. The contamination of hands may result from contact with e.g. carpets during crawling and playing on the ground, and from dust and soil uptake. Intensive contact with pets that have been treated against insects may represent an important source, too, as well as playing with food. From this view, oral exposure represents an important path for children rather than for adults. 4. Due to extreme variability of physiologic data with age (e.g. body weight, body surface, lung surface) children may show greater variability of exposure than adults. 5. Health effects due to pesticide exposures are seldom in children		
17. Keywords Risk Assessment, Children, Exposure, Pesticides, Variability		
18. Price	19.	20.

Inhaltsverzeichnis

KURZFASSUNG

EXECUTIVE SUMMARY

1	Einleitung	2
2	Durchführung des Workshops	3
3	Ergebnisse	4
3.1	<i>Vorbemerkung</i>	4
3.2	<i>Kinder als Population</i>	4
3.3	<i>Toxische Wirkung von Stoffen bei Kindern</i>	5
3.4	<i>Physiologische Faktoren, die Aufnahme, Verteilung und Elimination von Stoffen bei Kindern limitieren</i>	6
3.4.1	Körpergewicht und Körperoberfläche	6
3.4.2	Atemvolumina und Lungenoberfläche	8
3.4.3	Toxikokinetik	8
3.5	<i>Quellen der Exposition von Kindern gegenüber Pestiziden</i>	10
3.5.1	Anwendungen in der Wohnung	10
3.5.2	Anwendung außerhalb der Wohnung	10
3.5.3	Kontaminationen	10
3.6	<i>Aufnahmewege</i>	11
3.6.1	Inhalative Aufnahme	11
3.6.2	Orale Aufnahme	11
3.6.3	Dermale Aufnahme	12
3.7	<i>Verhalten von Kindern</i>	13
3.8	<i>Variabilität der Exposition</i>	15
3.9	<i>Modelle zur Expositionsabschätzung</i>	17
3.10	<i>Gesundheitliche Auswirkungen durch Pestizidexpositionen</i>	17
4	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	18
4.1	<i>Charakterisierung der Expositionsfenster</i>	18
4.2	<i>Zukünftige Untersuchungen</i>	19
4.2.1	Verhaltensstudien bei Kindern	19
4.2.2	Datensammlungen	19
4.2.3	Unsicherheit und Variabilität	19
4.2.4	Messen oder Modellieren	20
5	Literatur	20
6	Anhänge	22
6.1	<i>Anhang 1: Programm</i>	22
6.2	<i>Anhang 2: Teilnehmerliste</i>	25

1 Einleitung

Die Risikobewertung von Stoffen besteht aus zwei wesentlichen Teilabschnitten. Einerseits wird die Gefährlichkeit (engl. Hazard) eines Stoffes festgestellt, indem die toxischen Effekte charakterisiert und quantifiziert werden. In der Regel wird hierzu die höchste Dosis ermittelt, die nicht zu toxischen Wirkungen führt (No Observed Adverse Effect Level). Andererseits wird die Menge des Stoffes ermittelt, mit denen Personen in Kontakt kommen, wenn sie selbst Produkte verwenden, die diese Stoffe enthalten (direkte Exposition), oder während oder nach der Verwendung durch andere Personen exponiert werden (indirekte Exposition). Bei der Risikocharakterisierung werden die jeweils ermittelten Werte gegenübergestellt. Je größer der Unterschied (Sicherheitsabstand, engl. Margin of Safety) der beiden Werte ist, desto geringer ist das Risiko und umgekehrt. Diese Art der Auswertung unterscheidet sich von der Ermittlung von Grenzwerten und Höchstmengen. Hier wird der Abstand zwischen NOAEL und Expositionswert durch fixe Faktoren vorgegeben.

Es ist umstritten, ob dieses Konzept den Notwendigkeiten der Risikobewertung bei Kindern gerecht wird. Man diskutiert für Kinder zusätzliche Sicherheitsfaktoren. Bevor dies geschieht, ist jedoch eine sorgfältige Betrachtung der Exposition bei Kindern erforderlich, die alle die Exposition limitierende Faktoren einbezieht.

Generell wird angenommen, dass Kinder empfindlicher gegenüber Chemikalien sind als Erwachsene. Dies gründet sich vor allem auf folgende Überlegungen:

1. Kinder haben eine höhere Lebenserwartung als Erwachsene. Kumulative Einwirkungen von Chemikalien können sich somit stärker auswirken.
2. Es wird angenommen, dass der kindliche Organismus "empfindlicher" reagiert als der von Erwachsenen. In die Toxikologie übersetzt würde die Feststellung dann lauten, dass bei Kindern schon mit geringeren Dosierungen als bei Erwachsenen toxische Effekte ausgelöst werden können.

Kinder sind keine kleinen Erwachsenen. Diese oft wiederholte Feststellung ist Ausgangspunkt für die Frage, worin die Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen liegen und welche dieser Faktoren die Exposition am stärksten beeinflussen.

Zu diesem Themenkomplex wurde der Workshop "Exposition von Kindern gegenüber Pflanzenschutzmitteln" durchgeführt mit dem Ziel, den gegenwärtigen Kenntnisstand zu besonderen Risiken im Kindesalter, die mit der Exposition gegenüber den beispielhaft ausgewählten Pflanzenschutzmitteln in Verbindung stehen, zusammenzutragen, zu diskutieren und zu bewerten sowie Handlungs- und Forschungsbedarf aufzuzeigen.

Pflanzenschutzmittel wurden beispielhaft ausgewählt, weil sie zu Produkten gehören, die über vielfältige Aufnahmepfade in den kindlichen Organismus gelangen können. Dies erfordert für die Expositionsschätzung eine komplexe Herangehensweise, die beispielgebend für andere Produktgruppen genutzt werden kann.

Die Problematik des Workshops greift die im "Aktionsprogramm Umwelt und Gesundheit" ausgewiesenen prioritären Themenfelder auf, wie "Kinder, Umwelt und Gesundheit" und "Optimierung von Expositionsmodellen" und "Gesundheitliche Bewertung der bedeutsamsten Expositionen" wie auch Themen des 6. Rahmenprogrammes der

Europäischen Union, in dem die Risiken durch Pestizide schwerpunktmäßig behandelt werden sollen.

2 Durchführung des Workshops

Der Workshop, vom Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin organisiert, wurde in Berlin vom 27. bis 29. 9. 2001 durchgeführt. Neben deutschen trafen sich Wissenschaftler aus den USA und 6 europäischen Nachbarländern. Der Ablauf des Workshops gestaltete sich so, dass im Anschluss an die Plenarveranstaltung am ersten Tag, an der 43 Personen teilnahmen, die Diskussionen am zweiten Tag in vier kleinen Arbeitsgruppen von ca. 10 Personen zu jeweils einem Schwerpunktthema fortgesetzt und am dritten Tag die wichtigsten in den Arbeitsgruppen erzielten Ergebnisse im Plenum erörtert wurden (Anhang 1: Programm; Anhang 2: Teilnehmerliste). Folgende Schwerpunktthemen wurden behandelt:

1. Charakterisierung von Kindern als vulnerable Population
2. Modellierung von Expositionen bei Kindern
3. Anwendung von Pflanzenschutzmitteln im häuslichen Bereich
4. Verhalten von Kindern als expositionsbestimmender Faktor

Neben dieser vorliegenden Kurzfassung wird über den Workshop ein ausführlicher Bericht in englischer Sprache veröffentlicht. Dieser Bericht ist in Kürze auf der Homepage des Bundesinstitutes für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin abrufbar und wird auch auf einer CD zusammen mit allen verfügbaren Präsentationen in dessen Pressestelle etwa ab Oktober 2002 erhältlich sein.

An der Erstellung des ausführlichen Berichtes waren alle Teilnehmer beteiligt. Der Abstimmungsprozess wurde auf elektronischem Wege geführt. Die Endredaktion oblag dem Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin. Mit dieser Art der Auswertung hofft das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, auch noch nach dem Workshop die wissenschaftliche Kommunikation fortzuführen und zugleich die Entwicklung wissenschaftlicher Kooperationsbeziehungen zu begünstigen.

3 Ergebnisse

3.1 Vorbemerkung

Unabhängig von der Gliederung des Workshops stehen im Zusammenhang mit den altersbedingten Unterschieden zwischen Kindern und Erwachsenen folgende Fragen im Mittelpunkt.

1. Wie wirken Stoffe bei Kindern?

Diese Frage beinhaltet die Diskussion über toxische Effekte, bezogen auf den Entwicklungsstand der Organe.

2. Wie geht der kindliche Organismus mit Stoffen um?

Diese Betrachtung schließt Fragen der Toxikokinetik ein, wie Absorption, Verteilung und Elimination, aber auch andere physiologischen Charakteristika, die die Exposition limitieren, und diejenigen Parameter, die Kinder als Population näher charakterisieren, die so genannten anthropometrischen Daten, wie Körpergewicht, Körperoberfläche (auch Teiloberflächen), Atemvolumina, Alveolaroberfläche.

3. Wie beeinflusst das Verhalten von Kindern die Exposition?

3.2 Kinder als Population

Um Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen überhaupt feststellen zu können, ist es erforderlich, die Kinder als Population zu charakterisieren. Üblicherweise wird zwischen Säuglingen, Kleinkindern, Schulkindern und Heranwachsenden unterschieden. Diese Einteilung allein zeigt schon, dass Kinder sich nicht nur von Erwachsenen unterscheiden, sondern auch nicht einheitlich als Gruppe charakterisiert werden können. Kinder durchlaufen verschiedene Phasen der Entwicklung. Aus diesem Grunde ist es wichtig, die verschiedenen Altersgruppen nach den für die jeweilige Entwicklungsphase bedeutsamen Kriterien zu charakterisieren. Diese Feststellung kann auch auf das Vorgehen bei der Expositions-/Risikobewertung übertragen werden. Das bedeutet, dass beispielsweise Ergebnisse bei 10-jährigen nicht auf 1-jährige übertragen werden können. Die Arbeitsgruppe 1 "*Kinder als vulnerable Population*" hat daher vorgeschlagen, Kinder in Altersgruppen nach Entwicklungsstadien einzuteilen (siehe Tabelle 1). Diese Einteilung orientiert sich dabei an der physiologischen Entwicklung.

Wie unten weiter ausgeführt wird, sind toxische Wirkungen altersbezogen. Liegen z. B. toxische Wirkungen auf Sexualorgane vor, so muss die Altersgruppe der Heranwachsenden besonders betrachtet werden, bei Wirkungen auf das zentrale Nervensystem aber die Neugeborenen und Säuglinge. In Risikoberichten sollte daher auf die unterschiedlichen Entwicklungsstufen Bezug genommen und die jeweils infrage kommende Altersgruppe in die Bewertung einbezogen werden. Aufgrund der weiteren Diskussionen und Erkenntnisse über Verhaltensmuster von Kindern erscheint es sinnvoll, die Gruppe der Kleinkinder bei besonderen Fragestellungen in Krabbelkinder (1 -< 3 Jahre) und Kindergartenkinder (3 - < 6 Jahre) weiter zu unterteilen.

Tabelle 1: Charakterisierung von Altersgruppen

Frühgeborenes	< 36 Schwangerschaftswochen
Neugeborenes	1-28 Tage (nach der Geburt)
Säugling	29 Tage - < 1 Jahr
Kleinkind	1 - < 6 Jahre
Krabbelkind	1 - < 3 Jahre
Kindergartenkind	3 - < 6 Jahre
Schulkind	6 - < 14 Jahre
Heranwachsende	14 - < 18 Jahre
Erwachsener	18 - < 65 Jahre
Senior	> 65 Jahre

3.3 Toxische Wirkung von Stoffen bei Kindern

Unterschiede in der Wirkung von Stoffen bei Kindern und Erwachsenen beziehen sich auf alle Prozesse, bei denen Stoffe auf den kindlichen Organismus einwirken (Toxikodynamik). Bei Kindern müssen diese toxischen Effekte der Stoffe in Beziehung gesetzt werden zu der Organentwicklung im jeweiligen Entwicklungsabschnitt.

Die Abbildung 1 vermittelt einen Eindruck von entwicklungsbedingten Effekten während der kindlichen Entwicklungsphase. Hierbei wird deutlich, dass die Organentwicklung nicht parallel verläuft, sondern sehr unterschiedlich, je nach Organsystem. So findet die Reifung des zentralen Nervensystems in den ersten vier bis sechs Lebensjahren statt, am stärksten aber während des ersten Lebensjahres. Im Alter zwischen 10 und 18 Jahren entwickeln sich hingegen die endokrinen Drüsen und die Sexualorgane. Interessanterweise gibt es eine im Vergleich zu Erwachsenen überschießende Entwicklung des lymphatischen Systems bis zum 16. Lebensjahr.

Aus dieser beispielhaften Darstellung kann vermutet werden, dass sich viele Effekte von Stoffen bei Kindern unter den Aspekten der Organentwicklung von den Wirkungen bei Erwachsenen unterscheiden. Auswirkungen z. B. auf die Sexualorgane äußern sich erst bei Heranwachsenden in der Pubertät, da sich die hier angesprochenen Entwicklungsphasen auf hormonell gesteuerte Prozesse beziehen, also auf Wirkungen von Stoffen mit endokrinen Effekten. Es bleibt dabei offen, inwieweit andere, z. B. teratogene Wirkungen nicht auch bereits andere Altersgruppen betreffen können. Hinsichtlich bestimmter Effekte müssten Kinder in den verschiedenen Altersgruppen demnach unterschiedlich empfindlich auf bestimmte Noxen reagieren. Andererseits können sich toxische Wirkungen z. B. auf das zentrale Nervensystem während des ersten Lebensjahres hinsichtlich der Quantität und der Qualität der Wirkungen deutlich anders

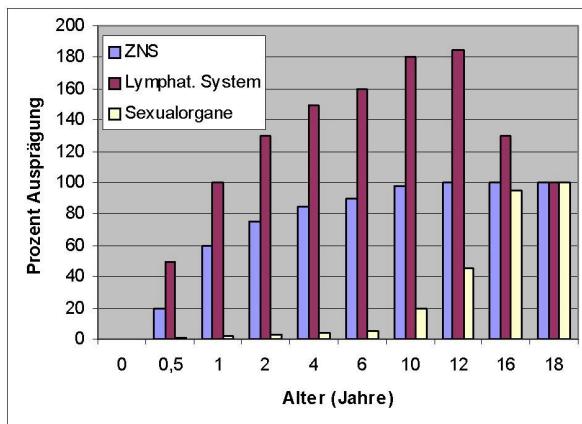


Abbildung 1:
Entwicklung verschiedener Organ-
systeme bei Kindern

(nach "Fanconi, Wallgren, Lehrbuch der Kinder-
heilkunde, 1968)

darstellen als bei Erwachsenen. Aufgrund der begrenzten Diskussionsmöglichkeiten des Workshop konnten solche Fragen nicht ausführlich und erschöpfend dargestellt werden, sollten aber im Einzelfall berücksichtigt werden.

In diesem Zusammenhang ist auch die Frage zu stellen, ob toxische Effekte, die direkt während der hier dargestellten Entwicklungsphasen einwirken, reversibel sind. Bei längerer Exposition während der kritischen Entwicklungsphasen ist es leicht vorstellbar, dass Wirkungen dann auch zu irreversiblen Schäden führen können. Nach Schwermetallexpositionen (Blei) im Kleinkindesalter ist z. B. bekannt, dass es während späterer Lebensabschnitte zu Konzentrationsstörungen, Problemen in der Schule und Verhaltensstörungen kommen kann.

3.4 Physiologische Faktoren, die Aufnahme, Verteilung und Elimination von Stoffen bei Kindern limitieren

3.4.1 Körpergewicht und Körperoberfläche

Bezieht man die Dosis, d. h. die aufgenommene (inkorporierte) Stoffmenge auf das Körpergewicht, so ist sie bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen deutlich höher. Nimmt man dagegen die Körperoberfläche als Bezugsgröße, so liegt die Dosis in vergleichbarer Größenordnung. Aus der Physiologie ist bekannt, dass viele Körperfunktionen (z. B. der Grundumsatz) eher mit der Körperoberfläche als mit dem Körpergewicht korrelieren. Aus den Richtlinien zur Dosis vieler Arzneimittel bei Kindern ist gut bekannt, dass sie nicht auf das Körpergewicht bezogen werden darf, da es zu Überdosierungen kommen kann. Der Grund hierfür liegt darin, dass viele Stoffe sich in der Extrazellulärflüssigkeit verteilen (siehe Abschnitt 2.4.3). Dieser Verteilungsraum korreliert mit der Körperoberfläche (KO) und nicht mit dem Gewicht.

Die Zahlen in der Spalte „Dosis“ in Tabelle 2 geben äquivalente absolute Dosierungen wieder. Bezieht man diese auf das Körpergewicht, so sieht man deutlich, dass die Dosis bei Kindern ansteigt, im Gegensatz zur Körperoberfläche, die zu vergleichbaren Dosierungen führt. Durch den Bezug auf die Oberfläche ist daher die Konzentration besser

prognostizierbar als bei Bezug auf das Körpergewicht. Da es sich hier um eine vergleichende Darstellung handelt, muss keine Dimension für die Dosis angegeben werden.

Tabelle 2: Vergleichende Dosierung von Stoffen bei Kindern und Erwachsenen

	Dosis ¹	Gewicht (kg)	Dosis/KG	Oberfläche (m ²)	Dosis/KO
Erwachsene	100	60	1,7	1,73	57,8
16 Jahre	85	57	1,5	1,7	50,2
5 Jahre	50	19	2,6	0,77	64,9
1 Jahr	25	10	2,5	0,46	54,3
Neugeborene	15	3,4	4,4	0,25	60,0

Rechnet man die Dosierungen in z. B. mg/kg Körpergewicht bei Erwachsenen in Dosierungen bei Kindern um, so erfolgt eine Unterschätzung mit einem erheblichen Fehler (12), wohingegen unter Bezug auf die Körperoberfläche annähernd vergleichbare Dosierungen ermittelt werden können.

Die Körperoberfläche kann leicht mit der Formel

$$KO = 0,0239 * KH^{0,417} * KG^{0,517}$$

errechnet werden.

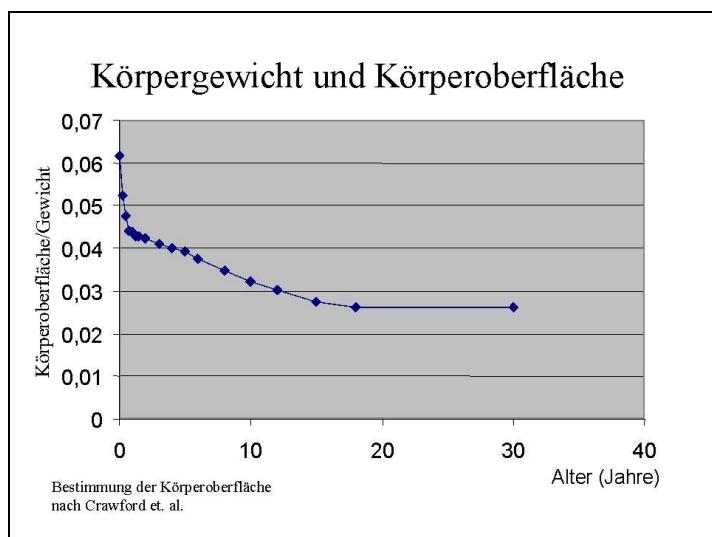


Abbildung 2:

Quotient von Körpergewicht (KG [kg]) und -höhe (KH [cm]) in Abhängigkeit vom Alter. Errechnung der Körperoberfläche (KO [m²]), nach (1)

¹ Nach v. Hattingberg und Habermann, Besonderheiten der Pharmakokinetik. In Pharmakotherapie, Klinische Pharmakologie. Hrsg. G. Fülgaff und D. Palm, Fischer Verlag, Stuttgart 1995, S. 392

Abbildung 2 zeigt, dass der Quotient von Körperoberfläche und Körpergewicht durch drei Phasen gekennzeichnet ist: Im ersten Lebensjahr nimmt er stark ab, da das Körpergewicht stärker als die Körperoberfläche zunimmt. Danach erfolgt ein allmählicher stetiger Abfall bis zum 20. Lebensjahr, bedingt durch eine weniger starke, aber gleichmäßige Zunahme der Körperhöhe. Jenseits des 20. Lebensjahres bleibt der Quotient konstant. Die Körperoberfläche ändert sich dann nicht mehr. Die Variabilität der Körperoberfläche ist dabei im Erwachsenenalter deutlich geringer als die des Körpergewichtes.

3.4.2 Atemvolumina und Lungenoberfläche

Für die inhalative Exposition ist die Kenntnis von Lungenfunktionsparametern von entscheidender Bedeutung. Üblicherweise wird die inhalative Exposition dadurch ermittelt, dass die Konzentration eines Stoffes in der Atemluft mit dem Atemzeitvolumen multipliziert wird. Totraum- und Residualvolumen werden nicht berücksichtigt. Ein Neugeborenes (3,4 kg) hat ein Atemzeitvolumen von ca. 450 ml/min, eine erwachsene Frau (60 kg) von 6.100 ml/min. Nimmt man die Konzentration eines beliebigen Stoffes von z. B. 1 µg/ml an, so würde die aufgenommene Menge bei einem Neugeborenen bei etwa 150 µg/kg/min liegen, bei der Erwachsenen aber ca. 100 µg /kg/min betragen.

In seinem Beitrag stellte Snodgrass (Vortrag I.1.1) ein Modell zur inhalativen Expositionabschätzung vor, in dem er den Quotienten aus Atemminutenvolumen und Alveolaroberfläche auf das Körpergewicht bezieht. Danach kommt er bei Kindern zu einem bis zu 40- bis 60-fach höheren Wert des Atemzeitvolumens. Ähnliche Unterschiede werden in einem Bericht der dänischen EPA (10) ermittelt, der von denselben Überlegungen ausgeht, aber auf einer etwas unterschiedlichen Grundannahme beruht und „nur“ einen 25-fach höheren Wert ermittelt. Die unterschiedlichen Ergebnisse der Abschätzung der inhalativen Exposition weisen darauf hin, dass Modelle zur Schätzung der inhalativen Exposition neu zu überdenken und experimentell zu untermauern sind.

3.4.3 Toxikokinetik

Aufnahme (Absorption), Verteilung und Elimination von Stoffen werden üblicherweise unter dem Begriff "Toxikokinetik" zusammengefasst. In verschiedenen Regulierungen und technischen Anweisungen zur Risikobewertung wird auch von "interner Exposition" gesprochen. In diesem Zusammenhang werden immer wieder verschiedene Begriffe verwendet, die daher an dieser Stelle kurz erläutert werden sollen. Externe Exposition bezeichnet die Menge eines Stoffes, mit der eine Person in Kontakt kommt. Es handelt sich in der Regel um die Angabe einer Konzentration, z. B. in der Atemluft oder auf der Haut. Unter Einbeziehung des Volumens, aus dem der Stoff resorbiert werden kann (z. B. des Atemvolumens) kann die Expositionsdosis ermittelt werden. Um die interne Exposition zu ermitteln, sind Angaben zur Resorption und Bioverfügbarkeit erforderlich. Die interne Exposition bezieht auch die Verfügbarkeit des Stoffes z. B. an Rezeptoren mit ein.

Abhängig vom Expositionspfad und dem entsprechenden Aufnahmeweg werden Stoffe über die Haut, die Lungen und den Gastrointestinaltrakt aufgenommen (Absorption). Die Menge, d.h. Anteil eines Stoffes, der die systemische Zirkulation und dadurch den Wirkort erreichen kann, bezeichnet man auch als "Bioverfügbarkeit". Auch wenn das

Ausmaß der Absorption hauptsächlich durch die Charakteristik des Stoffes bestimmt ist (in der Regel ist die Aufnahme von lipophilen schneller und vollständiger als von hydrophilen Stoffen), so kann die Aufnahme z. B. in Abhängigkeit vom Alterungszustand der Haut variieren. Es könnte daher angenommen werden, dass die Aufnahme über die junge, kindliche Haut schneller und vollständiger als bei Erwachsenen erfolgt. Valide Absorptionsstudien, die diese Vermutung bestätigen, fehlen. Es ist allerdings von vielen lipophilen Arzneimitteln bekannt, dass sie im Allgemeinen sehr schnell und vollständig über die Haut aufgenommen werden können und so die systemische Zirkulation erreichen.

Die Verteilung von Stoffen kann sich ebenfalls bei Kindern und Erwachsenen unterscheiden. Wie schon oben ausgeführt, ist das Extrazellulärvolumen bei Kindern relativ größer als bei Erwachsenen. Gleiche Dosierungen pro Körpergewicht würden daher bei Kindern zu niedrigeren Konzentrationen führen.

Eine bedeutsamer Unterschied zwischen Kindern und Erwachsenen besteht in qualitativen und quantitativen Unterschieden der Eliminationswege von Stoffen.

1. Entwicklung der Ausscheidungsfunktion über die Nieren (renale Elimination): Über die Niere werden wasserlösliche Stoffe ausgeschieden. Bei der Geburt sind die renalen Ausscheidungsfunktionen aber noch unreif. Die Reifung der Ausscheidungsfunktion vollzieht sich während des ersten Lebensjahres.
2. Entwicklung des Stoffwechsels in der Leber (hepatische Elimination): Während durch die renale Elimination die Stoffe den Körper endgültig verlassen, erfolgt beim hepatischen Metabolismus eine chemische Umwandlung (Metabolisierung) in einen andern Stoff (Metaboliten). Dabei wird in der Regel die Wasserlöslichkeit erhöht, sodass der Metabolit dann renal eliminiert werden kann. Bei der Umwandlung der Stoffe in Metaboliten können ungiftige, aber auch noch Stoffe mit toxischen Eigenschaften entstehen, die sich von denen des Stoffes selbst unterscheiden. Untersuchungen mit einer Vielzahl von Stoffen haben ergeben, dass Kinder im Alter von einem bis fünf Jahren eine höhere metabolische Kapazität haben als Erwachsene. Die Clearance der Stoffe ist, vor allem bei Bezug auf das Körpergewicht, deutlich höher als bei Erwachsenen, d. h. die Elimination aus dem Blut erfolgt schneller. Dies zeigt sich unter anderem darin, dass Arzneimitteldosen bei Kindern höher sein müssen als im höheren Lebensalter. Übertragen auf die Toxikologie hat dies zwei Konsequenzen:
 - Bei toxischen Stoffen, bei deren Metabolisierung ungiftige Metaboliten entstehen, sind Kinder weniger empfindlich, da sie diese schneller ausscheiden.
 - Sind die Metaboliten aber ebenfalls toxisch oder haben sie sogar andere toxische Wirkungen, so sind Kinder zumindest theoretisch stärker gefährdet als Erwachsene, da die Metaboliten schneller und in größeren Mengen gebildet werden, ohne selbst schneller eliminiert zu werden (Giftung), was eine höhere Empfindlichkeit bedeutet.

3.5 Quellen der Exposition von Kindern gegenüber Pestiziden

3.5.1 Anwendungen in der Wohnung

Anwendung bei Pflanzen, zur Bekämpfung von Lästlingen und Vorratsschädlingen etc.

Üblicherweise wenden Kinder keine Pestizide an. Sie sind gegebenenfalls als Zuschauer (engl. "bystander") indirekt exponiert. In aller Regel erfolgt diese Exposition über den inhalativen Pfad.

Die Verwendung von Pestiziden in der Wohnung kann bei Stoffen, die nicht flüchtig sind, zu längerfristigen Kontaminationen von Oberflächen (siehe Abschnitt 2.5.3.) führen.

Anwendung bei Haustieren

Häufig werden Haustiere gegen Ungeziefer mit Schädlingsbekämpfungsmitteln behandelt. Sie können eine wichtige Quelle für Expositionen für Kinder darstellen, da diese mit den Tieren spielen, wobei es zu einem intensiven Kontakt kommen kann.

Ausrüstung von Teppichen und Teppichböden

Entsprechend ausgerüstete Teppiche und Teppichböden stellen insbesondere für Kinder im Krabbelalter ein Expositionsrisiko dar.

3.5.2 Anwendung außerhalb der Wohnung

Anwendung beim Anbau von gärtnerischen und landwirtschaftlichen Nutzpflanzen

Kontaminierte pflanzliche Nahrungsmittel können zur Exposition von Kindern signifikant beitragen.

Arbeitskleidung von beruflichen Pestizidanwendern (z. B. Landwirte) kann zur Expositionsquelle für Familienangehörige werden. Die Anwendung von Pestiziden im Garten oder in der Landwirtschaft kann zu einer Kontamination des Bodens führen und über den oben beschriebenen Expositionsweg aufgenommen werden.

3.5.3 Kontaminationen

Kontaminationen können über verschiedenste Wege erfolgen, aus der Anwendung von Verbraucherprodukten, über die Umwelt. Besonders bedeutsam ist die Aufnahme von Boden und Staub, welche hierbei als Vehikel für Stoffe dienen, die nicht bzw. wenig flüchtig sind und sich daher nicht über die Luft verbreiten. Hierzu zählen auch die meisten Schädlingsbekämpfungsmittel. Die Stoffe schlagen sich dabei auf dem Boden, an Oberflächen nieder (engl. "sink") und werden an Staubpartikel adsorbiert. Ein Teil dieser Partikel wird als Schwebstaub über die Luft verbreitet, der größere Teil verbleibt als so genannter "Hausstaub" am Boden.

- Kontamination von Boden

Das Expositionszenario “Kontamination von Boden” stellt eines der wichtigsten und spezifischsten” bei Kindern dar. Kinder sind in verschiedener Hinsicht betroffen. Sie können Boden essen, z. B. beim Spielen im Sandkasten, oder sie nehmen ihn über den “Hand-zu-Mund-Kontakt” auf (siehe unten). Diese Art der Exposition trifft für ältere Kleinkinder zu.

- Kontamination von Staub

Das Expositionsszenario “Kontamination von Staub” ist dem Szenario Aufnahme von Boden sehr ähnlich. Der Unterschied liegt darin, dass dieses Szenario für Innenräume gilt und dass Kleinkinder betroffen sind, vorzugsweise aber im Krabbelalter.

3.6 Aufnahmewege

3.6.1 Inhalative Aufnahme

Die inhalative Aufnahme bei Kindern unterscheidet sich prinzipiell nicht von der bei Erwachsenen, da das Medium der Exposition, die Umgebungsluft, von beiden gleichermaßen eingeatmet wird und die eingeatmete Konzentration identisch ist. Leichtflüchtige Stoffe liegen bei Zimmertemperatur in dampfförmiger Form vor, breiten sich über die Luft aus und können eingeatmet werden. Auf die Unterschiede bezüglich der Schätzung wird in Abschnitt 3.4 hingewiesen.

3.6.2 Orale Aufnahme

Die orale Aufnahme von Stoffen stellt eine der zentralen Besonderheiten der Exposition bei Kindern dar. Neben der Exposition über die Nahrung, einschließlich Trinkwasser, spielt hier zusätzlich das altersabhängige Hand-zu-Mund-Verhalten der Kinder eine wichtige Rolle (siehe Abschnitt 3.7).

Aufnahme von Staub und Boden

Es wird angenommen, dass die Aufnahme von Stoffen über Staub und Bodenpartikel eine wichtige Quelle für die orale Aufnahme von Stoffen bei Kindern darstellen kann. Pestizide gehören zu den schwer flüchtigen Stoffen, die an Staub- und Bodenpartikel adsorbiert und über diese verbreitet werden. Bei Adsorption an Schwebstaub ist ebenfalls eine inhalative Aufnahme möglich, während bei Adsorption an sedimentierte “Hausstaub”-Partikel die orale Aufnahme im Vordergrund steht.

Tabelle 3: Aufnahme von Boden, höchst wahrscheinliche Werte (nach Calabrese 5, 6).

Alter (Jahre)	< 1	1-3	4-6	7-9	10-14	15-19	20-75
Aufnahme (mg/d)	20-100	20-100	20-100	5-25	5-25	2-10	2-10

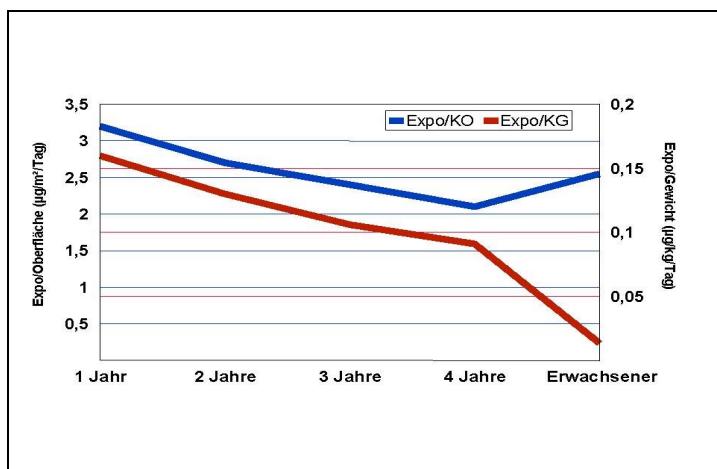


Abbildung 3:

Altersabhängige Exposition von ein- bis vierjährigen Kindern gegenüber Permethrin durch Aufnahme von Staub im Vergleich zu Erwachsenen; jeweils bezogen auf das Körpergewicht und die Körperoberfläche (95. Perzentile).²

Abbildung 3 zeigt beispielhaft die Exposition von Kindern vs. Erwachsenen gegenüber Permethrin, wobei diese jeweils auf die Körperoberfläche und auf das Körpergewicht bezogen sind. Dabei ergibt sich, dass die Exposition bezogen auf die Körperoberfläche annähernd vergleichbar ist zwischen Kindern und Erwachsenen. Bezieht man sich hingegen auf das Körpergewicht, so ergibt sich ein deutlicher Unterschied (vgl. auch Tabelle 2).

Aufnahme über Lebensmittel

Zur Zeit liegen noch keine Untersuchungen vor, die das besondere Verhalten von Kindern bezüglich der Aufnahme von Stoffen über Lebensmittel darlegen. Hier ist ein besonderer Forschungsbedarf gegeben. Eine vorläufige Auswertung von Daten des Lebensmittelmonitoring von Schmidt-Faber (Posterpräsentation Nr. 8) hat keine besondere Exposition von Kindern gegenüber Pestiziden ergeben.

3.6.3 Dermale Aufnahme

Ein Sonderfall stellt die dermale Absorption dar. Da Kinder, bezogen auf das Körpergewicht, eine relativ größere Körperoberfläche (vergleiche Abb. 1) haben als Erwachsene, resultiert eine höhere innere Exposition.

Beim Krabbeln und Spielen ist ein Hautkontakt mit Hausstaub (Wohnbereich) oder Boden (Außenbereich) weitaus häufiger als bei Erwachsenen. Neben Textilien als Quelle der Exposition können Haustiere eine besondere Rolle spielen. Textilien, insbesondere Wollteppichböden, sind meist mit Stoffen gegen Mottenfraß ausgerüstet. Wenn Haustiere gegen Ungezieferbefall mit Pestiziden behandelt werden, so besteht ein erhöhtes gesundheitliches Risiko beim direkten Kontakt der Kinder. Dabei können über die Haut die lipophilen Stoffe leichter aufgenommen werden als die weniger lipophilen.

² Die Permethrin-Staub-Konzentrationen wurden aus der Publikation von Schomberg et al. (11) entnommen, und mit der Staubaufnahme nach Calabrese et al. (6, 5) multipliziert. Das Körpergewicht (KG) wurde aus dem AUH-Bericht (2) entnommen, die Körperoberfläche nach der Formel auf S. 7 berechnet.

3.7 Verhalten von Kindern

Hand-zu-Mund-Verhalten

Das Verhalten von Kindern beim Spielen ist nach Auffassung der Experten eine der wichtigsten Einflussgrößen für die Beurteilung der Unterschiede bei Expositionen von Kindern und Erwachsenen gegenüber Pestiziden und anderen chemischen Stoffen. Hierzu zählt insbesondere das Hand-zu-Mund-Verhalten. Es existieren allerdings noch zu wenige Studien. Man vermutet, dass dieses kindliche Verhalten dazu führt, dass die Staubaufnahme als besonderer Expositionspfad zur Geltung kommt. Bei entsprechender Kontamination der Hände kann die orale Aufnahme der Stoffe dann höher sein als bei Erwachsenen. Die Abbildung 4 aus dem Vortrag von B. Steenbekkers zeigt, dass das Hand-zu-Mund-Verhalten stärker ausgeprägt ist im Alter von 3 - 6 als in dem von 6 - 12 Jahren. Dagegen wird Spielzeug häufiger und länger von Kindern zwischen 6 und 12 Jahren in den Mund gesteckt als von 3- bis 6-jährigen.

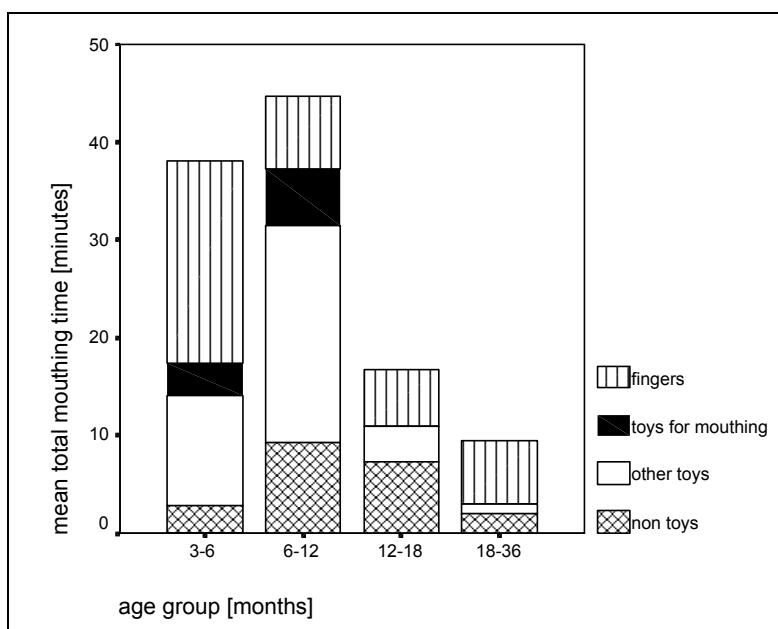


Abbildung 4:

Mittlere Dauer [min] des "Hand-zu-Mund"-Verhaltens während des Tages, in verschiedenen Altersgruppen
(Beitrag Steenbekkers).

Hausstaub

Wenn Stoffe an Staub gebunden werden, können sie bevorzugt beim Krabbeln auf Fußböden zur Kontamination der Hände führen. Da Kinder häufig ihre Hände in den Mund stecken, gelangt der kontaminierte Staub in den Mund. Nach Beobachtungen von Steenbekkers steckten Kinder dieses Alters ihre Hände bis zu 500 mal am Tag mit einer Dauer in Einzelfällen bis zu drei Stunden in den Mund. Dies erlaubt zwar keine Expositionsabschätzung, lässt aber die Bedeutung des Hand-zu-Mund-Kontaktes erahnen. Die Staub- bzw. Bodenaufnahme beläuft sich nach Schätzungen von Calabrese et al. (6, 5) auf Werte bis zu 100 mg pro Tag (95. Perzentile, Tabelle 3). Spitzenwerte von > 1 g werden angegeben.

Da die Staubaufnahme während des so genannten Krabbelalters in erster Linie im Hause erfolgt, muss diese Art der Exposition der so genannten "Innenraumproblematik" zugeordnet werden.

Bodenpartikel

Der Kontakt der Hände mit Bodenpartikeln, mit möglicher nachfolgender oraler Aufnahme erfolgt vor allem beim Spielen, z. B. auf Spielplätzen und im Sandkasten, z. B. im Kindergarten. Die Kinder sind in der Regel älter, meistens 2 bis 6 Jahre. Da dies eine Exposition außerhalb der Wohnung darstellt, wird die Kontamination eher durch solche Stoffe hervorgerufen, die in größeren Mengen in die Außenluft beispielsweise über den Hausbrand, den Straßenverkehr und aus Industrieanlagen emittiert werden. Problematisch wird dies aber nur in der Nähe von Emittenten, z. B. durch die Industriebetriebe oder durch Emissionen von Verkehr. Üblicherweise wird der Sand von Sandkästen aber aus einem andern Grund ausgetauscht, nämlich aufgrund der bakteriellen Kontamination.

Haustiere

Eine wichtige Quelle für Expositionen sind Haustiere. Kinder haben in der Regel einen sehr engen Kontakt mit ihren Lieblingen. Im Falle einer Behandlung mit Pestiziden wegen Befalls mit Schädlingen (Flöhe, Wanzen, Läuse) fehlt den Kindern oft die Einsicht, nicht mit den Tieren zu kuscheln, sie auf den Arm zu nehmen etc. Passiert dies doch, so können erheblich Pestizidmengen aufgenommen werden.

Essen

Es kann beobachtet werden, dass Kinder besonders im Kindergarten- und Schulalter mit ihrem Essen spielen. Spaghetti werden um die Hand oder den Arm gewickelt, bevor sie in den Mund gesteckt werden. Dies führt ebenfalls bei Kontamination der Hände zu oralen Expositionen. Dies kann besonders in den Fällen von Bedeutung sein, in denen Kinder im Sandkasten gespielt haben oder mit dem Hund Kontakt hatten ohne sich vor dem Essen die Hände zu waschen.

Alles in allem betrachtet, stellt sich das Problem des Hand-zu-Mund-Kontaktes als ein hygienisches Problem dar. Verzicht auf bestimmte Bodentextilien, häufige Säuberung und Händewaschen können die Exposition stark vermindern.

Muttermilch

Als ein besonderer Aufnahmeweg von Stoffen muss der über das Stillen mit einbezogen werden. Die Muttermilch stellt ein Reservoir dar für die besonders fettlöslichen Stoffe. Vieth stellte die Daten aus der Muttermilchdatenbank vor, aus einem Messprogramm, das über 20 Jahre durchgeführt wurde. Demnach beläuft sich die Aufnahme von HCH auf bis zu ca. 0,7, die von HCB auf bis 0,75 und von DDT auf bis zu 3,8 µg/kg pro Tag (95. Perzentile).

3.8 Variabilität der Exposition

Die Variabilität der Exposition ist bei Kindern größer als bei Erwachsenen. Bei Kindern ist dabei zu unterscheiden zwischen

- der Variabilität in der Altergruppe: Körpermengewicht, Körperoberfläche und andere physiologischen Parameter wie auch die Aufnahme von Nahrungsmitteln unterliegen einer natürlichen Streuung.
- der Variabilität zwischen den Altersgruppen: die Ausprägung der physiologischen Parameter im Laufe des Kindesalters ändert sich entwicklungsabhängig. Anders als im Erwachsenenalter ist demnach das Lebensalter als weitere Dimension zu berücksichtigen.

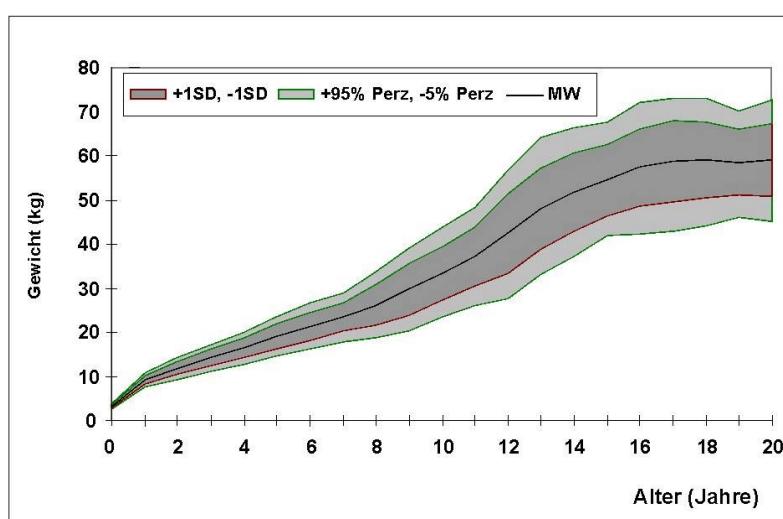


Abbildung 5
Variabilität des Körpermengewichtes in Abhängigkeit zum Lebensalter (MW \pm S.D. sowie 5. und 95. Perzentilen)

Aufgrund dieser Überlegung erscheint es angemessen, Kinder nicht als Gesamtpopulation zu sehen, sondern in Altersgruppen zu unterteilen (siehe auch Abschnitt 3.2.)

Eine weitere Möglichkeit, Variabilität im Kindesalter zu berücksichtigen, besteht in der Verwendung von Verteilungen (probabilistische Schätzung). Bei diesem Verfahren werden die Variablen eines Modells nicht als Einzelwert, sondern als Verteilung beschrieben. Ein einfaches Beispiel hierfür ist das in Abbildung 5 dargestellte Körpermengewicht. In die Rechnung geht dann nicht nur der Mittelwert oder ein bestimmtes Perzentil ein, sondern alle Werte, die diese Verteilung beschreiben, was in diesem Fall durch den Mittelwert und die Standardabweichung charakterisiert ist. Neben dieser Art der Verteilung besteht eine Vielzahl von Verteilungsfunktionen, die jeweils beschrieben werden müssen. Die Modellberechnung wird dann anstatt mit Einzelwerten (so genannten Punktschätzern) mit den Verteilungen durchgeführt. Dabei bleibt das Modell und deren Algorithmus unverändert. Die Verwendung von Verteilungen erfordert jedoch eine hohe Qualität der Daten. Zum einen muss die Verteilung ausreichend präzise beschrieben werden, und die Repräsentativität der Daten ist zu prüfen, was zur Konsequenz hat, dass statistische und epidemiologische Regeln und Grundsätze

beachtet werden müssen. Es ist klar zu definieren, für welche Population die Verteilung beschrieben ist. Werden diese Regeln beachtet, so eröffnet die probabilistische Schätzung eine erhebliche Erweiterung der Expositionsmodellierung.

Ein bedeutender Fortschritt in der Modellierung von Expositionen ist die Einführung der Zeit als weitere Dimension. Auf diese Weise können z. B. Langzeitgewohnheiten und saisonale, aber auch Tag-zu-Tag-Schwankungen berücksichtigt werden. In den verfügbaren Modellen werden dabei so genannte Makro- und Mikroaktivitäten unterschieden. Makroaktivitäten beschreiben grob die zeitabhängigen Aufenthaltsdauern von Personen an bestimmten Orten, sie werden auch als so genannte Zeitbudgets bezeichnet. Mikroaktivitäten differenzieren die oben genannten verschiedenen Aktivitätsmuster wie das Hand-zu-Mund-Verhalten. Daraus ergibt sich eine zeitbezogene zusätzliche Variabilität der Exposition. Hierzu sind umfangreiche Beobachtungsstudien erforderlich. Langzeitmodelle wurden vor allem in den USA entwickelt und untersucht.

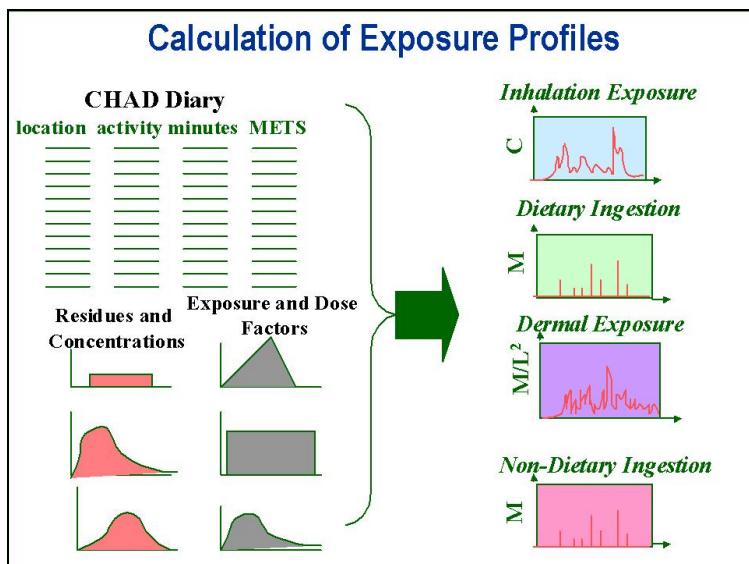


Abbildung 6

Schematische Darstellung der Eingabeveriablen zur Langzeitexpositionsschätzung

(Beitrag H. Özkaynak)

In seinem Vortrag hat H. Özkaynak eindrücklich die Dimensionen aufgezeigt, die sich durch die Schätzung von Langzeitexpositionen eröffnen. Dabei wurde allerdings auch deutlich, dass für diese Vorgehensweise die Datenbasis erheblich erweitert werden muss. In der Abbildung 6 ist dargestellt, dass das Kernstück zur Schätzung von Langzeitexpositionen ein Tagebuch ist, in dem z. B. die Orte der Exposition, die Art der Aktivitäten und deren Dauer eingetragen werden. Diese Daten werden in Zusammenhang mit Stoffkonzentrationen, Dosierungen und andern Expositionsfaktoren gesetzt, die die jeweiligen Pfade der Exposition beschreiben. Die Parameter werden dabei als Verteilungen definiert.

3.9 Modelle zur Expositionsabschätzung

Grundsätzlich existieren zwei Verfahren, die Exposition zu ermitteln:

1. durch Messungen der Konzentrationen von Stoffen in dem Medium (Luft, Boden, Wasser etc.), mit dem der Kontakt erfolgt.
2. durch Schätzungen der Exposition mittels Modellen. Die Einteilung in externe und interne Exposition hat sich auch hier bewährt.

Modelle sind dadurch charakterisiert, dass sie die Umstände der Exposition (Szenario) durch einen mathematischen Algorithmus beschreiben. Hierzu sind Annahmen für die Eingangsvariablen des Modells, die so genannten Expositions faktoren erforderlich. Dabei handelt es sich z. B. um Angaben zur Freisetzung eines Stoffes aus einem Produkt wie Migrations-, Ad- und Desorptionskonstanten, aber auch Produktmengen, Raumgrößen, sowie um die bereits behandelten anthropometrischen Angaben, wie Körpergewicht, Körperoberfläche, Atemvolumina. Das Ergebnis der externen Expositionsabschätzung ist entweder eine Konzentration oder Menge, die aufgenommen werden kann, also die „Dosis“.

Einfache Modelle zur Expositionsabschätzung sind z. B. im „Technical Guidance Document“ für die Risikobewertung alter und neuer Stoffe (9) dargestellt.

Modellierung wie Messungen haben Vor- und Nachteile und erfordern eine Reihe von Voraussetzungen. So beschreiben Messungen immer eine bestimmte Situation. Die Ergebnisse repräsentieren nicht immer die Verhältnisse in einer Population und können daher nicht ohne Weiteres verallgemeinert werden. Messungen sind darüber hinaus aufwendig und teuer. Modellschätzungen können z. B. durch Auswahl der Eingangsvariablen von vornherein darauf angelegt sein, bestimmte Populationen zu beschreiben. Voraussetzung hierfür ist allerdings eine umfassende Charakterisierung der Variablen, die die Repräsentativität für die jeweilige Gruppe belegen.

3.10 Gesundheitliche Auswirkungen durch Pestizidexpositionen

Das Ziel der Risikobewertung ist der Mensch am Arbeitsplatz, als Verbraucher oder auch als Angehöriger einer besonderen Population, z. B. als Kind. Die Kenntnis von gesundheitlichen Auswirkungen am Menschen ist daher von unschätzbarem Wert. Giftinformationszentren (GIZ) spielen bei der Gewinnung solcher Erkenntnisse eine wichtige Rolle. Auch die Mitteilung von stoffbezogenen Erkrankungen durch Ärzte aufgrund der Bestimmungen des Chemikaliengesetzes haben wichtige Hinweise gegeben. In den Berichten aus den GIZ Lille (Frankreich) und Göttingen wurde deutlich, dass es sich bei den meisten der registrierten gesundheitlichen Störungen im Zusammenhang mit Expositionen gegenüber Pestiziden um akute Vergiftungen handelt. Die Giftinformationszentren haben über Erkrankungen mit spezifischer Symptomatik der akuten Vergiftung durch kurz dauernde, einzelne Expositionen berichtet. GIZ erhalten in der Regel Anrufe, bei denen sich Angehörige oder Ärzte erkundigen, wie im Falle eines Kontaktes z. B. mit einem Pestizid zu verfahren ist. Aufgrund dieser Anrufe erstellen die GIZ Statistiken. Danach beziehen sich ca. 3 % der Gesamtanfragen, übereinstimmend in Lille und Göttingen, auf Anfragen zu Expositionen gegenüber

Pestiziden. Kinder sind nach den Daten aus Göttingen in etwa 1/3 dieser Anrufe betroffen. Bei 87 % der Anrufe im Zusammenhang mit Expositionen wurden bei Kindern keine Symptome beobachtet, bei 12 % geringfügige und in 1 % mäßig schwere Symptome. Diese Daten zeigen an, dass Erkrankungen im Zusammenhang mit Pestizidexpositionen nach wie vor möglich, schwere Fälle aber selten sind und nur im Zusammenhang mit hohen Dosierungen vorkommen.

Interessanterweise war kein Teilnehmer des Workshops in der Lage, einen eindeutigen Zusammenhang zwischen gesundheitlichen Auswirkungen und chronischen Pestizidexpositionen mit geringen Mengen darzulegen, obwohl eine Vielzahl von Messungen eine externe Exposition belegen. Biomonitoring-Daten korrelieren nicht mit Pestizidkonzentrationen im Hausstaub. Dies legt die Vermutung nahe, dass Staub zwar ein Medium für die Ablagerung von Pestiziden und auch ein wichtiges Vehikel für Expositionen, aber nicht die Hauptquelle für Pestizidexpositionen darstellt. Dabei ist die Bedeutung der Hand-zu-Mund-Exposition nicht endgültig geklärt.

Auswertungen von Mitteilungen an das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin bei Vergiftungen oder Verdacht auf Vergiftung durch Ärzte aufgrund der gesetzlichen Bestimmungen nach dem § 16e des Chemikaliengesetzes zeigen, dass nach chronischer Exposition gegenüber Pestiziden Erkrankungen beobachtet wurden. Diese Daten stammen aus einem Spontanmeldesystem und sind daher nicht repräsentativ. Unter den Personen, die länger dauernde Kontakte mit Pestiziden hatten, waren für die jeweiligen Stoffgruppen (Organophosphate, Pyrethoride, Mischprodukte) nicht typische Symptome berichtet worden, die eher Symptomen im Zusammenhang mit Empfindlichkeitsstörungen (z. B. MCS) glichen.

Auch diese Daten zeigen keine zwingende Evidenz für spezifische gesundheitliche Auswirkungen durch chronische Niedrigdosisexposition mit Pestiziden.

4 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

4.1 Charakterisierung der Expositionsfenster

Bei der Expositionsabschätzung von Kindern ist besonders in Rechnung zu stellen, dass sich Kinder von Erwachsenen in vielerlei Hinsicht unterscheiden, was eine höhere wie auch geringere Empfindlichkeit zur Folge haben kann und im Einzelfall beachtet werden muss. Da die äußere und innere Exposition wie auch toxische Effekte nicht über die gesamte Kindheit konstant und qualitativen und quantitativen Änderungen unterworfen sind, ist es daher für die Expositionsabschätzung wichtig, das richtige "Expositionsfenster" zu charakterisieren. Kinder stellen daher eine besondere Population dar, die durch die anthropometrischen Charakteristika (Körpergewicht, Körperoberfläche, Atemzeitvolumen, toxikokinetische Eigenschaften) beschrieben werden kann wie auch durch bestimmte Verhaltensmuster. Die toxischen Wirkungen chemischer Stoffe, darunter auch der Pestizide können in den verschiedenen Entwicklungsstufen des Kindesalters variieren. Expositionen mit Stoffen führen aber auch angesichts einer längeren Lebenserwartung zu einer höheren kumulativen Exposition über die gesamte Lebenszeit. Vor diesem Hintergrund sind die Diskussionen zu führen.

4.2 Zukünftige Untersuchungen

Die Kenntnis über die Exposition ist bei Kindern ungenügend. Dies gilt für die Modellierung von Expositionen, die Güte der Daten, deren Repräsentativität und Verteilung sowie für Kenntnisse besonderer Expositionssituationen im Kindesalter.

Als zukünftig notwendige Untersuchungen haben die Arbeitsgruppen des Workshop folgende vier Schwerpunkte erarbeitet:

4.2.1 Verhaltensstudien bei Kindern

Es wurde sehr deutlich gemacht, dass das spezielle Verhalten von Kindern beim Spielen ein bedeutsamer Faktor bei der Expositionsschätzung sein kann. Der Klärung dieser Frage sollte daher eine hohe Priorität gegeben werden. Die Kenntnisse über Ernährungsgewohnheiten im Kindesalter sind unzureichend. Weitere Untersuchungen sollten sich der Quantifizierung der Auswirkungen von „Hand-zu-Mund-Aktivitäten“ widmen.

4.2.2 Datensammlungen

Eines der wichtigsten Probleme bei der Expositionsschätzung ist, dass die meisten der hierzu erforderlichen Daten unvollständig, daher unsicher und nicht repräsentativ sind, weder für bestimmte Szenarien noch Populationen bzw. Regionen. Dies gilt insbesondere für Kinderexpositionen.

Ausreichende Informationen existieren nur für einige der anthropometrischen Faktoren wie Körpergewicht und Körperoberfläche. Die beim Workshop angesprochenen Unterschiede hinsichtlich der Lungenventilation und der Lungenoberfläche bedürfen einer Überprüfung. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, Standards zur Expositionsschätzung zu erarbeiten. Für die USA hat die Environmental Protection Agency (EPA) (8) ein "EPA-Exposure factors handbook" herausgegeben. In Europa existieren derart umfassende Werke nicht, in einzelnen Ländern wurden Datensammlungen in deutlich geringerem Umfang publiziert, wie der Bericht des Ausschusses für Umwelthygiene (2), Berichte des holländischen RIVM (3, 4), der dänischen EPA (10) und aus der Industrie (7).

Neben der Sammlung von Daten zur Exposition muss die Sammlung von Daten über gesundheitliche Schäden bei Kindern weiter vorangetrieben werden. Hieran sollten neben den Giftinformationszentren besonders weitere Institutionen beteiligt werden, die sich mit chronischen Effekten befassen, wie z. B. Umweltambulanzen, Kinderkliniken und andere pädiatrisch ausgerichtete Untersuchungsinstitute.

4.2.3 Unsicherheit und Variabilität

Aus der Diskussion ist deutlich geworden, dass einige Probleme gelöst werden können, wenn die Variabilität der Expositionsfaktoren Berücksichtigung findet. Diese Forderung impliziert, dass die für die Bewertung verwendeten Daten von hoher Qualität und repräsentativ sind. Diese Bedingungen werden bisher nur in wenigen Ausnahmefällen erfüllt. Eine verteilungsbasierte (probabilistische) Expositionsschätzung (siehe Abschnitt 3.8) berücksichtigt sowohl die in einer Population durchschnittlichen Werte, wie auch Extreme („worst cases“). Dabei wird die Überschätzung vermieden, die durch Verwendung von Extremwerten häufig zustande kommt. Verteilungsbasierte Expositi-

onsabschätzung setzt aber eine differenzierte Beschreibung der Verteilung der jeweiligen Variablen voraus. Diese Art der Rechnung könnte besonders bei Kindern interessant werden, da hier die Variabilität besonders hoch ist.

4.2.4 Messen oder Modellieren

Für die Verbraucherexposition existieren nur wenige Messdaten. Neben der Messung der gesamten Exposition besteht ein weiterer Weg darin, Expositonsfaktoren wie Migrationsraten, Raumventilation, Staubkonzentrationen zu messen. Es ist nicht abschließend geklärt, ob Messungen die Realität adäquat repräsentieren und die Umstände der Exposition genau genug beschreiben. Modellrechnungen sind schneller durchzuführen, billiger, und können bei Berücksichtigung der statistischen Regeln eher ein Bild der Gesamt- oder Teilpopulationen geben. Modellierung bedarf der Validierung. Das bedeutet, dass wichtige Modelle experimentell nachgestellt und die errechneten Ergebnisse durch entsprechende Messungen bestätigt werden.

5 Literatur

1. American Industrial Health Council (1994) Exposure factors sourcebook. Suite 760, 2001 Pennsylvania Ave., NW, Washington DC 20006-1807
2. Ausschuss für Umwelthygiene (AUH) (1994) Standards zur Expositionabschätzung. Arbeitsgemeinschaft der leitenden Medizinalbeamten und -beamten der Länder, Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales, Hamburg
3. Bremmer H.J. and Van Veen M.P. (2000a) Factsheet algemeen, randvoorwaarden en betrouwbaarheid, ventilatie, kamergrootte, lichaamsoppervlak [General Factsheet, conditions and reliability, ventilation, room size, body surface]. RIVM report 612810 009, RIVM, Bilthoven, The Netherlands.
4. Bremmer HJ, van Veen MP (2000b) Factsheet Verf. Ten behoeve van de schatting van de risico's voor de consument. RIVM rapport 612 810 010
5. Calabrese EJ, Pastides H, Barnes R, Edwards C, Kostecki PT, Stanek III EJ, Veneman P, Gilbert CE (1989) "How much soil do young children ingest: an epidemiological study". Reg Toxicol Pharmacol 10, 123-137
6. Calabrese EJ, Barnes R, Stanek III EJ, Pastides H, Gilbert CE, Veneman P, Wang X, Lasztity A, Kostecki PT (1989) "How much soil do young children ingest: an epidemiological study". in: E.J. Calabrese and P.T. Kostecki (eds) Petroleum Contaminated soils: Volume 2, Chapter 30, 363-397
7. ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (2001) Exposure factors sourcebook for European populations (with focus on UK data). Technical report No. 79.
8. Environmental Protection Agency (1997) Exposure factors handbook. Update to exposure factors handbook EPA/600/8-89/043 – May 1989. Office of Research and Development, National Center for Environmental Assessment. Vol. I-III. EPA/600/P-95/002Fa, August 1997, Washington, DC

9. European Commission (1994) Technical guidance document in support of commission directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and commission regulation (EC) No 1488/94 on risk assessment for existing substances (part 1).
10. Larsen PB, Nielsen E, Thorup I, Schnipper A, Hass U, Meyer O, Ladefoged O, Larsen JC, Østergaard G (2001) Children and the unborn child. Environmental Project 589 2001. Danish Environmental Protection Agency.
11. Schomberg K, Winkens A (2000) Zur Belastung rheinländischer Haushalte mit Permethrin. Umweltmed Forsch Prax 5, 331-335
12. De Zwart LL, Haenen HEMG, Versantvoort CHM, Sips AJAM (2992) Pharmacokinetics of ingested xenobiotics in children. A comparison with adults RIVM Bericht 623860011/2002

6 Anhänge

6.1 Anhang 1: Programm

An drei aufeinanderfolgenden Tagen wurden folgende Arbeitsabschnitte absolviert

1. Tag (27.9.2001) Fachvorträge zu folgenden Themen:

1. Sind Kinder empfindlicher als Erwachsene?

Influence of age on factors that limit the internal exposure [Altersbedingte Einflüsse auf die interne Exposition]	W. Snodgrass
Behaviour patterns as a specific factor limiting exposure of children [Verhalten von Kindern als limitierender Faktor für die Exposition bei Kindern]	B. Steenbekkers

2. Charakterisierung von Pestizid-Expositionen bei Kindern

Heavy metals, pentachlorophenol, pyrethroids, and allergens in house dust from children's dwellings [Schwermetalle, Pentachlorphenol, Pyrethroide und Allergene im Hausstaub von Wohnungen, in denen Kinder leben]	U. Franck
Pathways of pesticide exposures for children [Expositionspfade von Pestiziden bei Kindern]	K. van der Jagt
An overview and characterization of the use of pesticides in German households [Überblick und Charakterisierung von Pestizidanwendungen und -gebrauch in deutschen Haushalten]	J. Herrmann

3. Gesundheitliche Auswirkungen von Pestiziden bei Kindern

The WHO-survey for the identification of health hazards to pesticide exposures [WHO-survey zur Identifikation von Gesundheitsstörungen durch Pestizide]	N. Besbelli
Biomonitoring for the assessment of exposure to some pyrethroid pesticides in Frankfurt [Biomonitoring zur Beurteilung von Expositionen gegenüber einigen Pyrethroiden in Frankfurt]	U. Heudorf
Health effects from exposure to pesticides in Germany [Gesundheitliche Auswirkungen von Pestizidexpositionen in Deutschland]	H. Desel
UK survey on exposure of children to organophosphate pesticides [Untersuchungen in Großbritannien zu Pestizidexpositionen mit Organophosphaten]	A. Capleton & J. Hughes
Pesticides toxic exposures in children under 15 years: a one year experience of the north of France poison centre. [Toxische Pestizid Expositionen bei Kindern unter 15 Jahren: Erfahrungen des nord-französischen Giftinformationszentrums]	M. Matthieu-Nolf

4. Expositionsabschätzung - Messung oder Modellierung?

What is needed for modelling exposure to pesticides? [Was ist erforderlich zur Modellierung von Pestizidexpositionen?]	H. Özkaynak
Requirements for models used for exposure assessment to pesticides [Erfordernisse für Modelle bei Expositionsabschätzungen von Pestiziden]	C. Lunchick & L. Rosenheck
Deterministic versus probabilistic estimation of exposure? [Deterministische oder probabilistische Abschätzung der Exposition?]	O. Mosbach- Schulz
Uncertainty and variability of exposure data [Unsicherheit und Variabilität von Expositionsdaten]	O. Mekel

Posterpräsentationen:

Exposure of children to creosote from wood impregnation on playgrounds	A. Böhncke & I. Mangelsdorf
Homes with wool carpets, treated with permethrin - Exposure of adults and children	E. Berger-Preiß et al.
German Environmental Survey 1990/92 (GerES II) and 1998 (GerES III): PCP in urine of the German population - spatial and temporal difference.	C. Schulz et al.
German Environmental Survey 1998 (GerES III): Pesticides in house dust	K. Becker et al
Biocide emissions from indoor wall paints	W. Horn et al
Areas of high agricultural pesticide use in California: How many children live there?	M. Harnly et al
Documentation of pesticide use in the European Union	L. Neumeister
The German Food Monitoring: Models for exposure assessment of undesirable substances in food	B. Schmidt-Faber
Evaluation of symptoms from acute and chronic exposures of organophosphates and pyrethroids	H. Michalak
Pesticides in mother's milk	B. Vieth
Exposure of children to contaminants: In vitro determination of oral bioavailability of toxic substances in soil	A.G. Oomen & J. van Engelen
Estimating non-dietary ingestion of toxic substances in children	J. van Engelen et al
Empirical evaluation in regard to differences in toxicokinetics between children and adults	K. Schneider
Protecting Children's Health: Science and Regulation	G. Charnley

2. Tag (28.9.2001) Arbeitsgruppensitzung:

In vier Arbeitsgruppen wurden zu folgenden Themen Arbeitspapiere erarbeitet

Arbeitsgruppe 1: "Kinder als vulnerable Population"

Vorsitz: W. Snodgrass
Rapporteur: F. Bois
Co-rapporteur: Gail Charnley

Weitere Arbeitsgruppenteilnehmer: N. Besbelli, A. Hahn, K. Schneider, M. Matthieu-Nolf, M. Wilks, H. Desel, J. Hughes

Arbeitsgruppe 2: "Modellierung der Exposition durch Pestizide bei Kindern"

Vorsitz: M. Schümann
Rapporteur: J. van Engelen
Co-rapporteur: O. Mekel

Weitere Arbeitsgruppenteilnehmer: U. Franck, A. Klein, A. Olsson, H. Özkaynak, D. Wintermeyer

Arbeitsgruppe 3: "Anwendung von Pestiziden im Haushalt"

Vorsitz: C. Lunchick
Rapporteur: L. Neumeister
Co-rapporteur: K. van der Jagt

Weitere Arbeitsgruppenteilnehmer: W. Brehmer, A. Capleton, E. Berger-Preiß, J. Herrmann, G. Leng, F. Stauber

Arbeitsgruppe 4: "Verhalten von Kindern als limitierender Faktor für die Exposition"

Vorsitz: S. Olin
Rapporteur: B. Steenbekkers
Co-Rapporteur: N. Freeman

weitere Arbeitsgruppenteilnehmer: M. Harnly, O. Mosbach-Schulz, E. Pydde, T. Rüdiger, B. Schmidt-Faber, B. Vieth

3. Tag (29.9.2001) Plenum (Darstellung der Ergebnisse der Arbeitsgruppensitzungen)

6.2 Anhang 2: Teilnehmerliste

NAME	VORNAME	INSTITUTION	STADT	LAND
1. Becker	Kerstin	Umweltbundesamt, "Umweltbeobachtung, einschl. Human- und Biomonitoring"	Berlin	Deutschland
2. Berger-Preiß	Edith	Fraunhofer Institute of Toxicology and Aerosol Research	Hannover	Deutschland
3. Besbelli	Nida	International Programme on Chemical Safety, World Health Organization	Geneva	Schweiz
4. Bois	Frederic	Ineris,	Verneuil en Halatte	Frankreich
5. Capleton	Alex	MRC Institute for Environment and Health University of Leicester	Leicester	Großbritannien
6. Charnley	Gail	Health Risk Strategies	Washington DC	USA
7. Desel	Herbert	Göttingen University GIZ-Nord Poison Information Centre	Göttingen	Deutschland
8. Dürkop	Jutta	Umweltbundesamt "Umwelthygiene und Umweltmedizin, gesundheitliche Bewertung"	Berlin	Deutschland
9. Franck	Ulrich	Department of Human Exposure Research and Epidemiology UFZ - Centre for Environmental Research Leipzig – Halle	Leipzig	Deutschland
10. Freeman	Natalie	Rutgers University, New Jersey, USA	Rutgers, NJ	USA
11. Hahn	Axel	Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine	Berlin	Deutschland
12. Harnly	Martha	Environmental Health Investigations Branch California Department of Health Services	Oakland, CA	USA
13. Heinemeyer	Gerhard	Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine	Berlin	Deutschland
14. Herrmann	Jutta	Umweltbundesamt, "Wirksamkeits- und Anwendungsprüfung von Schädlingsbekämpfungsmitteln nach § 18 IfSG	Berlin	Deutschland
15. Heudorf	Ursel	Public Health Service	Frankfurt/Main	Deutschland
16. Horn	Wolfgang	Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung	Berlin	Deutschland
17. Hughes	Joanne	MRC Institute for Environment and Health	Leicester	Großbritannien

NAME	VORNAME	INSTITUTION	STADT	LAND
18. Klein	Albrecht	Umweltbundesamt, "Umweltprüfung Pflanzenschutzmittel, EU-Wirkstoffprogramm"	Berlin	Deutschland
19. Konietzka	Rainer	Umweltbundesamt, Umwelthygiene und Umweltmedizin, gesundheitliche Bewertung	Berlin	Deutschland
20. Leng	Gabriele	Bayer AG	Leverkusen	Deutschland
21. Lunchick	Curt	Aventis Crop Science	Research Triangle Park	USA
22. Matthieu-Nolf	Monique	Lille Poison Centre	Lille	Frankreich
23. Mekel	Odile	School of Public Health University of Bielefeld	Bielefeld	Deutschland
24. Mosbach-Schulz	Olaf	University of Bremen Institute of Statistics	Bremen	Deutschland
25. Neumeister	Lars	Pestizid Aktions-Netzwerk e.V. (PAN Deutschland)	Hamburg	Deutschland
26. Olin	Stephen	ILSI Risk Science Institute International Life Sciences Institute	Washington DC	USA
27. Olsson	Agneta	National Chemicals Inspectorate (Kemi)	Solna	Schweden
28. Özkaynak	Hâluk	Human Exposure Modelling Program US EPA National Exposure Research Laboratory	Research Triangle Park	USA
29. Roßkamp	Elke	Umweltbundesamt, "Toxikologie"	Berlin	Deutschland
30. Schmidt-Faber	Bettina	Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine	Berlin	Deutschland
31. Schneider	Klaus	Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH	Freiburg/Brsg.	Deutschland
32. Schulz	Christine	Umweltbundesamt. "Umwelbbeobachtung, einschließlich Human- und Biomonitoring"	Berlin	Deutschland
33. Schümann	Michael	AgE Arbeitsgruppe Epidemiologie der BAGS und des IDME/UKE	Hamburg	Deutschland
34. Schwab	Matthias	Margarete Fischer Bosch Institut für Klinische Pharmakologie	Stuttgart	Deutschland
35. Snodgrass	Wayne R.	University of Texas Medical Branch, Clinical Pharmacology, Medical Toxicology	Houston, TX	USA
36. Stauber	Franz	BASF	Ludwigshafen	Deutschland

NAME	VORNAME	INSTITUTION	STADT	LAND
37. Steenbekkers	Bea	Dept. Consumer Technology and Product Use Wageningen University	Wageningen	Niederlande
38. van der Jagt	Katinka	TNO Nutrition and Food Research Chemical Exposure Assessment	Zeist	Niederlande
39. van Engelen	Jacqueline	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (RIVM), Centrum voor Stoffen en Risicobeoordeling (CSR)	Bilthoven	Niederlande
40. Vieth	Bärbel	Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine	Berlin	Deutschland
41. Wallén	Maria	National Chemicals Inspectorate (Kemi)	Solna	Schweden
42. Wilks	Martin	Syngenta Crop Protection AG	Basel	Schweiz
43. Wintermeyer	Dirk	Umweltbundesamt, "Gesundheits-bezogene Exposition, Innenraumhygiene"	Berlin	Deutschland