Umweltforschungsplan des
Bundesministeriums für Umwelt,
Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit

Forschungskennzahl FKZ 3712 62 204
UBA-FB-00 [trägt die UBA-Bibliothek ein]

Schadstoffe im Hausstaub: Verbesserung der gesundheitlichen Bewertung durch Ermittlung der tatsächlichen Staubaufnahme von Kindern und Erwachsenen

von

Stefanie Klenow
BfR, Berlin

Astrid Heiland
BfR, Berlin

Gerhard Heinemeyer
BfR, Berlin

Bundesinstitut für Risikobewertung, Max-Dohrn-Str. 8-10, 10589 Berlin

Im Auftrag des Umweltbundesamtes

02/2016

Berichtskennblatt

Berichtsnummer	UBA-FB 00
Titel des Berichts	Schadstoffe im Hausstaub: Verbesserung der gesundheitlichen Bewertung durch Ermittlung der tatsächlichen Staubaufnahme von Kindern und Erwachsenen
Autor(en) (Name, Vorname)	Klenow, Stefanie Heiland, Astrid Heinemeyer, Gerhard
Durchführende Institution (Name, Anschrift)	Bundesinstitut für Risikobewertung, Max-Dohrn-Str. 8-10, 10589 Berlin
Fördernde Institution	Umweltbundesamt Postfach 14 06 06813 Dessau-Roßlau
Abschlussjahr	2016
Forschungskennzahl (FKZ)	3712 62 204
Seitenzahl des Berichts	104
Zusätzliche Angaben	
Schlagwörter	Hausstaub, Exposition

Report Cover Sheet

Report No.	UBA-FB 00
Report Title	Pollutants in house dust: Improving of health-related evaluations through the assessment of the actual dust intake of children and adults
Author(s) (Family Name, First Name)	Klenow, Stefanie Heiland, Astrid Heinemeyer, Gerhard
Performing Organisation (Name, Address)	Federal Institute for Risk Assessment, Max-Dohrn-Str. 8-10, 10589 Berlin
Funding Agency	Umweltbundesamt Postfach 14 06 06813 Dessau-Roßlau
Report Date (Year)	2016
Project No. (FKZ)	3712 62 204
No. of Pages	104
Supplementary Notes	
Keywords	House dust, exposure

Kurzbeschreibung

Hausstaub kann ein Expositionspfad für eine Reihe von Stoffen darstellen, die toxikologisch bedenklich sind. Aufgrund zahlreicher Wissenslücken ist die Schätzung der Exposition über die Aufnahme von Hausstaub jedoch sehr unsicher. Insbesondere über die Höhe der Aufnahme liegen keine gesicherten Daten vor. Gleichzeitig haben insbesondere kleine Kinder aufgrund ihres alterstypischen Verhaltens vermutlich eine hohe Aufnahme von Hausstaub und damit eine besonders hohe Exposition über diesen Pfad. Hintergrund des Projektes war daher die Frage, ob realistischere und verlässlichere Annahmen über die Höhe der Hausstaubaufnahme abgeleitet werden können, die auch die Variation der Aufnahmemengen angemessen widerspiegeln können, und welche Untersuchungen in diesem Zusammenhang notwendig sind. Dazu wurde zunächst die verfügbare Literatur zur Hausstaubaufnahme zusammengestellt und bewertet. Anschließend wurden untersucht, ob anhand verfügbarer Daten eine toxikokinetische Modellierung zu verlässlicheren Annahmen führen kann. Diese Modellierung konnte keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielen. Dies ist im Wesentlichen auf unzureichende und fehlende Daten zurückzuführen. Bisher wurde auch keine Studie durchgeführt, die spezifisch die Höhe der Hausstaubaufnahme untersucht hat. Daher wurde ein Konzept für eine Studie entwickelt, welche methodisch bedingte Unsicherheiten vermeidet und so eine valide Schätzung der Hausstaubaufnahmemenge in verschiedenen Altersgruppen, mit einem besonderen Fokus auf Krabbelkinder, erlaubt. Diese Studie hat das Potential die Expositionsschätzung über den Hausstaubpfad zu verbessern und damit eine validere Risikobewertung für Stoffe im Hausstaub zu ermöglichen. Ihr Konzept beruht auf einem erweiterten Ansatz für eine Duplikatstudie, die in Kombination mit Messungen geeigneter Stoffe im Hausstaub und im Urin durchgeführt wird, um als Parameter in einem toxikokinetischen Modell eingeführt zu werden. Außerdem werden weitere Umstände mit einbezogen, wie zum Beispiel das Vorkommen von Hausstaub und das Verhalten der Personen.

Abstract

House dust can be an exposure pathway to various substances which are of possible toxicological concern. Yet, the assessment of exposure via house dust is uncertain because many gaps of knowledge exist. In particular, the quantity of house dust ingested is very uncertain. At the same time, particular little children likely have the highest house dust ingestion and thus a higher exposure because of their age related behaviour. The project was therefore triggered by the question whether it is possible to achieve more realistic and reliable assumptions on the amount of ingested house dust that may also appropriately reflect the variation of the amounts ingested, and what kind of further studies may be needed in this context. For this purpose, the available literature on house dust intake was compiled and evaluated. Subsequently, tests were undertaken on whether a toxicokinetic model based on available data would result in more reliable estimates of house dust intake. This approach did not result in satisfying assumptions. Inadequate or missing data are the main reason for this outcome and so far, no study was found to be specifically aimed at quantifying house dust intake. Therefore, a study concept is described that avoid uncertainties as a result of inadequate methods and that allows the quantification of house dust intake in different age groups, with a special focus on toddlers. This study has the potential to improve the assessment of exposure via house dust, and will thus allow more valid risk assessments of substances in house dust. The concept is based on an extended approach towards a duplicate diet concept in combination with tracer measurements in both house dust and urine, which is then integrated into a toxicokinetic model. Further circumstances are also considered, such as house dust occurrence and people’s behaviour.

Danksagung

Das Projekt wurde durch ein Beratergremium (Beraterkreis) wissenschaftlich begleitet. Dazu wurden fünf Arbeitstreffen durchgeführt, auf denen über den laufenden Stand des Projektes berichtet und diskutiert wurde sowie wertvolle Empfehlungen für das weitere Vorgehen ausgesprochen wurden. Dieses Gremium bestand aus: Prof. Hermann Fromme (Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit), Dr. Natalie von Götz (ETH Zürich), Dr. Odile Mekel (Landesinstitut für Gesundheit und Arbeit NRW, Bielefeld) und Dr. Michael Schümann (Behörde für Soziales und Gesundheit Hamburg).

Das Konzept der Studie wurde gemeinsam mit weiteren Experten diskutiert: Matthias Bothe (Verein für Kernverfahrenstechnik und Analytik Rossendorf e.V.), Prof. Werner Butte, Prof. Matti Jantunen (National Institute for Health and Welfare, Helsinki) und Prof. Tunga Salthammer (Fraunhofer WKI, Braunschweig).

Die Literatur im Projekt wurde von Ulrich Bösing verwaltet. Christin Beubler und Reimo Kindler haben bei der Recherche nach geeigneten *Tracern* im Hausstaubprojekt mitgewirkt.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis 10
Tabellenverzeichnis 11
Abkürzungsverzeichnis 12
Zusammenfassung 14
Summary 24
1 Einleitung 33
1.1 Die Bedeutung des Hausstaubpfades für die Exposition des Menschen 33
1.2 Ziel des Projektes 34
1.2.1 Arbeitspakete 34
1.3 Was ist Hausstaub? 34
1.4 Aufnahme von Hausstaub 36
1.5 Charakterisierung von Faktoren, die für die orale Aufnahme von Hausstaub relevant sein können 39
1.5.1 Hausstaubablagerung 41
1.5.2 Hausstaubmenge pro Fläche (Staublast) 41
1.5.3 Partikelgrößen 42
1.5.4 Hausstaubquellen 42
1.5.5 Zusammensetzung des Hausstaubs 43
1.5.6 Einflussfaktoren auf Menge und Zusammensetzung von Hausstaub 43
1.5.7 Eigenschaften des Hausstaubs im Zusammenhang mit der Kontamination von Schadstoffen und der Hausstaubaufnahme 44
1.5.8 Hausstaub im Kontext der Expositionsschätzung 48
2 Bestehende Default-Werte der oralen Hausstaubaufnahmemenge 49
2.1.1 U.S. EPA 2011 50
2.1.2 RIVM (2008) 55
2.1.3 Nordic Exposure Group (2012) 55
2.1.4 ECHA (2012) 55
2.1.5 Bothe (2004) 56
2.1.6 Modellierung über das Verhalten 56
2.1.7 Wormuth *et al.* (2006) 57
2.1.8 Hawley (1985) 57
2.1.9 AUH/UBA 57
2.1.10 Bewertung der abgeleiteten Werte zur oralen Hausstaubaufnahme 58
3 Konzept zur Ableitung von Aufnahmewerten unter Verwendung von historischen Daten 59

3.1 Toxikokinetisches Modell und daraus folgende Anforderungen an die Datengrundlage 59
3.2 Konzept des toxikokinetischen Modells 60
3.3 Modellparameter und daraus folgende Anforderungen an die Datengrundlage 61
3.3.1 Modellparameter 61
3.4 Prüfung des toxikokinetischen Modells 62
3.4.1 Modell – Beispiel Permethrin 63
3.5 Diskussion der toxikokinetischen Modellierung 72
3.5.1 Hausstaubaufnahmemenge (M_{dust}) 72
3.5.2 Ausscheidung im Urin (U_{24}) 75
3.5.3 Hausstaubkonzentration (C_{dust}) 75
3.5.4 Anteil von Hausstaub an der Gesamtexposition (Q_{dust}) 76
3.5.5 Resorptionsverfügbarkeit, systemische Bioverfügbarkeit und Metabolisierung (F) 76
3.6 Fazit aus der toxikokinetischen Modellierung 77
4 Studienkonzept 78
4.1.1 Identifizierte Kenntnislücken 78
4.1.2 Grundsätzlich mögliches Vorgehen und die einhergehenden Vor-und Nachteile 78
4.1.3 Expertenvotum 79
4.2 Hauptstudie 80
4.2.1 Einleitung und Zielsetzung / angestrebter Erkenntnisgewinn 80
4.2.2 Voraussetzungen / Hypothesen 80
4.2.3 Studienteilnehmer der Hauptstudie 82
4.2.4 Proben 83
4.2.5 Zeitraum 84
4.2.6 Durchführung 85
4.2.7 Auswertung 85
4.2.8 Erwartete Ergebnisse, Abweichungen und mögliche Ursachen 88
4.2.9 Diskussion und Unsicherheiten 89
4.3 Eignung der Tracer 91
4.3.1 Zielstellung 91
4.3.2 Angestrebter Erkenntnisgewinn 91
4.3.3 Voraussetzungen 91
4.3.4 Studienteilnehmer der Untersuchung der *Tracer*-Eignung 92
4.3.5 Proben 92

4.3.6 Untersuchungszeitraum 92
4.3.7 Durchführung 92
4.3.8 Mögliche Ergebnisse und deren Konsequenz 93
5 Diskussion und Zusammenfassung 93
6 Quellenverzeichnis 95

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Modell, Modellparameter und Einflussfaktoren 74

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Innenräume nach dem Sachverständigenrat für Umweltfragen (SRU, 1987) 36

Tabelle 2: Potentielle Szenarien für die orale Aufnahme von Hausstaub. Hausstaubfraktionen sind hier: Bodenstaub, abgesetzter Staub (Staub auf allen Oberflächen außer dem Boden), Schwebstaub (aufgewirbelte Staubpartikel in der Luft) 38

Tabelle 3: Hausstaubcharakterisierung 40

Tabelle 4: Hausstaubmenge (g/m²) auf verschiedenen Oberflächen nach 42

Tabelle 5: Einflussfaktoren auf Menge und Zusammensetzung von Hausstaub (Butte, 2003; Edwards *et al.*, 1998; Maertens *et al.*, 2004) 44

Tabelle 6: Mittlere Frequenz (Kontakte pro Stunde, Mittelwert) für Hand-*Mouthing* (Xue *et al.*, 2007) und Objekt-*Mouthing* (Xue *et al.*, 2010) bei Kindern und Erwachsenen (Kwok *et al.* (2015) / Nicas & Best (2008)) in Innenräumen 48

Tabelle 7: Empfehlungen und Annahmen für orale Hausstaubaufnahme zur Schätzung der Exposition 52

Tabelle 8: Übersicht der drei Pyrethroide, die im Folgenden betrachtet werden 63

Tabelle 9: Pyrethroidmetaboliten und ihre Ausgangssubstanzen (Bouvier *et al.*, 2005; CDC, 2009; Heudorf *et al.*, 2006; Leng *et al.*, 2006; Morgan, 2012) 64

Tabelle 10: Bestimmungsgrenzen der untersuchten Stoffe 67

Tabelle 11: Statistische Zusammenfassung der Daten der Pilotstudie (MB – *middle bound approach*) 68

Tabelle 12: Statistische Zusammenfassung der Daten der Pilotstudie (nur Datensätze mit quantifizierbaren DCCA-Konzentrationen im Urin und Permethrinkonzentrationen im Hausstaub) 68

Tabelle 13: Ermittelter Kreatinin-Referenzwert für die Tagesausscheidung und geschätzte Ausscheidung der Permethrinmetaboliten in 24 h (*middle bound approach*)§ 69

Tabelle 14: Parameterübersicht für die Modellierung der Hausstaubaufnahme über Permethrin 70

Tabelle 15: Hausstaubaufnahmeschätzung in mg/d basierend auf individuellen Daten unter Berücksichtigung von Permethrin (Modell A) oder Permethrin, Cyfluthrin und Cypermethrin (Molmassen-bezogene Addition, Modell B) im Hausstaub 71

Abkürzungsverzeichnis

3-PBA	3-Phenoxybenzoesäure
AUH	Ausschuss für Umwelthygiene
BFS	Bromierte Flammschutzmittel
C_{dust}	Konzentration eines Stoffes im Hausstaub
$c_{j,i,HS}$	Konzentration des Tracers (bzw. seiner Metaboliten) i im Urin (U)
$c_{j,i,LM}$	Konzentration des Tracers i in Lebensmitteln (LM)
$c_{j,i,U}$	Konzentration des Tracers (bzw. seiner Metaboliten) i im Urin (U)
$c_{j,i,X}$	Konzentration des Tracers i in weiteren potentiellen Expositionsmedien (X)
C_{KreaSU}	Ausscheidung von Kreatinin im Spontanurin
C_{MetSU}	Ausscheidung der Metaboliten im Spontanurin
DCCA / Cl2CA	3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethyl-cyclopropane-1-carboxylsäure
ECHA	European Chemicals Agency
E_{total}	Gesamtexposition
F	Faktor für Resorptionsverfügbarkeit, systemische Bioverfügbarkeit und Metabolisierung
GerES	*German Environmental Survey*
IEUBK	*Integrated Exposure Uptake Biokinetic*
KreaRef	Individueller Kreatinin Referenzwert
MB	*Middle bound approach*
M_{dust}	Aufnahmemenge Hausstaub
$m_{i,HS}$	Masse des Tracers i im Hausstaub (HS)
$m_{i,LM}$	Masse des Tracers i in Lebensmitteln (LM)
$m_{i,U}$	Masse des Tracers (bzw. seiner Metaboliten) i im Urin (U)
$m_{i,X}$	Masse des Tracers i in weiteren potentiellen Expositionsmedien (X)
$m_{j,HS}$	Aufgenommene Menge Hausstaub
$m_{j,LM}$	Aufgenommene Menge Lebensmittel (LM)
$m_{j,U}$	Ausgeschiedene Urinmenge
$m_{j,X}$	Aufgenommene Menge weiterer potentieller Expositionsmedien (X)
MRL	*Maximum residue level*

MW	Molekulargewicht
Q_{dust}	Anteil von Hausstaub an der Gesamtexposition
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (Verordnung (EG) Nr. 1907/2006)
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SHEDS	*Stochastic Human Exposure and Dose Simulation Model for multimedial pollutants*
SRU	Sachverständigenrat für Umweltfragen
TDI	Tolerable daily intake
t_j	Aufenthaltszeit in Bezug auf ein Medium j
U. S. EPA	US Environmental Protection Agency
U_{24}	Ausscheidung eines Stoffes in 24 h
U_{24Met}	Ausscheidung der Metaboliten in 24 h
UBA	Umweltbundesamt

Zusammenfassung

Hintergrund

Im Hausstaub kann eine Vielzahl von Stoffen nachgewiesen werden, deren Aufnahme mit einem potentiellen gesundheitlichen Risiko verbunden sein kann (Becker *et al.*, 2004; Bonvallot *et al.*, 2010). Um dieses Risiko bewerten zu können, benötigt man neben Daten zum toxikologischen Profil der Stoffe auch Informationen darüber, in welchen Mengen Hausstaub, und damit die Stoffe, aufgenommen werden. Da sich die meisten Menschen den größten Teil des Tages in Innenräumen aufhalten, sei es zu Hause, im Kindergarten, der Schule, im Büro usw., kann Hausstaub einen wichtigen Expositionspfad darstellen. Für die Expositionsschätzung über den Hausstaubpfad, gibt es Empfehlungen darüber, wieviel Hausstaub ein Mensch pro Tag aufnimmt. Jedoch unterliegen diese Annahmen großen Unsicherheiten, woraus auch eine hohe Unsicherheit der geschätzten Aufnahmemengen der Stoffe über Hausstaub resultiert.

Hintergrund des Projektes waren die Fragen, ob es möglich ist, realistischere und verlässlichere Annahmen über die aufgenommenen Mengen von Hausstaub zu machen, welche auch die Variation der Aufnahmemengen angemessen widerspiegeln können, und welche Untersuchungen in diesem Zusammenhang notwendig sind. Dies ist insbesondere unter dem Blickwinkel der aggregierten Exposition entscheidend, um vergleichbare Level der Unsicherheit zwischen den Pfaden zu gewährleisten.

Dazu wurde zunächst die verfügbare Literatur zu Studien über die Hausstaubaufnahme zusammengestellt und bewertet. Anschließend wurde untersucht, ob anhand verfügbarer Daten eine toxikokinetische Modellierung zu verlässlicheren Annahmen über die Höhe der Hausstaubaufnahme führen kann. Es wurden viele Wissenslücken über Hausstaub als Expositionspfad identifiziert und es wurde ein Konzept zur Beantwortung eines Teils dieser offenen Fragen entwickelt.

Begriffsbestimmung von Hausstaub und Charakterisierung der Exposition über Hausstaub

Hausstaub ist im wissenschaftlichen Kontext nicht eindeutig definiert. Einigkeit besteht darin, dass es sich um Partikel handelt, die in Innenräumen vorkommen. Diese umfassen dabei alle privat und beruflich genutzten sowie öffentlichen Räume. Divergenzen gibt es in der wissenschaftlichen Literatur darüber, welche Partikel konkret mit dem Begriff Hausstaub beschrieben werden. Häufig sind damit nur die auf Oberflächen abgesetzten Partikel gemeint. Der Begriff Hausstaub kann aber auch Bodenstaub, abgesetzten Staub und Schwebstaub umfassen. Manche Autoren grenzen Schwebstaub von Hausstaub ab. Andere leiten die Definition von der Sammlung des Hausstaubes ab und definieren ihn als Inhalt eines Staubsaugerbeutels. Dieser umfasst in erster Linie Bodenstaub. Die Frage der Hausstaubdefinition ist wichtig bei der Beschreibung der möglichen Szenarien einer Exposition über Hausstaub, der Bewertung der verfügbaren Daten und der Planung von Studien, welche die Exposition über Hausstaub untersuchen. In diesem Projekt wird Hausstaub im Kontext der Expositionsschätzung wie folgt definiert:

Mit dem Begriff „Hausstaub“ sind alle Partikel in Innenräumen gemeint, die selbst oder als Träger von Stoffen geeignet sind, zur oralen, inhalativen oder dermalen Exposition beizutragen. Diese Partikel können sich auf allen Oberflächen in Innenräumen befinden, sie können aufgewirbelt werden (Schwebstaub) und sich auf (anderen) Oberflächen absetzen. Die Partikel unterscheiden sich in Ursprung, Lokalisation im Raum, Partikelgrößen und Zusammensetzung. Eine Unterscheidung nach der Lokalisation im Raum kann für verschiedene Szenarien der Hausstaubaufnahme relevant sein.

Eine Exposition über Hausstaub kann oral, inhalativ und dermal erfolgen. Der Beitrag dieser Expositionsrouten zur Exposition über Hausstaub ist verschieden. Die hohe Bedeutung der oralen Aufnahme von Hausstaub wird vor allem für Krabbelkinder diskutiert, die über ihr alterstypisches Verhalten

des Krabbelns auf dem Boden und des häufigen In-den-Mund-nehmens (*Mouthing*) von Fingern und Objekten vermutlich eine höhere Hausstaubaufnahme haben als andere Altersgruppen. Während in anderen Ländern dieses Verhalten bereits intensiv untersucht wird (Groot *et al.*, 1998; Norris & Smith, 2002; Xue *et al.*, 2007; Xue *et al.*, 2010), liegen aus Deutschland keine Untersuchungen über dieses Verhalten vor. Wie Hausstaub darüber hinaus, z. B. auch von älteren Kindern und Erwachsenen oral aufgenommen werden kann, ist ungewiss. Möglich sind das Verschlucken aufgewirbelter Hausstaubpartikel beim Sprechen und Atmen. Inhalierte Staubpartikel können im Sputum haften und mit diesem verschluckt werden. Hausstaub kann indirekt über Lebensmittel aufgenommen werden, wenn sich die Staubpartikel auf Lebensmitteln absetzen oder durch den Kontakt mit Händen und Oberflächen (Geschirr, Tisch, Boden), auf denen sich die Staubpartikel befinden, welche auf diese Weise auf Lebensmittel übertragen werden. Das Essen von Fingerfood, das Ablecken von Fingern, Fingernägelkauen oder vielleicht auch das Berühren der Lippen und anschließende Ablecken der Lippen kann zu einer oralen Aufnahme von Staubpartikeln führen. Der Kontakt mit dem Mund (oder das In-den-Mund-nehmen) von Flaschenhälsen, Stiften, Zigaretten oder ähnlichem kann ebenfalls zur oralen Aufnahme von Staubpartikeln, die sich auf diesen Objekten befinden, beitragen. Es liegen keine Informationen darüber vor, ob und in welchem Umfang diese potentiellen Szenarien zu einer oralen Hausstaubaufnahme beitragen. Für eine inhalative Exposition kommen nur besonders kleine Partikel in Frage, die beim Einatmen bis in die tiefen Atemwege vordringen können. Die inhalative Aufnahme von Hausstaub spielt wahrscheinlich nur eine untergeordnete Rolle (Oomen *et al.*, 2008). Gleiches gilt für die dermale Exposition. Dabei gelangen Hausstaubpartikel auf die Haut, die Stoffe desorbieren von den Partikeln und können anschließend über die Haut aufgenommen werden. Dieser Expositionsweg wird aktuell in einigen Studien beleuchtet (Pawar *et al.*, 2016; Weschler & Nazaroff, 2012). Insgesamt liegen zu wenig Information vor, um alle relevanten Szenarien der Exposition über den Hausstaubpfad ausreichend beschreiben zu können.

Die Vielfalt der Staubquellen im Innen- und Außenbereich hat eine komplexe und extrem heterogene Zusammensetzung zur Folge mit einer zeitlichen und räumlichen Variabilität in Partikelgröße, -form, -zusammensetzung, -menge und den Konzentrationen von Fremdstoffen (Maertens *et al.*, 2004; Millette *et al.*, 2003). Hausstaub kann aus Bodenpartikeln, Fasern (Papier, Textilien, Synthetik), Abrieb vom Inventar oder dem Gebäude, Verbrennungsprodukten (z. B. durch Küchennutzung), totem organischen Material (Haare, Schuppen und Ausscheidungen der menschlichen und tierischen Bewohner, tote Insekten(teile), Nahrungsreste), Pollen und lebenden Organismen (Bakterien, Pilze) bestehen (Butte, 2004; Millette *et al.*, 2003; Mølhave *et al.*, 2000; Turner *et al.*, 2005; Webster *et al.*, 2009). Im Gegensatz zu Partikeln im Außenbereich (Boden), können Fremdstoffe länger im Hausstaub verbleiben und akkumulieren, da sie in Innenräumen in einem geringeren Umfang den Bedingungen wie im Außenbereich ausgesetzt sind, die zu einer Degradierung führen: Sonnenlicht, Schwankungen in Temperatur und Feuchtigkeit, hohe Rate mikrobiellen Abbaus und andere witterungsabhängige Effekte (Lewis *et al.*, 1999; Paustenbach *et al.*, 1997).

Betrachtet man Hausstaub nicht nur als Indikator für eine Innenraumbelastung, sondern als Expositionspfad für Stoffe, ist eine Reihe von Überlegungen anzustellen. Diese beziehen sich vor allem auf die Hausstaubmenge (Staublast) in Innenräumen – insbesondere auf Oberflächen mit direktem Kontakt zu den Personen –, die Aufenthaltszeiten im Innen- und Außenraum sowie das Verhalten der Personen.

Die Staublast korreliert mit der potentiellen Höhe der Hausstaubaufnahme. Sie wird, wie auch die Hausstaubzusammensetzung, bestimmt durch den Ort (Gebäude, Region), die Ausstattung der Räume, die Anzahl der Personen und Tiere (sowie ihrer Aktivitäten) und die Raumhygiene (wie oft wird wo und womit geputzt). Neben der Staublast kann auch die Partikelgrößenzusammensetzung im Hausstaub sehr variabel sein und die Höhe der Aufnahme von Hausstaub bestimmen. So beeinflusst die Partikelgröße die Haftung an Händen und damit die Menge Hausstaub, die beim *Mouthing* von

Fingern aufgenommen werden kann. Und nur kleine Partikel, die durch normale Aktivitäten in Innenräumen aufgewirbelt werden, können sich anschließend auf Lebensmitteln absetzen und über diese aufgenommen werden. Die Höhe der Exposition von Stoffen kann ebenfalls durch die Partikelgröße beeinflusst werden, da an kleineren Partikeln aufgrund ihrer verhältnismäßig höheren Gesamtoberfläche größere Stoffmengen adsorbieren können (Cao *et al.*, 2012). Diese Überlegungen sind insbesondere bei der Wahl der Methode zur Hausstaubsammlung und -aufbereitung wichtig. Eine ungeeignete Auswahl der Staubfraktion kann zu verzerrten Ergebnissen der Expositionsschätzung führen (Cao *et al.*, 2012). Zurzeit gibt es kein Standardprotokoll für die Sammlung von Hausstaub und die Größenselektion der Staubpartikel für eine adäquate Expositionsschätzung. Ferner kann die variable Zusammensetzung der Hausstaubpartikel und deren potentieller Einfluss auf die Adsorption von Stoffen an die Partikel und die Mobilität der Partikel im Raum sowohl die Resorptionsverfügbarkeit der Stoffe als auch die Höhe der Hausstaubaufnahme beeinflussen.

Die Aufenthaltszeit in Räumen kann ebenfalls mit der Höhe der Hausstaubaufnahme einhergehen und wird bestimmt durch die Jahreszeit, das Alter, den Wochentag, möglicherweise das Geschlecht und durch individuelle Faktoren. Darüber hinaus bestimmen die Aktivitäten (Verhalten) in einem Raum die potentielle Höhe der Hausstaubaufnahme. Diese werden besonders vom Ort (z. B. private oder berufliche Umgebung) beeinflusst. Die persönliche Hygiene (z. B. Händewaschen) spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle. Es kann angenommen werden, dass es auch kulturelle und klimabedingte Unterschiede hinsichtlich der Staubmenge (Partikeleintrag sowie Reinigung der Innenräume) und Aufenthaltszeiten und den Aktivitäten in Innenräumen gibt. Hierzu liegen bisher keine Studien vor. Vermutlich sind die Unterschiede zwischen Innenräumen (auch innerhalb einer Wohnung) jedoch größer, so dass die Ermittlung nationaler/regionaler Hausstaubaufnahmemengen zum jetzigen Zeitpunkt nicht sinnvoll erscheint. Trotzdem sollten regionale und sozioökonomische Faktoren in einer Untersuchung der Hausstaubaufnahme erfasst und ihr Einfluss untersucht werden. Aufgrund der vielfältigen und variablen Einflussfaktoren ist auch mit einer entsprechenden Variabilität der Hausstaubaufnahme zu rechnen.

Sowohl für die Schätzung der Exposition über den Hausstaubpfad als auch die Modellierung der Hausstaubaufnahmemenge ist es wichtig, alle Räume zu erfassen, in denen sich die Personen aufhalten (inklusive den Aufenthaltszeiten), weil sich die Hausstaubmenge, seine Zusammensetzung und das Verhaltensmuster von Personen zwischen verschiedenen Innenräumen unterscheiden kann. Mit einem Blick auf mögliche Szenarien der Hausstaubaufnahme könnte es auch sinnvoll sein, Hausstaub nicht als einheitliche Matrix zu betrachten, sondern hinsichtlich der Lokalisation, der Partikelzusammensetzung und der Fremdstoffbelastung genauer zu charakterisieren.

Empfehlungen und Annahmen für orale Hausstaubaufnahme zur Schätzung der Exposition

Von verschiedenen Institutionen und Autoren wurden Empfehlungen veröffentlicht, welche Hausstaubaufnahmewerte angenommen werden sollen, um die Exposition über diesen Pfad zu schätzen. Diese Werte beziehen sich auf die orale Hausstaubaufnahme und wurden aus Studien abgeleitet, die unterschiedliche Methoden verwendet haben. Dazu gehören die *Tracer*-Methode, die biokinetische Modellierung und Modellierung über Aktivitätsmuster. In vielen der im Folgenden vorgestellten Annahmen fehlt eine Definition der Matrix Hausstaub im Kontext einer oralen Hausstaubaufnahme, was im Hinblick auf die Heterogenität der Matrix zu Unsicherheiten in der Ableitung von Aufnahmewerten führt. Des Weiteren fehlen vielfach Überlegungen über Szenarien der Hausstaubaufnahme, welche über das Hand-*Mouthing* bei Kindern hinausgehen. Insbesondere bei älteren Kindern und Erwachsenen fehlen Untersuchungen zu Aufnahmewegen. Aufgrund der unzureichenden Datenbasis sind vielfach Expertenmeinungen in die Schätzungen eingeflossen. Zudem sind alle *Tracer*-Studien für die Untersuchung der Bodenaufnahme konzipiert worden, was die Frage der Übertragbarkeit der Ergebnisse und Annahmen auf Hausstaub aufwirft. Unabhängig davon weisen die Ergebnisse der

Tracer-Studien eine erhebliche Schwankungsbreite auf, die in hohem Maße auf den Unsicherheiten beruht, welche auf die gewählten Annahmen (aufgrund fehlender Informationen) zurückzuführen sind. Auch die Datenbasis für die mechanistischen Modellierungen ist zum Teil unsicher und die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die deutsche Bevölkerung fraglich.

Die U.S. EPA hat in der Fassung ihres *Exposure Factors Handbook* aus dem Jahr 2008 zum ersten Mal neben der Aufnahmemenge von Boden auch die Höhe Aufnahme von Hausstaub thematisiert (U.S. EPA, 2008). Die aktuelle Fassung stammt aus dem Jahr 2011 und empfiehlt Werte für die Schätzung der Exposition über den Hausstaubpfad, die Altersgruppen von Kinder ab 6 Wochen bis hin zu Erwachsenen umfassen. Dabei liegt die wahrscheinliche mittlere orale Aufnahme von Hausstaub bei Kindern zwischen sechs Monaten und einem Jahr sowie Erwachsenen bei 30 mg pro Tag. Kinder ab einem Jahr bis hin zu jungen Erwachsenen (< 21 Jahre) nehmen wahrscheinlich 60 mg pro Tag auf. Für Kinder zwischen drei und weniger als sechs Jahren wird als oberes Perzentil für die orale Aufnahme 100 mg Hausstaub pro Tag vorgeschlagen. Die U.S. EPA (2011) hat sich mit den Limitierungen der einzelnen zugrundeliegenden Studien ausführlich auseinandergesetzt, wie beispielsweise die Annahmen in *Tracer*-Studien über die nicht-systemische Aufnahme der Tracer oder das Nichtberücksichtigen anderer Expositionsquellen. Andere Unsicherheiten, wie die nicht begründete Annahme über den Anteil von Hausstaub und Boden an der Aufnahme beider Medien, werden nicht diskutiert. Insgesamt schätzt die U.S. EPA (2011) das Vertrauen in die von ihnen genannten Empfehlungen als gering ein.

Der abgeleitete Defaultwert für die Hausstaubaufnahme des RIVM (100 mg pro Tag für Kinder und 50 mg pro Tag für Erwachsene) wird als konservativ, aber realistisch beschrieben. Die Werte basieren auf einer Expertenmeinung, die sich auf zwei Argumente stützt (Davis & Mirick, 2006; Oomen et al., 2008). Zum einen wurde die Schätzung der Bodenaufnahme durch niederländische Kinder über das Hand-Mouthing herangezogen. Zum anderen haben die Autoren Werte aus der Literatur zusammengetragen und als Unterstützung für ihre Ableitung interpretiert. Das RIVM weist darauf hin, dass die Defaultwerte mit hohen Unsicherheiten behaftet sind.

Die Nordic Exposure Group (2012) hat Empfehlungen verschiedener Leitfäden zur Boden- und Hausstaubaufnahme verglichen. Insgesamt wird die Datenlage als limitiert und variabel beschrieben; die Hausstaubaufnahme würde wahrscheinlich durch regionale Unterschiede im Verhalten der Kinder (Spielen, Hygiene) beeinflusst. Die von der U.S. EPA (2009) vorgeschlagenen Defaultwerte werden als die am besten fundierten Annahmen angesehen, jedoch sei die Empfehlung des RIVM (Oomen *et al.*, 2008) repräsentativer für Europa. Daher werden diese Werte auch im Kontext der europäischen Chemikalienverordnung (REACH) empfohlen.

Laut der europäischen Chemikalienagentur (ECHA, 2012) kann Hausstaub zu einer dermalen Exposition führen und bei Kleinkindern über das Hand-*Mouthing* zu einer oralen Exposition gegenüber nichtflüchtigen Stoffen, die im Hausstaub akkumulieren, beitragen. Die ECHA argumentiert, dass die Aufnahme von Stoffen über Hausstaub in den sehr konservativ angesetzten allgemeinen Defaultangaben eingeschlossen ist und in einem gestuften Ansatz mit Tools wie ECETOC TRA nicht als getrennter Pfad berücksichtigt wird. Die ECHA empfiehlt, dass Hausstaub für höhere Iterationsstufen der Expositionsschätzung berücksichtigt werden muss. Dies sollte mit einem Hausstaubaufnahmewert von 100 mg pro Tag für Kinder erfolgen, so wie vom RIVM (Oomen *et al.*, 2008) empfohlen.

In einer in Deutschland durchgeführten Bodenaufnahmestudie wurde die Aufnahme von Hausstaub für Kinder im Alter bis zu 12 Jahren mit Hilfe von *Tracer*-Elementen ergänzend geschätzt (Bothe, 2004). Das arithmetische Mittel der Hausstaubaufnahme beträgt 82 mg pro Tag (Bereich in den Altersgruppen: 13 – 248 mg pro Tag). Zusätzlich wurde eine Obergrenze für die Hausstaubaufnahme ermittelt. Diese ergibt sich, wenn man die Elementzufuhr über die Nahrung unberücksichtigt lässt. In

diesem Falle beträgt das arithmetische Mittel der Hausstaubaufnahme 140 mg pro Tag (Bereich in den Altersgruppen: 35 – 296 mg pro Tag).

Es gibt drei Arbeiten, welche die Hausstaubaufnahmen mechanistisch modelliert haben (Özkaynak *et al.*, 2011; van Holderbeke *et al.*, 2008; Wilson *et al.*, 2013). Dabei werden Faktoren, wie z. B. die Staublast, die Häufigkeit der Hand-Mund-Kontakte, die Transferrate von Partikeln von Oberflächen auf die Hände, herangezogen. Während die Modelle von Wilson *et al.* (2013) und van Holderbeke *et al.* (2008) alle Altersgruppen abgedeckt haben, beschränken sich Özkaynak *et al.* (2011) auf 3 – 6 jährige Kinder, da sie für andere Altersgruppen keine ausreichenden Informationen in der Literatur gefunden haben. Zudem modellierten Wilson *et al.* (2013) und van Holderbeke *et al.* (2008) nur die Hausstaubaufnahme über das Hand-*Mouthing*, während Özkaynak *et al.* (2011) Hand- und Objekt-*Mouthing* betrachtet haben. Die in diesen Studien ermittelten wahrscheinlichen Hausstaubaufnahmewerte liegen für Kinder zwischen 2 und 41 mg pro Tag und für Erwachsene bei 3 bis 6 mg pro Tag. Die ungünstigen Schätzungen (95. Perzentil) liegen bei Kindern zwischen 7 und 140 mg pro Tag und bei Erwachsenen bei 9 bis 17 mg pro Tag.

Wormuth *et al.* (2006) haben, basierend auf den Arbeiten von Clausing *et al.* (1987), Hawley (1985) und Stanek III. & Calabrese (1995a) die Hausstaubaufnahme für Säuglinge und Krabbelkinder (bis 3 Jahre) mit 50 mg pro Tag, für Kinder (4 – 10 Jahre) mit 10 mg pro Tag und für Jugendliche und Erwachsene mit 1 mg pro Tag angenommen.

Hawley (1985) hat für 2,5 jährige Kinder angenommen, dass sie im Sommer 50 mg pro Tag und im Winter 100 mg pro Tag Hausstaub oral aufnehmen. Ausgehend von der Überlegung wie viel Hausstaub an Kinderhänden haften könnte und welche Fläche der Hände sie in den Mund nehmen, schätzte Hawley, dass Kinder mit sechs Jahren oral 3 mg Hausstaub pro Tag aufnehmen. Für Erwachsene nimmt der Autor eine tägliche Hausstaubaufnahme von 0,56 mg pro Tag an.

Vom Ausschuss für Umwelthygiene (1995) werden keine konkreten Werte für die orale Aufnahme von Hausstaub empfohlen, da die bewerteten Studien viele Fragen offen lassen. Die nicht-standardisierte Probennahme wird als besonderer Punkt hervorgehoben (AUH, 1995). Auch 12 Jahre später ließen die vorliegenden Studien keine Empfehlung von Referenzwerten zu (Mekel *et al.*, 2007).

Eine Bewertung der Übertragbarkeit der Annahmen auf die Expositionssituation in Deutschland ist derzeit nicht möglich, weil Kriterien, anhand derer eine Bewertung möglich wäre, bisher nicht oder nur vereinzelt untersucht wurden. Hierzu fehlen repräsentative Studien über Parameter, welche die Hausstaubaufnahmemenge beeinflussen, z. B. über das Verhalten von Kindern und Erwachsenen, welches zu einer Hausstaubaufnahme führen kann (z. B. *Mouthing*). Die mechanistischen Modellierungen geben einen Hinweis auf die relevanten, zu untersuchenden Parameter, wenn das Hand- und Objekt-*Mouthing* betrachtet wird. Informationen über Einflussfaktoren weiterer potentieller Aufnahmewege liegen nicht vor.

Toxikokinetische Modellierung der Hausstaubaufnahme mit verfügbaren Daten

Da die bestehenden Default-Werte unsicher sind, wurde geprüft, ob mit einer toxikokinetischen Modellierung unter Verwendung bereits verfügbarer Daten realistischere und verlässlichere Referenzwerte abgeleitet werden können.

Dafür wurden folgende Anforderungen formuliert:

- Es liegt eine angemessene Anzahl von Messungen des Stoffes in Hausstaub vor.
- Die Messungen sind repräsentativ für die deutsche Bevölkerung.
- Die relevanten Hausstaubfraktionen sind bekannt und untersucht.
- Es liegen Primärdaten vor.
- Hausstaub stellt die Hauptquelle der Exposition dar.

- Es liegen Daten aus dem humanen Biomonitoring oder aus andern toxikokinetischen Untersuchungen vor (Blutspiegel, 24 h Urinausscheidung).
- Das Metabolitenmuster und der quantitative Anteil der einzelnen Metaboliten an der Ausscheidung sind bekannt.
- Der Anteil der systemischen Aufnahme des als Tracer identifizierten Stoffes im Darm kann quantitativ beschrieben werden. Die Ausscheidung im Urin sollte innerhalb kurzer Zeit, z. B. innerhalb 24 h erfolgen.

Es konnte keine Studie identifiziert werden, in der alle Kriterien zufriedenstellend erfüllt wurden. Insbesondere eine vollständige Erfassung der Exposition über Lebensmittel ist entscheidend, da dieser Expositionspfad für keinen Stoff *a priori* ausgeschlossen werden kann.

Daher wurde nach Stoffen recherchiert, für welche die notwendigen Daten auch aus unterschiedlichen Studien stammen konnten, wohl wissend, dass eine toxikokinetische Modellierung mit diesen Daten mit großen Unsicherheiten behaftet ist. Zunächst wurde eine Liste mit Stoffen erstellt, welche im Hausstaub untersucht werden. Diese Stoffliste umfasst über 300 Stoffe aus verschiedenen Stoffgruppen. Mit Hilfe des Beratergremiums des Hausstaubprojektes wurde aus dieser Liste eine Reihe von Stoffen für eine genauere Betrachtung ausgewählt. Für einen Teil der Stoffe wurden kaum hinreichende Informationen zu den oben genannten Kriterien identifiziert. Bei einem weiteren Teil der Stoffe wurden zwar Daten zu den Kriterien wie Informationen über das Vorkommen in Lebensmitteln und Hausstaub publiziert, die jedoch hinsichtlich ihrer Qualität, Quantität und Vergleichbarkeit ungeeignet für eine Modellierung der Hausstaubaufnahme sind. Mit den in der Literatur verfügbaren Daten ist daher keine valide Schätzung der Hausstaubaufnahme möglich. Jedoch wurde, basierend auf der verfügbaren Datenlage, ein Konzept der toxikokinetischen Modellierung erarbeitet. Damit sollte geprüft werden, ob trotz des Fehlens geeigneter Studien, plausible Hausstaubaufnahmewerte geschätzt werden können. Für die Prüfung des Konzeptes wurden Studien herangezogen, in denen Hausstaub und HBM innerhalb einer Studie untersucht wurden. Diese Prüfung wurde primär mit Phthalaten, Organophosphat-Flammschutzmitteln und Permethrin durchgeführt.

Voraussetzung für eine toxikokinetische Modellierung ist eine bekannte und möglichst hohe systemische Verfügbarkeit. Der Metabolismus muss hinreichend bekannt und der Anteil der Metaboliten im Urin quantitativ und zeitlich beschreibbar sein. Im *steady state* ist Zufuhr (Dosis) und die Ausscheidung im betrachteten Zeitraum gleich. S*teady state* stellt eine Annahme dar, welche Voraussetzung für das formulierte Modell ist. Sofern die Ausfuhr (Ausgangsstoff und/oder Metaboliten) überwiegend über die Nieren erfolgt, können Messwerte im Urin herangezogen werden, um eine Beziehung zur Tagesdosis zu beschreiben. Die Dosis pro 24 h entspricht in unserer Betrachtung der Aufnahme des Stoffes über die verschiedenen Quellen und Pfade. Wegen der tageszeitlichen Schwankungen ist es wichtig, den Urin über mindestens 24 h komplett zu sammeln, am besten in verschiedenen, über den Tag hinweg verteilten Perioden. Grundsätzlich gilt für das Modell in seiner einfachsten Formulierung, dass die Gesamtexposition der Ausscheidung über den Urin in 24 h entspricht. Das Modell kann zunächst um die Annahme erweitert werden, dass die Gesamtexposition über Hausstaub erfolgt und dann eine Funktion der Menge des aufgenommenen Hausstaubs und der Konzentration des betrachteten Stoffs im Hausstaub ist. Die Gesamtexposition setzt sich in der Regel jedoch aus unterschiedlichen Quellen und Expositionspfaden zusammen. Es konnte kein Stoff identifiziert werden, der ausschließlich in Hausstaub vorkommt. Daher müssen auch andere Quellen (v. a. Lebensmittel) berücksichtigt werden. Da hierzu keine hinreichenden Daten aus publizierten Studien zur Verfügung standen, wurde ein Faktor eingeführt, um dieser Unkenntnis Rechnung zu tragen. Dieser Faktor ist eine Annahme über den Anteil des Hausstaubes an der Gesamtexposition. Die Resorptionsverfügbarkeit aus der Matrix Hausstaub, die systemische Bioverfügbarkeit und den Anteil gebildeter Metaboliten wird durch Faktoren im Modell abgebildet. Das vorgeschlagene Modell ist zur groben Orientie-

rung gedacht, inwieweit die Hausstaubaufnahme auch bei eingeschränkter Datenlage zu plausiblen Ergebnissen führt.

Dieses Modell wurde anhand von Daten über Phthalate (Becker *et al.*, 2009; Fromme *et al.*, 2013a; Fromme *et al.*, 2013b; Langer *et al.*, 2010; Langer *et al.*, 2014; Nagorka *et al.*, 2010), Organophosphat-Flammschutzmittel (Langer *et al.*, 2010; Langer *et al.*, 2014; Meeker *et al.*, 2013) und Permethrin (Becker *et al.*, 2006) geprüft. Es standen für keinen der betrachteten Stoffe ausreichend Daten zur Verfügung (fehlende Informationen über die Exposition, insbesondere Lebensmittel, in der Regel keine Individualdaten, keine mehrtägige Untersuchung der Ausscheidung mit 24h-Urinen, lückenhafte Daten zur Resorptionsfreisetzung, Bioverfügbarkeit und Metabolisierung). Daher zeigten die Ergebnisse der probabilistischen Modellierungen eine sehr breit gestreute Verteilung auf. Die medianen Schätzungen der Hausstaubaufnahme über je fünf bis sechs Phthalate pro Studie lagen zwischen ca. 6 und 831 mg pro Tag und über zwei Organophosphate in einer Studie zwischen 22 und 33 mg pro Tag unter der Annahme, dass Hausstaub 10 % an der Gesamtexposition ausmacht. Diese Annahme resultiert aus der Schätzung des Beitrags des Hausstaubpfads für die DEHP-Exposition von Kindern (Heinemeyer *et al.*, 2012). Die arithmetischen Mittelwerte ergaben eine geschätzte Hausstaubaufnahme zwischen 15 mg pro Tag und mehreren Gramm pro Tag. Im Falle der Phthalate wurde deutlich, dass die Betrachtung mehrerer Stoffe, die innerhalb einer Studie erhoben wurden, zu sehr unterschiedlichen Schätzungen der Hausstaubaufnahme führen. Auch dies ist ein Hinweis auf die fehlenden Informationen. Insbesondere die Schätzungen der rechten Ränder der Verteilungen sind unbefriedigend. Hier bestehen erhebliche Unsicherheiten hinsichtlich der Default-Annahmen zum

- Verhältnis Hausstaub / Nicht-Hausstaub,
- der Extrapolation von Spontanurinen auf eine Tagesausscheidung,
- der systemischen Verfügbarkeit von Stoffen im Hausstaub und der Wiederfindungsrate der Metaboliten.

Diese Unsicherheiten können nur durch qualitativ hochwertige Primär-Daten, gewonnen durch prospektive Studienansätze, ausgeräumt werden. Die Verfügbarkeit von Individualdaten scheint, neben der detaillierten Erfassung aller Expositionspfade, nach der hier vorgestellten Auswertung von zentraler Bedeutung zu sein.

Vorgeschlagenes Studienkonzept

Die Literaturrecherche und Bewertung der verwendeten Default-Werte zur Hausstaubaufnahme haben viele Kenntnislücken offenbart. Eine Modellierung der Hausstaubaufnahme anhand verfügbarer Studiendaten konnte keine Verbesserung der Annahmen über die Hausstaubaufnahme erreichen. Dies liegt primär darin begründet, dass bisher keine Studie mit dem Ziel einer Feststellung der Hausstaubaufnahme konzipiert und durchgeführt wurde. Das im Folgenden vorgestellte Studienkonzept ist darauf ausgelegt, die Hausstaubaufnahme in verschiedenen Altersgruppen zu untersuchen und realistischere Referenzwerte abzuleiten. Gleichzeitig sollen potentielle Einflussparameter ermittelt werden, die gegebenenfalls in weiterführenden Untersuchungen näher charakterisiert werden müssen.

Das Ziel der Studie ist die Quantifizierung der Hausstaubaufnahmemenge in verschiedenen Altersgruppen mit einem besonderen Fokus auf Krabbelkinder, da diese aufgrund ihres Verhaltens (Krabbeln und häufige Hand-Mund-Kontakte) vermutlich die höchste Hausstaubaufnahme aufweisen. Das Ergebnis sollte die natürliche Variabilität und Verschiedenheit (im Sinne des BfR-Unsicherheitsleitfadens, (Heinemeyer *et al.*, 2014)) beschreiben und dabei eine möglichst geringe Unsicherheit ausgehend von der Methodik aufweisen. Die in der Studie zu quantifizierende Hausstaubaufnahmemenge dient einer verbesserten Expositionsschätzung über den Hausstaubpfad und damit einer valideren

Risikobewertung von Stoffen, die im Hausstaub vorkommen. Dabei sollten die potentiellen Einflussfaktoren dokumentiert und ihre Bedeutung auf die Höhe der Aufnahmeschätzung untersucht werden. Zu den Zielgrößen gehören das Geschlecht, der sozioökonomische Status, die Region (Land/Stadt) und das Ambiente, die Jahreszeit, Raumhygiene und persönliche Hygiene, Gebäudealter und Raumausstattung sowie Raumnutzung (z. B. Anzahl der Bewohner, Aktivität).

Für eine Biomarker-basierte Schätzung benötigt man geeignete *Tracer*, die bestimmte Voraussetzungen erfüllen müssen. Es wird davon ausgegangen, dass nicht alle Anforderungen an einen idealen *Tracer* durch einen Stoff abgedeckt werden kann. Daher sollte die Auswertung der Studie sich auf mehrere *Tracer* stützen, um so eine gegenseitige Validierung der Daten zu ermöglichen. Die Auswahl geeigneter *Tracer* ist dabei von zentraler Bedeutung für den Erfolg der Studie. In einem ersten Schritt muss die Eignung der hierzu verwendeten Stoffe geprüft werden. Anforderungen an einen idealen *Tracer* sind:

- Der *Tracer* kommt ausschließlich im Hausstaub vor (=Hausstaub ist der einzige Expositionspfad).
- Der *Tracer* kann sehr gut im Hausstaub und im Urin quantifiziert werden (bzw. die Metaboliten).
- Der *Tracer* ist sehr gut bioverfügbar, d. h. er wird im Magen-Darm-Trakt zu einem hohen Prozentsatz von den Hausstaubpartikeln freigesetzt und vollständig systemisch aufgenommen. Dieser Prozess ist nicht oder nur geringfügig beeinflusst durch aufnahmebeeinflussende Faktoren, z. B. Essen und Trinken.
- Der *Tracer* wird unverändert wieder ausgeschieden. Alternativ sind der bzw. die Metaboliten bekannt, spezifisch für den *Tracer* und werden quantitativ ausgeschieden.
- Der *Tracer* hat eine kurze Halbwertszeit und ein kleines Verteilungsvolumen mit entsprechend hoher *Clearance*.

Da die Eignung der *Tracer* über den Erfolg der Studie (Quantifizierung der Hausstaubaufnahmemenge) entscheidet, sollte eine entsprechende experimentelle Prüfung der potentiellen *Tracer* im Vorfeld der eigentlichen Studie durchgeführt werden.

Bei der Exposition über den Hausstaubpfad stehen Krabbelkinder aufgrund ihres alterstypischen Verhaltens im Fokus. Jedoch ist die Höhe der Hausstaubaufnahme auch in anderen Altersgruppen ungewiss. Daher sollte eine Familienstudie durchgeführt werden, die ca. 100 Krabbelkinder umfasst. Durch die Einbeziehung der gesamten Familien, in denen diese Krabbelkinder leben, können unter gleichen Bedingungen die anderen Familienangehörigen (Geschwister und Eltern) und damit weitere Altersgruppen berücksichtigt werden.

Die Sammlung von Hausstaub sollte auf drei Arten erfolgen, um den Einfluss der Sammelmethode in der Schätzung der Hausstaubaufnahme berücksichtigen zu können und gegebenenfalls Empfehlungen für künftige Studien abzuleiten. Dazu gehört, den Hausstaub aus den Staubsaugerbeuteln der Haushalte und weiterer relevanter Räume (Kindertagesstätten, Büroräume etc.) zu untersuchen. Um vergleichbare Bedingungen zu schaffen, sollte der Hausstaub im Beutel über einen definierten Zeitraum gesammelt werden. Ergänzend wird der Hausstaub an einem Tag in der Woche unter Verwendung eines speziellen Filters (ALK) gesaugt. Dieses Vorgehen ermöglicht die gezielte und dokumentierte Staubsammlung an bestimmten Orten und definierten Flächen unter standardisierten Bedingungen. Zusätzlich wird von den Forschern vor Ort der Staub durch das Wischen von Staub gewonnen. Werden vergleichbare Flächen gewischt und gesaugt, ermöglicht dieses Vorgehen den potentiellen Einfluss der Sammelmethode auf die Hausstaubzusammensetzung und Stoffkonzentration zu untersuchen.

Lebensmittel (inklusive Getränke) werden als Duplikatproben gesammelt. Diese aufwendige Methode ist notwendig, da nur auf diese Weise die Exposition über Lebensmittel während der Studiendauer in

einer Genauigkeit bestimmt werden kann, die eine quantitative Schätzung der Hausstaubaufnahme ermöglicht.

Um die Ausscheidung der *Tracer* bzw. ihrer Metaboliten quantifizieren zu können, ist wegen der hohen Unsicherheit durch die Extrapolation von Spontanurinproben auf die Tagesausscheidungsmenge eine vollständige Sammlung des Urins erforderlich. Eine fraktionierte Sammlung ermöglicht die Erfassung von Schwankungen der Ausscheidung im Tagesverlauf, eine Information, die in künftigen Studien genutzt werden kann, in denen eine vollständige Urinsammlung zu aufwendig ist. Bei diesem Vorgehen müssen die Zeiten der Urinsammlung dokumentiert werden. Krabbelkinder können ihre Ausscheidung noch nicht selbstständig kontrollieren, so dass in dieser Altersgruppe die Windeln untersucht werden müssen. Dabei ist der besonderen Situation bei der Quantifizierung Rechnung zu tragen.

Die Untersuchung weiterer Expositionsmedien (Luft, Boden, Textilien, Kosmetika) ist abhängig von der *Tracer*-Auswahl.

Der Untersuchungszeitraum sollte mindestens eine Woche (inklusive Wochenende) umfassen. Dies ist notwendig für eine ausreichend gute Bilanzierung für Stoffe mit Halbwertszeiten bis zu einem Tag. Die Sammelzeit für den Urin muss so ausgerichtet sein, dass die Ausscheidung des zur Debatte stehenden *Tracers* weitgehend komplett nachgebildet werden kann.

Eine Pilotstudie wird mit 10–20 Krabbelkindern und ihren Angehörigen durchgeführt. Dabei wird das allgemeine Vorgehen getestet, die Belastbarkeit / Teilnahmebereitschaft der Probanden geprüft (z. B. hinsichtlich einer zusätzlichen Dokumentation des Verhaltens), Prüfung der Eignung der *Tracer* unter realen Bedingungen und die Eignung der Analysemethoden, insbesondere die Analyse der *Tracer* in Windeln. Zusätzlich werden wichtige Erfahrungen in der Probandenbetreuung und möglicher auftretender Probleme für die Hauptstudie gewonnen. Die Bereitschaft von Kindertagesstätten an der Teilnahme wird ebenfalls in dieser Pilotstudie überprüft. Die Dauer/Häufigkeit der Hausstaubsammlung durch das Studienpersonal und die Dauer der Nutzung eines (neuen) Staubsaugerbeutels im privaten Staubsauger, um ausreichend Probenmaterial zu gewinnen, wird geschätzt.

Da es noch viele Kenntnislücken gibt, ist es nicht möglich, alle Fragen in einer Studie zu beantworten, da diese bei Berücksichtigung aller Fragestellung und möglicher Unsicherheiten zu komplex, aufwendig und somit sehr ressourcenintensiv wäre. Daher ist das vorliegende Studienkonzept auf die Schätzung der Hausstaubaufnahmemenge in verschiedenen Altersgruppen mit Schwerpunkt auf die Krabbelkinder fokussiert. Ziel ist die Reduktion der Unsicherheiten, die sich aus einer zu kurzen Studiendauer, unvollständiger Probensammlung, zu vielen Annahmen und ungenauer Analytik ergeben. Sofern praktikabel, sollten so viele Faktoren wie möglich erfasst werden, um deren Bedeutung auf die Hausstaubaufnahmemenge schätzen zu können und gegebenenfalls in Folgestudien genauer zu untersuchen. Die Verhaltensdokumentation kann eine besondere Rolle spielen, da diese gegebenenfalls zur Identifizierung von Szenarien der Hausstaubaufnahme und damit zu einem besseren Verständnis der Rolle von Hausstaub in der Exposition beitragen kann. Das wiederum ermöglicht langfristig eine validere Schätzung über mechanistische Modellierungen.

Schlussfolgerung

Um realistischere und verlässlichere Annahmen über die aufgenommenen Mengen von Hausstaub zu machen, welche auch die Variation der Aufnahmemengen angemessen widerspiegeln können, ist eine prospektive Studie zwingend erforderlich, in der unter Berücksichtigung der bekannten Einflussgrößen eine Aufnahmeschätzung durchgeführt wird. Wegen der Vielzahl von Unsicherheiten erscheint hier ein schrittweises Vorgehen geboten. Dieses besteht darin, die Eignung der *Tracer* im Vorfeld experimentell zu klären, um dann eine größere Familienstudie anzuschließen. Die daraus

gewonnenen Informationen haben das Potential auch die Variation der Aufnahme in verschiedenen Altersgruppen angemessen abzubilden. Die zahlreichen Kenntnislücken, die im Projekt aufgezeigt wurden, sind mit einer einzelnen Studie nicht zu beantworten. Die empfohlene Studie ermöglicht aber, die offenen Fragen zu priorisieren, welche in anschließenden Untersuchungen thematisiert werden müssen. Ein solches Studienkonzept ist mit einem hohen Aufwand verbunden. Jedoch ist bei der Exposition über den Hausstaubpfad insbesondere an kleine Kinder als besonders schützenswerte Gruppe mit ihrer potentiell höheren Hausstaubaufnahme zu denken.

Der zurzeit gebräuchliche Hausstaubaufnahmewert für die Schätzung der Exposition über den Hausstaubpfad von 100 mg pro Tag ergibt Schätzwerte, die, je nach betrachtetem Stoff, etwa die Hälfte der Gesamtexposition ausmachen (Egeghy *et al.*, 2011). Die verfügbaren Daten erlauben keine Herleitung validerer Schätzungen der Hausstaubaufnahme. Die aufgezeigten Kenntnislücken über die Aufnahme von Hausstaub weisen auf einen umfangreichen Forschungsbedarf, um das Risiko von Stoffen im Hausstaub besser bewerten und gegebenenfalls Risikomanagementmaßnahmen empfehlen zu können. Nur prospektive Studien mit klarer Fokussierung auf die Schätzung der Hausstaubaufnahme können die gestellten Fragen beantworten.

Summary

Background

Many substances can be detected in house dust whose intake might pose a potential health risk (Becker *et al.*, 2004; Bonvallot *et al.*, 2010). To assess this risk, not only data on the toxicological profile of the substances but also information on the quantities of ingested dust to estimate the ingested dose are needed. Since most people spend much of their time in indoor environments, such as homes, kindergartens, schools, or offices, house dust can be an important exposure pathway. There are existing reference values on the amount of house dust ingested by humans per day which should be considered for exposure assessment. These assumptions, however, are highly uncertain and result in a high degree of uncertainty about the estimated intake of substances via house dust.

The project was triggered by the question whether it is possible to achieve more realistic and reliable assumptions on the amount of ingested house dust that may also appropriately reflect the variation of the amounts ingested, and what kind of further studies are needed in this context. Particularly from the perspective of aggregate exposure this is crucial to ensure comparable levels of uncertainty between the paths.

For this purpose, the available literature on house dust intake was compiled and evaluated. Subsequently, tests were performed on whether a toxicokinetic model based on available data would result in more reliable estimates of house dust intake. Many knowledge-gaps regarding house dust intake as an exposure pathway have been identified, and a concept on how to answer some of the open questions has been developed.

Definition of house dust and characterization of exposure via house dust

House dust is not clearly defined in a scientific context. There is general agreement that house dust is composed of particles from indoor environments. This includes all rooms used privately and professionally as well as public buildings. There is disagreement in the scientific literature about which particles are specifically described by the term house dust. This often refers only to settled particles on surfaces. However, the term house dust may also encompass floor dust, deposited dust, and air-suspended particulate matter. Some authors differentiate between airborne particles and house dust. Others describe house dust as the content of vacuum cleaner bags, which primarily contain floor dust. The issue about a definition of house dust definition is essential to describe the possible scenarios of exposure to substances via house dust, the evaluation of the available data and the planning of studies investigating exposure via house dust. In this project, house dust is defined in the context of exposure assessment and as follows:

The term “house dust” covers all particles that occur indoors and are capable as such, or as carriers of substances, to contribute to oral, inhalative, or dermal exposure. These particles can be present on all indoor surfaces, or they may have been suspended, and then deposited again on (other) surfaces. The particles differ in origin, location, particle size, and composition. A distinction based on the location can be relevant for different scenarios of house dust intake.

Exposure to substances in house dust can occur by different exposure routes: oral, inhalative and dermal. However, these routes contribute differently to the exposure via house dust. A higher relevance of the oral exposure route is discussed specifically for toddlers as they crawl on the floor and frequently lick their fingers and objects (so called “hand and object mouthing”). These are seen as typical age-related behaviour patterns. Thereby, they are likely to ingest considerable amounts of floor dust. While mouthing behaviour is already extensively studied in other countries, so far no such study was conducted in Germany. Apart from this often mentioned intake scenario, little is known

about how house dust is ingested by older children and adults. Suspended particles might be swallowed while speaking and breathing. Inhaled dust particles can be captured in mucous and subsequently transferred into the gastrointestinal tract. House dust might be ingested with food when suspended dust particles settle on foods, or following contact of foods with hands and surfaces to which dust particles adhere (dishes, table, floor). Eating finger food, licking fingers, chewing fingernails, or possibly touching the lips with fingers or objects and subsequently licking the lips can result in oral ingestion of dust particles. Mouth contact with bottlenecks, pens, cigarettes and other objects may also result in oral ingestion of dust particles. No information is available on whether, and if so to what extent, these potential scenarios contribute to an oral intake of house dust. For the exposure of house dust via inhalation, only very small particles that can penetrate into the lower respiratory tract are considered. This route of exposure is probably negligible (Oomen *et al.*, 2008). Dermal exposure via house dust might also be minor. Contact of house dust with skin can result in desorption of substances adhered to dust particles which could then penetrate the skin. This exposure route is one currently paid more attention to in some publications (Pawar *et al.*, 2016; Weschler & Nazaroff, 2012). Overall, the knowledge about the contribution of house dust to overall exposure is very poor, which makes it difficult to describe all relevant exposure scenarios of the house dust pathway.

The diversity of sources of house dust, both indoors and outdoors, results in a complex and extremely heterogeneous matrix with temporal and spatial variability in particle size, shape, composition, and quantity as well as in the concentrations of the contaminants (Maertens *et al.*, 2004; Millette *et al.*, 2003). House dust particles can be soil, fibres (paper, textiles, synthetics), abrasion from furniture or the building, combustion products (e.g. from cooking), dead organic material (hair, dandruff and excretions from humans and animals, dead insects or parts thereof), living organisms (bacteria, fungi), and pollen (Butte, 2004; Millette *et al.*, 2003; Mølhave *et al.*, 2000; Turner *et al.*, 2005; Webster *et al.*, 2009). Unlike particles in the outdoor environment (soil), contaminants have the potential to persist and accumulate in house dust, as indoor environments are not subjected to the same degradation processes as outdoor environments, such as sunlight, fluctuations in temperature and humidity, other weather-dependent effects, and high rates of microbial degradation (Lewis *et al.*, 1999; Paustenbach *et al.*, 1997).

Viewing house dust not only as an indicator of indoor pollution but also as a route of exposure for substances, a number of issues need to be considered. These relate mainly to the quantity of house dust indoors (dust load) – especially on surfaces which are in direct contact with humans –, the time spent in a particular room, and the activities of people during this time.

The dust load correlates to the potential level of house dust intake. It is determined by location (building, region), interior decoration and furnishing, number of people and pets (as well as their activities), and room hygiene (frequency, location, and method of cleaning). In addition to the dust load, the particle size composition can also be highly variable and determine the quantity of house dust intake. Particle size may thus affect adhesion to the hands, and hence the amount of house dust ingested via hand mouthing. Moreover, only small particles suspended into ambient air in the course of normal indoor activities can subsequently settle on foods and thereby be ingested. Particle size can also influence the level of exposure to substances, as these can adhere in greater quantities to smaller particles due to their relatively greater total surface area (Cao *et al.*, 2012). An unsuitable sampling of dust fractions may result in skewed exposure assessment results (Cao *et al.*, 2012). At present there is no standard protocol for house dust collection or particle size fractionation for an adequate exposure assessment. Furthermore, the variable composition of house dust particles, their potential influence on substance adhesion, and their spatial mobility affect both the substance resorption and the level of house dust intake.

Time spent indoors can also be related to the level of house dust intake, and is determined by season, age, day of the week, possibly gender, and individual factors. Moreover, activities (behaviour) in a

room determine the potential level of house dust intake. These are influenced especially by location (such as private or professional environment). Personal hygiene (e.g. hand washing) also plays a decisive role. It can be assumed that there are also cultural and climate-related differences concerning the amount of dust (particle entry and indoor cleaning), residence times and indoor activities. To date, no relevant studies are available. However, differences between rooms (even within homes) are probably greater, so that the assessment of national/regional specific house dust intake quantities does not seem to be of urgent relevance. Nevertheless, regional and socio-economic determinants should be collected in a house dust study, and their influence investigated. Because of the associated diverse and variable impact factors, a corresponding variability in house dust intake can be expected.

For assessing exposure via the house dust pathway, and for modelling the quantities of house dust intake it is as well important to consider all rooms in which people spend their time (including its duration), because the amount of house dust, its composition, and the behaviour pattern of people between different indoor rooms can differ. With regard to possible scenarios of house dust intake it might also be advisable not to see house dust as unitary matrix, but to characterize it in more detail in terms of localization, particle composition, and the contaminant load.

Recommendations and assumptions of oral house dust intake to assess exposure

Various institutions and authors have published recommendations about which values for house dust absorption should be adopted for the exposure assessment regarding this pathway. These values refer to oral house dust intake and were derived from studies that used varying methods. These include the use of tracers, biokinetic modelling, and modelling with activity patterns. Many of the assumptions presented below lack a definition of the house dust matrix within the context of oral house dust intake, which in view of the heterogeneity of the matrix leads to uncertainties in the derivation of intake values. Furthermore, house dust- intake scenarios which go beyond hand-mouthing in children are frequently not taken into account. Particularly for older children and adults studies on exposure routes are lacking. Due to such an insufficient data base, expert opinions are often incorporated into the estimates. In addition, all tracer studies have been designed to estimate soil ingestion, raising the question about transferability of results to exposure assessments of house dust. Apart from that, results of tracer studies show a considerable variation to a large extent resulting from the uncertainties which can be attributed to the chosen assumptions (owing to a lack of information). The data base for mechanistic modelling is also uncertain to some extent, and the applicability of the results to the German population doubtful.

The United States Environmental Protection Agency for the first time addressed in the 2008 version of its Exposure Factors Handbook not only the ingestion of soil, but also the intake of house dust (U.S. EPA, 2008). The current version, dating from 2011, contains recommended values for the estimation of exposure via the house dust pathway, encompassing children from 6 weeks of age to adults. Here the probable mean oral intake of house dust by children between six months and one year of age as well as adults is given as 30 mg per day. Children aged one year up to young adults (<21 years) are likely to take up 60 mg per day. For children between three and less than six years, 100 mg house dust per day is suggested as the upper percentile for oral intake. The U.S. EPA (2011) has extensively dealt with the limitations of individual underlying studies, such as the assumptions in tracer studies on the non-systemic intake of tracer, or the non-consideration of other sources of exposure. Other uncertainties, such as the unfounded assumptions concerning the amounts of house dust and soil on the intake of either media, are not discussed. Overall, the U.S. EPA (2011) assigns a low confidence level to the recommendations they provide.

The derived default value for house dust intake as suggested by the RIVM (100 mg per day for children and 50 mg per day for adults) is attributed as conservative but realistic. The values represent an

expert judgment based on two arguments (Davis & Mirick, 2006; Oomen et al., 2008). Firstly, the assumption was based on estimates for soil ingestion by children in the Netherlands via hand mouthing. Secondly, the authors compiled values from the literature and interpreted those data as support for their derivation. The RIVM indicates that their default values are subject to great uncertainty.

The Nordic Exposure Group (2012) have compared various recommendations for soil and house dust ingestion. Overall, the data situation is described as limited and variable. Hygienic pattern and regional differences in the behaviour of children would likely affect ingestion rates. The recommendations of the U.S. EPA (2009) are considered as being most valid values. However, recommended values for house dust ingestion for adults and children from RIVM (Oomen *et al.*, 2008) are viewed as more representative for the European population. Therefore, the Nordic Exposure Group recommended these values as default exposure factor in the context of the European regulation on registration, evaluation, authorisation and restriction of chemicals (REACH).

According to the European Chemicals Agency (ECHA, 2012), house dust may lead to dermal exposure, and in small children to oral exposure due to mouthing behaviour of non-volatile substances that may accumulate in house dust. ECHA argued that substances in house dust are included in the conservative general default values for low-tier assessments, and that house dust is not considered as separated exposure pathway in a tiered approach using tools such as ECETOC TRA. For the first estimate, tools like ECETOC TRA enable the assessment of exposure via house dust.

ECHA recommends that house dust can be considered for higher iterations of the exposure assessment. For this, conservative estimates of house dust intake, such as 100 mg per day for children as proposed by the RIVM (Oomen *et al.*, 2008), should be used.

In a survey of soil ingestion by children aged up to 12 years conducted in Germany that used tracer elements, intake of house dust was estimated as an alternative pathway of exposure (Bothe, 2004). The arithmetic mean of house dust intake is 82 mg per day (range in the age groups: 13–248 mg per day). In addition, an upper estimate of house dust ingestion was determined ignoring dietary intake of tracer elements. In this case, the arithmetic mean of house dust intake is 140 mg per day (range in age groups: 35–296mg per day).

Ingestion of house dust via mouthing behaviour was modelled mechanistically in three studies (Özkaynak *et al.*, 2011; van Holderbeke *et al.*, 2008; Wilson *et al.*, 2013).This approach is also referred to as activity pattern methodology. This method combines factors such as dust load, frequency of hand-to-mouth contact, transfer rate of particles from surfaces to hands and many more. While the models of Wilson *et al.* (2013) and van Holderbeke *et al.* (2008) cover all age groups, Özkaynak *et al.* (2011) limited their estimate to children at the age of three to six years. They argue that insufficient information is available for other age groups. Moreover, Wilson *et al.* (2013) and van Holderbeke *et al.* (2008) only consider house dust ingestion via hand mouthing, while Özkaynak *et al.* (2011) modelled hand and object mouthing. This methodology resulted in average estimates of house dust ingestion that range from 2 to 41 mg per day for children and from 3 to 6 mg per day for adults. The upper estimates (95th percentile) range between 7 and 140 mg per day (children) and between 9 and 17 mg per day (adults).

Wormuth *et al.* (2006) derived the house dust intake estimates from Clausing *et al.* (1987), Hawley (1985), and Stanek III. & Calabrese (1995a). Thus, infants and toddlers (up to three years) would ingest 50 mg per day, children at the age of 4 – 10 years ingest 10 mg per day, and teens and adults ingest 1 mg per day.

Hawley (1985) expected that children at the age of 2.5 years ingest 50 mg house dust per day in the summer and 100 mg per day in the winter. Children at the age of 6 years would ingest 3 mg house dust per day based on assumptions on how much house dust adhere on children's hands and on the

skin surface in contact with the mouth. For adults, the author assumes a daily house dust ingestion of 0.56 mg per day.

The Committee on Environmental Health (1995) did not recommend any value for house dust ingestion, because the evaluated studies leave many questions unanswered. The non-standardised sampling was emphasized to be a main issue (AUH, 1995). Even twelve years later, a recommendation of reference values for house dust intake could not be derived from available studies (Mekel *et al.*, 2007).

Currently it is not possible to assess the transferability of the assumptions of oral house dust intake to the exposure situation in Germany, because related criteria are not adequately studied. Representative studies on parameters affecting dust intake are missing in Germany, like the behaviour of children and adults, which may lead to dust ingestion (e.g. hand-to-mouth contacts). The mechanistic modelling may indicate relevant parameters for house dust intake via hand and object mouthing that needs further investigation. Information on factors relevant for other potential intake scenarios of house dust is not available.

Toxicokinetic modelling of house dust with available data

Since the existing default values are uncertain, it was examined whether more realistic and reliable reference values could be derived by toxicokinetic modelling using data that are already available.

To this end, the following requirements have been specified:

- An adequate number of measurements of the substance in house dust is available.
- The measurements are representative for the German population.
- The relevant house dust fractions are known and analysed.
- Primary data are available.
- House dust constitutes the main source of exposure.
- Data from human biomonitoring (HBM) or other toxicokinetic studies are available (blood levels, 24-hour urine).
- The metabolite pattern and the quantitative contribution of each metabolite are known.
- The proportion of systemic absorption of the tracer substance in the digestive tract can be quantitatively described and the substance should be quickly eliminated via urine, e.g. within 24 h.

No study could be identified where these criteria had been satisfactorily met. In particular, a complete assessment of exposure via food is crucial, as this pathway cannot be excluded for any substance *a priori*.

Therefore, substances were selected where the required information could also be derived from different studies, knowing well that toxicokinetic modelling with these data is fraught with great uncertainties. First, a list of substances which are studied in house dust was compiled. This substance list covers over 300 constituents from various chemical groups. With the help of the project's House Dust Advisory Board, a number of substances were chosen from this list for closer examination. For some of these selected substances, sufficient information according to the criteria outlined above was hardly available. For another part of these substances, required data had been published, such as information about their presence in food and house dust. Those data are, however, insufficient for modelling house dust intake in terms of quality, quantity, and comparability. Consequently, no valid estimate of house dust intake is possible with published data. Nevertheless, a concept for toxicokinetic modelling based on the available data was developed. This was done to investigate whether plausible house dust intake values could be derived in spite of the absence of appropriate studies. To test the concept, studies were used where both house dust and HBM had been examined within the same

study. This test was carried out primarily with phthalates, organophosphate flame retardants, and permethrin.

A prerequisite for such toxicokinetic modelling is a known and high systemic bioavailability of the tracer substance. The metabolism and, in particular, the proportion of the eliminated metabolites must be known in terms of both quantity and time. In a *steady state*, intake (dose) and excretion are equal within the period considered. A *steady state* represents an assumption, which is a prerequisite for the formulated model. Provided that the substance / metabolites are primarily eliminated via the kidneys, measured concentrations in urine can be used to describe a relationship to the daily dose. The dose per 24 h is correlated with the substance intake via various sources and pathways. Due to diurnal variations, it is important to collect urine completely for at least 24 h, preferably fractionated in several periods throughout the day. The key assumption of the model is that total exposure corresponds to 24 h urinary excretion. The model can further be extended by the assumption that total exposure occurs solely via house dust. Then, exposure is a function of the quantity of house dust ingestion and the concentration of the considered substance in house dust. Yet, total exposure usually comprises various sources and exposure pathways. According to the evaluated literature, no substance is found exclusively in house dust. Therefore, other sources (in particular food) must be considered too. Because such comprehensive data were not available from published studies, a factor is introduced to the model to take into account this lack of knowledge. This factor is an assumption about the proportion of house dust relative to total exposure. In addition, a factor that represents the bioaccessibility of substances in house dust, the systemic bioavailability, and the proportion of metabolites is introduced. The proposed model intends to be a rough orientation to what extent plausible results can be obtained even with limited data available.

The model was applied using data on phthalates (Becker *et al.*, 2009; Fromme *et al.*, 2013a; Fromme *et al.*, 2013b; Langer *et al.*, 2010; Langer *et al.*, 2014; Nagorka *et al.*, 2010), organophosphate flame retardants (Langer *et al.*, 2010; Langer *et al.*, 2014; Meeker *et al.*, 2013), and permethrin (Becker *et al.*, 2006). For none of these substances sufficient data were available (missing information about exposure, especially food, generally no primary data on individual level, no 24 h urine collection over several days, incomplete data on bioaccessibility, bioavailability and metabolism). Therefore, the results of the probabilistic modelling showed a widespread distribution. The median estimates of house dust intake of five to six phthalates per study ranged from about 6 to 831 mg per day and of two organophosphates in one study were 22 and 33 mg per day, assuming that house dust accounts for 10% of the total exposure. This assumption results from estimating the contribution of the house dust pathway for DEHP exposure in children (Heinemeyer *et al.*, 2012). The arithmetic mean values showed an estimated house dust intake of between 15 mg/day up to several grams per day. In the case of phthalates, it became clear that the simultaneous consideration of several substances within a study lead to very different estimates of house dust intake. This indicates missing information. In particular, the upper estimates of intake are implausible. There are significant uncertainties regarding the default assumptions with respect to

- the ratio of house dust to total exposure,
- the extrapolation from spot urine concentrations to daily excretion, and
- the systemic bioavailability of substances in house dust and recovery rates of metabolites.

These uncertainties can only be reduced using high-quality primary data obtained by a prospective study approach. The availability of data on individual levels, in addition to a detailed investigation of all exposure pathways, seems to be of vital importance in light of the analysis presented here.

Suggested study design

The literature search and a review of the default assumptions that were used for exposure assessment via house dust revealed many knowledge gaps. A modelling approach to estimate house dust ingestion using available study data did not result in reliable assumptions. Inadequate or missing data are the main reason for this outcome and so far, no study was found that specifically aimed at quantifying house dust intake. Therefore, the concept of a study presented here is designed to investigate main parameters in a way that allows a sound toxicokinetic modelling of house dust intake rates in different age groups and to derive realistic reference values from such a model. At the same time, additional aspects potentially affecting house dust intake are recorded, and, if necessary, have to be characterized in more detail in further studies.

The aim of this study is the quantification of house dust intake in different age groups, with a special focus on toddlers as they probably have the highest exposure to substances via house dust because of their frequent hand-to-mouth and object-to-mouth contacts and their higher tendency to play on the floor. The results should reflect the variability and diversity (in terms of the Guidance Document on Uncertainty Analysis in Exposure Assessment Heinemeyer *et al.* (2014)), and also contain only minimal uncertainty due to the methods applied. The resulting house dust intake quantification will improve the assessment of exposure, and will thus allow more valid risk assessments of substances in house dust. Factors that potentially influence house dust intake should be documented to determine their impact. Such variables are gender, socioeconomic status, region and ambience, season, room and personal hygiene pattern, age of the building, furniture and indoor activities (including the number of inhabitants and animals).

Suitable tracers are needed for a biomarker-based assessment. Such tracers must meet certain requirements. It is assumed that not all requirements for an ideal tracer can be met by any substance. Therefore, the evaluation of the results should be based on several tracers to enable a cross-validation of data. The selection of suitable tracers is central for the success of the study. As a first step, the suitability of the substances for the study must be verified. Requirements for an ideal tracer are:

- The tracer occurs exclusively in house dust (meaning that house dust is the only exposure pathway).
- The tracer (or its metabolites) can be easily quantified in house dust and in urine.
- The tracer is highly bioavailable, which means that it is release in high proportion from dust in the human gastrointestinal tract (bioaccessibility) and then completely absorbed (bioavailability). This process is affected only marginally by factors such as foodstuff.
- Either the tracer is eliminated as such, or the metabolites are known, specific for the particular tracer, and quantitatively excreted.
- The tracer has a short half-life and a small volume of distribution with a corresponding high clearance.

Since the suitability of the tracer is crucial for the precise quantification of house dust intake, an experimental testing of potential tracers should be performed prior to the main study.

Toddlers are the main target group in the study because of their presumed higher exposure via house dust. Yet, estimates of house dust intake ranges are uncertain for other age groups too. Therefore, a family study should be carried out. About 100 toddlers should participate. The inclusion of the entire family (siblings and parents) of the same household allows the consideration of more age groups under comparable conditions.

House dust should be collected using three different methodological approaches to consider the impact of those methods on the estimated exposure and, if applicable, to derive recommendations for future studies. One method that has to be included is the collection of vacuum cleaner bags of households and other relevant rooms (i.e. daycare centres, offices *etc.*). This house dust should be collected over a defined period to provide comparable conditions. In addition, house dust should be collected once a week by study personnel using a special filter (ALK). This approach enables a targeted and documented dust collection at defined places and areas under standardized conditions. These two methods will be supplemented with another using surface wipes. If comparable areas are wiped and vacuumed, this approach allows the assessment of the potential impact of the collection method to house dust composition and substance concentration.

Food (including drinks) is collected as duplicate samples. This comprehensive approach is necessary because exposure via food needs to be assessed as accurately as possible. Only the duplicate diet method allows the precise quantification of this pathway as needed in this study.

A complete collection of urine during the study period is required to accurately assess the quantity of eliminated tracer substances and their metabolites, respectively. The extrapolation from spot urines is too uncertain and therefore not applicable in this study. A fractionated sampling further enables the assessment of diurnal variations. This might be a useful information for future studies where a complete collection of urine is not feasible. The recording of the time of collection is required. Toddlers are not able to control the excretion of urine and faeces. Therefore, tracer substances / metabolites have to be analysed from diaper contents. The particular analytical requirements have to be taken into account.

Analysis of additional exposure media (air, soil, clothing, cosmetics) depends on the selected tracers.

The study period should cover at least one week (weekend included). This is essential for a sufficient evaluation of tracer substances with an elimination half-life of about one week. The period of urine collection should comply with a complete excretion of the selected tracer substance. A pilot study with 10 to 20 toddlers and their respective family will be carried out. In this pilot study, the compliance of the participants (e.g. regarding the additional documentation of activities), the suitability of the tracer substance under real conditions, and the applicability of analytical methods (particularly the substance quantification in diapers) will be tested. In addition, valuable insights into the support and supervision of the participants will be gained, and possible complications in the implementation of the study can be identified and adjusted accordingly. The willingness of daycare centres to participate is also tested in this pilot study. The duration and frequency of dust collection by the study personnel, and the duration of use of a (new) bag in the private vacuum cleaner to obtain enough house dust material or analysis is assessed.

There are still many knowledge gaps regarding house dust as exposure pathway. Therefore, it is not possible to address all questions and uncertainties in one study as this would result in a very complex, expensive, and resource demanding investigation. For this reason, the developed study design emphasises the quantification of house dust ingested by humans at different ages with a particular focus on toddlers. The objective is to reduce uncertainties arising from studies with too short duration, incomplete sampling, too many assumptions, and inaccurate analytical methods. When feasible, as many additional aspects as possible should be assessed to evaluate their impact. Important factors can be investigated in detail in follow-up studies. The documentation of activities and behaviour might be of particular importance. Such information can help to answer the question of how house dust is ingested primarily, and result in a better understanding of how house dust contributes to exposure. This in turn enables a more valid and comprehensive mechanistic modelling of house dust intake. The specific behaviour and activities, however, can be assessed in presented study in a limited way only.

Conclusion

To obtain a more realistic and valid assumption about ingested house dust quantities that also adequately includes the variation of the intake, a prospective study is mandatory. Deriving such intake values requires the consideration of known impact factors. Because of the variety of uncertainties, a step-by-step approach is intended. This also means addressing the question of suitable tracers experimentally prior to the larger family study. Information obtained from this family study has the potential to describe the variation of house dust ingestion in an appropriate manner. Many knowledge gaps, as pointed out in this project, cannot be addressed in a single study. The recommended study design, however, allows prioritising some issues that need further clarification in follow-up studies. This concept is associated with large efforts. However, the possible exposure via house dust is of special concern especially for small children who are a particularly sensitive and vulnerable population group.

Currently, the most common value for house dust ingestion to assess exposure is 100 mg per day. That results in estimates covering half of the total exposure, depending on the substance under consideration (Egeghy *et al.*, 2011). Available data do not allow the extrapolation of more reliable estimates of house dust ingestion. Existing knowledge gaps point at highly relevant research demands to improve the risk assessment of substances in house dust, and to derive reasonable risk management measures if needed. Only a prospective study with strong focus on house dust ingestion can provide satisfactory data to close this gap.

1 Einleitung

1.1 Die Bedeutung des Hausstaubpfades für die Exposition des Menschen

Gesundheitliche Risiken werden wissenschaftlich dadurch definiert, indem man die Menge eines Stoffes, die zu unerwünschten (toxischen) Effekten führt, mit der aktuellen, tatsächlich vorhandenen und aufgenommenen Menge (Dosis) vergleicht. Derartige Risiken durch die Aufnahme chemischer Stoffe werden in unserer Gesellschaft vielfach und kontrovers diskutiert. Aus diesem Grunde gewinnt auch die wissenschaftliche Untersuchung, die sich mit der Ermittlung der aufgenommenen Mengen befasst (Expositionsforschung), an Bedeutung. Hierbei hat es sich herausgestellt, dass Stoffe oft aus einer Vielzahl von Quellen stammen, aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften aber auch sehr unterschiedlich in der Umwelt verteilt sind und dadurch auf verschiedenen Wegen an den Menschen gelangen.

Die Betrachtung der Exposition muss möglichst alle Quellen eines Stoffes und deren Verteilung in der Umwelt berücksichtigen. Daraus ergibt sich, über welche Medien ein Stoff vom Menschen aufgenommen werden kann und die daher bei der Schätzung der Aufnahmemengen berücksichtigt werden müssen. Hierzu zählt unter anderem der Aufnahmepfad über den Hausstaub.

Hausstaub ist Träger verschiedenster, überwiegend gering flüchtiger Stoffe (Becker *et al.*, 2004; Bonvallot *et al.*, 2010). Es wird angenommen, dass die Aufnahme von Hausstaub einen erheblichen Anteil an der Gesamtexposition ausmacht. Grund für diese Annahme ist, dass die für die Schätzung verwendeten Default-Aufnahmewerte für einige Stoffe Expositionsmengen ergeben, die erheblich sind und insbesondere bei kleinen Kindern mit den Schätzwerten über andere Pfade (z. B. durch Lebensmittel) vergleichbar sind (Wormuth *et al.*, 2006). Die Höhe der Belastung (Konzentration des Stoffes im Hausstaub) und die Häufigkeit, mit der bestimmte Stoffe im Hausstaub quantifizierbar sind, ist Gegenstand einer Vielzahl von Untersuchungen (Becker *et al.*, 2004; Bonvallot *et al.*, 2010; Friedrich *et al.*, 2001; Krause *et al.*, 1991; Mercier *et al.*, 2011a; Müssig-Zufika *et al.*, 2008; Oomen *et al.*, 2008). Um den Beitrag der Exposition über Hausstaub schätzen und bewerten zu können, benötigt man zusätzlich Informationen über die Aufnahmemenge von Hausstaub. Eine hohe Belastung von Hausstaub mit einem toxikologisch bedenklichen Stoff stellt dann ein Risiko für die Gesundheit dar, wenn der belastete Hausstaub auch aufgenommen wird und der Stoff so in den Körper gelangt. Während die Konzentrationen vieler Stoffe im Hausstaub gut dokumentiert sind, gibt es keine verlässlichen Daten über die Aufnahmemengen. Es existieren zwar Empfehlungen für Defaultwerte zur Aufnahmemengen von Hausstaub, welche aber mit hohen Unsicherheiten behaftet sind (siehe Kapitel 2). Daraus ergibt sich eine hohe Unsicherheit bei der Schätzung und Bewertung der Exposition über Hausstaub, zumal wegen der altersbezogenen Verhaltensmuster eine Schichtung der Aufnahmeschätzung besonders im Kindesalter erforderlich scheint.

Vor dem Hintergrund der potentiellen gesundheitlichen Relevanz des Hausstaubpfades für die Gesundheit von Verbrauchern wurde vom Umweltbundesamt der Auftrag erteilt, die vorhandene Literatur neu zu recherchieren und auszuwerten. Es wurde postuliert, dass die bisher vorgenommenen Extrapolationen der Bodenaufnahmewerte zu Hausstaubaufnahmewerten zu nicht verlässlichen Schätzungen führen (Mekel *et al.*, 2007). Vom BfR wurde vorgeschlagen, dass die Messung von Stoffen und deren Metaboliten im Urin eine für die Quantifizierung der Ausscheidung verlässlichere Information liefert als die Messung im Stuhl. Diese Annahme eröffnet die Möglichkeit zur Verwendung von Daten für die Schätzung der Hausstaubaufnahme, die im Rahmen von Human-Biomonitoring Studien gewonnen wurden, vorausgesetzt, dass auch entsprechende Daten zu Gehalten im Hausstaub verfügbar sind.

1.2 Ziel des Projektes

Die zugrundeliegende Frage für das Projekt war, wie Schadstoffgehalte im Hausstaub realistischer in Bezug auf ihre gesundheitliche Relevanz bewerten werden können. Daraus ergaben sich folgende Fragen:

1. Können realistischere und verlässlichere Referenzwerte für die aufgenommene Menge Hausstaub abgeleitet werden?
2. Können Referenzwerte für die aufgenommene Menge Hausstaub die Variation der Aufnahme angemessen widerspiegeln?
3. Welche Studien müssen in diesem Zusammenhang durchgeführt werden?

Zu diesem Zweck war es daher erforderlich:

- die verfügbare Literatur zur Hausstaubaufnahme zusammenzustellen und zu bewerten
- aktualisierte Expositionsfaktoren für die Hausstaubaufnahme der Menschen in Deutschland abzuleiten
- Kenntnislücken zu identifizieren und zu bewerten, die für eine verbesserte Schätzung der Hausstaubaufnahme geschlossen werden müssen

In diesem Projekt wurden keine Primärdaten erhoben, sondern publizierte Daten herangezogen, die von anderen Projekten zu entsprechend anderen Zwecken erhoben wurden. Es konnte daher nicht ausgeschlossen werden, dass diese Daten für eine verbesserte Schätzung nicht ausreichen. Für diesem Fall wurde vorgesehen, ein Studienkonzept zu erstellen, mit dem die identifizierten Kenntnislücken geschlossen werden können.

1.2.1 Arbeitspakete

Die Fragen des Projektes wurden in vier Arbeitspaketen bearbeitet:

- Arbeitspaket 1: Literaturrecherche und Dokumentation
- Arbeitspaket 2: Bewertung der Datenlage und Expertengespräch
- Arbeitspaket 3: Erstellung eines Studienkonzepts
- Arbeitspaket 4: Auswertung der Daten mit dem Ziel der Identifizierung von toxikokinetischen *Tracern*

Das Arbeitspaket 1 dient zur Datensammlung und -aufbereitung sowie zu orientierenden Auswertungen zur Aufnahme von Hausstaub, Arbeitspaket 2 zur Entscheidungsfindung, Arbeitspaket 3 zur weiteren Planung und Arbeitspaket 4 zur weiteren Auswertung von Studien zur Toxikokinetik von Stoffen, die im Hausstaub gemessen wurden. Diese Auswertungen haben zum Ziel, mögliche *Tracer* für eine toxikokinetische Modellierung mit abschließender Ableitung neuer und valider Aufnahmewerte zu identifizieren und zu charakterisieren. Dabei kommen auch Überschneidungen der verschiedenen Arbeitsschritte vor. Die Arbeitspakete greifen ineinander, was bedeutet, dass sie teilweise gleichzeitig bearbeitet wurden.

1.3 Was ist Hausstaub?

In diesem Kapitel soll die Matrix Hausstaub im Kontext der Exposition charakterisiert werden. Dabei werden verschiedene, in der Literatur verwendete Beschreibungen von Hausstaub vorgestellt, die für die Aufnahme von Hausstaub relevant sein können. Diese Literaturrecherche wurde im Rahmen des Arbeitspaketes 1 durchgeführt.

Hausstaub im Kontext einer Expositionsschätzung

„If house dust is used as a basis to assess the exposure, the following must be considered: house dust is generally an undefined matrix, the composition of which is essentially dependent on the type of indoor fittings, the general behavior and standard of hygiene of the room occupants, and the possibility of introducing dirt, soil, and sand from the surrounding into the indoor environment." (Morawska & Salthammer, 2003)

Staub bezeichnet allgemein eine disperse Verteilung fester Stoffe in Gasen. Sie entsteht durch mechanische Prozesse und Aufwirbelungen (SRU, 1987). Im Bereich des Arbeits- und Umweltschutzes gibt es bereits rechtsgültige Staubdefinitionen, die sich in beiden Bereichen unterscheiden (Mattenklott & Höfert, 2009) und für eine Bewertung von Hausstaub im Rahmen der Expositionsschätzung nicht zielführend sind.

Für den Begriff *Hausstaub* gibt es keine allgemein verbindliche Definition. Es handelt es sich jedoch immer um Partikel in Innenräumen (privat, beruflich und öffentlich genutzt; Tabelle 1). Durch die unterschiedliche Ausstattung und die unterschiedliche Nutzung dieser Räume kann man eine variable Belastung und Zusammensetzung des Hausstaubs erwarten. Im Gegensatz zum Staubbegriff (s.o.) wird unter Hausstaub häufig nur die auf Oberflächen abgesetzten Partikel verstanden (Cao *et al.*, 2012; Umweltbehörde Hamburg, 2002; VDI, 2001). Andere unterteilen Hausstaub in Bodenstaub („floor dust"), abgesetzten Staub („*deposited dust*", „*indoor settled dust*") und Schwebstaub („*disperse suspension of solid material in the gas phase*", „*air-suspended particulate matter*") (Butte, 2004; U.S. EPA, 2011). Während Cao *et al.* (2012) Hausstaub als „*settled dust*" definieren, der für die orale und dermale Exposition relevant ist, und Schwebstaub ausschließen, berücksichtigen die U.S. EPA (2011) aufgewirbelte, inhalier- und verschluckbare Partikel in ihrer Hausstaubbetrachtung. Oft wird auch der Inhalt von Staubsaugerbeuteln als Hausstaub bezeichnet (Butte, 2004), womit dieser Hausstaubbegriff wieder primär Bodenstaub umfasst.

Hausstaub ist immer ein Vehikel für Stoffe, die aus ihren ursprünglichen Quellen freigesetzt wurden. Die Stoffe, die sich aufgrund ihrer geringen Volatilität nicht oder nur in geringem Umfang gasförmig verteilen, adsorbieren an Oberflächen wie Hausstaubpartikeln. Für die Expositionsschätzung stellt Hausstaub ein Vehikel dar, durch das Stoffe über unterschiedliche Expositionspfade aufgenommen werden können. Dies kann über die orale Aufnahme, durch dermalen Kontakt oder Inhalation erfolgen. In diesem Bericht steht die Frage im Vordergrund, welche Menge an Hausstaub vom Menschen aufgenommen wird. Aus diesem Grunde werden die eigentlichen Quellen nicht berücksichtigt. Es wird davon ausgegangen, dass die orale Aufnahme von Hausstaub der wesentliche Aufnahmepfad ist. Hausstaub wird im Kontext der Expositionsschätzung wie folgt definiert:

Mit dem Begriff „Hausstaub" bezeichnet man alle Partikel in Innenräumen, die selbst oder als Träger von Stoffen geeignet sind, zur oralen, inhalativen oder dermalen Exposition beizutragen. Diese Partikel können sich auf allen Oberflächen in Innenräumen befinden, sie können aufgewirbelt werden (Schwebstaub) und sich wieder auf Oberflächen absetzen. Die Partikel unterscheiden sich in Ursprung, Lokalisation im Raum, Partikelgrößen und Zusammensetzung. Eine Unterscheidung nach der Lokalisation im Raum kann für verschiedene Szenarien der Hausstaubaufnahme relevant sein. Hausstaub kann dabei in drei grobe Fraktionen unterteilt werden: Bodenstaub, abgesetzter Staub und Schwebstaub. Bodenstaub ist Hausstaub auf dem Fußboden und kann sich nicht nur in der Menge, sondern auch in seiner Zusammensetzung und Stoffkonzentration von abgesetztem Staub auf höher gelegenen Oberflächen bzw. Schwebstaub unterscheiden. Bodenstaub besteht neben abgesetztem Staub auch aus Partikeln, die z. B. durch Schuhwerk in die Wohnung getragen und nicht bzw. kaum aufgewirbelt werden. Abgesetzter Staub sind alle Partikel, die durch Aktivitäten im Raum oder durch Lüftung des Raumes aufgewirbelt wurden und sich auf allen Oberflächen im Raum absetzen

und ansammeln können. Schwebstaub sind alle Partikel, die sich in der Raumluft befinden, und somit inhaliert werden oder sich auf der Haut ablagern können.

Tabelle 1: Innenräume nach dem Sachverständigenrat für Umweltfragen (SRU, 1987)

Umfeld	Räume
Privat	Wohnungen: ▸ Wohnräume ▸ Schlafräume ▸ Bastelräume ▸ Sporträume ▸ Kellerräume ▸ Küchen ▸ Badezimmer
Beruflich	Arbeitsräume Arbeitsplätze in Gebäuden, die nicht im Hinblick auf Luftschadstoffe arbeitsschutzrechtlichen Kontrollen unterliegen (z. B. Büros, Verkaufsräume)
Öffentlich	Räume in z. B.: ▸ Krankenhäusern ▸ Schulen ▸ Kindergärten ▸ Sporthallen ▸ Bibliotheken ▸ Gaststätten ▸ Theater ▸ Kinos Fahrgasträume von Kraftfahrzeugen und allen öffentlichen Verkehrsmitteln

1.4 Aufnahme von Hausstaub

Die Aufnahme von Hausstaub ist vor allem durch das Verhalten kleiner Kinder in den Fokus der Expositionsschätzung gerückt. Für Krabbelkinder (im Alter von ca. 1-2 Jahren) ist das häufige In-den-Mund-nehmen (*Mouthing*) von Fingern und Objekten ihrer Umgebung typisch – ein Verhalten, dass mit zunehmendem Alter nachlässt (Xue *et al.*, 2007). Da diese Kinder auch auf dem Boden krabbeln und so direkten Kontakt mit dem dort befindlichen Hausstaub kommen, liegt die Vermutung nahe, dass sie so deutlich mehr Hausstaub aufnehmen als ältere Kinder und Erwachsene. Über die Bedeutung der verschiedenen Hausstaubaufnahmepfade und die Art und Weise, wie Hausstaub neben dem *Mouthing* oral aufgenommen wird, ist jedoch bisher wenig bekannt.

Hausstaubaufnahmepfade

"Exposure to contaminants contained in house dust can occur through several paths, including inhalation or swallowing and absorption of suspended dust; dermal contact with dust and dusty surfaces and subsequent absorption across the skin; ingestion of dust as the result of hand-to-mouth-activity; or ingestion as the result of dust transferred from hands or surfaces to food, drink, or other items placed in the mouth. Unfortunately, to the best of our knowledge, no studies have been conducted to date or are under way to determine especially the extent of contaminant uptake via any of these pathways." (Paustenbach *et al.*, 1997)

Hausstaubpartikel gelangen über folgende Routen in Kontakt mit dem menschlichen Körper: Sie können über den Mund oral aufgenommen und verschluckt werden, sie können inhaliert werden und in die Lungen gelangen oder in direkten Kontakt mit der Haut kommen.

Mit der inhalativen Exposition über Hausstaub ist die systemische Aufnahme von partikelgetragenen Stoffen über die Atemwege gemeint. Besonders kleine Schwebstaubpartikel (<10 µm) werden beim Atmen inhaliert und dringen bis in die tiefen Atemwege vor (Cao *et al.*, 2012; Maertens *et al.*, 2004). Schwebstaubpartikel sind in thorakalen Staub (Partikel, welche über den Kehlkopf hinaus vordringen) und alveolengängigen Staub (Partikel, welche bis in die nicht-ciliierten Luftwege vordringen) unterteilbar (Mattenklott & Höfert, 2009). Es wird davon ausgegangen, dass die inhalative Aufnahme von Hausstaub eine untergeordnete Rolle spielt (Oomen *et al.*, 2008). Die geschätzte inhalative Aufnahme von Hausstaub liegt bei Kindern zwischen 0,15 mg/d (Maertens *et al.*, 2004) und 0,8 mg/d (Oomen *et al.*, 2008) und bei Erwachsenen zwischen 0,81 mg/d (Maertens *et al.*, 2004) und 2 mg/d (Oomen *et al.*, 2008).

Daneben wird auch eine dermale Exposition über Hausstaub diskutiert (Weschler & Nazaroff, 2012). Dabei werden nicht die Hausstaubpartikel aufgenommen. Über den direkten Hautkontakt könnten jedoch partikelgebundene Stoffe desorbieren und über die Haut aufgenommen werden. Die Bedeutung von Hausstaubpartikeln für die dermale Exposition gegenüber partikelgebundenen Stoffen ist weitgehend ungeklärt, vermutlich aber von geringer Bedeutung. Die geschätzte Exposition gegenüber Phthalaten über dermale Absorption aus Hausstaub wird beispielsweise 100 – 1000-fach niedriger geschätzt als die orale Exposition über Hausstaub (Guo & Kannan, 2011).

Über die Art und Weise der oralen Hausstaubaufnahme ist, abgesehen vom Hand- und Objekt-*Mouthing* von Kleinkindern, wenig bekannt. Denkbare Szenarien für die orale Hausstaubaufnahme sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Relevanz der einzelnen Szenarien hängt vom Verhalten und der Aktivität der einzelnen Personen (und der Staublast) ab. Untersuchungen, welche Szenarien relevant für die Exposition gegenüber Hausstaub sind, liegen nicht vor. Aufgrund des für kleine Kinder typischen Verhaltens des Krabbelns auf dem Boden und des häufigen In-den-Mund-nehmens von Fingern und Objekten ihrer Umwelt, wird angenommen, dass dieser Weg in der Altersgruppe der ein- bis zweijährigen Kinder den Hauptaufnahmepfad von Hausstaub darstellt.

Tabelle 2: Potentielle Szenarien für die orale Aufnahme von Hausstaub. Hausstaubfraktionen sind hier: Bodenstaub, abgesetzter Staub (Staub auf allen Oberflächen außer dem Boden), Schwebstaub (aufgewirbelte Staubpartikel in der Luft)

Szenario	Relevanz für Altersgruppe	Relevante Hausstaub-fraktion
Hand-*Mouthing* ▸ Fingernägelkauen, ▸ Fingerfood essen, ▸ Ablecken / in den Mund nehmen von Handflächen und Fingern ▸ Berühren der Lippen mit den Fingern und anschließendes Ablecken der Lippen	Kleinkinder/Krabbelkinder Erwachsene	Insbesondere Bodenstaub unklar
Objekt-*Mouthing* ▸ Ablecken von Objekten ▸ Hausstaub auf Oberflächen, die in den Mund genommen werden (Lebensmittel, Spielzeug, andere Objekte wie Zigaretten, Flaschenhälse, Stifte, etc.)	Alle Altersgruppen (Hausstaub auf Lebensmitteln) v. a. Kleinkinder (Hausstaub auf anderen Objekten)	Abgesetzter Staub Bodenstaub (Spielzeug von Krabbelkindern)
Hausstaub, der über Hände auf Lebensmittel übertragen wird bzw. Hausstaub auf Oberflächen, die mit Lebensmittel in Kontakt kommen (Tische, Geschirr, Boden)	Alle Altersgruppen Relativ höhere Relevanz für ältere Kinder und Erwachsene	Abgesetzter Staub
Verschlucken von Schwebstaub beim Sprechen; inhalierte Staubpartikel, die im Sputum haften und mit diesem verschluckt werden	Alle Altersgruppen Vermutlich höhere relative Relevanz für ältere Kinder und Erwachsene	Schwebstaub, aufgewirbelter Staub
Koniophagie (Pica-Verhalten)	Alle Altersgruppen, für Pica allgemein insbesondere Kinder	Keine Informationen

Die Unterscheidung der in Tabelle 2 genannten Szenarien wurde vorgenommen, da die verschiedenen Altersgruppen in Abhängigkeit der typischen Aktivitäten unterschiedliche Hausstaubfraktionen (vergleiche Seite 35) aufnehmen können. In der Literatur wird in der Regel primär das Hand-*Mouthing* als Pfad für die Aufnahme von Fremdstoffen über den Hausstaub bei Kleinkindern betrachtet. Bei älteren Kindern und Erwachsene spielt dieser Pfad vermutlich eine untergeordnete Rolle – in diesen Altersgruppen spielen eher Hand-zu-Mund Kontakte eine Rolle, wie beim Nägelkauen, Rauchen oder dem Essen von Fingerfood (Wilson *et al.*, 2013). Es gibt Untersuchungen zur Häufigkeit von Hand-zu-Mund Kontakten bei Erwachsenen (Kwok *et al.*, 2015; Nicas & Best, 2008). Inwieweit diese aber auch zu einer oralen Hausstaubaufnahme beitragen können (da die Hände/Finger nicht in den Mund genommen werden), wurde in diesen Studien nicht betrachtet. Für die Älteren ist vermut-

lich Hausstaub von Bedeutung, der sich auf Lebensmitteln abgesetzt hat oder durch ungewaschene Hände bzw. den Kontakt mit staubigen Oberflächen auf Lebensmittel übertragen und so aufgenommen wird. Staubpartikel gelangen durch verschiedene Aktivitäten, wie Gehen oder Staubsaugen in Bereiche der Lebensmittelzubereitung und des Lebensmittelverzehrs, da sich dadurch insbesondere zwischen 5 und 25 µm große Partikel im Raum verteilen (Thatcher & Layton, 1995). Bodenstaub ist also vermutlich für ältere Kinder und Erwachsene von geringerer Relevanz für die Exposition im Vergleich zu Krabbelkindern. Außerdem ist es möglich, dass beim Sprechen Schwebstaub verschluckt wird. Inhalierte Staubpartikel, die größer als 10 µm sind, dringen in der Regel nicht in die tieferen Atemwege vor (Morawska & Salthammer, 2003), haften im Sputum und können mit diesem verschluckt werden. Die vermuteten Szenarien verdeutlichen, dass die orale Exposition gegenüber Hausstaub nicht nur von Umgebungsbedingungen, sondern auch vom individuellen Verhalten (z. B. Hygiene) der Personen abhängt.

Koniophagie ist eine Form des Pica-Verhaltens (qualitative Essstörung), bei der Staub gegessen wird (Knecht, 1999). Es gibt keine Informationen zur Häufigkeit des Auftretens oder zum Umfang der so aufnehmbaren Hausstaubmenge.

Insbesondere für ältere Kinder und Erwachsene fehlen Informationen, um fundierte Szenarien für die orale Hausstaubaufnahme zu entwickeln.

1.5 Charakterisierung von Faktoren, die für die orale Aufnahme von Hausstaub relevant sein können

Hausstaub ist eine sehr heterogene Matrix. Sie kann aber anhand verschiedener Kriterien charakterisiert werden. Dazu zählen:

- die Ablagerung von Hausstaub auf Flächen – Menge pro Fläche und Zeit
- die Staublast – Menge an Hausstaub pro Fläche
- die Partikelgrößenverteilung
- Hausstaubquellen
- die Zusammensetzung von Hausstaub.

Publizierte Werte zu diesen Parametern zeigen eine hohe Variabilität. Allein dieser Umstand ist ein Anlass dafür, nach den verschiedenen Ursachen hierfür zu suchen. Ein Grund für zum Teil stark variierende Angaben sind die unterschiedlichen Sammelmethoden für Hausstaub (Staubsauger, passive Sammler). Eine Übersicht von Untersuchungen zu einigen dieser Parameter ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Hausstaubcharakterisierung

Parameter	Typische Werte		Referenzen
Hausstaubablagerung (mg/m² pro d)	6,21 4,62 4,4 15,9 264,9	arithmetisches Mittel geometrisches Mittel Median P95 Max	Krause *et al.* (1991)
	9,5 4,6 21 579	arithmetisches Mittel Median P95 Max	Seifert *et al.* (2000) (Wohnzimmer)
	10,9 5,8 21,7 768	arithmetisches Mittel Median P95 Max	Seifert *et al.* (2000) (Kinderzimmer)
	1,8 – 4,9	arithmetische Mittel	Edwards *et al.* (1998)
	518 331 33 3403	arithmetisches Mittel geometrisches Mittel Min Max	Petrosyan *et al.* (2006)
Staubmenge pro Fläche (g/m²)	0,14 0,05; 0,42 2,15	Median P10; P90 Max	(Laxen *et al.*, 1988)
	0,06 – 2,2	Einzelwerte	Thatcher & Layton (1995)
	0,4 – 7,8	geometrische Mittel	Adgate *et al.* (1995)
	0,3 – 14,4 1,3	Min – Max P50	Roberts *et al.* (1999)
	0,02 – 0,3	geometrische Mittel	(Adgate *et al.*, 2008)
	0,31 0,04 – 2,3	geometrische Mittel P2,5; P97,5	(Johnson *et al.*, 2009)
Partikelgrößenverteilung (gewichtsbezogene prozentuale Angaben)	40 % 41 % 18 % 0,6 %	125 µm – 2,5 mm 50-125 µm 10-50 µm ‹10 µm	Mølhave *et al.* (2000)
	26 % 23 % 22,7 % 27 %	250 µm – 2 mm 106 – 250 µm 53 - 106 µm 4 – 53 µm	Lewis *et al.* (1999)
	31 % 9 % 13 %	300 µm – 2 mm 100 – 300 µm 50 – 100 µm	Cao *et al.* (2013)

Parameter	Typische Werte		Referenzen
	47 %	‹ 50 µm	
	17 % 7,2 % 58 % 18 %	246 – 833 µm 149 – 246 µm 44 – 149 µm ‹ 44 µm	Que Hee *et al.* (1985)
„Loss of ignition“ – organischer Kohlenstoffanteil	38,6 % 58,6 %	63 µm – 2 mm ‹63 µm	Morawska & Salthammer (2003)

1.5.1 Hausstaubablagerung

Eine umfangreiche Studie zu Hausstaubablagerungen wurde von Seifert et al., 2000, veröffentlicht (siehe Tabelle 3). In dieser Studie wurden 3282 Wohnräume und 600 Kinderzimmer über ein Jahr untersucht. In den meisten Wohnräumen lagerte sich täglich zwischen ca. 1,4 und 14 mg/m² Staub (P10 und P90) auf horizontalen Oberflächen ab. Krause et al. (1991) beschreiben im Rahmen des Umwelt-Surveys die Untersuchung von 2191 Wohnungen und fanden eine ähnlich hohe tägliche Ablagerung von Hausstaub von 2,0 bis 10,9 mg/m² (P10 und P90). In dieser Studie wurde die Hausstaubablagerung nach verschiedenen Parametern (Alter der Gebäude, Personenanzahl im Haushalt etc.) differenziert. Aufgrund einer fehlenden statistischen Auswertung sind Schlussfolgerungen daraus allerdings nicht valide. In einer kleineren Studie mit vier Wohnungen, in welcher der Einfluss der Jahreszeit und der Höhe der Staubsammlung über jeweils 30 Tage untersucht wurde, konnten tägliche mittlere Staubablagerungen zwischen ca. 2 und 5 mg/m² pro Tag gemessen werden (Edwards et al., 1998). Im Sommer setzt sich etwas mehr Staub ab als im Winter. In Bodennähe (0,3 m über dem Boden) lagert sich mehr Staub ab als in 1,5 m Höhe. Petrosyan et al. (2006) haben deutliche regionale und saisonale Unterschiede der Hausstaubablagerung gefunden, allerdings bestätigen die Ergebnisse ihrer Studie nicht eine höhere Hausstaubablagerung im Sommer.

Es wurde durch Petrosyan et al. (2006) eine auffallend höhere Hausstaubablagerung gefunden als durch die anderen Autoren, was durch die eingesetzte Methode zu erklären ist. Während letztere die Hausstaubablagerung durch passive Probenahme untersucht haben (und damit nur abgesetzten Staub), verwendeten Petrosyan et al. (2006) den Inhalt von Staubsaugerbeuteln (Bodenstaub). Der Einfluss der Methode der Probenahme auf die gemessene Menge wurde bereits bei Rhoads et al. (1999), gezeigt (hier allerdings bezogen auf die Staubmenge in g/m²). Studien, die in den 60er und 70er Jahren publiziert wurden, fanden Hausstaubablagerungen zwischen 18 und 80 mg/m² pro Tag in Innenräumen (Hawley, 1985). In diesen Arbeiten wurden nichtstandardisierte Methoden verwendet, so dass diese Validität der Daten eingeschränkt ist.

1.5.2 Hausstaubmenge pro Fläche (Staublast)

Für die Aufnahme von Hausstaub ist die Betrachtung der im Folgenden beschriebenen Staublast bedeutsamer als die Hausstaubablagerung. Die Menge an Hausstaub, die auf Oberflächen in Innenräumen gefunden wird, hängt u. a. von der Höhe der Hausstaubablagerung ab. Die Hausstaubmenge auf Oberflächen wird aber auch durch Aktivitäten und Kräfte (wie Schwerkraft, elektrostatische Kraft, Luftströmung) beeinflusst, welche die Hausstaubmenge reduzieren. Hierzu zählen neben Tätigkeiten, wie Staubsaugen oder Staubwischen, auch die aerodynamischen Gegebenheiten in den Räumen (Vergleiche auch Tabelle 5). Die erfasste Hausstaubmenge wird zusätzlich auch wesentlich von der Oberfläche, der Methode der Hausstaubsammlung und der Lokalisation im Raum beeinflusst (Tabelle 4). Die Studie von Adgate *et al.* (1995) zeigte erhebliche Unterschiede der Hausstaubmenge in unterschiedlichen Wohnungen. Eine andere Studie fand zusätzlich eine Abhängigkeit der Staubmenge von der Lage innerhalb der Wohnung (Thatcher & Layton, 1995). Die gemessene Staubmenge kann durch den Wochentag beeinflusst sein, an dem der Hausstaub gesammelt wird (Johnson *et al.*, 2009). Es

zeigen sich räumliche Unterschiede innerhalb einer Stadt und die Hausstaubmenge korreliert mit sozioökonomischen/demographischen Faktoren wie Familiengröße und Haushaltseinkommen (Johnson *et al.*, 2009).

Da die Staublast auch die Aufnahmemenge von Hausstaub beeinflusst, fließt dieser Parameter in die mechanistischen Modellierungen der Hausstaubaufnahme ein (Özkaynak *et al.*, 2011; Wilson *et al.*, 2013). Eine Abhängigkeit von der Oberfläche (glatter Boden versus Teppichboden) wird in beiden Modellen berücksichtigt. In der Sensitivitätsanalyse wurde die Staublast in beiden Modellen als wichtiger Parameter identifiziert.

Tabelle 4: Hausstaubmenge (g/m²) auf verschiedenen Oberflächen nach

Oberfläche	n	Mittel[1]	SD	Min	P95	Max	Referenz
Teppich[2]	376	7,8	2,9	0,3	38	99	Adgate *et al.* (1995)
Fußboden[3]	444	0,42	2,8	0,05	2,4	7,0	Adgate *et al.* (1995)
Fensterbank[3]	164	1,0	2,5	0,12	4,7	13	Adgate *et al.* (1995)
Teppich[2]	124	0,29					(Adgate *et al.*, 2008)
Bett[2]	40	0,02					(Adgate *et al.*, 2008)
Andere Oberflächen[2]	68	0,21					(Adgate *et al.*, 2008)

[1] Geometrisches Mittel
[2] Staubsaugermethode
[3] Wischmethode

1.5.3 Partikelgrößen

Hausstaub kann in unterschiedliche Partikelgrößenbereiche fraktioniert werden. Die Verteilung in verschiedenen Studien weist auf eine variable Zusammensetzung von Hausstaub hin (Cao *et al.*, 2013; Lewis *et al.*, 1999; Mølhave *et al.*, 2000; Que Hee *et al.*, 1985). Ein Vergleich der Studien zur Partikelgrößenverteilung im Hausstaub wird jedoch durch die unterschiedliche Fraktionierung der Proben erschwert. In Tabelle 3 sind die auf das Gewicht der Hausstaubprobe bezogenen Anteile einzelner Fraktionen dargestellt. Diese Hausstaubproben wurden vorgesiebt, das heißt größere Bestandteile des Staubsaugerbeutelinhalts wurden entfernt. Der Anteil der Partikel im Staubsaugerbeutel, die größer als 2 mm sind, kann etwa 45 – 50 % ausmachen (Cao *et al.*, 2013; Lewis *et al.*, 1999).

Informationen zu Partikelgrößen im Hausstaub sind für die Exposition über den Hausstaubpfad relevant

- für die Szenarien der Hausstaubaufnahme– die Partikelgröße beeinflusst die Verteilung von Staub innerhalb des Raumes (kleinere Partikel werden eher aufgewirbelt und lagern sich auf höheren Flächen ab),
- insbesondere für das Hand-*Mouthing* – die Haftung von Partikeln an Händen wird durch ihre Größe beeinflusst,
- für die Expositionshöhe – kleinere Partikel mit einer größeren Oberfläche können größere Mengen von *Tracern* adsorbieren.

1.5.4 Hausstaubquellen

Es gibt viele mögliche Quellen für Hausstaub. Die Partikel können aus dem Freiland stammen, die über die Luft oder die Bewohner (über Kleidung und Gegenstände) in die Wohnung getragen werden.

Die Partikel können auch in den Innenräumen durch die Raumnutzung entstehen bzw. aus der Innenausstattung freigesetzt werden (inklusive Wandfarbe). Dies kann durch Abrieb erfolgen, d. h. kleinste Partikel der Ausstattung werden abgetragen und Teil des Hausstaubs. Die Quellen von Hausstaub beeinflussen nicht nur die Zusammensetzung der Partikel, sondern können auch die Schadstoffbelastung bestimmen.

1.5.5 Zusammensetzung des Hausstaubs

Hausstaub besteht aus unterschiedlich großen Partikeln aus den verschiedensten anorganischen oder organischen Materialien, die natürlichen oder anthropogenen Ursprungs sind und deren Anteile sowohl im Innenraum selbst ihren Ursprung haben, als auch von außen eingetragen werden (VDI, 2001). Solche Partikel können beispielsweise Bodenpartikel, Fasern (Papier, Textilien, Synthetik), Abrieb vom Inventar oder dem Gebäude, Verbrennungsprodukte (z. B. durch Küchennutzung), totes organisches Material (Haare und Schuppen und Ausscheidungen der menschlichen und tierischen Bewohner, tote Insekten(teile), Nahrungsreste), Pollen und lebende Organismen (Bakterien, Pilze) sein (Butte, 2004; Millette *et al.*, 2003; Mølhave *et al.*, 2000; Turner *et al.*, 2005; Webster *et al.*, 2009). Der Anteil organischer Partikel variierte in 318 Staubproben zwischen <5 % und >95 % (Butte & Walker (1994) zitiert durch Butte (2003)). Eine von Oomen & Lijzen (2004) erstellte Übersicht zum Bodenanteil im Hausstaub in verschiedenen Studien ergab eine Bandbreite von 8 % bis >80 %. Die meisten dort genannten Studien geben einen Bereich von 30 – 50 % an. Die Zusammensetzung der Hausstaubpartikel kann die Adsorption von Stoffen an die Hausstaubpartikel bestimmen, die Mobilität der Hausstaubpartikel im Raum, die Aufnahme von Hausstaub und die Resorptionsverfügbarkeit der Stoffe im Hausstaub.

1.5.6 Einflussfaktoren auf Menge und Zusammensetzung von Hausstaub

Die Vielfalt der Staubquellen im Innen- und Außenbereich hat eine komplexe und extrem heterogene Zusammensetzung zur Folge mit einer zeitlichen und räumlichen Variabilität in Partikelgröße, -form, -zusammensetzung, -menge und Konzentrationen von Fremdstoffen (Maertens *et al.*, 2004; Millette *et al.*, 2003). Anhand der Einflussfaktoren (siehe Tabelle 5) wird ersichtlich, dass sich die Menge und Zusammensetzung von Hausstaub nicht nur geographisch, zwischen verschiedenen Häusern, zwischen Wohnungen und Räumen (*intrahome variability*) unterscheidet, sondern auch innerhalb eines Raumes heterogen verteilt ist (*intraroom variability*, Mercier *et al.* (2011b)). So unterscheidet sich der Hausstaub in Bezug auf die Zusammensetzung und Menge auf Böden im Vergleich zu Hausstaub auf Oberflächen von Möbeln. Auf Möbeln gibt es wiederum Unterschiede in Abhängigkeit von der Höhe und Nutzung (z. B. auf Kommoden oder hohen Schänken). Auf freien Flächen findet man eine andere Hausstaubzusammensetzung als unter Möbelstücken oder, durch elektrostatische Aufladung, an elektronischen Geräten (*intradust variability*). Neben der sich daraus ergebenen räumlichen Variabilität muss auch die zeitliche Variabilität berücksichtigt werden, die sich unter anderem aus saisonalen Veränderungen und Innenraumaktivitäten ergibt (Butte, 2003). Die Variabilität der Partikelmenge innerhalb einer Wohnung in Abhängigkeit von der Höhe der Probennahme (bodennah oder –fern) und der Jahreszeit, sowie zwischen vier Wohnungen an einem Ort wurde durch Edwards *et al.* (1998) gezeigt. Auch die Konzentration von Stoffen im Hausstaub kann innerhalb eines Raumes variieren (Li *et al.*, 2015).

Tabelle 5: Einflussfaktoren auf Menge und Zusammensetzung von Hausstaub (Butte, 2003; Edwards *et al.*, 1998; Maertens *et al.*, 2004)

Faktor	hat Einfluss auf
Ort / Umgebung	Staubeintrag über die Luft und Kleidung (insbesondere Schuhe) – Partikelmenge und -zusammensetzung sowie Stoffkonzentrationen
Jahreszeit / Klima / Wetter	Staubmenge in der Luft und an der Kleidung, Staubzusammensetzung (z. B. Pollenflug, Insekten)
Gebäude (Alter, Sanierungstand)	Staubeintrag von außen (Durchlässigkeit von Fenstern und Türen) und innen (Abrieb innerhalb der Gebäude), Partikelzusammensetzung
Raumnutzung ▸ Raumzweck (Wohnraum, Bad, Küche, Flur, etc.) ▸ Personenanzahl im Haushalt ▸ Alter der Personen (beeinflusst deren Aktivitäten) ▸ Reinigung (wie oft und womit) ▸ Haustiere ▸ Möbel und Wohntextilien (Menge, Beschaffenheit, Reinigung und Pflege mit Chemikalien) ▸ Lüftung, Heizung ▸ Elektrische Geräte (elektrostatische Aufladung) ▸ Höhe innerhalb des Raums	Staubeintrag, -verteilung und -beseitigung, Partikelzusammensetzung

1.5.7 Eigenschaften des Hausstaubs im Zusammenhang mit der Kontamination von Schadstoffen und der Hausstaubaufnahme

Im Gegensatz zum Boden im Freiland können Fremdstoffe im Hausstaub verbleiben und akkumulieren, da sie in Innenräumen in einem geringeren Umfang den Bedingungen wie im Außenbereich ausgesetzt sind, die zu einer Degradierung führen: Sonnenlicht, Schwankungen in Temperatur und Feuchtigkeit, hohe Rate mikrobiellen Abbaus und andere wetterabhängige Effekte (Lewis *et al.*, 1999; Paustenbach *et al.*, 1997).

Die Adsorption von Fremdstoffen an Partikel in Innenräumen ist abhängig von Art und Größe der Partikel sowie von der Oberflächenstruktur, der Polarität und der Lipophilie (Butte & Heinzow, 2002). Vermutlich aufgrund der Heterogenität der Matrix Hausstaub liegen für die meisten Einflussfaktoren keine Daten vor. Daher soll im Folgenden nur die Partikelgröße als Determinante beleuchtet werden.

Cao *et al.* (2012) finden die Partikelgröße bei der Expositionsschätzung über den Hausstaub zu wenig beachtet. Die Autoren bringen drei Argumente vor:

a) Die Selektion der Staubfraktion ist abhängig vom Ziel der jeweiligen Studie und die Unterschiede zwischen den Studien machen einen Vergleich der Ergebnisse schwierig. Eine ungeeignete Aus-

wahl der Staubfraktion kann zu verzerrten Ergebnissen der Expositionsschätzung führen. Zurzeit gibt es kein Standardprotokoll für die Größenselektion der Staubpartikel im Rahmen der Expositionsschätzung.

b) Die Partikelgröße bzw. die Auswahl der Größenfraktion beeinflusst die Konzentration der Stoffe. Cao et al. (2012) schlussfolgern aus den Ergebnissen einiger Studien, dass allgemein die Konzentration der Chemikalien mit sinkender Partikelgröße steigt und dass aus diesem Grund vor allem Partikeln < 100 µm mehr Beachtung geschenkt werden sollte. Das Verhältnis der Verteilung der Stoffe in Abhängigkeit von der Partikelgröße hängt von der Quelle, der Morphologie, Zusammensetzung und Partikelgrößenverteilung des Staubs ab. Diese Faktoren variieren wahrscheinlich regional und zwischen verschiedenen Innenräumen. Außerdem variiert das Verhältnis durch Migrationsmechanismen sowie durch die Quelle und die chemisch/physikalischen Eigenschaften der Chemikalie. Daher könnten unterschiedliche Chemikalien eine andere Verteilung bezüglich der Partikelgrößen aufweisen.

c) Das dritte Argument bezieht sich auf die Staubpartikelgröße und die Wahrscheinlichkeit der Exposition. Insgesamt zeigt die von den Autoren ausgewertete Literatur, dass Partikel, die größer als 250 µm sind, nicht an der Haut haften und daher für die Expositionsschätzung irrelevant sind. Choate et al. (2006) zeigten, dass über 90 % der an Händen haftenden Bodenteilchen kleiner als 250 µm sind und ca. 70 % kleiner als 63 µm (Boden mit niedriger und mittlerer Feuchte). Cao et al. (2012) argumentieren daher, dass größere Partikel von der Analyse ausgeschlossen werden sollten. Hierbei fokussieren die Autoren ausschließlich auf das Hand-*Mouthing* und lassen andere mögliche Szenarien außer Betracht.

Die letzten beiden Argumentationen von Cao *et al.* (2012) werden im Folgenden genauer betrachtet.

Konzentration von Stoffen im Abhängigkeit von der Partikelgröße des Hausstaubs

Da der Zusammenhang von Partikelgröße und Fremdstoffkonzentration unabhängig davon ist, ob die Partikel in Innenräumen oder im Freien vorkommen, werden in der folgenden Diskussion auch Untersuchungen mit Bodenproben berücksichtigt.

Ruby & Lowney (2012) schlussfolgern in ihrem Review, dass die Konzentration von organischen und anorganischen Stoffen in kleineren Partikeln höher als in größeren ist. Die Autoren berufen sich hier auf Arbeiten von Acosta *et al.* (2009), Bergstrom *et al.* (2011), Krauss & Wilcke (2002), Siciliano *et al.* (2009) und Siciliano *et al.* (2010). Auch wenn es plausibel erscheint, dass an kleineren Partikeln mit ihrer im Verhältnis zur Masse größeren Oberfläche größere Stoffmengen adsorbieren können, ist der Zusammenhang von Partikelgröße und Stoffkonzentration nicht immer so eindeutig. Bestätigt wird diese Annahme durch eine Untersuchung von Lewis *et al.* (1999) für die meisten der 14 Pestizide und 10 polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe. Cao *et al.* (2013) untersuchten bromierte Flammschutzmittel (BFS) in verschiedenen Hausstaubfraktionen. Die Konzentration der BFS war abhängig von der Partikelgröße, allerdings zeigte sich nicht für alle BFSs ein monotoner Zusammenhang. Eine Untersuchung von unterschiedlichen Bodenproben auf die Konzentration von Zn, As, Cd und Pb in fünf Partikelgrößenfraktionen ergab kein klares Bild hinsichtlich einer partikelgrößenabhängigen Elementkonzentration (Bergstrom *et al.*, 2011). In einigen Bodenproben konnte man für unterschiedliche Elemente eine steigende Konzentration mit sinkender Partikelgröße finden, in anderen nicht. Das Ergebnis hing sowohl vom untersuchten Boden als auch vom Element ab. In einem linearen Regressionsmodell wurde nur für 8 von 44 Datensätzen (11 Bodenproben x 4 Elementen) eine signifikante negative Korrelation von Partikelgröße und Elementkonzentration gezeigt. Die Konzentration von Blei im Hausstaub ist laut einer Untersuchung von Que Hee *et al.* (1985) grundsätzlich unabhängig von der Partikelgröße. In einer anderen Untersuchung nimmt die Bleikonzentration mit steigender Partikelgröße in 6 von 7 untersuchten Wohnungen sogar zu (E. Y. Wang *et al.*, 1996). Im

Rahmen des Umwelt-Surveys von 1998 wurde an einer Unterstichprobe von jeweils 100 Hausstaubproben die Auswirkung der Fraktionierung auf < 2 mm, < 63 µm und < 30 µm auf die Analysenergebnisse untersucht (Becker *et al.*, 2004). Die Auswertung zeigte bei fast allen untersuchten Stoffen signifikant höhere Gehalte in der 63-µm-Fraktion im Vergleich zur 2-mm-Fraktion. Dem gegenüber wurde für nur sehr wenige Stoffe in der 30-µm-Fraktion ein signifikant höherer Gehalt verglichen mit der 63-µm-Fraktion gefunden.

Die Partikelgröße kann auch die Reproduzierbarkeit der Schadstoffmessung beeinflussen (Nagorka *et al.*, 2005). Die Autoren der Studie vermuten, dass in der 2-mm-Fraktion noch einzelne Partikel enthalten sein können, die aus Abrieb von weichmacherhaltigen Produkten des Innenraums stammen, und so zu erheblichen Schwankungen der gemessenen Konzentrationen führen können.

Partikelgröße von Hausstaub, der an Händen haftet

Ruby & Lowney (2012) stellten in ihrer Übersichtsarbeit die Hypothese auf, dass Hausstaub, möglicherweise aufgrund eines höheren Anteils an organischem Material, eine andere Partikelgrößenverteilung bei der Adhäsion an Händen aufweist als Boden. Allerdings wurde eine ähnliche Vermutung bereits von Driver *et al.* (1989) in Bezug auf die unterschiedliche Adhäsion von verschiedenen Bodentypen formuliert, konnte aber experimentell nicht bestätigt werden. Daher werden auch in diesem Abschnitt Studien mit Bodenproben mit berücksichtigt. Ruby & Lowney (2012) analysierten die Adhäsion von Bodenpartikeln an Händen in fünf Studien (Choate *et al.*, 2006; Duggan & Inskip, 1985; Kissel *et al.*, 1996a; Siciliano *et al.*, 2009; Yamamoto *et al.*, 2006) und ermittelten einen Median in den Studien zwischen 33 und 150 µm. Das 90ste Perzentil lag zwischen 110 und 760 µm. Eine Untersuchung der Adhäsion unterschiedlicher Staubfraktionen (fraktioniert vor Versuchsbeginn) zeigte, dass Partikel von < 44 µm bis zu 246 µm etwa gleich gut an Händen haften (bezogen auf das Gewicht) Que Hee *et al.* (1985). Die Fraktion zwischen 249 – 392 µm haftet deutlich schlechter, während die nächstgrößere Fraktion (392 – 833 µm) wesentlich besser an der Hand haftete. Partikel zwischen 50 und 200 µm können vollständig durch Handkontakt von einer glatten Oberfläche entfernt werden (Edwards & Lioy, 1999). Kleinere Partikel haften deutlich schlechter an Händen (10 – 50 µm: 66%, 1,5 – 10 µm: 14%, 0 – 2,5 µm: 45%). Eine aktuelle Studie ergab, dass an Händen Staubpartikel von durchschnittlich 29±22 µm haften (Cao *et al.*, 2013). In einer anderen, von Cao *et al.* (2013) zitierten Studie ist die Partikel, die am häufigsten an Kinderhänden haften 39±26 µm groß und bei einem Erwachsenen (mit Referenzsand untersucht) 22,8 µm (beides Modalwerte, Yamamoto *et al.* (2006)).

Die Handfeuchtigkeit beeinflusst die Partikelgröße der an den Händen haftenden Partikel laut Yamamoto *et al.* (2006) nicht. Dagegen finden Bergstrom *et al.* (2011) einen Zusammenhang mit dem Feuchtigkeitsgehalt von Bodenproben: Kleinere Partikel (< 63 µm) bei trockenem Boden machen einen deutlich höheren Anteil der an Händen haftenden Menge im Vergleich zu feuchtem Boden (über 60 % versus weniger als 25 %) aus. Einen ähnlichen Effekt der Bodenfeuchtigkeit auf die Adhäsion fanden Choate *et al.* (2006) und Kissel *et al.* (1996a). Hausstaub ist in der Regel trocken. Allerdings ist die Handfeuchtigkeit grade bei Kleinkindern mit intensivem *Mouthing*-Verhalten höher, so dass die Partikelgrößenverteilung an ihren Händen sich durchaus von denen größerer Kinder und Erwachsener unterscheiden kann.

Ist die Fremdstoffkonzentration abhängig von der Partikelgröße, so kann die selektive Adhäsion von kleineren Partikeln an Händen die Exposition beeinflussen (insbesondere beim Hand-*Mouthing*). Eine Analyse aller Partikel gemeinsam (Staubsaugerbeutel) könnte so zu einer falschen Expositionsschätzung führen, wenn die Konzentration der Fremdstoffe in der an Händen haftenden Partikelgrößenfraktion höher ist als die Konzentration in der Gesamtprobe (Bergstrom *et al.*, 2011).

Partikelmenge, die an Haut/Händen haftet

In einer Reihe von Studien, welche die Partikelmenge bestimmten, die an Händen haftet, wurden überwiegend Bodenproben untersucht. Die meisten Methoden sind darauf ausgelegt, die maximal haftenden Partikelmenge zu untersuchen, aber nicht die „übliche“.

Die von Kissel *et al.* (1996b) und Holmes *et al.* (1999) vorgelegten Studien scheinen eine weitgehend realistische Abschätzung für den Hausstaub zu liefern, da in diesen Studien die Menge an Partikeln untersucht wurde, die nach gewöhnlichen Aktivitäten in Innenräumen an Händen haftet. Im Mittel ergaben die Untersuchungen eine Hausstaubmenge von 0,0062 bis 0,014 mg/cm^2.

Studien zur Adhäsion von Bodenpartikeln an Händen, die mehrere Bodentypen untersuchten, fanden Unterschiede in Abhängigkeit vom Bodentyp (Bergstrom *et al.*, 2011; Driver *et al.*, 1989; Kissel *et al.*, 1996a). Eine Erklärung wäre die unterschiedliche Partikelgrößenverteilung der Böden, wobei sich diesbezüglich kein klares Bild ergibt (Bergstrom *et al.*, 2011). Außerdem variiert die an Händen haftende Menge inter- und intraindividuell (Choate *et al.*, 2006).

Je feuchter die Hände, desto mehr Partikel bleiben haften (Yamamoto *et al.*, 2006). In der Regel bleibt auch mehr Boden haften, je feuchter der Boden ist, wobei hier die Menge trotzdem wesentlich von der Bodenbeschaffenheit bestimmt wird (Bergstrom *et al.*, 2011; Driver *et al.*, 1989; Kissel *et al.*, 1996a).

Choate *et al.* (2006) untersuchten den Einfluss des Händewaschens auf die Adhäsion der Partikel. An ungewaschenen Händen ist etwa doppelt so viel Boden nachweisbar wie an gewaschenen Händen. Die Autoren führen dies auf den Fettfilm der Haut zurück, der die Adhäsion der Partikel fördern könnte. Ein Einfluss des Händewaschens oder des Fettgehaltes der Haut wurde in keiner anderen Studie untersucht.

Des Weiteren spielt die Oberflächenbeschaffenheit eine entscheidende Rolle. Bei gleicher Staublast auf Stahl-, Vinyl- und Teppichflächen wurden sehr unterschiedliche Staubmengen auf die Hände übertragen (Rodes *et al.*, 2001). Der dermale Transferfaktor beträgt im Mittel bei einer Stahloberfläche 0,98, bei Vinyl 0,52 und von einem Teppich 0,12. Eine höhere Handfeuchte ist mit einem höheren dermalen Transferfaktor assoziiert.

Kontakthäufigkeit von Kindern mit Händen und Oberflächen

Für die Aufnahme von Hausstaub über das Hand-*Mouthing* ist nicht nur wichtig, wie viel Hausstaub an Händen haftet. Die aufgenommene Menge wird auch bestimmt durch die Häufigkeit und Dauer des Kontakts von Hand und Mund. Hierzu wurde von Xue *et al.* (2007) eine Metaanalyse durchgeführt, bei der neun Studien mit insgesamt 439 Kindern im Alter von 3 Monaten bis 11 Jahren berücksichtigt wurden (Tabelle 6). Demnach ist die Häufigkeit der Kontakte (pro Stunde) abhängig vom Alter sowie vom Aufenthaltsort (es wurde zwischen dem Aufenthalt in Innenräumen und dem im Freien unterschieden). Die Kontakthäufigkeit beim Hand-*Mouthing* sinkt mit steigendem Alter und wird häufiger in Innenräumen beobachtet.

Neben dem Hand-*Mouthing* kann auch das Objekt-*Mouthing* bei Kindern eine wichtige Rolle für die Exposition über Hausstaub spielen. Xue *et al.* (2010) haben in ihrer Metaanalyse von sieben verfügbaren Studien insgesamt 438 Kindern im Alter von 3 Monaten bis 11 Jahren berücksichtigt (Tabelle 6). Auch hier zeigte sich die Abhängigkeit der Frequenz des Objekt-*Mouthing* vom Alter und dem Aufenthaltsort. Wie beim Hand-Mouthing ist die Frequenz des Objekt-*Mouthing* in Innenräumen höher. Der Zusammenhang zwischen dem Alter und der Frequenz des Objekt-*Mouthing* ist nicht monoton, am häufigsten wurde dieses Verhalten bei Kindern im Alter von 6 – 12 Monaten beobachtet.

Tabelle 6: Mittlere Frequenz (Kontakte pro Stunde, Mittelwert) für Hand-*Mouthing* (Xue *et al.*, 2007) und Objekt-*Mouthing* (Xue *et al.*, 2010) bei Kindern und Erwachsenen (Kwok *et al.* (2015) / Nicas & Best (2008)) in Innenräumen

Altersgruppe	Hand-*Mouthing*	Objekt-*Mouthing*
3 bis <6 Monate	28,0	11,2
6 bis <12 Monate	18,9	20,3
1 bis <2 Jahre	19,6	14,2
2 bis <3 Jahre	12,7	9,9
3 bis <6 Jahre	14,7	10,1
6 bis <11 Jahre	6,7	1,1
Erwachsene	4 / 8	-

Die Erkenntnisse aus den amerikanischen Daten können nicht ohne weiteres auf die Kinder in Deutschland übertragen werden, da das *Mouthing*-Verhalten sich zwischen Ländern oder Populationen mit unterschiedlicher Herkunft und Lebensstil unterscheiden kann (Tsou *et al.*, 2015).

Die Datenerhebung dieser Verhaltensweisen ist aus vielen Gründen schwierig (Xue *et al.*, 2007; Xue *et al.*, 2010). Für Erwachsene konnten nur zwei Studien identifiziert werden, welche die Hand-Mund-Kontakthäufigkeit untersuchten (Kwok *et al.*, 2015; Nicas & Best, 2008). Ob diese gemessenen Kontakte auch geeignet sind, Hausstaub oral aufzunehmen, wurde nicht untersucht.

1.5.8 Hausstaub im Kontext der Expositionsschätzung

Betrachtet man Hausstaub nicht nur als Indikator für eine Innenraumbelastung, sondern will mit den Daten die Exposition über den Hausstaubpfad ermitteln, ist eine Reihe von Überlegungen anzustellen. Die aufgenommene Hausstaubmenge wird durch die Hausstaubmenge (Staublast) in Innenräumen, die Aufenthaltszeit sowie das Verhalten der Personen beeinflusst. Jeder einzelne dieser Faktoren ist von einer Vielzahl anderer Parameter beeinflusst und wird damit sehr variabel:

Die Staublast, wie auch die Hausstaubzusammensetzung, wird bestimmt durch den Ort (Gebäude, Region), die Ausstattung der Räume, die Anzahl der Personen und Tiere (sowie ihrer Aktivitäten) und die Raumhygiene (wie oft wird wo und womit geputzt). Die Aufenthaltszeit in Räumen wird bestimmt durch die Jahreszeit, das Alter, dem Wochentag, möglicherweise das Geschlecht und durch individuelle Faktoren. Das Verhalten wird ebenfalls durch Alter, Wochentag, möglicherweise Geschlecht und durch individuelle Faktoren beeinflusst. Auch der Ort hat Einfluss auf das Verhalten. Die persönliche Hygiene (z. B. Händewaschen) spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle. Es kann angenommen werden, dass es auch kulturelle und klimabedingte Unterschiede hinsichtlich der Staubmenge (Partikeleintrag sowie Reinigung der Innenräume) und Aufenthaltszeiten in Innenräumen gibt. Hierzu liegen bisher keine Studien vor. Vermutlich sind die Unterschiede zwischen Innenräumen (auch innerhalb einer Wohnung) aber größer, so dass die Ermittlung nationaler/regionaler Hausstaubaufnahmemengen zum jetzigen Zeitpunkt nicht sinnvoll erscheint. Trotzdem sollten regionale und sozioökonomische Faktoren in einer Untersuchung der Hausstaubaufnahme erfasst und ihr Einfluss untersucht werden. Aufgrund der vielfältigen und variablen Einflussfaktoren ist auch mit einer entsprechenden Variabilität der Hausstaubaufnahme zu rechnen.

Für die Exposition gegenüber Fremdstoffen über den Hausstaubpfad, und damit auch für Studien zur Bestimmung der Hausstaubaufnahme, sind außerdem die für die Exposition (Szenario) relevanten Partikelgrößen eine wichtige Determinante, sofern diese eine Auswirkung auf die Stoffkonzentration hat. Für das Hand-*Mouthing* kann die relevante Partikelgröße grob eingegrenzt werden. Die in Abschnitt 1.5.7 (Seite 46) genannten Studien deuten darauf hin, dass Partikel bis zu 250 µm analysiert

werden sollten. Für die Partikelgrößenverteilung auf Oberflächen, die für die anderen genannten Szenarien der Hausstaubaufnahme (siehe Kapitel 1.4) relevant sind, liegen keine spezifischen Informationen vor. Es gibt kein harmonisiertes Protokoll für die Selektion der Partikelgrößen zur Schätzung der Exposition gegenüber Fremdstoffen im Hausstaub, so dass Studien, die Fremdstoffe im Hausstaub analysieren, sehr unterschiedliche Partikelgrößen untersuchen (Cao *et al.*, 2012). Eine unpassende Auswahl der Fraktion zur Analyse kann das Ergebnis der Expositionsschätzung mehr oder weniger stark verfälschen (Cao *et al.*, 2013). Damit kann sie auch das Ergebnis einer Schätzung der Hausstaubaufnahmemenge verzerren, die auf einer solchen Analyse beruhen.

Mit einem Blick auf mögliche Szenarien der Hausstaubaufnahme könnte es sinnvoll sein, Hausstaub nicht als eine Matrix zu betrachten, sondern unterschiedliche Hausstäube genauer zu charakterisieren hinsichtlich ihrer Lokalisation, Partikelzusammensetzung und der Fremdstoffbelastung und miteinander zu vergleichen, was allerdings zu einer erheblichen Ausweitung eventueller analytischer Messungen führen würde: Hausstaub auf glatten Böden, Hausstaub auf/in Teppichen, aufgewirbelter Hausstaub in der Luft, Hausstaub, der sich auf waagerechten Oberflächen abgesetzt hat (Höhe der Oberfläche), Hausstaub an vertikalen Flächen (Fensterscheiben, Fernseher, Schranktüren, etc.), Hausstaub auf Spielzeug, welches in den Mund genommen wird.

Wie in Tabelle 2 angedeutet, ist nicht davon auszugehen, dass diese Hausstäube für alle Altersgruppen gleichermaßen relevant sind. Staub auf Böden und Teppichen ist vor allem für das von Krabbelkindern praktizierte „Hand-*Mouthing*“ von Bedeutung, vermutlich aber von untergeordneter Bedeutung für ältere Kinder und Erwachsene. Wenn Objekte (wie Spielzeug) auch mit dem Boden Kontakt haben, dann spielt es auch für das Objekt-*Mouthing* eine Rolle.

Die Hausstaubmenge, die Zusammensetzung und *Tracer*-Konzentration sowie das Verhalten von Kindern und Erwachsenen kann sich zwischen verschiedenen Innenräumen unterscheiden. Daher ist es sowohl für eine Expositionsschätzung über den Hausstaubpfad als auch für eine toxikokinetische Modellierung der Hausstaubaufnahme wichtig, alle Räume zu erfassen, in denen sich die Personen aufhalten (inklusive den Aufenthaltszeiten). Für eine Modellierung der Hausstaubaufnahme über Aktivitätsmuster muss darüber hinaus auch das expositionsrelevante Verhalten dokumentiert werden. Welches das konkret ist, bedarf noch weitestgehend einer Klärung.

2 Bestehende Default-Werte der oralen Hausstaubaufnahmemenge

Nachdem im ersten Kapitel die Matrix Hausstaub näher charakterisiert wurde und Unsicherheiten in Bezug auf die Hausstaubaufnahme beschrieben wurden, sollen im Folgenden bestehende Empfehlungen und Annahmen zur oralen Hausstaubaufnahmemenge dargestellt und ihre Herleitung beschrieben werden. Die Recherche ist Teil des Arbeitspaketes 1, die Bewertung der Daten wurde im Rahmen des Arbeitspaketes 2 durchgeführt.

Um die Höhe der Exposition über den Hausstaubpfad schätzen und bewerten zu können, benötigt man Informationen über die Mengen an Hausstaub, die aufgenommen wird. Diese Menge kann nicht direkt gemessen werden. Für die Schätzung der Exposition wurden daher über viele Jahre Defaultwerte verwendet, die überwiegende aus Untersuchungen der Bodenaufnahme abgeleitet wurden. Die BfR Kommission „EXPO“ definiert Defaults wie folgt:

„Default-Annahmen sind quantitative Werte, die als Ersatz für fehlende Parameter in ein Modell eingefügt werden, wenn keine empirische Basis für eine direkte Schätzung gegeben ist. Hierunter können Surrogatwerte (theoretische Ableitungen aus Hilfsgrößen, z.B. die aus Körpergewicht und -höhe berechnete Körperoberfläche), Extrapolationen (z.B. die Übertragung von Ergebnissen anderer Populationen) oder auch Expertenurteile fallen.“ (Heinemeyer *et al.*, 2014).

Grundsätzlich lassen sich die Methoden zur Schätzung der Hausstaubaufnahmemenge in Biomarker-Methoden (*Tracer*-Element und biokinetische Modellierung) und Aktivitätsmuster-Methoden unterteilen (U.S. EPA, 2011). Im Folgenden sollen die in der Literatur identifizierten Empfehlungen und Annahmen (Tabelle 7) und deren Herleitung für die Schätzung der Exposition über die orale Hausstaubaufnahme kurz dargestellt werden.

2.1.1 U.S. EPA 2011

Die U.S. EPA hat in den letzten 24 Jahren immer wieder aktualisierte Fassungen ihres *Exposure Factors Handbook* herausgegeben. Mit der Fassung aus dem Jahr 2008 wurde zum ersten Mal neben der Aufnahmemenge von Boden auch eine Empfehlung für die Höhe der Aufnahme von Hausstaub gegeben (U.S. EPA, 2008). An dieser Stelle soll nur auf die letzte Fassung aus dem Jahr 2011 eingegangen werden.

Der empfohlene Wert über die Höhe der Hausstaubaufnahme bei Kindern im Alter von 6 Wochen bis hin zu Erwachsenen im Alter von bis zu 21 Jahren basiert auf einer Studie von Hogan *et al.* (1998). Die Autoren dieser Studie verglichen Bleikonzentrationen im Blut aus dem Jahr 1991 von 478 Kindern im Alter von 6 Monaten bis 7 Jahren mit Werten, die sie mit dem IEUBK Modell der U.S. EPA berechneten. IEUBK steht für *Integrated Exposure Uptake Biokinetic* und das Modell wurde entwickelt, um erhöhte Bleikonzentrationen im Blut bei Kindern vorherzusagen. Diese Modellierung in der Studie von Hogan *et al.* (1998) basiert sowohl auf Messwerten als auch auf Annahmen. Die Annahmen basieren auf einem Dokument aus dem Jahr 1989 (U.S. EPA, 1989), denen Bodenaufnahmestudien zugrunde liegen (Binder *et al.*, 1986; Clausing *et al.*, 1987; Sedman, 1989). Eine Unterscheidung zwischen Boden- und Hausstaubaufnahme resultiert aus einer Expertenmeinung, nach der Hausstaub zu 55 % und Boden zu 45 % zur Exposition beiträgt (U.S. EPA, 1994). Im *Exposure Factors Handbook* (2011) werden die Ergebnisse von Hogan *et al.* (1998) als Bestätigung für die Richtigkeit der Defaultwerte für die Boden- und Hausstaubaufnahme angesehen. Als mittlere Hausstaubaufnahme wird dort 60 mg/d für Kinder im Alter zwischen 1 und 6 Jahren angenommen. Da die gemessenen und vorhergesagten Werte für Kinder im Alter zwischen 6 Wochen und 12 Monaten in der Studie von Hogan *et al.* (1998) stärker abweichen, wurden sie von der U.S. EPA (2011) korrigiert, so dass die Empfehlung für die Annahme der Hausstaubaufnahme in dieser Altersgruppe bei 30 mg/d liegt.

Der Default für eine hohe Hausstaubaufnahme (95. Perzentil) für Kinder im Alter zwischen 3 und 6 Jahren basiert auf einer probabilistischen Modellierung von Aktivitäten an verschieden Orten über bestimmte Zeiten (*Stochastic Human Exposure and Dose Simulation Model for multimedial pollutants* – SHEDS (Özkaynak *et al.*, 2011). Die U.S. EPA (2011) hat die jeweiligen 95sten Perzentile der Hausstaubaufnahme über Hand- und Objekt-*Mouthing* addiert, auf 100 mg/d gerundet und als Empfehlung übernommen. Die mittleren Schätzungen von 30 mg/d (summierten arithmetischen Mittelwerte) und 11 mg/d (summierten Mediane), welcher unter der aktuellen Empfehlung der U.S. EPA liegen, wurde dagegen nicht berücksichtigt.

Zur Schätzung der Hausstaubaufnahme von Erwachsenen hat die U.S. EPA die Daten von Davis & Mirick (2006) zur Bodenaufnahme herangezogen. Diese Ergebnisse spiegeln alle Expositionsquellen neben der alimentären Aufnahme der Tracer wider. Des Weiteren wurde durch die U.S. EPA (2011) wieder die Expertenmeinung (U.S. EPA, 1994) zugrunde gelegt, dass 55 % der geschätzten Exposition über „Boden“ bei Davis & Mirick (2006) auf Hausstaub zurückzuführen ist und kommt so zu einer Empfehlung von 30 mg/d als Default der üblichen Hausstaubaufnahme für Erwachsene.

Die U.S. EPA (2011) hat sich mit den Limitierungen der einzelnen zugrundeliegenden Studien ausführlich auseinander gesetzt, wie beispielsweise die Annahmen in *Tracer*-Studien über die nichtsystemische Aufnahme der Tracer oder das Nichtberücksichtigen anderer Expositionsquellen. Andere Unsicherheiten, wie die nicht begründete Annahme über die Verteilung von Hausstaub und Boden

bei der Aufnahme beider Medien, werden nicht diskutiert. Insgesamt schätzt die U.S. EPA (2011) das Vertrauen in die von ihnen genannten Empfehlungen als gering ein.

Tabelle 7: Empfehlungen und Annahmen für orale Hausstaubaufnahme zur Schätzung der Exposition

Referenz	Wahrscheinliche Aufnahme in mg/d	Ungünstige Schätzung in mg/d	Altersgruppe	Anmerkung
U.S. EPA (2011)	30 60 60 30	 100	6 Wochen – 12 Monate 1 – ‹ 6 Jahre 3 – ‹ 6 Jahre 6 – ‹ 21 Jahre Erwachsene	Kinder und Jugendliche: basiert auf Hogan *et al.* (1998) und auf Özkaynak *et al.* (2011) (ungünstige Schätzung) Erwachsene: basiert auf Davis & Mirick (2006) sowie auf U.S. EPA (1994) wahrscheinliche Aufnahme = zentrale Tendenz ungünstige Schätzung = „oberes Perzentil“
RIVM (2008) (Oomen *et al.*, 2008)		100 50	Kinder Erwachsene	Konservative (*upper estimate*), aber realistische Schätzung Expertenmeinung
Nordic Exposure Group (2012)	100 50		Kinder Erwachsene	Basierend auf Oomen *et al.* (2008) werden diese Schätzungen als repräsentativ für die europäische Bevölkerung angesehen wahrscheinliche Aufnahme = zentrale Tendenz
ECHA (2012)		100	Kinder	Konservative Schätzung, basiert auf Oomen *et al.* (2008)
Bothe (2004)	60 131 44 97		0 – 1 Jahre 1 – 2 Jahre 2 – 7 Jahre 7 – 12 Jahre	Bodenaufnahmestudie, Hausstaub als Alternativrechnung wahrscheinliche Aufnahme = arithmetisches Mittel

Referenz	Wahrscheinliche Aufnahme in mg/d	Ungünstige Schätzung in mg/d	Altersgruppe	Anmerkung
van Holderbeke *et al.* (2008)	- / 2,0 7,0 / 8,5 14 / 16 12 / 15 15 / 25 14 / 18 8,6 / 5,8	- / 6,9 - / 31 - / 63 - / 62 - / 106 - / 63 - / 17	3 –< 6 Monate 6 –< 12 Monate 1 –< 2 Jahre 2 –< 3 Jahre 3 –< 6 Jahre 6 –< 11 Jahre Erwachsene	Modellierung deterministisch / probabilistisch[1] Nur Hand-*Mouthing* wahrscheinliche Aufnahme = „zentrale Tendenz“[2] (deterministisch) / arithmetisches Mittel (probabilistisch) ungünstige Schätzung = 95. Perzentil (probabilistisch)
Özkaynak *et al.* (2011)	19,80 / 8,39 (Hand-*Mouthing*) 6,85 / 0,69 (Objekt-*Mouthing*)	73,74 (Hand-*Mouthing*) 27,23 (Objekt-*Mouthing*)	3 – 6 Jahre	SHEDS – probabilistische Modellierung (Mikroaktivitäten) Hand- und Objekt-*Mouthing* berücksichtigt wahrscheinliche Aufnahme = arithmetisches Mittel / 50. Perzentil ungünstige Schätzung = 95. Perzentil
Wilson *et al.* (2013)	38 / 36 41 / 41 31 / 32 2,2 / 2,2 2,5 / 2,6 2,5 / 2,6	- / 140 - / 140 - / 110 - / 7,3 - / 8,6 - / 8,7	0 – 6 Monate 7 Monate – 4 Jahre 5 – 11 Jahre 12 – 19 Jahre 20 – 59 Jahre › 59 Jahre	Modellierung (Makroaktivitäten) deterministisch / probabilistisch Nur Hand-*Mouthing* berücksichtigt wahrscheinliche Aufnahme = arithmetisches Mittel ungünstige Schätzung = 95. Perzentil

[1] Tagesaufnahme ermittelt aus der Aufnahmemenge pro Stunde und den angegebenen Expositionszeiten

[2] Basiert auf „üblichen“ Annahmen und Medianen

Referenz	Wahrscheinliche Aufnahme in mg/d	Ungünstige Schätzung in mg/d	Altersgruppe	Anmerkung
Wormuth *et al.* (2006)	50 10 1		Kleinkinder (bis 3 Jahre) Kinder (4 – 10 Jahre) Jugendliche und Erwachsene	Kleinkinder: abgeleitet von Hawley (1985), Clausing *et al.* (1987), Stanek III. & Calabrese (1995a) Kinder: 16,7 % der Kleinkinder (Referenz: Hawley (1985)) Erwachsene: 1,1 % der Kleinkinder (Referenz: Hawley (1985)) wahrscheinliche Aufnahme = keine Angabe (vermutlich zentrale Tendenz)
Hawley (1985)	50 (Apr – Okt) 100 (Nov – Dez) 3 0,56		2,5 Jahre 6 Jahre Erwachsene	Expertenmeinung basierend auf wenigen quantitativen Daten wahrscheinliche Aufnahme = durchschnittliche Aufnahme

2.1.2 RIVM (2008)

Es werden zwei Szenarien der Hausstaubaufnahme angenommen: die Aufnahme über Hand-*Mouthing* in Innenräumen sowie die Inhalation. Die Inhalation von Hausstaub wird als vernachlässigbar bewertet. Der abgeleitete Defaultwert für die Hausstaubaufnahme des RIVM wird als konservativ, aber realistisch beschrieben. Die Werte basieren auf einer Expertenmeinung, die sich auf zwei Argumente stützt (Davis & Mirick, 2006; Oomen et al., 2008). Zum einen wurde die Schätzung der Bodenaufnahme durch niederländische Kinder über das Hand-Mouthing herangezogen. Diese wird mit durchschnittlich 100 mg/d angenommen mit dem Verweis auf zwei andere Berichte des RIVM (Lijzen et al., 2001; Otte et al., 2001). Die Ableitung von Otte et al. (2001) basiert auf sieben Studien mit Kindern (Binder *et al.*, 1986; Calabrese *et al.*, 1989; Clausing *et al.*, 1987; Davis *et al.*, 1990; Stanek III. & Calabrese, 1995a, 1995b; van Wijnen *et al.*, 1990) und zwei Studien mit Erwachsenen (Calabrese et al., 1990; Stanek III. et al., 1997), sowie auf Empfehlungen für Defaultwerte aus UK, USA und Deutschland (DEFRA & Environment Agency, 2002; McKone, 1993; Simmleit et al., 1994). Das RIVM geht davon aus, dass beim Spielen draußen viel mehr Boden an den Händen haften bleibt im Vergleich zu Staub, wenn Kinder in Innenräumen spielen. Die Aufnahme von Boden pro Zeiteinheit sei somit draußen deutlich höher als drinnen. Allerdings verbringen Kinder mehr Zeit in Innenräumen. Trotzdem sei es sehr unwahrscheinlich, dass Kinder pro Tag mehr Hausstaub als Boden über das Hand-*Mouthing* aufnehmen. Als zweites Argument zieht das RIVM Schätzwerte der Hausstaubaufnahme anderer Autoren heran. Laut der tabellarisch aufgeführten Referenzen soll die Aufnahme von Hausstaub durch Kinder 100 mg/d in den meisten Fällen der oberen Schätzung entsprechen. Für Erwachsene leiten Oomen *et al.* (2008) 50 mg/d als obere Schätzung ab. Die in der Tabelle aufgeführten Werte sind nicht transparent dem Hausstaub zuzuordnen. Insgesamt ist diese Übersicht als Unterstützung für die von den Autoren abgeleiteten Werte ungeeignet.

Das RIVM begründet nicht, inwieweit die Schätzung der Bodenaufnahme für die Ableitung von Hausstaubaufnahmewerten herangezogen werden kann. Sie erwähnen allerdings, dass die Defaultwerte mit hohen Unsicherheiten behaftet sind, die aber nicht im Einzelnen ausgeführt werden.

2.1.3 Nordic Exposure Group (2012)

Bei den im Projektbericht genannten Szenarien der Hausstaubaufnahme wird nicht zwischen Boden und Staub unterschieden (Nordic Exposure Group, 2012). In dem Projekt wurden Empfehlungen aus verschiedenen Leitfäden zur Boden- und Hausstaubaufnahme verglichen. Insgesamt wird die Datenlage als limitiert und variabel beschrieben; die Hausstaubaufnahme würde wahrscheinlich durch regionale Unterschiede im Verhalten der Kinder (Spielen, Hygiene) beeinflusst. Die Empfehlungen der U.S. EPA (2009) werden als die fundiertesten Defaultwerte angesehen, jedoch sei die Empfehlung des RIVM (Oomen *et al.*, 2008) repräsentativer für die Europäische Bevölkerung. Daher werden diese Werte auch im Kontext von REACH empfohlen. Die Begründung, die Herleitung des RIVM sei repräsentativer für Europa, ist nicht nachvollziehbar (und wird auch nicht näher begründet). Fünf der sieben Studien, die die Autoren des RIVM zur Ableitung der Bodenaufnahmewerte für Kinder heranziehen und welche die Grundlage für die Empfehlung der Hausstaubaufnahme sind, wurden in den USA durchgeführt.

2.1.4 ECHA (2012)

Laut ECHA (2012) kann Hausstaub zu einer dermalen Exposition führen und in Kleinkindern über das Hand-*Mouthing* zu einer oralen Exposition von nichtflüchtigen Stoffen, die im Hausstaub akkumulieren. Die ECHA argumentiert, dass die Aufnahme von Stoffen über Hausstaub in den sehr konservativ angesetzten allgemeinen Defaultangaben eingeschlossen ist und in einem gestuften Ansatz mit Tools wie ECETOC TRA nicht als getrennter Pfad berücksichtigt wird. Die ECHA empfiehlt, dass auch Hausstaub für höhere Iterationsstufen der Expositionsschätzung berücksichtigt werden muss.

Dies sollte mit einem Hausstaubaufnahmewert von 100 mg/d für Kinder erfolgen, so wie vom RIVM (Oomen *et al.*, 2008) empfohlen. Für die Hausstaubaufnahme von Erwachsenen wird keine Empfehlung gegeben.

2.1.5 Bothe (2004)

Bothe führte im Sommer 2004 eine Studie zur Quantifizierung der Bodenaufnahme von Kindern durch. In dieser Zeit hielten sich die Kinder im Mittel 3 h draußen auf (Bothe, 2004). Vier Altersgruppen wurden erfasst: < 1 Jahr (n=5), 1–2 Jahre (n=5), 2–7 Jahre (n=6) und 7–12 Jahre (n=6). Entsprechend der Zielstellung wurden 11 Elemente (Al, Si, Sc, Ti, Ga, Y, Zr, Nb, La, Ce, Nd) ausgewählt, da sie in hohen Konzentrationen im Boden vorkommen und nicht oder nur geringfügig im Gastrointestinaltrakt aufgenommen werden. Es wurden Nahrungsduplikate, Stuhl, Boden und Hausstaub (Staubsaugerbeutel) beprobt und analysiert. Im Falle von Hausstaub wurde dieser vor der Analyse gesiebt und nur Partikel < 200 µm untersucht. Die Hausstaubaufnahme wurde ergänzend zur Bodenaufnahme, basierend auf den untersuchten Elementen, berechnet. Diese Berechnungen wurden jeweils alternativ durchgeführt, d. h. für die Berechnung der Hausstaubaufnahme wurde die Bodenaufnahme nicht berücksichtigt. Das arithmetische Mittel der so geschätzten Hausstaubaufnahme beträgt 82 mg pro Tag (13–248 mg). Obwohl für die Schätzung der mittleren Hausstaubaufnahme individuelle Elemente aus der Berechnung ausgeschlossen wurden (z. B. wegen negativer Stuhl-Nahrungs-Differenz, weil Elemente nicht oder nur Spuren im Stuhl detektiert wurden oder die Werte als Ausreißer im Vergleich mit den anderen Elementen identifiziert wurden), lag der Variationskoeffizient zwischen 14 % und 91 % (im Mittel 41 %). Zusätzlich wurde eine Obergrenze für die Hausstaubaufnahme ermittelt. Diese ergibt sich, wenn man die Elementzufuhr über die Nahrung unberücksichtigt lässt. In diesem Falle beträgt das arithmetische Mittel der Hausstaubaufnahme 140 mg pro Tag (35-296 mg).

2.1.6 Modellierung über das Verhalten

Es gibt drei Arbeiten, welche die Hausstaubaufnahmen nicht über *Tracer* schätzten, sondern mechanistisch modelliert haben (Özkaynak *et al.*, 2011; van Holderbeke *et al.*, 2008; Wilson *et al.*, 2013). Diese Studien können den empirisch ermittelten Daten aus *Tracer*-Studien gegenübergestellt werden.

In der Modellierung von Wilson *et al.* (2013) und van Holderbeke *et al.* (2008) wird nur das Hand-*Mouthing* betrachtet und berücksichtigt folgende Faktoren:

- die Expositionszeit
- der Staublast
- der Häufigkeit der Hand-Mund-Kontakte
- der Transferrate der Partikel von Oberflächen auf die Hände
- der Handfläche, welche mit dem Mund in Kontakt kommt
- der Transfereffizienz der Partikel von Hände in den Mund

In der Modellierung von Özkaynak *et al.* (2011) wird auch der Einfluss des Objekt-*Mouthing* modelliert. Außerdem berücksichtigt das Modell Effekte, welche die Partikelmenge an Händen reduziert (z. B. das Händewaschen). Berücksichtigt werden:

- Partikeladhäsionsrate an Händen
- Maximale Ereignisdauer
- Staublast
- Kontaktrate mit Oberflächen
- Transferrate der Partikel von Oberflächen auf die Hände
- Handfläche, welche mit dem Mund in Kontakt kommt
- Objektfläche, welche mit dem Mund in Kontakt kommt

- Häufigkeit der Hand-Mund-Kontakte
- Häufigkeit der Objekt-Mund-Kontakte
- Effekt des Badens (Partikelentfernung)
- Effekt des Händewaschens (Partikelentfernung)
- Transfereffizienz der Partikel von Hände in den Mund
- Transfereffizienz der Partikel von Objekten in den Mund
- Häufigkeit des Händewaschens
- Verhältnis der Staublast auf Objekten im Vergleich zum Boden
- Tage zwischen Baden
- Maximale Staublast

Parameter, welche in den Sensitivitätsanalyse als ausschlaggebend für die Menge des oral aufgenommenen Hausstaubs identifiziert wurden, sind die Staublast, die Häufigkeit der Hand-Mund-Kontakte und die Transfereffizienz der Partikel von Händen in den Mund (Özkaynak *et al.*, 2011; Wilson *et al.*, 2013). Die Handfläche mit Mundkontakt und die Häufigkeit des Händewaschens beeinflussen nur bei Özkaynak *et al.* (2011) die Höhe der Hausstaubmenge. Jedoch gibt es bei der mechanistischen Modellierung Unsicherheiten bezüglich der Datenbasis, die Grundlage für die Beschreibung der Modellparameter ist. Obwohl Wilson *et al.* (2013) und van Holderbeke *et al.* (2008) ein vergleichbares Modell verwendeten, kommen sie so auf unterschiedliche Schätzungen durch eine probabilistische Modellierung. Während Wilson *et al.* (2013) und van Holderbeke *et al.* (2008) alle Altersgruppen abgedeckt haben, beschränken sich Özkaynak *et al.* (2011) auf 3 – 6 jährige Kinder, da sie für andere Altersgruppen keine ausreichenden Informationen in der Literatur gefunden haben.

2.1.7 Wormuth *et al.* (2006)

Wormuth *et al.* (2006) haben, basierend auf den Arbeiten von Clausing *et al.* (1987), Hawley (1985) und Stanek III. & Calabrese (1995a) die Hausstaubaufnahme für Säuglinge und Krabbelkinder (bis 3 Jahre) mit 50 mg/d, für Kinder (4 – 10 Jahre) mit 10 mg/d und für Jugendliche und Erwachsene mit 1 mg/d angenommen.

2.1.8 Hawley (1985)

Hawley (1985) hat für 2,5 jährige Kinder angenommen, dass sie im Sommer 50 mg/d und im Winter 100 mg/d Hausstaub oral aufnehmen. Die Unterschiede resultieren aus der Annahme, dass Kinder im Winter weniger Zeit draußen und mehr Zeit in Innenräumen verbringen. Für die älteren Kinder (> 6 Jahre) stellen die Autoren folgende Überlegung an: an den Händen haftet dieselbe Staubmenge wie auf Oberflächen zu finden ist. Diese Menge soll 0,056 mg/cm² sein. Dieser Wert basiert auf einer Studie von Solomon & Hartford (1976) und ist die konservative Schätzung für die Staubmenge auf glatten Böden. Des Weiteren wird angenommen, dass Kinder die Menge Staub aufnehmen, die an beiden Handinnenflächen haftet. Demnach nehmen Kinder mit sechs Jahren oral 3 mg/d Hausstaub auf. Für Erwachsene wird die Annahme gemacht, dass sie die Staubmenge aufnehmen, die auf einer Oberfläche von 10 cm² zu finden ist und so kommt Hawley zu der Annahmen, das Erwachsene 0,56 mg/d Hausstaub oral in Wohnräumen aufnehmen. (Die Schätzung für die orale Exposition auf einem staubigen Dachboden wird mit 110 mg/d angegeben).

2.1.9 AUH/UBA

Es werden keine konkreten Werte für die orale Aufnahme von Hausstaub empfohlen, da die bewerteten Studien viele Fragen offen lassen. Die nicht-standardisierte Probennahme wird als besonderer Punkt hervorgehoben (AUH, 1995). Auch 12 Jahre später ließen die vorliegenden Studien keine Empfehlung von Referenzwerten zu (Mekel *et al.*, 2007).

2.1.10 Bewertung der abgeleiteten Werte zur oralen Hausstaubaufnahme

In vielen der vorgestellten Schätzungen fehlt eine Definition der Matrix Hausstaub im Kontext einer oralen Hausstaubaufnahme, was im Hinblick auf die Heterogenität der Matrix zu Unsicherheiten in der Ableitung von Aufnahmewerten führt. Des Weiteren fehlen vielfach Überlegungen über Szenarien der Hausstaubaufnahme, welche über das Hand-*Mouthing* bei Kindern hinausgeht. Insbesondere bei älteren Kindern und Erwachsenen fehlen Untersuchungen zu Aufnahmewegen. Die Modellierung der Hausstaubaufnahme in diesen Altersgruppen bei Wilson *et al.* (2013) beruht beispielsweise auf einer Untersuchung der Häufigkeit von Hand-Mund-Kontakten bei Erwachsenen. Ob diese, wie beim *Mouthing* von Kleinkindern, ausreichen Hausstaub oral aufzunehmen, bleibt unklar. Alle *Tracer*-Studien, die herangezogen wurden, um Hausstaubaufnahmewerte abzuleiten, sind für die Untersuchung der Bodenaufnahme konzipiert worden. Unabhängig davon weisen alle *Tracer*-Studien eine erhebliche Variabilität/Unsicherheit auf, welche zum Teil auf die gemachten Annahmen (aufgrund fehlender Informationen) zurückzuführen sind.

1. Unsicherheiten der Primärstudien, welche von der U.S. EPA (2011) betrachtet wurden, betreffen:

- Analytik (Detektionsgenauigkeit in Matrices)
- Fehlende Berücksichtigung weiterer Quellen bzw. hohe Zufuhr über andere Quellen
- Transitzeit im Darm (interindividuelle und intraindividuelle (von Tag zu Tag) Unterschiede) kann zu einer fehlerhaften Korrelation von Zufuhr und Ausscheidung führen
- Unerklärte zum Teil große Unterschied bei der Berücksichtigung verschiedener Tracer
- Unvollständige Probennahme
- Annahmen über das „übliche“ Stuhlgewicht und das Nichtberücksichtigen der tatsächlich ausgeschiedenen Stuhlmenge
- Nicht-repräsentative Daten
- Annahmen über die Bioverfügbarkeit der Tracer

2. Unsicherheiten bei der Übernahme von Daten und der Ableitung der Defaults sind:

- Annahmen über den relativen Anteil von Boden und Hausstaub an der gemeinsamen Aufnahme
- Annahmen über nicht gemessene Faktoren bei der Modellierung (z. B. die Bioverfügbarkeit der Tracer)
- Ungenaue Charakterisierung der Szenarien der Hausstaubaufnahme

Insgesamt ist die Datenlage unzureichend um fundierte Hausstaubaufnahmewerte abzuleiten. Die Daten umspannen in der zentralen Tendenz Werte von 2 mg/d bis 131 mg/d. Die ungünstigen Schätzungen werden mit Werten von 7 mg/d bis 140 mg/d angegeben.

Eine Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Expositionssituation in Deutschland ist derzeit nicht möglich, weil Kriterien, anhand derer eine Bewertung möglich wäre, bisher nicht oder nur vereinzelt untersucht wurden. Hierzu fehlen repräsentative Studien über Parameter, welche die Hausstaubaufnahmemenge beeinflussen, z. B. über das Verhalten von Kindern und Erwachsenen, welches zu einer Hausstaubaufnahme führen kann (z. B. *Mouthing*). Die mechanistischen Modellierungen (siehe Kapitel 2.1.6) geben einen Hinweis auf die relevanten, zu untersuchenden Parameter, wenn das Hand- und Objekt-*Mouthing* betrachtet wird. Informationen über Einflussfaktoren weiterer potentieller Aufnahmewege liegen nicht vor.

3 Konzept zur Ableitung von Aufnahmewerten unter Verwendung von historischen Daten

Da die bestehenden Default-Werte unsicher sind, wurde im Rahmen der Arbeitspakete 2 und 4 geprüft, ob mit einer toxikokinetischen Modellierung realistischere und verlässlichere Referenzwerte abgeleitet werden können.

3.1 Toxikokinetisches Modell und daraus folgende Anforderungen an die Datengrundlage

Viele Stoffe im Hausstaub können systemisch aufgenommen werden und selbst bzw. deren Metaboliten im Urin nachgewiesen werden. Daher sollte im Projekt die Hypothese geprüft werden, dass Hausstaubaufnahmewerte über eine toxikokinetische Modellierung publizierter Studiendaten abgeleitet werden können. Zur Bewertung einer möglichen Eignung von Stoffen für eine toxikokinetische Modellierung wurden folgende Kriterien aufgestellt:

- Es liegt eine angemessene Anzahl von Messungen des Stoffes in Hausstaub vor.
- Die Messungen sind repräsentativ für die deutsche Bevölkerung.
- Die relevanten Hausstaubfraktionen sind bekannt und untersucht.
- Es liegen Primärdaten vor.
- Hausstaub stellt die Hauptquelle der Exposition dar.
- Es liegen Daten aus dem humanen Biomonitoring oder aus andern toxikokinetischen Untersuchungen vor (Blutspiegel, 24 h Urinausscheidung).
- Das Metabolitenmuster und der quantitative Anteil der einzelnen Metaboliten an der Ausscheidung sind bekannt.
- Der Anteil der systemischen Aufnahme des als Tracer identifizierten Stoffes im Darm kann quantitativ beschrieben werden. Die Ausscheidung im Urin sollte innerhalb kurzer Zeit, z. B. innerhalb 24 h erfolgen.

Zunächst wurden Studien gesucht, in denen weitestgehend alle notwendigen Daten erhoben wurden. Es konnte keine Studie identifiziert werden, in der alle Kriterien zufriedenstellend erfüllt wurden. Insbesondere eine sensitive Erfassung der Exposition über Lebensmittel ist entscheidend, da diese für keinen Stoff a priori ausgeschlossen werden kann.

Im Folgenden wurde nach Stoffen recherchiert, für welche die notwendigen Daten auch aus unterschiedlichen Studien stammen konnten, wohl wissend, dass eine toxikokinetische Modellierung mit diesen Daten mit großen Unsicherheiten behaftet ist. Zunächst wurde eine Liste mit Stoffen erstellt, welche im Hausstaub untersucht werden. Diese Stoffliste umfasst über 300 Stoffe aus verschiedenen Stoffgruppen. Mit Hilfe des Beratergremiums des Hausstaubprojektes wurde aus dieser Liste eine Reihe von Stoffen für eine genauere Betrachtung ausgewählt. Für einen Teil der Stoffe wurden kaum hinreichende Informationen zu den oben genannten Kriterien identifiziert. Bei einem weiteren Teil der Stoffe wurden zwar Daten zu den Kriterien wie Informationen über das Vorkommen in Lebensmitteln und Hausstaub publiziert, die jedoch hinsichtlich ihrer Qualität, Quantität und Vergleichbarkeit ungeeignet für eine Modellierung der Hausstaubaufnahme sind. Mit den in der Literatur verfügbaren Daten ist daher keine valide Schätzung der Hausstaubaufnahme möglich.

Basierend auf der verfügbaren Datenlage wurde ein Konzept der toxikokinetischen Modellierung erarbeitet. Damit sollte geprüft werden, ob trotz des Fehlens geeigneter Studien, plausible Hausstaubaufnahmewerte geschätzt werden können. Dieses Konzept und seine Prüfung soll im Folgenden kurz vorgestellt werden, da es auch dazu dient, Rückschlüsse für die Planung einer Studie zum Schließen der Datenlücken ziehen zu können. Für die Prüfung des Konzeptes wurden Studien heran-

gezogen, in denen Hausstaub und HBM innerhalb einer Studie untersucht wurden. Diese Prüfung wurde primär mit Phthalaten, Organophosphat-Flammschutzmitteln und Permethrin durchgeführt.

3.2 Konzept des toxikokinetischen Modells

Die älteren *Tracer* Studien zur Schätzung der Bodenaufnahme stützen sich auf die Hypothese, dass die untersuchten Elemente nicht systemisch aufgenommen werden. Diese Annahme ist weitgehend richtig: die untersuchten Stoffe (Aluminium, Silicium, Titan, Barium, Mangan, Vanadium, Yttrium und Zirkonium) werden nur in geringem Maß im Darm resorbiert. Die Ergebnisse zeigen allerdings doch erhebliche Schwankungen, die kaum erklärbar sind (siehe erster Zwischenbericht, Studien von Binder *et al.* (1986) und Clausing *et al.* (1987)).

Für eine toxikokinetische Betrachtung muss die systemische Verfügbarkeit bekannt und möglichst hoch sein. Der Metabolismus muss hinreichend bekannt und der Anteil der Metaboliten quantitativ und zeitlich beschreibbar sein. Im *steady state* besteht ein Gleichgewicht zwischen der Zufuhr (Dosis) und der Ausscheidung im betrachteten Zeitraum. S*teady state* stellt eine Annahme dar, welche Voraussetzung für das formulierte Modell ist. Sofern die Ausfuhr (Ausgangsstoff und/oder Metaboliten) überwiegend über die Nieren erfolgt, können Messwerte im Urin herangezogen werden, um eine Beziehung zur Tagesdosis zu beschreiben. Die Dosis pro 24 h entspricht in unserer Betrachtung der Aufnahme des Stoffes über die verschiedenen Quellen und Pfade. Wegen der tageszeitlichen Schwankungen ist es wichtig, den Urin über mindestens 24 h komplett zu sammeln, am besten in verschiedenen, über den Tag hinweg verteilten Perioden.

Grundsätzlich gilt demnach für das Modell in seiner einfachsten Formulierung, dass die Gesamtexposition Etotal der Ausscheidung über den Urin in 24 h (U24) entspricht (Gleichung 1).

$$E_{total} \sim U_{24} \qquad \text{Gleichung 1}$$

Unter der Annahme, dass die Gesamtexposition über Hausstaub ($E_{total} = E_{dust}$) erfolgt, kann das Modell wie folgt erweitert werden (Gleichung 2). Dabei ist die Exposition über Hausstaub eine Funktion der Menge aufgenommenen Hausstaubs (M_{dust}) und der Konzentration des betrachteten Stoffs im Hausstaub (C_{dust}). Unter gleichzeitiger Einführung eines Faktors „F“ für die Resorptionsverfügbarkeit aus der Matrix Hausstaub, die systemische Bioverfügbarkeit und den Anteil gebildeter Metaboliten, kann das Modell wie folgt beschrieben werden:

$$M_{dust} \times C_{dust} \times F \sim U_{24} \qquad \text{Gleichung 2}$$

Die gesuchte Menge aufgenommenen Hausstaubs ist dann:

$$M_{dust} \sim \frac{U_{24}}{C_{dust} \times F} \qquad \text{Gleichung 3}$$

Die Gesamtexposition E_{total} setzt sich in der Regel aus unterschiedlichen Quellen und Expositionspfaden zusammen. Es konnte kein Stoff identifiziert werden, der ausschließlich in Hausstaub vorkommt. Daher müssen auch andere Quellen (v. a. Lebensmittel) berücksichtigt werden. Da hierzu keine hinreichenden Daten zur Verfügung standen, wurde ein Faktor Q_{dust} eingeführt, um der Unkenntnis über alle Expositionsquellen und-pfade Rechnung zu tragen (Gleichung 4). Dieser Faktor entspricht dem Anteil Hausstaub an der Gesamtexposition.

$$M_{dust} \sim \frac{Q_{dust} \times U_{24}}{C_{dust} \times F}$$ Gleichung 4

3.3 Modellparameter und daraus folgende Anforderungen an die Datengrundlage

Im Folgenden sollen die Modellparameter im Einzelnen kurz beleuchtet werden und Aspekte hervorgehoben werden, welche über die Güte der Schätzung der Hausstaubaufnahme entscheiden.

3.3.1 Modellparameter

3.3.1.1 Hausstaubaufnahmemenge (M_{dust})

Die Menge an Hausstaub, die oral aufgenommen werden kann, wird im Wesentlichen von drei Faktoren beeinflusst: Die Menge an Hausstaub (Staublast) in Innenräumen, das Verhalten der Personen (und damit v. a. das Alter) und die Aufenthaltszeit im jeweiligen Innenraum (siehe Kapitel 1.5.8).

3.3.1.2 Ausscheidung im Urin (U_{24})

Für eine Schätzung der täglichen Hausstaubaufnahme wird die Information der Ausscheidung der *Tracer*-Substanz bzw. ihrer Metaboliten in 24 h benötigt. Das setzt eine vollständige Sammlung der Urinmenge in 24 h voraus. Außerdem muss hierbei angenommen werden, dass die Ausscheidung in 24 h auch der Aufnahme in diesem Zeitrahmen entspricht. Insbesondere der Verzehr von Lebensmitteln, und damit die Exposition über die Nahrungsaufnahme, unterliegt tagesabhängigen Schwankungen. In der Regel muss die Ausscheidung daher über mehrere Tage vollständig erfasst werden, um diese Variation berücksichtigen zu können.

Das in Gleichung 4 angegebene Modell ist nur gültig unter *steady state* Bedingungen, was bedeutet, dass eine konstante *Clearance* vorliegt. Bei Stoffen mit geringer *Clearance* sind längere Untersuchungszeiten notwendig als bei Stoffen mit hoher *Clearance*. Das Verteilungsvolumen der ausgewählten Stoffe sollte außerdem gering sein. In diesen Fällen wird die *Clearance* hauptsächlich durch die Eliminationsgeschwindigkeit (Urinausscheidung plus Metabolismus) bestimmt.

Neben der Sammelmethodik ist auch die Analytik im Urin entscheidend. Hierbei ist nicht nur die sensitive Quantifizierung der Stoffe bzw. ihrer Metaboliten erforderlich – wofür u.a. verlässliche Standards zur Eichung der Messung benötigt werden. Entscheidend für die Stoffauswahl ist auch die Kenntnis über deren Metaboliten, die spezifisch für den Ausgangsstoff sein müssen.

3.3.1.3 Hausstaubkonzentration (C_{dust})

Für eine valide Schätzung der Hausstaubaufnahme benötigt man die Messung der Konzentrationen von Stoffen in Hausstäuben von allen Innenräumen, an denen sich die an der Studie teilnehmenden Personen (überwiegend) aufhalten. Handelt es sich um verschiedene Orte, sollte auch eine Information über die Aufenthaltsdauer vorliegen, um dies bei der Schätzung berücksichtigen zu können.

Es wird davon ausgegangen, dass die Konzentration der *Tracer* im gesammelten und analysierten Hausstaub auch der Konzentration der *Tracer* entspricht, die im oral aufgenommenen Hausstaub vorliegt.

3.3.1.4 Anteil von Hausstaub an der Gesamtexposition (Q_{dust})

Um Hausstaub als Expositionspfad anhand der Gesamtexposition – ermittelt über die Ausscheidung von Biomarkern – schätzen zu können, benötigt man Messungen aller Expositionspfade. Es konnten

kaum Studien identifiziert werden, in denen neben Konzentrationen im Hausstaub und der Ausscheidung im Urin auch andere potentielle Expositionsquellen (v. a. Lebensmitteln) gemessen und die Aufnahme über diese Quellen geschätzt wurde. Im vorliegenden Modell wurden diese fehlende Information (insbesondere über die Lebensmittelexposition) durch die Verwendung eines Quotienten Q berücksichtigt. Dieser stellt das Verhältnis der Exposition über den Hausstaubpfad zur Gesamtexposition dar.

Das vorgeschlagene Modell unter Verwendung von Q ist zur groben Orientierung gedacht, inwieweit die Hausstaubaufnahme auch bei eingeschränkter Datenlage zu plausiblen Ergebnissen führt.

3.3.1.5 Resorptionsverfügbarkeit, systemische Bioverfügbarkeit und Metabolisierung (F)

Die systemische Bioverfügbarkeit, zusammen mit der Resorptionsverfügbarkeit und Informationen über den Anteil des aufgenommenen Stoffes, welcher als Metabolit ausgeschieden wird, ist eine wichtige Information, die häufig nicht oder nur schlecht geschätzt werden kann. Da der Modellparameter F, der diese Informationen zusammenfasst, im Nenner steht, kann auch dieser Wert einen hohen Einfluss auf die Schätzung haben, insbesondere wenn hierfür niedrige Werte (<0,5) angenommen werden. Aus diesem Grund sollten Daten für die Resorptionsverfügbarkeit, die systemische Bioverfügbarkeit und die Metabolisierung vorliegen und der Wert „F“ möglichst hoch (~ 1) sein.

3.4 Prüfung des toxikokinetischen Modells

Das vorgestellte Modell wurde anhand von Daten über Phthalate (Becker *et al.*, 2009; Fromme *et al.*, 2013a; Fromme *et al.*, 2013b; Langer *et al.*, 2010; Langer *et al.*, 2014; Nagorka *et al.*, 2010), Organophosphat-Flammschutzmittel (Langer *et al.*, 2010; Langer *et al.*, 2014; Meeker *et al.*, 2013) und Permethrin (Becker *et al.*, 2006) geprüft. Es standen für keinen der betrachteten Stoffe ausreichend Daten zur Verfügung (fehlende Informationen über die Exposition, insbesondere Lebensmittel, in der Regel keine Individualdaten, keine mehrtägige Untersuchung der Ausscheidung mit 24h-Urinen, lückenhafte Daten zur Resorptionsfreisetzung, Bioverfügbarkeit und Metabolisierung). Daher zeigen die Ergebnisse der probabilistischen Modellierungen eine sehr breit gestreute Verteilung auf. Die medianen Schätzungen der Hausstaubaufnahme über je fünf bis sechs Phthalate pro Studie lagen zwischen ca. 6 und 831 mg/d und über zwei Organophosphate in einer Studie zwischen 22 und 33 mg/d unter der Annahme, dass Hausstaub 10 % an der Gesamtexposition ausmacht. Diese Annahme resultiert aus der Schätzung des Beitrags des Hausstaubpfads für die DEHP-Exposition von Kindern (Heinemeyer *et al.*, 2012). Die arithmetischen Mittelwerte ergaben eine geschätzte Hausstaubaufnahme zwischen 15 mg/d und mehreren Gramm pro Tag. Im Falle der Phthalate wurde deutlich, dass die Betrachtung mehrerer Stoffe, die innerhalb einer Studie erhoben wurden, zu sehr unterschiedlichen Schätzungen der Hausstaubaufnahme führen. Auch dies ist ein Hinweis auf die fehlenden Informationen. Insbesondere die Schätzungen der rechten Ränder der Verteilungen sind unbefriedigend. Hier bestehen erhebliche Unsicherheiten hinsichtlich der Default-Annahmen zum

- Verhältnis Hausstaub / Nicht-Hausstaub,
- der Extrapolation von Spontanurinen auf eine Tagesausscheidung,
- der systemischen Verfügbarkeit von Stoffen im Hausstaub und der Wiederfindungsrate der Metaboliten, ausgedrückt durch den Korrekturfaktor F.

Diese Unsicherheiten können nur durch qualitativ hochwertige Primär-Daten, gewonnen durch prospektive Studienansätze, ausgeräumt werden. Die Verfügbarkeit von Individualdaten scheint, neben der detaillierten Erfassung aller Expositionspfade, nach der hier vorgestellten Auswertung von zentraler Bedeutung zu sein.

Im Folgenden soll das Vorgehen und das Ergebnis der Modellierung mit Permethrin als *Tracer* vorgestellt werden. Dazu gehört auch die Betrachtung der Eignung des Stoffes im Vorfeld, d. h.dessen Vorkommen in Hausstaub und in anderen Expositionsmedien sowie Informationen zur Toxikokinetik.

3.4.1 Modell – Beispiel Permethrin

3.4.1.1 Gründe für die Auswahl von Permethrin

Anwendung und Expositionsquellen

Permethrin (Tabelle 8) gehört zur Gruppe der Pyrethroide. Diese Stoffe werden seit den 1980er Jahren vermarktet (Casida & Quistad, 1998) und werden als Insektizide u. a. im Pflanzenschutz und in der Schädlingsbekämpfung eingesetzt. Damit kommt es auch zu einem Eintrag dieser Stoffe in pflanzliche Lebensmittel und pflanzliche Textilrohstoffe (Baumwolle). Pyrethroide werden in Holzschutzmitteln, Entwesungsmitteln, Hygienemitteln und Arzneimitteln (gegen Ektoparasiten) verwendet. Über Tierarzneimittel gelangen diese Stoffe auch in tierische Lebensmittel wie Fleisch, Milch und Eier sowie in tierische Rohprodukte wie Wolle und Federn. Auch als Repellents und Material- und Textilschutzmittel (Textilimprägnierung) sowie zur Flugzeugdesinfektion werden Pyrethroide eingesetzt (Schäffer, 1994; Wei *et al.*, 2013). Permethrin gehört, wie Cypermethrin und Cyfluthrin (Tabelle 8), zu den Langzeitpyrethroiden, die häufig in Innenräumen eingesetzt werden (Stolz, 1994). Quellen für die Exposition sind u. a. die Human- und Veterinärtherapie, private Entwesung (Haus, Garten, Geräte), Hygieneschädlingsabwehr, Zierpflanzenschutz, Teppichschutz, übriger Textilschutz (vor allem Importe), Tapeten- und Papierimprägnierung sowie der Vorratsschutz (Hoffmann, 1994). Für Säuglinge und Kinder sind Läuseshampoo, Luft in urbanen Gebieten, Boden in landwirtschaftlich genutzten Gebieten, Hausstaub, behandelte Rasenflächen und behandelte Auslegware und Lebensmittel potentielle Expositionsmedien (U.S. EPA, 2007).

Tabelle 8: Übersicht der drei Pyrethroide, die im Folgenden betrachtet werden

Pyrethroid	Chemische Bezeichung	CAS
Permethrin	3-(2,2-Dichlorethenyl)- 2,2-dimethylcyclopropancarboxylsäure-(3-henoxyphenyl)methylester 3-phenoxybenzyl (1RS,3RS;1RS,3SR)-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethyl-cyclopropanecarboxylate (IUPAC)	52645-53-1
Cypermethrin	(R,S)-α-Cyano-3-phenoxybenzyl-(1RS)-cis,trans-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-carboxylat	52315-07-8
Cyflutrin	3-(2,2-Dichlorethenyl)- 2,2-dimethyl-cyclopropan	68359-37-5

Spezifität der Biomarker

Permethrin wird zu drei Stoffen metabolisiert, die im Urin ausgeschieden werden (vergleiche Tabelle 9). Für die toxikokinetische Modellierung der Permethrinaufnahme ist 3-Phenoxybenzoesäure (3-PBA) ungeeignet, da es ein Abbauprodukt einer ganzen Reihe von Pyrethroiden ist. Die Isomere *cis*- und *trans*-3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethyl-cyclopropane-1-carboxylsäure (DCCA) sind ebenfalls nicht spezifisch für Permethrin, da sie auch Stoffwechselprodukt von Cypermethrin und Cyfluthrin sind. Daher sind diese beiden Pyrethroide für die Modellierung der Permethrinexposition über DCCA zu berücksichtigen.

Tabelle 9: Pyrethroidmetaboliten und ihre Ausgangssubstanzen (Bouvier *et al.*, 2005; CDC, 2009; Heudorf *et al.*, 2006; Leng *et al.*, 2006; Morgan, 2012)

Metabolit Abkürzung	Metabolit Chemische Bezeichnung	Ausgangssubstanz
cis-DCCA *cis*-Cl2CA	*cis*-3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethyl-cyclopropane-1-carboxylsäure	*cis*-Permethrin, *cis*-Cypermethrin, *cis*-Cyfluthrin
trans-DCCA *trans*-Cl2CA	*trans*-3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethyl-cyclopropane-1-carboxylsäure	*trans*-Permethrin, *trans*-Cypermethrin, *trans*-Cyfluthrin
3-PBA	3-Phenoxybenzoesäure	Permethrin, Cypermethrin, Deltamethrin, Cyhalothrin, Fenpropathrin, Esfenvaleriate, Phenothrin Tralomethrin

Vorkommen im Hausstaub

Permethrin konnte in deutschen Haushalten in 75 % bis 100 % der untersuchten Hausstaubproben (18 bis 1215 in den Studien) mit medianen Konzentrationen von 0,09 bis 9,65 mg/kg quantifiziert werden (Becker *et al.*, 2004; Becker *et al.*, 2006; Berger-Preiß *et al.*, 2002; Kersten & Reich, 2003; Leng *et al.*, 2005; Seifert *et al.*, 2000). Cypermethrin und Cyfluthrin werden deutlich seltener im Hausstaub quantifiziert (in 1 – 15 % der untersuchten Hausstaubproben (Becker *et al.*, 2006; Kersten & Reich, 2003). Nur in einer kleinen Studie (n=18) wurden Cypermethrin und Cyfluthrin häufiger (in 17 % und 56 % der Proben) nachgewiesen (Leng *et al.*, 2005). In dieser Studie wurden auch luftgetragene Partikel (< 30 µm) analysiert, in denen Permethrin, Cypermethrin oder Cyfluthrin seltener als im Hausstaub nachgewiesen wurde (Leng *et al.*, 2005). Diese Studie zeigte ebenfalls, dass nach Anwendung pyrethroidhaltiger Mittel die Konzentrationen im Hausstaub deutlich ansteigen und über den gesamten betrachteten Zeitraum nur langsam abnehmen. Selbst nach 10 bis 12 Monaten lagen die Konzentrationen im Hausstaub noch über den Werten vor der Anwendung. Im Fall von Permethrin betrug der Median zu diesem Zeitpunkt 14,2 mg/kg Hausstaub (vor Behandlung: 4,3 mg/kg Hausstaub). Diese Daten bestätigen Walker (1994) und Stolz (1994), dass die Wirkstoffe oft noch Jahre nach Verwendung pyrethroidhaltiger Präparate oder "eulanisierter" Textilien oder Teppiche im Hausstaub und in behandelten Holzoberflächen nachweisbar sind.

Auch das Stoffwechselprodukt DCCA kann im Hausstaub nachgewiesen werden (Starr *et al.*, 2008), wird in der Regel jedoch nicht untersucht. Im Median beträgt die Konzentration von DCCA etwa ein Zehntel der Konzentration der Ausgangssubstanz Permethrin (Starr *et al.*, 2008).

Vorkommen in Lebensmitteln

In Europa ist Permethrin seit 2001 (in der Forstwirtschaft seit spätestens 2003) nicht mehr als Pflanzenschutzmittel zugelassen, da die Europäische Kommission entschieden hat, dass Permethrin nicht mehr in den Anhang I (Positivliste der Stoffe, die als Pflanzenschutzmittel zugelassen sind) der Richtlinie 91/414/EWG aufgenommen wird (Entscheidung 2000/817/EC). Daher wurde die Hypothese

aufgestellt, dass seither Lebensmittel keine oder nur eine sehr untergeordnete Rolle für die Permethrinexposition spielen. Lebensmittel, die außerhalb der EU produziert werden, können jedoch weiterhin Permethrin enthalten. In Proben der Lebensmittelüberwachung in Deutschland konnte in den Jahren seit 2004 kaum noch Permethrin oberhalb der Nachweisgrenzen festgestellt werden. Andere Pyrethroide, darunter auch Cypermethrin und Cyfluthrin, sind jedoch weiterhin in Europa als Pflanzenschutzmittel zugelassen. Für Permethrin, Cypermethrin und Cyfluthrin sind in Europa Rückstandshöchstgehalte (MRL - *maximum residue level*) in Lebensmittel festgelegt. Der MRL von Permethrin liegt bei 0,05 mg/kg für die meisten Lebensmittel, nur für Tee, Kaffee und Gewürze liegt er mit 0,1 mg/kg höher (Verordnung (EU) Nr. 839/2008). Die Werte stellen die untere analytische Bestimmungsgrenze dar. Die MRLs für Cypermethrin liegen zwischen 0,05 und 2 mg/kg (Verordnung (EU) Nr. 520/2011) die für Cyfluthrin zwischen 0,02 und 1 mg/kg (Verordnung (EU) Nr. 893/2010).

Vorkommen in weiteren Expositionsquellen

Permethrin, Cypermethrin und Cyfluthrin sind mit Dampfdrücken (bei 25°C) von $1{,}3*10^{-6}$, $2{,}3*10^{-7}$ bzw. $<1*10^{-3}$ Pascal schwerflüchtige Substanzen (Eckrich, 1994), wodurch eine geringere Luftkonzentration in belasteten Räumen zu erwarten ist (Stolz, 1994). Vermutlich liegen auch die in der Luft gefundenen Pyrethroidmengen hauptsächlich an Feinstaub gebunden vor (Stolz, 1994). Liegt die Anwendung in Innenräumen länger zurück, werden Pyrethroide nicht mehr in der Innenraumluft gefunden (Fromme, 2005).

Berger-Preiß *et al.* (2002) fanden Permethrin in 84 % bzw. 78 % der Schwebstaubproben, aber keinen direkten Zusammenhang mit den Konzentrationen im Hausstaub (Levsen *et al.*, 2000).

Toxikokinetik

Eine detailliertere Übersicht zur Toxikokinetik von Pyrethroiden ist bei Kaneko (2011) und ATSDR (2003) zu finden. Eine Übersicht zur Aufnahme und Ausscheidung von Permethrin, Cypermethrin und Cyfluthrin hat auch Egeghy *et al.* (2011) veröffentlicht.

3.4.1.1.1.1 Aufnahme

Oral: Nach oraler Aufnahme wird die Absorption von Pyrethroiden auf 36 bis 63 % geschätzt, basierend auf Untersuchungen mit Cypermethrin (ATSDR, 2003). Woollen *et al.* (1992) haben die Absorption von Cypermethrin auf 27 bis 57 % (im Mittel 36 %) geschätzt.

Inhalativ: Es gibt Hinweise von Studien, die eine berufsbedingte Exposition gegenüber Pyrethroiden untersuchten, dass Pyrethroide schnell inhalativ aufgenommen werden. Allerdings gibt es keine Studien, die den inhalativen Aufnahmepfad spezifisch untersucht haben (ATSDR, 2003).

Dermal: Über die Haut wird nur wenig aufgenommen (0,1 bis 1,8 %) (Eadsforth *et al.*, 1988; Woollen *et al.*, 1992).

Diese Schätzungen beruhen auf Wiederfindungsraten der Metaboliten im Urin (ATSDR, 2003). Andere mögliche Ausscheidungspfade wurden nicht berücksichtigt.

3.4.1.1.1.2 Verteilung

Pyrethoide werden schnell im Körper verteilt und haben nur eine kurze Verweildauer im Blut. Aufgrund ihrer lipophilen Struktur lagern sie sich bevorzugt in Fett- und Nervengewebe ab (ATSDR, 2003; Hoppe & Köster, 1994).

3.4.1.1.1.3 Metabolismus und Ausscheidung

Pyrethroide werden in der Leber durch hydrolytische und oxidative Prozesse zu polaren Metaboliten abgebaut (Hoppe & Köster, 1994; Starr *et al.*, 2008; Tornero-Velez *et al.*, 2012). Der Metabolismus

von Permethrin ist im Vergleich zu anderen Pyrethroiden wie Cypermethrin wenig untersucht. *Trans*-Isomere werden schneller metabolisiert als die *cis*-Isomere (Fromme, 2005; Tornero-Velez *et al.*, 2012). Eine Übersicht zur Ausscheidung der Metaboliten von Permethrin, Cypermethrin und Cyfluthrin mit dem Urin in Abhängigkeit vom Expositionspfad wurde von Tornero-Velez *et al.* (2012) veröffentlicht. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 12 h (Tornero-Velez *et al.*, 2012). Über den Stuhl wird Cypermethrin nur geringfügig ausgeschieden (< 2 %, Wei *et al.* (2013) zitieren Crawford *et al.* (1981)).

HBM-Daten und Assoziationen zwischen HBM-Daten und Expositionsquellen

In Untersuchungen in deutschen Kollektiven konnten *cis*- und *trans*-DCCA in den meisten Urinprobennachgewiesen werden (Heudorf *et al.*, 2006). Die Konzentration der Metaboliten zeigt keinen Alterstrend (Heudorf & Angerer, 2001; Levsen *et al.*, 2000). In beiden Studien wurden Krabbelkinder im Alter von 1–2 Jahren nicht spezifisch betrachtet, diese wurden in der Altersgruppe „< 6 Jahre“ subsummiert. Zudem kann die Konzentration eines Stoffes im Spontanurin nicht mit der Tagesausscheidung gleichgesetzt werden. Die Ergebnisse einer Studie, deren Probenahme zwischen 1996 und 1999 erfolgte, lassen auf nicht-innenraumrelevante Permethrinquellen schließen, da die geschätzte Exposition über die Urinausscheidung der Metaboliten nicht durch die Permethrin-Konzentration im Innenraum erklärbar war (Levsen *et al.*, 2000). Auch Heudorf & Angerer (2001) vermuten Lebensmittel als Expositionsquelle für Pyrethroide. Da Permethrin seit 2001 nicht mehr in Europa als Pflanzenschutzmittel zugelassen ist, kann vermutet werden, dass die Aufnahme von Permethrin über den Lebensmittelpfad seither vernachlässigbar ist. In der GerES IV (German Environmental Survey) Pilot Studie (durchgeführt zwischen März 2001 und März 2002) waren entgegen dieser Vermutung jedoch noch der Verzehr von gekochtem Gemüse, neben dem Alter der Probanden, der Region, in der sie leben und die Verwendung von Bioziden in Innenräumen mit der Konzentration der Pyrethroidmetaboliten im Urin assoziiert (Becker *et al.*, 2006).

Starr *et al.* (2008) weisen darauf hin, dass die Modellierung der Exposition gegenüber Pyrethroiden basierend auf Biomarker-Daten unsicher sein kann, da die Abbauprodukte nicht nur im Körper gebildet, sondern bereits in den Expositionsquellen vorhanden sein können. Die Autoren verweisen auf George (1985), welcher die lange Halbwertszeit von DCCA in Stangenspargel nachgewiesen hat: etwa 200 Tage nach Behandlung mit Permethrin konnte DCCA noch gemessen werden, während weder Permethrin noch der 3-PBA detektierbar waren.

Zusammenfassung

Permethrin ist das am häufigsten und mit den höchsten Konzentrationen im Hausstaub detektierte Pyrethroid. In Europa ist es seit mehreren Jahren nicht mehr als Pflanzenschutzmittel zugelassen, so dass die Hypothese aufgestellt wurde, dass die Exposition über Lebensmittel bei der Modellierung vernachlässigbar ist, welche durch die Ergebnisse des Lebensmittel-Monitorings gestützt wird. Diese Hypothese wurde in Ermangelung von Daten zur Exposition gegenüber Permethrin über Lebensmittel aufgestellt. Permethrin wurde in einer Pilotstudie zum GerES 2003 – 2006 untersucht (Becker *et al.*, 2006). Die individuellen Daten wurden dem BfR vom UBA für eine Modellierung zur Verfügung gestellt.

3.4.1.2 Modellierung der Hausstaubaufnahme über Permethrin

Datensatzbeschreibung der Pilotstudie des GerES 2003 – 2006

Der Datensatz enthält Informationen für 550 Kinder im Alter von 0 bis 17 Jahren.

Hausstaubdaten liegen für 503 Kinder vor (bei 399 Hausstaubproben wurde Permethrin über der Bestimmungsgrenze gemessen (~ 80 %, Höhe der Bestimmungsgrenze siehe Tabelle 10). Neben Permethrin wurde der Hausstaub auch auf Cypermethrin und Cyfluthrin untersucht. Beide Pyrethroide werden auch zu DCCA metabolisiert. Sie wurden aber nur in wenigen Hausstaubproben über der Bestimmungsgrenze detektiert (Cypermethrin: n=17 [3,4% der Hausstaubproben]; Cyfluthrin: n=7 [1,4% der Hausstaubproben]). Die Bestimmungsgrenze beider Stoffe liegt um Faktor 5 über der von Permethrin.

Tabelle 10: Bestimmungsgrenzen der untersuchten Stoffe

Matrix	Stoff	Bestimmungsgrenze	Einheit
Urin	*Cis*-DCCA	0,1	µg/L
Urin	*Trans*-DCCA	0,1	µg/L
Hausstaub	Permethrin	0,02	mg/kg
Hausstaub	Cyfluthrin	0,1	mg/kg
Hausstaub	Cypermethrin	0,1	mg/kg

Daten zum Vorkommen der Pyrethroidmetaboliten im Morgen-Urin liegen für 396 Kinder vor. Da 3-PBA kein spezifischer Metabolit ist, werden im Folgenden nur *cis*- und *trans*-DCCA betrachtet. Bei 297 Kindern war mindestens eines der beiden Isomere über der Bestimmungsgrenze (Tabelle 10) nachweisbar.

Untersuchungen sowohl im Urin der Kinder als auch den Hausstaubproben gibt es für 365 Kinder, wobei bei 209 sowohl DCCA im Urin als auch Permethrin im Hausstaub über der Bestimmungsgrenze gemessen wurden.

Eine altersstratifizierte Auswertung ist im Kontext der Schätzung der Hausstaubaufnahme aufgrund der vorliegenden Altersstruktur nicht sinnvoll.

Eine statistische Zusammenfassung der Daten ist Tabelle 11 zu entnehmen. Werte unter der Bestimmungsgrenze sind mit dem halben Wert der Bestimmungsgrenze in die Auswertung eingeflossen (*middle bound approach* - MB).

Tabelle 11: Statistische Zusammenfassung der Daten der Pilotstudie (MB – *middle bound approach*)

Parameter	Matrix	Einheit	n	Mittelwert#	P5	P50	P95
Kreatinin	Urin	g/L	418	1,437	0,584	1,320	2,674
cis-DCCA (MB)*	Urin	µg/g	395	0,189	0,024	0,086	0,617
trans-DCCA (MB)*	Urin	µg/g	394	0,450	0,028	0,142	1,386
Permethrin (MB)	Hausstaub	mg/kg	503	2,680	0,010	0,087	11,458
Cyfluthrin (MB)	Hausstaub	mg/kg	503	0,055	0,05	0,05	0,05
Cypermethrin (MB)	Hausstaub	mg/kg	503	0,069	0,05	0,05	0,05

§ ermittelt mit SPSS; * Bezogen auf Kreatinin; # arithmetischer Mittelwert

Im Vergleich dazu wurden bei der Ermittlung der Kenngrößen Tabelle 12 nur Fälle berücksichtigt, in denen sowohl DCCA im Urin als auch Permethrin im Hausstaub quantifizierbar waren (Werte über der Bestimmungsgrenze).

Tabelle 12: Statistische Zusammenfassung der Daten der Pilotstudie (nur Datensätze mit quantifizierbaren DCCA-Konzentrationen im Urin und Permethrinkonzentrationen im Hausstaub)

Parameter	Matrix	Einheit	n	Mittelwert#	P5	P50	P95
Kreatinin	Urin	g/L	209	1,480	0,680	1,301	2,804
cis-DCCA*	Urin	µg/g	209	0,206	0,030	0,101	0,946
trans-DCCA *	Urin	µg/g	208	0,429	0,070	0,199	1,834
Permethrin	Hausstaub	mg/kg	209	2,976	0,024	0,189	16,815
Cyfluthrin (MB)	Hausstaub	mg/kg	209	0,051	0,05	0,05	0,05
Cypermethrin (MB)	Hausstaub	mg/kg	209	0,083	0,05	0,05	0,05

§ ermittelt mit SPSS; * Bezogen auf Kreatinin; # arithmetischer Mittelwert

Schätzung der Aufnahme von Hausstaub

Um anhand der Spontanurindaten die Tagesausscheidung zu ermitteln, wurde zunächst die Kreatininausscheidung in 24 h (U_{24Crea}) anhand der Formel von Remer et al. (2002) ermittelt (Gleichung 5). Dieser Wert wurde als Kreatinin-Referenzwert (KreaRef) verwendet. Die Ausscheidung der Metaboliten (U_{24Met}) *cis*- und *trans*-DCCA wurde mit Hilfe des so ermittelten individuellen Kreatinin-Referenzwerts und der Kreatininkonzentration im Spontanurin (C_{KreaSU}) berechnet (Gleichung 6).

$$\boldsymbol{U_{24Crea}}\,[mg/d] \;=\; \left(10^{0{,}0102 \times \boldsymbol{Körpergröße}\,[cm]\,-0{,}6854}\right) \times 113{,}12\,[\,g/mol] \qquad \text{Gleichung 5}$$

$$\boldsymbol{U_{24Met}}[ng/d] = \frac{\boldsymbol{C_{MetSU}}[\mu g/L]}{\boldsymbol{C_{KreaSU}}[g/L]} \times \boldsymbol{KreaRef}\;[mg/d] \qquad \text{Gleichung 6}$$

Statistische Kenngrößen für die geschätzte Tagesausscheidung sind Tabelle 13 zu entnehmen. Da Permethrin zu *cis*- oder *trans*-DCCA metabolisiert, wird die Summe aus beiden für die Schätzung der Hausstaubaufnahme betrachtet.

Tabelle 13: Ermittelter Kreatinin-Referenzwert für die Tagesausscheidung und geschätzte Ausscheidung der Permethrinmetaboliten in 24 h (*middle bound approach*)§

Parameter	Einheit	n	Mittelwert#	P5	P50	P95
Kreatinin-Referenzwert	mg/d	504	582	137	453	1360
cis-DCCA	ng/d	359	96	16	48	349
trans-DCCA	ng/d	358	179	19	84	786
∑ DCCA	ng/d	359	275	39	134	1120
∑ DCCA*	ng/d	267	345	58	184	1326

§ ermittelt mit SPSS; * nur Werte berücksichtigt, wenn mindestens cis- oder trans-DCCA über der Bestimmungsgrenze detektiert waren; # arithmetischer Mittelwert

Hausstaubwerte mit Permethrinkonzentrationen unter der Bestimmungsgrenze sind mit der halben Bestimmungsgrenze berücksichtigt worden (*middle bound approach*). Da sehr kleine Werte im Nenner die Schätzung der Hausstaubaufnahme extrem erhöhen, wurde die Schätzung zusätzlich durchgeführt ohne Berücksichtigung der Werte unterhalb der Bestimmungsgrenze.

Die Schätzung der Hausstaubaufnahmemenge erfolgt nach Gleichung 7. Die Modellparameter sind Tabelle 14 zu entnehmen.

$$\boldsymbol{M_{dust}}[mg/d] = \frac{\boldsymbol{U_{24Met}}\,[ng/d] \times \boldsymbol{MW_{Perm}}\,[g/mol]}{\boldsymbol{F_{bioavai}} \times \boldsymbol{F_{bioacc}} \times \boldsymbol{MW_{DCCA}}\,[g/mol] \times \boldsymbol{C_{dust}}\,[mg/kg]} \qquad \text{Gleichung 7}$$

Tabelle 14: Parameterübersicht für die Modellierung der Hausstaubaufnahme über Permethrin

Parameter	Einheit	Mittelwert#	Median	Symbol in Formel
Permethrinkonzentration im Hausstaub[1]	mg/kg	2,68	0,09	C_{dust}
Permethrinkonzentration im Hausstaub[2]	mg/kg	2,98	0,19	C_{dust}
Cyfluthrinkonzentration im Hausstaub[1]	mg/kg	0,06	0,05	C_{dust}
Cyfluthrinkonzentration im Hausstaub[2]	mg/kg	0,05	0,05	C_{dust}
Cypermethrinkonzentration im Hausstaub[1]	mg/kg	0,07	0,05	C_{dust}
Cypermethrinkonzentration im Hausstaub[2]	mg/kg	0,08	0,05	C_{dust}
Metaboliten im Urin (∑ DCCA) [1]	ng/d	275	134	U_{24Met}
Metaboliten im Urin (∑ DCCA) [2]	ng/d	361	188	U_{24Met}
Bioverfügbarkeit und Fraktion im Urin		0,285 [3]		$F_{bioavai}$
Resorptionsverfügbarkeit		0,23 [4]		F_{bioacc}
Molekulargewicht von Permethrin	g/mol	391,3		MW_{Perm}
Molekulargewicht von DCCA	g/mol	209,1		MW_{DCCA}

[1] Werte unter der Bestimmungsgrenze berücksichtigt (*middle bound approach*),
[2] nur Datensätze berücksichtigt, in denen DCCA im Urin und Permethrin im Hausstaub nachweisbar waren (n=209),
[3] Mittelwert aus 0,18 und 0,39 (Nach oraler Applikation von Permethrin wurden in einer Untersuchung von zwei Personen nach 24 h 18 % bis 39 % als DCCA ausgeschieden. http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc94.htm#SubSectionNumber:5.1.5, Originalliteratur wurde nicht publiziert),
[4] Mittelwert aus 0,06 und 0,4 (Für Permethrin liegt diese Resorptionsverfügbarkeit aus Hausstaub circa zwischen 6% (Hausstaub allein) und 40% (bei gleichzeitiger Aufnahme von Lebensmitteln) (Ertl & Butte, 2012).
arithmetischer Mittelwert

Die Ergebnisse der Hausstaubaufnahmeschätzung nach Gleichung 7 auf individueller Ebene sind in Tabelle 15 dargestellt. Dabei wurden die Schätzung zum einen nur basierend auf den Permethrinkonzentrationen im Hausstaub vorgenommen (Modell A) und zum anderen unter Berücksichtigung der Konzentrationen von Cyfluthrin und Cypermethrin im Hausstaub, die zwar wesentlich seltener quantifiziert werden konnten, aber zur DCCA-Konzentration im Urin beitragen können. Die Berechnung wurde zusätzlich einmal mit Berücksichtigung der Werte unter der Bestimmungsgrenzen und einmal nur mit den Fällen durchgeführt, in denen sowohl die Konzentrationen im Hausstaub als auch im Urin quantifizierbar waren.

Schätzt man die Hausstaubaufnahme nicht mit individuellen Daten, sondern mit den in Tabelle 14 angegebenen Mittelwerten werden Mengen ermittelt, die um den Faktor 10 bis 60 unter den in Tabelle 15 dargestellten Mittelwerten liegen (um die 3.000 mg/d).

Tabelle 15: Hausstaubaufnahmeschätzung in mg/d basierend auf individuellen Daten unter Berücksichtigung von Permethrin (Modell A) oder Permethrin, Cyfluthrin und Cypermethrin (Molmassen-bezogene Addition, Modell B) im Hausstaub

Modell	n	Mittelwert#	P5	P50	P95
Modell A[1]	334	177.265	434	46.281	685.325
Modell A[2]	209	80.894	415	31.607	259658
Modell B[1]	334	33.258	410	15.103	97.785
Modell B[2]	209	30.570	405	15.150	90.704

[1] Werte unter der Bestimmungsgrenze berücksichtigt (*middle bound approach*), [2] nur Datensätze berücksichtigt, in denen DCCA im Urin und Permethrin im Hausstaub nachweisbar waren; # arithmetischer Mittelwert

Nutzt man einen Default für die tägliche Hausstaubaufnahme von 100 mg, dann müssen im Mittel 7,8 µg/d (Mittelwert) bzw. 3,6 µg/d (P50) aus anderen Quellen stammen (Permethrin, Cypermethrin und Cyfluthrin). Unter dieser Prämisse würde Hausstaub 4,4% (Mittelwert) bzw. 0,7% (P50) bzw. 20% (P95) zur geschätzten Gesamtexposition von Permethrin, Cypermethrin und Cyfluthrin beitragen.

3.4.1.3 Bewertung der Erkenntnisse

Annahmen:

Die geschätzten Hausstaubaufnahmemengen übersteigen die erwartete Größenordnung deutlich. Ein Grund dafür könnte sein, dass die Hypothese, Hausstaub sei die Hauptexpositionsquelle und die Exposition über Lebensmittel sei vernachlässigbar, falsch ist. Lebensmittel müssen quantitativ bei der Modellierung der Hausstaubaufnahmemenge berücksichtigt werden. In Europa darf Permethrin seit 2001 nicht mehr als Pflanzenschutzmittel eingesetzt werden, importierte Ware kann aber durchaus noch mit Permethrin behandelt worden sein. Cyfluthrin und Cypermethrin dürfen weiterhin als Pflanzenschutzmittel in Europa eingesetzt werden und müssen in allen Expositionsmedien neben Permethrin berücksichtigt werden. Für alle drei Stoffe gibt es Rückstandshöchstgehalte (siehe Seite 64). Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass in Ermangelung adäquater Daten zur Exposition über Lebensmittel diese Werte dazu dienen könnten, eine mögliche Exposition über Lebensmittel mit den MRLs als höchste mögliche Konzentration zu modellieren. Da der MRL für Permethrin in allen Lebensmitteln (außer Kaffee, Tee, Gewürzen) gleich hoch ist, benötigt man dazu Schätzungen zur täglichen Gesamtverzehrmenge fester Lebensmittel pro Altersgruppe. Dieser Ansatz hat zu negativen Hausstaubaufnahmewerten geführt (Daten nicht gezeigt) und verdeutlicht, dass eine grobe Vereinfachung der Exposition über Lebensmittel bei schlechter Datenlage nicht erfolgversprechend ist. Nichtsdestotrotz legen die vorliegenden Daten nahe, dass Hausstaub ein Expositionspfad für Permethrin darstellt.

Datenerhebung:

Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, alle potentiellen Expositionsmedien, insbesondere Lebensmittel, zu untersuchen. Sind die Biomarker nicht spezifisch, wie im Fall von Permethrin, müssen auch alle anderen Ausgangsstoffe (hier Cypermethrin und Cyfluthrin) in den Expositionsmedien quantifiziert werden. Die Metaboliten *cis*- und *trans*-DCCA werden nicht nur im Körper gebildet, sie können auch als solche aufgenommen werden (CDC, 2009). Laut Starr *et al.* (2008) kann die Konzentration des Metaboliten DCCA ein Zehntel der Konzentration von Permethrin im Hausstaub betragen. Daher sollte auch DCCA in den Expositionsmedien analysiert werden, da eine Vernachlässigung zu einer Überschätzung der Permethrinexposition führen kann (sofern diese Metaboliten unverändert ausgeschieden werden).

Ein weiterer Grund für die unplausiblen Ergebnisse könnte sein, dass der Hausstaub nur aus den Haushalten (Inhalt des Staubsaugerbeutels) analysiert wurde. Halten sich die Kinder und Jugendlichen einen signifikanten Teil des Tages in anderen Innenräumen auf (z. B. Kindergarten, Schule), kann dies zu einer Verzerrung der Schätzung führen, wenn die Hausstäube dort eine andere Belastung mit Permethrin aufweisen. Auch die Methodik der Hausstaubsammlung kann die Schätzung beeinflussen.

Aus der Gruppe der Krabbelkinder (Alter von 1–2 Jahren) sind nur 5 von 103 Datensätzen auswertbar – in den meisten Fällen aufgrund fehlender Urinanalytik. Da für diese Altersgruppe eine höhere Hausstaubaufnahme im Vergleich zu anderen Altersgruppen vermutet wird, muss diese Gruppe bereits in der Studienplanung besonders berücksichtigt werden. Da in diesem Alter die Urinsammlung nicht wie bei älteren Kindern und Erwachsenen erfolgen kann, sondern die Windeln gesammelt werden müssen, stellt dies auch an die Analytik eine besondere Herausforderung.

Die Datenauswertung am Beispiel Permethrin verdeutlicht auch die Problematik der Schätzung der Ausscheidung in 24 h basierend auf Spontanurinen. Zum einen basiert dieses Vorgehen auf der Annahme, dass die Schätzung der Ausscheidung in 24 h aus den Konzentrationen im Spontanurin und mit ermittelten Kreatinin-Referenzwerten ein geeignetes Vorgehen ist. Diese Annahme muss äußerst kritisch gesehen werden (Aylward *et al.*, 2015; Hays *et al.*, 2015; Mage *et al.*, 2008; Neubert & Remer, 1998). Zum anderen wird hierbei unterstellt, dass die Konzentration der Metaboliten (bezogen auf Kreatinin) im Urin über 24 h konstant ist. Geht man aber davon aus, dass es im Urin einen zeitlichen Konzentrationsverlauf gibt, führt eine Normierung der Werte des Spontanurins auf 24 h zu einer Über- oder Unterschätzung der tatsächlichen Ausscheidung in diesem Zeitraum in Abhängigkeit von der tatsächlichen Ausscheidungskurve.

Datenqualität:

Die Auswertung basierend auf den Individualdaten im Vergleich zur Schätzung basierend nur auf Mittelwerten hat gezeigt, dass es individuell sehr unterschiedliche Szenarien der Hausstaubaufnahme und Quellen geben muss. Daher ist es nicht angeraten einen fixen Faktor für weitere Expositionsquellen für alle Probanden zu verwenden.

Eine weitere Quelle für Unsicherheiten im Modell sind die wenigen Informationen zur Toxikokinetik von Permethrin. Insbesondere die Ausscheidungsrate nach oraler Applikation ist unsicher. In dem oben vorgestellten Modell wird die Permethrinausscheidung über die Summe der Metaboliten *cis*- und *trans*-DCCA modelliert. Es gibt Hinweise, dass diese Metaboliten mit unterschiedlicher Geschwindigkeit sowie in Abhängigkeit des Verhältnisses der Isomere des aufgenommenen Permethrins ausgeschieden werden (Fromme, 2005; Tornero-Velez *et al.*, 2012). Das spricht für eine Bestimmung des Isomer-Verhältnisses auch in den Expositionsmedien und eine Beobachtung (Probensammlung) über mehrere Tage.

Am Beispiel von Permethrin konnte auch verdeutlich werden, welchen Einfluss nicht-quantifizierbare Werte auf die Schätzung haben. Daher sind eine sensitive Analytik und die Auswahl von Stoffen, für die eine hohe Detektionshäufigkeit im Hausstaub bekannt ist, für das Vorhaben, die Hausstaubaufnahmemenge zu bestimmen, notwendig.

3.5 Diskussion der toxikokinetischen Modellierung

Es gibt viele Faktoren, welche das Ergebnis der Schätzung beeinflussen. Diese sind, ausgehend vom vorgestellten Modell den einzelnen Modellparametern zugeordnet in Abbildung 1 dargestellt.

3.5.1 Hausstaubaufnahmemenge (M_{dust})

Die Menge Hausstaub, welche aufgenommen wird, ist bestimmt durch die Staublast, die Aufenthaltszeit in Innenräumen und das Verhalten.

Die Staublast ist abhängig vom Partikeleintrag, der durch den Ort (ländliche oder städtische Region, regionale klimatische Verhältnisse; Alter von Gebäuden, Abdichtung von Fenstern etc.) und die Jahreszeit (Wettereinfluss auf luftgetragene Partikel, Lüftungsverhalten) bestimmt wird. Auch die Raumnutzung kann die Staublast auf unterschiedlichen Oberflächen beeinflussen. Wird ein Raum durch viele aktive Personen (oder Tiere) genutzt, wird mehr Staub aufgewirbelt, welcher sich auf unterschiedlichen Flächen absetzen kann. Die Ausstattung von Räumen (z. B. der Bodenbelag) kann sowohl Quelle von Hausstaubpartikeln darstellen (Abrieb), als auch ein Reservoir darstellen, in dem Hausstaubpartikel immobilisiert werden (Teppiche). Maßnahmen zur Reinigung von Räumen, wie Staubsaugen, Staubwischen und ähnliches können die Staublast reduzieren (oder neu verteilen, wie beim Staubwedel). Für die Exposition ist nicht die gesamte Staublast in einem Raum entscheidend, sondern die Staubmenge auf Flächen, mit welchen die Personen in direktem Kontakt kommen (je nach Szenario). Informationen über diese Einflussfaktoren in einer Studie bzw. Berücksichtigung der Faktoren bei der Studienplanung helfen, deren Bedeutung bei der Hausstaubaufnahme besser zu verstehen und die Variabilität besser abzubilden.

Je länger sich eine Person in einem Raum aufhält, desto mehr Hausstaubpartikel kann sie durch ein bestimmtes Verhalten aufnehmen. Insbesondere, wenn die Hausstäube sich in verschiedenen Innenräumen in ihrer Stoffbelastung unterscheiden, ist eine differenzierte Betrachtung nach Ort und Zeit für die Schätzung der Hausstaubaufnahme angebracht.

Insbesondere das Verhalten entscheidet über die Menge des oral aufgenommen Hausstaubs. Ein intensiver Kontakt mit staubigen Flächen bei gleichzeitig häufigem Hand-zu-Mund-Kontakt – wie es bei Krabbelkindern beobachtet wird – führt zu einer höheren Aufnahme als eine Schreibtischtätigkeit ohne direkten Kontakt mit staubigen Flächen. Welches Verhalten im Einzelnen für die orale Hausstaubaufnahme relevant ist, ist noch weitgehend ungeklärt – vor allem bei älteren Kindern und Erwachsenen (siehe Tabelle 2, Seite 38). Man kann aber vermuten, dass es vom Alter, Aufenthaltsort, Wochentag, Geschlecht und anderen individuellen Faktoren bestimmt wird. Vor allem die persönliche Hygiene (Häufigkeit des Händewaschens usw.) spielt vermutlich eine wichtige Rolle. Daher sollte eine Schätzung der oralen Hausstaubaufnahme wenigstens altersstratifiziert vorgenommen werden und weitere mögliche Einflussfaktoren erfasst und bewertet werden.

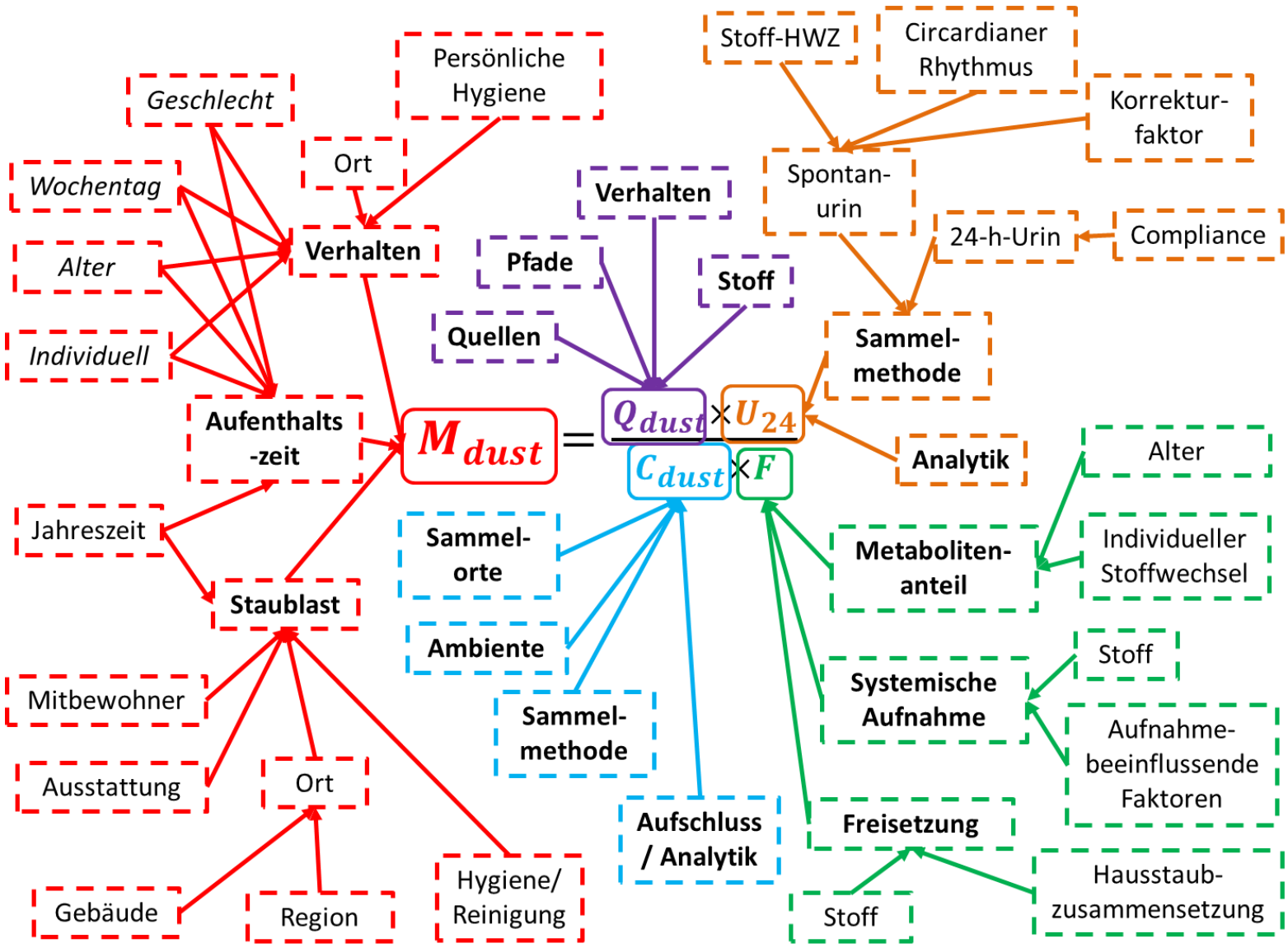

Abbildung 1: Modell, Modellparameter und Einflussfaktoren

3.5.2 Ausscheidung im Urin (U_{24})

Einzelne Spontanurine liefern keine ausreichende Information um die Hausstaubaufnahme zu modellieren. Allerdings werden in den meisten Studien nur Spontanurine untersucht, da die Sammlung von 24-h-Urinen aufwendiger und teurer ist. Ist „nur“ der Spontanurin untersucht, muss die Tagesausscheidung des Stoffes aus der Konzentration im Spontanurin geschätzt werden, was mit erheblichen Unsicherheiten belastet ist und kaum dazu geeignet ist, die individuelle Exposition mit Stoffen so genau zu erfassen, wie es für die Schätzung der Hausstaubaufnahme notwendig ist.

Zum Beispiel wurden in Untersuchungen von Smolders *et al.* (2014) und Koch *et al.* (2014) zur Ausscheidung verschiedener Stoffe im Urin über einen Zeitraum von 6 Tagen stoffspezifische Unterschiede gefunden, die auch für diese vorliegende Betrachtung der Hausstaubaufnahme bedeutsam sein können. So war die Ausscheidung von Arsen über sechs Tage auf einem Niveau von ca. 5 bis 20 µg/L, nach einer einzigen Mahlzeit von Scampi stieg sie aber auf einen Wert von 140 µg/L an (Smolders *et al.*, 2014). Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass eine einzige Mahlzeit die Arsenbelastung sehr kurzfristig und stark beeinflussen kann. Andererseits wurde eine regelhafte tageszeitliche Schwankung der Ausscheidung von Cadmium gefunden, mit Konzentrationsmaxima bei 12 h und -minima bei 24 h nach Beginn der Sammelperiode. Die Konzentrationen von Methylparaben zeigte Schwankungen, die etwa mit dem Rhythmus der Anwendung kosmetischer Mittel in Einklang gebracht werden konnte, ebenso konnte ein Absinken der Konzentration von Triclosan in den 10 h nach dem Zähneputzen beobachtet werden (Koch *et al.*, 2014). Diese Daten sprechen dafür, dass ein enges Zeitraster erforderlich ist, um z. B. die Aufnahme von Lebensmittel (und andern Quellen) mit einzubeziehen. Wenn ein Lebensmittel mit einer ungewöhnlich hohen Konzentration eines Stoffes wie z. B. DEHP aufgenommen wird, so kann es kurzfristig zu einer deutlichen Steigerung der Urinausscheidung dieses Stoffes kommen, was dann eine Schätzung der Exposition stark beeinflusst. Stoffe mit kurzen Halbwertszeiten sind daher eher ungünstig als mögliche Tracer für eine Schätzung der Hausstaubaufnahme und Stoffe mit längeren Halbwertszeiten sind demnach bessere Kandidaten.

3.5.3 Hausstaubkonzentration (C_{dust})

In der Literatur findet man in der Regel nur die Messung von einem Ort ohne Zeitangabe. Dies stellt einen wichtigen Unsicherheitsfaktor dar, da nicht davon ausgegangen werden kann, dass Stoffe in allen Räumen/Orten in gleichhoher Konzentration vorliegen (Langer *et al.*, 2010). Welche Methode zur Sammlung und Aufbereitung von Hausstaub für die Aufnahme- und Expositionsschätzung am besten geeignet ist, kann zum derzeitigen Zeitpunkt nicht festgelegt werden, weil hierfür geeignete Studien fehlen. Verschiedene Methoden und Modifikationen sind an anderer Stelle ausführlich beschrieben (ASTM, 2011; Cettier *et al.*, 2015; Hoffman *et al.*, 2014; Schneider, 2003; Stapleton *et al.*, 2008; VDI, 2001). Das einfachste Vorgehen ist die Entnahme des Staubsaugerbeutelinhaltes unter der (ungeprüften) Prämisse, dass die Untersuchung dieses Hausstaubs die Belastung des von den Bewohnern aufgenommen Hausstaubs adäquat widerspiegelt. Voraussetzung dafür ist eine weitestgehend homogene Belastung des Hausstaubs mit den *Tracer*-Stoffen, so dass sowohl Szenarien als auch die Zeitbudgets das Ergebnis nicht beeinflussen, und eine für die Hausstaubaufnahme angemessene Partikelgrößenauswahl (Siebung). Diese Voraussetzungen sollten jedoch geprüft werden, indem verschiedene Methoden der Hausstaubsammlung an mehreren Orten innerhalb einer Wohnung eingesetzt und die Ergebnisse verglichen werden. Ein weiterer wichtiger Faktor bei diesen Modellparametern ist die Höhe der Konzentration im Hausstaub. Die Hausstaubkonzentration steht im Nenner der Gleichung 4. Daher können Werte unter der Bestimmungsgrenze, die modelliert werden müssen, zu einer unrealistisch hohen Schätzung der Hausstaubaufnahme führen.

3.5.4 Anteil von Hausstaub an der Gesamtexposition (Q_{dust})

Es konnte kein Stoff identifiziert werden, der ausschließlich über Hausstaub aufgenommen wird. Daher müssen alle weiteren Expositionsquellen bei der Modellierung der Hausstaubaufnahme mit berücksichtigt werden. In Ermangelung geeigneter Daten wurde versucht, diese Unsicherheit mit der Variable Q im Modell abzubilden. Die Gesamtexposition wird dabei vermutlich vor allem durch den Lebensmittelverzehr bestimmt. Aber – in Abhängigkeit der Stoffe, ihrer Quellen, Eigenschaften und Verwendung – sind auch Kosmetika, Textilien, Boden, Luft, Spielzeug etc. mögliche Expositionspfade. Quellen, Stoffeigenschaften und das individuelle Verhalten bestimmen die Höhe der Gesamtexposition und somit, bei konstanter Hausstaubaufnahme, den Quotienten Q. Der Quotient beinhaltet eine Annahme über die Höhe der Exposition über Hausstaub. Dadurch geht mit diesem Modellparameter die Höhe der Hausstaubaufnahme indirekt in das Modell ein. Die Verwendung dieses Quotienten wurde auch im Beratergremium intensiv diskutiert. Als wesentlicher Kritikpunkt wurde angeführt, dass die Exposition über Hausstaub und die Exposition über anderen Quellen im Modell durch die Verwendung von Q korrelierte Variablen sind. Durch diese Annahme entstehen zusätzliche Unsicherheiten, da beide Variablen in der Realität vermutlich kaum bis nicht korreliert sind. Die Stoffe in Lebensmitteln und im Hausstaub stammen aus unterschiedlichen Quellen und ihre Aufnahme wird durch unterschiedliche Faktoren bestimmt (Lebensmittelauswahl, alterstypisches Verhalten, Quellen etc.). Die Problematik dieser durch den Faktor Q implizierten Korrelation kann an dieser Stelle, bei gegebener unzureichender Datenlage, nicht gelöst werden. Nur ausreichend gute Daten, die eine Modellierung aller wichtigen Expositionspfade auf individueller Basis ermöglichen, führen zu einem validen Ergebnis.

3.5.5 Resorptionsverfügbarkeit, systemische Bioverfügbarkeit und Metabolisierung (F)

Insbesondere die Resorptionsverfügbarkeit eines Stoffes aus Hausstaub (*bioaccessibility*), und damit die Möglichkeit einer systemischen Aufnahme, ist bisher wenig untersucht. Es gibt einige Publikationen zu Blei und anderen Metallen. Darüber hinaus wurden nur Studien über polybromierte Diphenylether (PBDE) (Abdallah *et al.*, 2012; Fang & Stapleton, 2014; Yu *et al.*, 2012; Yu *et al.*, 2013), Organophosphate (Fang & Stapleton, 2014), Phthalate (Kang *et al.*, 2012; W. Wang *et al.*, 2013a), polychlorierte Biphenyle (PCB) (Ertl & Butte, 2012; Kang *et al.*, 2013), HBCDs (Hexabromcyclododecan) (Abdallah *et al.*, 2012), TBBPA (Tetrabromobisphenol A) (Abdallah *et al.*, 2012), PAHs (W. Wang *et al.*, 2013b) und einige Pestizide, u. a. Chlorpyrifos, Propoxur, Permethrin (Ertl & Butte, 2012), identifiziert. Fang & Stapleton (2014) fanden für einige Stoffe eine Abhängigkeit der Resorptionsverfügbarkeit vom Alter des Hausstaubes (2006 versus 2010), wobei unklar bleibt, ob die geringere Resorptionsverfügbarkeit bei älterem Hausstaub tatsächlich vom Alter bestimmt oder durch die Hausstaubzusammensetzung bestimmt wird. Weitaus bedeutsamer erscheint die Beobachtung, dass die Resorptionsverfügbarkeit aus Hausstaub von der Präsenz von Lebensmitteln im Verdauungstrakt beeinflusst wird (Ertl & Butte, 2012). Welche Rolle die Zusammensetzung der Hausstaubpartikel spielt, ist nicht bekannt.

Während die Resorptionsverfügbarkeit eng mit der Interaktion Stoff – Hausstaubpartikel verbunden ist, wird die systemische Verfügbarkeit durch die Stoffeigenschaft und die Resorptionsbedingungen definiert. Hier können entsprechende toxikokinetische Studien herangezogen werden, die die systemische Aufnahme, die Verteilung und Elimination durch Metabolismus oder direkte Ausscheidung beschreiben. Stoffe, deren toxikokinetische Eigenschaften nicht oder nur teilweise bekannt sind, sind aufgrund der Unsicherheiten und notwendigen Annahmen kaum für eine valide Schätzung der Hausstaubaufnahme geeignet.

3.6 Fazit aus der toxikokinetischen Modellierung

Es konnten keine geeigneten publizierten Daten identifiziert werden, die für eine toxikokinetische Modellierung zur Verbesserung der Hausstaubaufnahmeschätzung geeignet sind. Für dieses Vorhaben sind Individualdaten für folgende Parameter notwendig:

- Sensitive Analytik des Hausstaubs in allen Räumen, in denen sich die Probanden aufhalten, inklusive der Zeitbudgets
- Analytik der Ausscheidung in 24h-Urinen über mehrere Tage (wenn möglich fraktioniert)
- Parallele Erfassung der Exposition über Lebensmittel mit der *Duplicate-Diet*-Methode
- Erfassung von verwendeten Produkten, welche den *Tracer* ebenfalls freisetzen und zur Exposition beitragen könnten (z. B. Kosmetika, Pestizideinsatz in Innenräumen), Analytik der Raumluft und von Bodenproben als weitere Expositionsquellen
- Informationen zur Toxikokinetik inklusive der Resorptionsverfügbarkeit aus Hausstaub
- Schätzung der Hausstaubaufnahme basierend auf mehreren *Tracern*, die sehr regelmäßig und in vergleichsweise hohen Konzentrationen im Hausstaub quantifizierbar sind
- Stärkere Fokussierung auf die Altersgruppe der Krabbelkinder

4 Studienkonzept

Die Literaturrecherche und Bewertung der verwendeten Default-Werte zur Hausstaubaufnahme haben viele Kenntnislücken offenbart. Eine Modellierung der Hausstaubaufnahme anhand verfügbarer Studiendaten konnte keine Verbesserung der Annahmen über die Hausstaubaufnahme erreichen. Dies liegt primär darin begründet, dass bisher keine Studie mit dem Ziel konzipiert und durchgeführt wurde, die Hausstaubaufnahme zu untersuchen. Das im Folgenden vorgestellte Studienkonzept ist darauf ausgelegt, die Hausstaubaufnahme in verschiedenen Altersgruppen zu untersuchen und realistischere Referenzwerte abzuleiten. Gleichzeitig sollen potentielle Einflussparameter ermittelt werden, die gegebenenfalls in weiterführenden Untersuchungen näher charakterisiert werden müssen. Das Studienkonzept wurde im Rahmen des Arbeitspaketes 3 entwickelt.

4.1.1 Identifizierte Kenntnislücken

Die bisherigen Annahmen über die Hausstaubaufnahmemenge sind unsicher und die Ableitung der Default-Werte beinhaltet eine Reihe von Annahmen, die empirisch kaum begründet sind.

Neben der Hausstaubaufnahme über das *Mouthing* von Händen und Objekten, wie man es bei kleinen Kindern beobachtet, gibt es keine klare Vorstellung darüber, wie Hausstaub aufgenommen wird.

Die lückenhafte Vorstellung über die Hausstaubaufnahme macht eine Modellierung über das Verhalten unsicher, da nur Verhalten dabei berücksichtigt wird, welches als relevant erkannt wurde. Bisher sind dies nur das Hand- und Objekt-*Mouthing*.

Aufgrund der heterogenen Matrix Hausstaub kann die Art und Weise der Hausstaubaufnahme die Methodik der Hausstaubuntersuchung (Sammelort und –methode) bestimmen. So ist es z. B. fraglich, ob der Inhalt eines Staubsaugerbeutels den Staub repräsentiert, welcher sich auf Lebensmitteln absetzt und über diese aufgenommen wird.

Neben Sammelort und –methode von Hausstaub besteht auch Unsicherheit bei der Auswahl der zu berücksichtigten Partikelgrößen.

Im Detail sind diese Fragen bereits im Kapitel 1 beschrieben worden.

Es gibt eine Reihe von Faktoren, welche die Güte der Schätzung der Hausstaubaufnahme beeinflussen und daher bei einer Studie berücksichtigt werden sollten. Diese sind im Kapitel 3 bereits angesprochen worden.

Die vielen grundlegenden, offenen Fragen lassen sich kaum in einem einfachen Studienkonzept beantworten. Eine Studie, die alle Kenntnislücken schließen kann, ist zu komplex, aufwendig und ressourcenintensiv. Daher soll das vorgeschlagene Studienkonzept in erster Linie die Höhe der Hausstaubaufnahme, stratifiziert nach Altersgruppen, in seiner Variabilität ermitteln und die methodischen Unsicherheiten weitestgehend reduzieren. Ergänzende Fragestellungen sind in separaten zusätzlichen Modulen zu adressieren. Ausgehend von den Ergebnissen dieser Studie können relevante Fragen in anschließenden Studien adressiert werden.

4.1.2 Grundsätzlich mögliches Vorgehen und die einhergehenden Vor-und Nachteile

Grundsätzlich kann die Hausstaubaufnahme über eine Biomarker-Studie und mechanistisch über das Verhalten geschätzt werden. Biomarker-Studien (*Tracer*-Element Studien, toxikokinetisches Studien) sind Bilanzstudien, bei denen man die Aufnahme eines Stoffes und seine Ausscheidung betrachtet. Eine komplette Erfassung aller Parameter über mehrere Tage ist aufwendig, so dass in der Regel bei diesen Studien bestimmte Annahmen gemacht werden, welche zu Unsicherheiten der Schätzung führen – je nach Richtigkeit und Variabilität dieser Annahmen. Zu diesen gehört eine Hypothese über die Expositionsquellen und -pfade, die systemische Bioverfügbarkeit, die Zeit zwischen Aufnahme und Ausscheidung u.v.m.. Vorteile von Biomarker-Studien sind die Schätzung auf individueller Ebe-

ne und die Möglichkeit der internen Validierung der Schätzung durch Verwendung mehrerer *Tracer*. Eine Erfassung potentieller Einflussfaktoren (z. B. das Alter) ermöglicht zusätzlich Aussagen über die Variabilität und Verschiedenheit. Nachteil von Biomarker-Studien (Bilanzstudien) ist der hohe logistische Aufwand, die starke Belastung der Teilnehmer durch die Probensammlung und Dokumentation und die hohen Kosten. Diese Faktoren können durch Annahmen (siehe oben) oder Vorwissen reduziert werden. Dies kann sich jedoch negativ auf die Sicherheit/Validität der Schätzung auswirken. Des Weiteren ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf eine größere Population mit Unsicherheiten verbunden, da die Faktoren, welche die Hausstaubaufnahme bestimmen, unzureichend bekannt sind.

Eine mechanistische Modellierung über das Verhalten setzt eine Kenntnis (oder Annahmen) über den bzw. die Aufnahmewege voraus. Das beinhaltet auch Informationen über relevante Faktoren bei diesen Verhaltensweisen. Zum Beispiel scheint die Staublast und die Häufigkeit von Hand-Mund-Kontakten die Höhe der Hausstaubaufnahme über Hand-*Mouthing* zu bestimmen (Özkaynak *et al.*, 2011; Wilson *et al.*, 2013). Diese Faktoren müssen selbst gut untersucht sein (z. B. die Höhe der Staublast auf Flächen, mit denen Personen in Kontakt kommen, oder die Transferrate von Hausstaubpartikeln von verschiedenen Oberflächen auf Hände). Vorteil dieses Vorgehens ist der geringere Aufwand für Probanden im Vergleich zu Bilanzstudien sowie die Möglichkeit, die Wirkung/Bedeutung verschiedener Faktoren bewerten und daraus Risikomanagementmaßnahmen ableiten zu können. Außerdem ermöglicht diese Modellierung eine Anpassung an veränderte Bedingungen durch entsprechende Veränderung der Modellparameter. Nachteilig ist bei der mechanistischen Modellierung, dass eine Überprüfung der Plausibilität der Schätzung nur mit einer Biomarker-Studie möglich ist. Auch bei diesem Vorgehen entscheiden die Annahmen (berücksichtigte Verhaltensweisen, die zu einer Hausstaubaufnahme führen) und die Güte der Modellparameter über die Validität der Schätzung. Dieses Vorgehen benötigt vermutlich zudem mehr Zeit, um zu Aufnahmeschätzungen zu kommen, weil noch viele Fragen offen sind – insbesondere über die Methodik, wie diese offenen Fragen untersucht werden können.

Die Dokumentation von Parametern, die für die mechanistische Modellierung in einer Bilanzstudie benötigt werden (z. B. Staublast, Verhalten), , ermöglicht die Prüfung ihres Einflusses auf die geschätzte Hausstaubaufnahme und daraus die Ableitung neuer Forschungsfragen auf diesem Gebiet.

4.1.3 Expertenvotum

Das BfR hatte zunächst ein modulares Studienkonzept erarbeitet, da sich die identifizierten Kenntnislücken nicht in einer Studie mit der wissenschaftlich gewünschten Tiefe beantworten lassen. Dieses Konzept sah vor, einzelne Aspekte zunächst in einem kontrollierten Setting zu untersuchen. Zu diesen Aspekten gehört u. a.

- die Eignung eines Stoffes als *Tracer* zu prüfen,
- die Untersuchung, wie Hausstaub aufgenommen werden kann,
- die Eignung von Hausstaubsammelmethoden, die Fraktion zu sammeln, welche für die Aufnahme relevant ist,
- die Bedeutung der Hausstaubzusammensetzung für die Exposition partikelgebundener Stoffe und die Frage, ob diese entsprechend bei der Expositionsschätzung berücksichtigt werden muss,
- die Bedeutung der Hausstaubsammelortes für die Expositionsschätzung,
- die Untersuchung der Beziehung zwischen Staublast und oraler Hausstaubaufnahme,
- der Einfluss der Raumausstattung auf die orale Hausstaubaufnahme.

Die Erkenntnisse aus den Modulen sollten genutzt werden, um die folgende Studie zur Untersuchung der Hausstaubaufnahmemenge (Bilanzstudie) gezielter planen zu können und Unsicherheiten, die

sich aus dem Studienkonzept ergeben, zu reduzieren. Zudem wären die Erkenntnisse aus den Modulen auch hilfreich bei der Modellierung der Hausstaubaufnahmemenge über das Verhalten.

Dieser Vorschlag wurde einem Expertengremium vorgestellt und diskutiert. Das Expertengremium hat die hohe Bedeutung und die Notwendigkeit einer Studie hervorgehoben. Die Experten sprachen sich für eine Bilanzstudie aus. Der Erfolg eines modularen Konzepts wurde in Frage gestellt, da auch innerhalb einzelner Module viele Fragen offen sind. Zum aktuellen Zeitpunkt besteht noch zu viel Unklarheit bei den Szenarien der Hausstaubaufnahme, den Einflussfaktoren (sowie ihrer Untersuchung) und ihrer Bedeutung, so dass die Datenerhebung für eine valide, primär mechanistische Modellierung zu komplex ist. Als zentrale Frage sollte daher in der Bilanzstudie die Höhe der Hausstaubaufnahme fokussiert werden. Gleichzeitig sollen so viele Daten wie möglich innerhalb dieser Studie erhoben werden, um aus der Korrelation verschiedener Faktoren weitere wesentliche Fragen ableiten und priorisieren zu können, die in anschließenden Untersuchungen näher beleuchtet werden können. Es wurde betont, dass eine Studie, die mit dem im Folgenden beschriebenen Aufwand durchgeführt werden muss, auch ein großes Potential hat Fragen zu adressieren, die über die Hausstaubproblematik hinausgehen. Daher wurde empfohlen, die Kapazitäten von BfR, UBA und RKI zu bündeln, um diese Studie zu realisieren. Es muss aber darauf geachtet werden, dass die im Folgenden formulierte Zielstellung nicht aus den Augen verloren wird. Die Einbeziehung einer Ethikkommission bei der Planung der Studie wird empfohlen.

4.2 Hauptstudie

4.2.1 Einleitung und Zielsetzung / angestrebter Erkenntnisgewinn

Das Ziel der Studie ist die Quantifizierung der Hausstaubaufnahmemenge in verschiedenen Altersgruppen mit einem besonderen Fokus auf Krabbelkinder, da diese aufgrund ihres Verhaltens (Krabbeln und häufige Hand-Mund-Kontakte) vermutlich die höchste Hausstaubaufnahme aufweisen. Das Ergebnis sollte die natürliche Variabilität und Verschiedenheit (im Sinne des BfR-Unsicherheitsleitfadens, Heinemeyer *et al.* (2014)) beschreiben und dabei eine möglichst geringe Unsicherheit ausgehend von der Methodik aufweisen. Die in der Studie quantifizierte Hausstaubaufnahmemenge dient einer verbesserten Expositionsschätzung über den Hausstaubpfad und damit einer valideren Risikobewertung von Stoffen, die im Hausstaub vorkommen. Eine für Deutschland repräsentative Studie ist derzeit nicht möglich, da noch zu wenig über die Einflussfaktoren auf die Höhe der Hausstaubaufnahme bekannt ist. Es ist allerdings möglich und sollte auch angestrebt werden, potentielle Einflussfaktoren zu dokumentieren und ihre Bedeutung auf die Höhe der Aufnahmeschätzung zu untersuchen. Zu diesen gehören das Geschlecht, der sozioökonomische Status, die Region (Land/Stadt) und das Ambiente, die Jahreszeit, Raumhygiene und persönliche Hygiene, Gebäudealter und Raumausstattung sowie Raumnutzung (z. B. Anzahl der Bewohner, Aktivität).

4.2.2 Voraussetzungen / Hypothesen

4.2.2.1 *Tracer*-Auswahl

Für eine Biomarker-basierte Schätzung benötigt man geeignete *Tracer*, die bestimmte Voraussetzungen erfüllen müssen. Die Auswahl geeigneter *Tracer* ist von zentraler Bedeutung für den Erfolg der Studie. Daher muss die Eignung, wie in Kapitel 4.3 beschrieben, zuerst geprüft werden. Es wird davon ausgegangen, dass nicht alle Anforderungen an einen idealen *Tracer* durch einen Stoff abgedeckt werden kann. Daher sollte die Auswertung der Studie sich auf mehrere *Tracer* stützen, um so eine gegenseitige Validierung der Daten zu ermöglichen. Anforderungen an einen idealen *Tracer* sind:

- Der *Tracer* kommt ausschließlich im Hausstaub vor (=Hausstaub ist der einzige Expositionspfad).
- Der *Tracer* kann sehr gut im Hausstaub und im Urin quantifiziert werden (bzw. die Metaboliten).

- Der *Tracer* ist sehr gut bioverfügbar, d. h. er wird im Magen-Darm-Trakt zu einem hohen Prozentsatz von den Hausstaubpartikeln freigesetzt und vollständig systemisch aufgenommen. Dieser Prozess ist nicht oder nur geringfügig beeinflusst durch aufnahmebeeinflussende Faktoren, z. B. Essen und Trinken.
- Der *Tracer* wird unverändert wieder ausgeschieden. Alternativ sind der bzw. die Metaboliten bekannt, spezifisch für den *Tracer* und werden quantitativ ausgeschieden.
- Der *Tracer* hat eine kurze Halbwertszeit und ein kleines Verteilungsvolumen mit entsprechend hoher Clearance.

Ein idealer *Tracer* erfüllt alle Anforderungen. Ein solcher Stoff konnte in diesem Projekt nicht identifiziert werden (siehe Kapitel 3). Durch eine Markierung (z. B. mit Deuterium) eines gut bioverfügbaren Stoffes mit kurzer Halbwertszeit und Ausbringung in Hausstaub kann aber ein idealer *Tracer* generiert werden. Dieses Vorgehen wirft jedoch neue Fragen und Probleme auf – z. B. über die Art der Ausbringung und Verteilung im Raum eines so markierten Hausstaubs, so dass auf Empfehlung des Beratergremiums von dieser Idee für eine Feldstudie Abstand genommen wurde und *Tracer* ausgewählt werden sollen, die natürlich oder anthropogen bedingt im Hausstaub vorkommen.

Im Folgenden werden Anforderungen an *Tracer* beschrieben, die dem Hausstaub nicht artifiziell zugesetzt werden.

Die *Tracer* sollten in allen Hausstaubproben gut quantifizierbar sein, d.h. sie müssen über der Bestimmungsgrenze (*method quantification limit* (MQL), *limit of quantification* (LOQ)) liegen. Werte, die unter dieser methodisch bedingten Konzentration liegen, weisen Unsicherheiten auf, die sich auf die Güte der Schätzung der Hausstaubaufnahme auswirken. Diese Anforderung bedeutet, dass der *Tracer* regelmäßiges im Hausstaub vorkommt (hohe Detektionshäufigkeit) und eine sensitive analytische Methode mit niedrigen Bestimmungsgrenzen eingesetzt wird. Das Vorkommen potentieller *Tracer* muss vor Studienbeginn in den Haushalten und sonstigen Räumen, in denen sich die Probanden aufhalten, geprüft werden, um geeignete *Tracer* auszuwählen. Eine relativ hohe Konzentration der *Tracer* im Hausstaub ist von Vorteil. Nur *Tracer*, die diese Anforderung erfüllen, sind für die Studie geeignet. Da diese Anforderung nicht für alle *Tracer* in allen Räumen erfüllt sein wird, sollten fünf bis zehn *Tracer* ausgewählt werden um sicherzustellen, dass die Schätzung auch bei Ausfall einiger *Tracer* noch auf mehreren *Tracern* beruht.

Alle Expositionsmedien und -pfade sollten für die ausgewählten *Tracer* bekannt sein und in den Probenahmen und der Analytik berücksichtigt werden können oder können für die Studiendauer ausgeschlossen werden (z. B. durch Vorgaben zur (Nicht-)Anwendung bestimmter Produkte oder bezüglich des Verhaltens). Es ist von Vorteil, wenn der *Tracer* in wenigen Expositionsmedien vorkommt und dort nur in geringen Konzentrationen.

Zur Toxikokinetik der ausgewählten *Tracer* sollten ausreichend gute Informationen vorliegen, die in der Modellierung der Hausstaubaufnahme berücksichtigt werden können. Die Resorptionsverfügbarkeit und die systemische Verfügbarkeit der Stoffe müssen bekannt und möglichst hoch sein. Die *Tracer* bzw. ihre Metaboliten sollten im Urin gut quantifizierbar sein (insbesondere bei erwartbaren Aufnahmemengen). Eine Quantifizierung muss auch aus benutzten Windeln möglich sein.

Die *Tracer* sollten eine kurze Halbwertszeit, ein geringes Verteilungsvolumen und damit eine hohe Clearance haben. Ihre Exposition sollte innerhalb des Untersuchungszeitraums von einer Woche vollständig in der Ausscheidung im Urin abgebildet sein. Mit der Faustregel, dass ein Stoff sich nach etwa fünf Halbwertszeiten bei gleichbleibender Dosis im *steady state* befindet, kann festgestellt werden, dass der ideale Tracer eine Halbwertszeit von ca. einem Tag oder etwas geringer haben sollte.

Da die Eignung der *Tracer* über den Erfolg der Studie (Quantifizierung der Hausstaubaufnahmemenge) entscheidet, wird empfohlen eine Voruntersuchung durchzuführen. Diese soll untersuchen, ob

die erwarteten geringen Mengen oral aufgenommenen Hausstaubs unter nahezu idealen Bedingungen quantifizierbar sind und das Ziel der Hauptstudie mit den *Tracern* erreicht werden kann.

4.2.2.2 Probensammlung

Die Hypothese ist, dass die Konzentrationen der *Tracer* in den analysierten Hausstaubproben den Konzentrationen der *Tracer* in dem oral aufgenommenen Hausstaub entsprechen. Daher sollten die Hausstaubproben an allen Orten gesammelt werden, mit denen die Probanden direkten Kontakt haben. Das Protokoll der Hausstaubsammlung kann vereinfacht werden, wenn bekannt ist (oder unterstellt wird), dass die *Tracer*-Konzentrationen an verschiedenen Orten sich nicht oder nur geringfügig unterscheiden. Sofern nicht geprüft, wird unterstellt, dass auch die Sammelmethode keinen Einfluss auf die *Tracer*-Konzentration hat. Eine Aufbereitung des Hausstaubs vor der Analyse (Siebung) setzt ebenfalls voraus, dass die Fraktion des Hausstaubs bekannt ist, welche oral aufgenommen wird, oder unterstellt wird, dass die Fraktionierung keinen Einfluss auf die *Tracer*-Konzentration hat.

Es wird vorausgesetzt, dass der Urin im Studienzeitraum vollständig gesammelt wird. Die Probanden sollten motiviert werden, Urinverluste zu dokumentieren, so dass eine unvollständige Sammlung bei der Auswertung berücksichtigt werden kann. Da die im Fokus stehenden Krabbelkinder im Alter von 1 – 2 Jahren noch Windeln tragen, werden in dieser Altersgruppe Windeln gesammelt und die *Tracer* (bzw. ihre Metaboliten) aus den Windelproben extrahiert und analysiert.

Die Nahrungsduplikate werden vollständig gesammelt und entsprechen den verzehrten Nahrungsmitteln.

Die Sammlung von Blutproben komplettiert die Information über die Clearance und Compliance und gibt damit eine Information über das Gleichgewicht von Aufnahme und Ausscheidung. Alle weiteren Expositionsquellen sind bekannt und werden in den Probenahmen und –analyse berücksichtigt.

Inwieweit weitere Probennahmen anderer Medien eingeplant werden müssen, richtet sich nach der Auswahl der *Tracer*.

4.2.3 Studienteilnehmer der Hauptstudie

Bei der Exposition über den Hausstaubpfad stehen Krabbelkinder aufgrund ihres alterstypischen Verhaltens im Fokus. Daher sollten ca. 100 Krabbelkinder rekrutiert werden, um eine mittlere Tendenz statistisch beschreiben zu können (Sieke *et al.*, 2008). Durch die Einbeziehung der gesamten Familien, in denen diese Krabbelkinder leben, können unter gleichen Bedingungen die anderen Familienangehörigen (Geschwister und Eltern) dieser Krabbelkinder berücksichtigt werden. Dadurch ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse deutlich besser als in unterschiedlichen Kollektiven. Der Aufwand der Studie (Lebensmittelprotokoll und –analytik, Hausstaubanalysen, Betreuungsaufwand usw.) kann so auch stark reduziert werden. Sofern die Kinder eine Kindertagesstätte besuchen, könnte der Studienaufwand reduziert werden, wenn mehrere Studienteilnehmer dieselbe Kindertagestätte besuchen. Hierbei ist im Vorfeld die Bereitschaft der Kindertagesstätten an der Teilnahme der Studie zu klären. Gleichermaßen sind das Arbeitsumfeld der Eltern und die Schule bei älteren Kindern zu berücksichtigen. Die Studie wird im normalen Umfeld der Familien durchgeführt, um ein möglichst realistisches Ergebnis zu bekommen.

Die Studie erfordert ein hohes Maß an Kooperation und Compliance der Studienteilnehmer. Daher ist eine umfassende und vertrauensvolle Betreuung über den gesamten Studienzeitraum für den Erfolg der Studie entscheidend (siehe Bothe (2004)).

4.2.4 Proben

4.2.4.1 Hausstaub

Hausstaub wird auf drei Arten gesammelt, um den Einfluss der Sammelmethode in der Schätzung der Hausstaubaufnahme berücksichtigen zu können und gegebenenfalls Empfehlungen für künftige Studien abzuleiten.

Der Hausstaub wird aus den Staubsaugerbeuteln der Haushalte und weiterer relevanter Räume (Kindertagesstätten, Schule, Büroräume etc.) für die Analyse der *Tracer* herangezogen. Das setzt voraus, dass alle relevanten Räume regelmäßig gesaugt werden. Um vergleichbare Bedingung zu gewährleisten, sollte der Hausstaub über einen definierten Zeitraum gesammelt werden (z. B. einen Monat, um für die Analyse ausreichend Material zu gewinnen; der notwendige Zeitrahmen kann in der Pilotstudie ermittelt werden). Das bedeutet, dass ein frischer Staubsaugerbeutel an einem bestimmten Zeitpunkt und über einen bestimmten Zeitraum verwendet wird. Mit diesem Vorgehen wird der übliche Staub gewonnen mit der durchschnittlichen *Tracer*-Belastung und ohne potentielle lokale Unterschiede zwischen und in Räumen zu erfassen. Zu beachten ist, dass hierbei primär Bodenstaub gewonnen wird. Diese Vorgehensweise setzt das Vorhandensein und die regelmäßige Nutzung von Staubsaugern in allen Haushalten und weiteren genutzten Innenräumen voraus.

Ergänzend wird der Hausstaub an einem Tag in der Woche von den Forschern vor Ort unter Verwendung eines speziellen Filters (ALK) gesaugt. Dieses Vorgehen ermöglicht die gezielte und dokumentierte Staubsammlung an bestimmten Orten und definierten Flächen unter standardisierten Bedingungen. Wird auf eine Reinigung der Flächen in den Zwischenzeiten verzichtet, ermöglicht eine wöchentliche Wiederholung dieses Vorgehens die Erfassung der temporalen Variation und die Bestimmung der Staublast.

Zusätzlich wird von den Forschern vor Ort der Staub durch das Wischen von Staub gewonnen. Werden vergleichbare Flächen gewischt und gesaugt, ermöglicht dieses Vorgehen den potentiellen Einfluss der Sammelmethode auf die Hausstaubzusammensetzung und Stoffkonzentration zu untersuchen.

4.2.4.2 Lebensmittel

Lebensmittel (inklusive Getränke) werden als Duplikatproben gesammelt. Diese aufwendige Methode ist notwendig, da nur auf diese Weise die Exposition über Lebensmittel während der Studiendauer in einer Genauigkeit bestimmt werden kann, die eine quantitative Schätzung der Hausstaubaufnahme ermöglicht. Analog zur Bothe-Studie (Bothe, 2004) können bestimmte, im Vorfeld analysierte Lebensmittel den Familien zur Verfügung gestellt werden, um den Analyseaufwand zu reduzieren. Gleichzeitig könnten Lebensmittel, die bekanntermaßen besonders hohe Konzentrationen des *Tracers* enthalten können, vermieden werden. Dazu wird eine Protokollierung der betreffenden Lebensmittel durchgeführt.

4.2.4.3 Urin / Windeln

Um die Ausscheidung der *Tracer* bzw. ihrer Metaboliten quantifizieren zu können, ist eine vollständige Sammlung des Urins erforderlich. Spontanurine sind hierfür ungeeignet, denn dabei bleiben die tageszeitlichen Schwankungen unberücksichtigt. Zudem birgt die Extrapolation von der Konzentration im Spontanurin auf die Ausscheidungsmenge pro Tag erhebliche Unsicherheiten. Eine fraktionierte Sammlung ermöglicht die Erfassung von Schwankungen der Ausscheidung im Tagesverlauf, eine Information, die in künftigen Studien genutzt werden kann, in denen eine vollständige Urinsammlung zu aufwendig ist. Bei diesem Vorgehen müssen die Zeiten der Urinsammlung dokumentiert werden.

Krabbelkinder können ihre Ausscheidung noch nicht selbstständig kontrollieren, so dass in dieser Altersgruppe die Windeln untersucht werden müssen. Jeweils eine saubere Windel dient als Blindprobe. Wie bei den Urinproben, ist auch bei den Windeln die Zeit zu dokumentieren. Da eine Mischung von Urin und Stuhl nicht vermeidbar ist, wird die Ausscheidung der *Tracer* in Urin und Stuhl gemeinsam erfasst. Es muss im Vorfeld geprüft werden, wie eine Quantifizierung der *Tracer* auch aus Windeln möglich ist.

Sofern die Probe nicht vollständig zu sammeln ist, ist dies anzugeben, damit es bei der Auswertung berücksichtig werden kann.

4.2.4.4 Weitere potentielle Expositionsmedien

Die Untersuchung weiterer Expositionsmedien ist abhängig von der *Tracer*-Auswahl.

Luft

In Abhängigkeit der Stoffeigenschaften können Stoffe auch nicht nur Partikelgebunden in Innenräumen vorkommen und volatilere Stoffe auch inhalativ aufgenommen werden. Um diesen Aufnahmepfad berücksichtigen zu können, ist die Analyse von Luftproben notwendig.

Boden

Da Kinder auch in Freiland spielen und dabei durch Hand-Mund-Kontakte auch Bodenpartikel oral aufnehmen, sollten Bodenproben von den Orten, an denen sich die Probanden im Freiland aufhalten genommen und auf die *Tracer* untersucht werden.

Textilen, Kosmetika

Während des Untersuchungszeitraumes sollten Textilien (Kleidung) und Kosmetika, welche die ausgewählten *Tracer* enthalten können, vermieden werden. Eine additive Expositionsschätzung, die auch die dermale Aufnahme mit einschließt, erfordert einen erheblichen zusätzlichen Aufwand, da auch die dermale Absorptionsquote bestimmt werden müsste. Textilen in der Raumausstattung, sind nicht vermeidbar. Diese können eine Quelle von bestimmten *Tracern* (Flammschutzmittel, Pyrethoride) sein. Sofern darüber Informationen zugänglich sind, sollten diese dokumentiert werden.

4.2.5 Zeitraum

Der Untersuchungszeitraum sollte mindestens eine Woche (inklusive Wochenende) umfassen. Dies ist notwendig für eine ausreichend gute Bilanzierung für Stoffe mit Halbwertszeiten bis zu einem Tag. Die Sammelzeit für den Urin muss so ausgerichtet sein, dass die Ausscheidung des zur Debatte stehenden *Tracers* weitgehend komplett nachgebildet werden kann. Dies ist nach ungefähr fünf Halbwertszeiten der Fall. Bei einem Stoff mit einer Halbwertszeit von vier Stunden muss demnach mindestens ein Tag lang Urin gesammelt werden, bei einer Halbwertszeit von einem Tag etwa eine Woche, bei einer Halbwertszeit von 1 Woche ungefähr 1 ½ Monate. Kurze Sammelperioden, besonders aber das Sammeln von Spontanurin ergeben unzuverlässige Ergebnisse für die Quantifizierung der Hausstaubaufnahmemenge. Dies konnte durch Beispielrechnungen in diesem Projekt gezeigt werden. Über eine ausreichende Sammeldauer hinaus sollte die Urinsammlung auch fraktioniert erfolgen. Dies ist insbesondere wichtig, wenn *Tracer* mit kurzen Halbwertszeiten genutzt werden sollten. Die Untersuchung über eine Woche ermöglicht zusätzlich die Erfassung der Variabilität zwischen den Wochentagen (inklusive Aufenthaltszeiten und Aktivitätsmustern).

Günstig wäre eine Durchführung im Winter, da davon ausgegangen werden kann, dass aufgrund der längeren Aufenthaltszeit in Innenräumen die Hausstaubaufnahme höher ist und somit besser ge-

schätzt werden kann. Die Erfassung der Variabilität über die Jahreszeiten würde den Rahmen dieser Studie sprengen und sollte in einer anschließenden Studie untersucht werden.

4.2.6 Durchführung

Eine Pilotstudie wird mit 10-20 Krabbelkindern und ihren Angehörigen durchgeführt. Dabei wird das allgemeine Vorgehen getestet, die Belastbarkeit / Teilnahmebereitschaft der Probanden geprüft (z. B. hinsichtlich einer zusätzlichen Dokumentation des Verhaltens), Prüfung der Eignung der *Tracer* unter realen Bedingungen und die Eignung der Analysemethoden, insbesondere die Analyse der *Tracer* in Windeln. Zusätzlich werden wichtige Erfahrungen in der Probandenbetreuung und möglicher auftretender Probleme für die Hauptstudie gewonnen. Die Bereitschaft von Kindertagesstätten an der Teilnahme wird ebenfalls in dieser Pilotstudie überprüft. Die Dauer/Häufigkeit der Hausstaubsammlung durch das Studienpersonal und die Dauer der Nutzung eines (neuen) Staubsaugerbeutels im privaten Staubsauger, um ausreichend Probenmaterial zu gewinnen, wird geschätzt.

- Ethikantrag, einschließlich der Erläuterungen zu Modalitäten der Rekrutierung
- Rekrutierung der Studienteilnehmer, sowie umfassende Information
- Erfassung und Dokumentation aller Innenräume, die beprobt werden müssen (Wohnung, Kindertagesstätte, Büro etc.) und Klärung der notwendigen Maßnahmen (Hausstaubsammlung, Sammlung von Duplikatproben in Kindertagesstätten usw.)
- Hausstaubuntersuchung, um geeignete *Tracer* für die Studie zu identifizieren. Eine Auswahl von fünf bis zehn *Tracern*, die den Anforderungen entsprechen, wird angestrebt. Diese Auswahl erfolgt wie in Kapitel 4.3 beschrieben.
- Beginn der wöchentlichen Hausstaubsammlung durch das Studienpersonal. Dabei beginnt auch der Aufbau eines persönlichen Vertrauensverhältnisses. Frische Staubsaugerbeutel werden zu diesem Zeitpunkt in den privaten Staubsauger eingesetzt.
- Sofern Lebensmittel gestellt werden, werden die Probanden informiert und die Lieferung mit ihnen abgestimmt.
- Dokumentation ausgewählter Parameter (Alter der Teilnehmer, sozioökonomischer Status, Raumausstattung, Informationen zum Gebäude, Region und Umgebung, Anzahl der Mitbewohner, Haustiere, usw.)
- Nach ca. 2-3 Wochen beginnt die Sammelperiode durch die Probanden (Duplikatproben, Urinproben, Windelproben u.w.), die Abholung erfolgt täglich durch das Studienpersonal. Abweichungen von den Vorgaben sollen dokumentiert werden. Werden Lebensmittel während der Studie den Teilnehmern zur Verfügung gestellt, erfolgt das ebenfalls während dieser Besuche. Urin wird fraktioniert gesammelt, der Zeitpunkt des Windelwechselns dokumentiert.
- Während der Sammelperiode werden auch die Aufenthaltszeiten dokumentiert (Zeitbudgets).
- Das Verhalten, welches für die Hausstaubaufnahme relevant sein kann (bei Kindern die Häufigkeit des *Mouthings*), wird dokumentiert, eine Machbarkeitsprüfung erfolgt in der Pilotstudie. Eine Videodokumentation ist in privaten Räumen schwer umsetzbar. Daher wird eine Unterweisung der Eltern vorgesehen, wie sie das Verhalten ihrer Kinder schriftlich dokumentieren können. Diese erfolgt mehrfach über einen vertretbaren Zeitraum. Die Zeit, die Eltern bereit sind, dafür aufzuwenden, wird in der Pilotstudie ermittelt. Eine Validierung der durch Eltern dokumentierten Verhaltensweisen durch geschultes Personal erfolgt zu mindestens einem Zeitpunkt.
- Aufschluss und Analyse des Hausstaub erfolgt analog zu (Ertl & Butte, 2012), um die Resorptionsverfügbarkeit aus Hausstaub zu berücksichtigen.

4.2.7 Auswertung

Entsprechend der Anforderungen an die *Tracer* und den in Kapitel 3 formulierten Bedingungen erfolgt die Bilanzierung nach Gleichung 10.

$$m_{i,U} = m_{i,HS} \times f_{HS} + m_{i,LM} \times f_{LM} + m_{i,X} \times f_X$$ Gleichung 8

Dabei ist $m_{i,U}$ die Masse des *Tracer*s (bzw. seiner Metaboliten) i im Urin (U); $m_{i,HS}$ ist die Masse des *Tracer*s i im aufgenommenen Hausstaub (HS); $m_{i,LMS}$ ist die Masse des *Tracer*s i in den verzehrten Lebensmitteln (LM); $m_{i,X}$ ist die Masse des *Tracer*s i weiteren potentiellen Expositionsmedien (X). Die Faktoren f_{HS}, f_{LM} und f_X berücksichtigen die Resorptionsverfügbarkeit und die systemische Bioverfügbarkeit in Abhängigkeit vom jeweiligen Expositionsmedium sowie den Anteil der Metaboliten des *Tracers* i , die im Urin bestimmt werden, vom *Tracer* (siehe auch Kapitel 3.5.5). Zur Vereinfachung der Gleichung werden folgende Annahme gemacht: Die Faktoren f_{HS}, f_{LM} und f_X sind voneinander unabhängig und ihre Höhe ist vergleichbar (also unabhängig vom Expositionsmedium):

$$f_{HS} \approx f_{LM} \approx f_X \approx F$$ Gleichung 9

F beschreibt also die Freisetzung aus Hausstaub, systemische Aufnahme und Metabolisierung, welche auf empirisch erhobenen Daten beruhen, aufgrund der gemachten Annahmen aber eine Unsicherheit darstellt. Damit kann folgende Gleichung beschrieben werden:

$$\frac{m_{i,U}}{F} = m_{i,HS} + m_{i,LM} + m_{i,X}$$ Gleichung 10

Bei der Untersuchung der Ausscheidung von Krabbelkindern ist eine Trennung von Urin und Stuhl schwierig (Windeln), so dass hier die Ausscheidung über Stuhl und Urin erfasst wird. In diesem Fall muss bei der Modellierung berücksichtigt werden, dass hier auch der *Tracer* erfasst wird, welcher nicht systemisch aufgenommen wird.

Die Masse des *Tracer*s i ergibt sich aus der Konzentration c in Probe j der untersuchten Medien (Urin, Urin+Stuhl, Hausstaub, Lebensmittel, weitere Expositionsmedien) und der aufgenommenen bzw. ausgeschiedenen Menge der jeweiligen Probe (m_j) eines Mediums. Diese Beziehung wird im Folgenden nur für Hausstaub dargestellt, um die Gleichungen einfach zu halten.

$$\frac{m_{i,U}}{F} = m_{j,HS} \times c_{j,i,HS} + m_{i,LM} + m_{i,X}$$ Gleichung 11

Dabei ist $c_{j,i,HS}$ die Konzentration c des *Tracers* i in der Hausstaubprobe j eines Raums und $m_{j,HS}$ die Hausstaubaufnahmemenge im diesem Raum.

Halten sich die Probanden in verschiedenen Innenräumen auf (Wohnung, Kindertagestätte, Büro u.a.), in denen die *Tracer* in unterschiedlichen Konzentrationen vorliegen, wird zusätzlich die Aufenthaltszeit berücksichtigt. Hierbei werden folgende Annahmen gemacht: Hausstaub wird nur in wachem Zustand aufgenommen. Damit werden die Schlafzeiten nicht für die Schätzung der Hausstaubaufnahme berücksichtigt. Ferner entfallen die Zeiten, die sich eine Person nicht in Innenräumen aufhält. Die Berücksichtigung der Aufenthaltszeit erfolgt ferner unter der Annahme, dass die Hausstaubaufnahmemenge pro Zeit ($\frac{m_{HS}}{\Delta t}$) konstant ist. Dann entspricht die Hausstaubaufnahmemenge in Raum j ($m_{j,HS}$) der Hausstaubaufnahmerate ($\frac{m_{HS}}{\Delta t}$) bezogen auf die Aufenthaltszeit t_j:

$$m_{j,HS} = \frac{m_{HS}}{\Delta t} \times t_j$$ Gleichung 12

Da die Hausstaubaufnahmerate konstant angenommen wird, kann weiter formuliert werden:

$$m_{i,HS} = \sum_{j=1}^{J} \left(\frac{m_{HS}}{\Delta t} \times t_j \times c_{j,i,HS} \right) = \frac{m_{HS}}{\Delta t} \times \sum_{j=1}^{J} \left(t_j \times c_{j,i,HS} \right)$$ Gleichung 13

Damit lässt sich Gleichung 11 wie folgt darstellen:

$$\frac{m_{i,U}}{F} = \frac{m_{HS}}{\Delta t} \times \sum_{j=1}^{J} \left(t_j \times c_{j,i,HS} \right) + m_{i,LM} + m_{i,X}$$ Gleichung 14

Die Hausstaubaufnahmerate lässt sich dann berechnen:

$$\frac{m_{HS}}{\Delta t} = \frac{\frac{m_{i,U}}{F} - m_{i,LM} - m_{i,X}}{\sum_{j=1}^{J} \left(t_j \times c_{j,i,HS} \right)}$$ Gleichung 15

Die Auswertung (Schätzung der Hausstaubaufnahmemenge) erfolgt zunächst pro Proband und *Tracer* über den gesamten Untersuchungszeitraum und wird dann auf den Untersuchungszeitraum bezogen, um die Schätzung der Hausstaubaufnahme pro Tag zu ermitteln. Dazu wird zunächst die ermittelte Hausstaubaufnahmerate $\frac{m_{HS}}{\Delta t}$ mit der Summe der Wachzeiten in Innenräumen $\sum_{j=1}^{J} t_j$ multipliziert. Damit erhält man die Hausstaubaufnahmemenge über den gesamten Untersuchungszeitraum. Anschließend wird diese Menge auf die Anzahl der Tage des Untersuchungszeitraums bezogen, um die Hausstaubaufnahmemenge pro Tag zu ermitteln.

Ergebnisse der Bodenaufnahmestudien haben gezeigt, dass in Bilanzstudien nicht nur plausible Ergebnisse zu erwarten sind und Ergebnisse, die mit unterschiedlichen *Tracern* ermittelt wurden, zu sehr variablen Schätzungen führen können. Daher sollte im Vorfeld festgelegt werden, unter welchen Bedingungen Daten und Ergebnisse aus der Analyse ausgeschlossen werden.

a) Datenunsicherheit

- Ist ein *Tracer* in keiner der Hausstaubproben (Wohnung, Kindertagesstätte, usw.) bei einem Probanden quantifizierbar (< MQL), dann ist der *Tracer* für diesen Probanden ungeeignet und wird nicht für die Auswertung herangezogen. Aufgrund der *Tracer*-Auswahl (siehe Kapitel 4.3) sollte dies nur vereinzelt auftreten. Kann der *Tracer* im Hausstaub nur eines Ortes nicht bestimmt werden, ist jedoch an anderen Aufenthaltsorten gut quantifizierbar, erfolgt die Analyse unter Berücksichtigung der Zeitbudgets und einer entsprechenden Unsicherheitsbetrachtung. Liegen die *Tracer* in anderen Expositionsmedien unter der Bestimmungsgrenze, erfolgt ebenfalls eine Unsicherheitsbetrachtung, indem sie mit verschieden Methoden (z. B. *lower bound approach*, *upper bound approach*) im Modell berücksichtigt werden.
- ist ein *Tracer* / seine Metaboliten nicht im Urin (Urin+Stuhl) quantifizierbar, dann wird er ebenfalls von der Auswertung bei dem betreffenden Probanden ausgeschlossen. Aufgrund der *Tracer*-Auswahl sollte dies nur vereinzelt auftreten.

Trotz Ausschluss von *Tracern* sollten pro Teilnehmer mindestens zwei bis drei *Tracer* für die Schätzung der Hausstaubaufnahme übrig bleiben.

b) Plausibilität der Ergebnisse

Eine unplausibel hohe Schätzung kann resultieren, wenn die Exposition über Lebensmittel oder andere Nicht-Hausstaubpfade systematisch unterschätzt oder nicht berücksichtigt werden. Dies ist nur

durch eine gute Kenntnis der *Tracer* zu vermeiden. Negative Schätzungen der Hausstaubaufnahme ergeben sich, wenn die Exposition über Lebensmittel oder andere Nicht-Hausstaubpfade systematisch überschätzt werden (z. B. durch ungenaue Daten oder fehlerhafte Annahmen) oder die interne Exposition unterschätzt wird (z. B. durch fehlerhafte Annahmen der Bioverfügbarkeit oder zu hohe Nachweisgrenzen, wie es bei der Analyse der *Tracer*/Metaboliten aus den Windeln der Fall sein kann, was zu Unsicherheiten bei geringen Konzentrationen im Urin führen kann). Dieser Fall ist vermeidbar durch eine gute Kenntnis der *Tracer* und eine niedrige Nachweisgrenze auch bei der Windelanalytik.

- Eine systematisch unerwartete Abweichung der Schätzung mit einem *Tracer* im Vergleich zu allen anderen *Tracern*, sofern eine Prüfung der Annahmen keine Erklärung bietet, führt zum Ausschluss des *Tracers* aus der Analyse (bei allen Probanden). Aufgrund der Prüfung der *Tracer*-Eignung (siehe Kapitel 4.3) und der Durchführung einer Pilotstudie, in der diese Problematik erkannt werden sollte, wird eine systematische Abweichung der Ergebnisse mit einem *Tracer* als unwahrscheinlich eingestuft.
- Vereinzelt unerwartete erhebliche Abweichung der Schätzung mit einem *Tracer* im Vergleich zu anderen *Tracern,* können ebenfalls auftreten (siehe Bothe (2004)). Inwieweit diese von der Auswertung ausgeschlossen werden können oder sollten, muss geprüft und klare Kriterien dafür festgelegt werden.

Die Ergebnisse werden mit den erhobenen Informationen zum Verhalten, sozioökonomischen Status, der Raumausstattung usw. korreliert, um mögliche Einflussfaktoren und die Notwendigkeit einer genaueren Prüfung einzelner Aspekte zu identifizieren.

4.2.8 Erwartete Ergebnisse, Abweichungen und mögliche Ursachen

Die Schätzung der Hausstaubaufnahmemenge gemessen durch verschiedene Tracern ist vergleichbar pro Proband und plausibel.

Das bedeutet, dass die *Tracer* geeignet sind, alle Expositionsmedien für alle *Tracer* erfasst wurden, die notwendigen Annahmen richtig sind und die Analytik ausreichend sensitiv ist.

Ergeben sich systematisch unterschiedliche Schätzungen in Abhängigkeit vom *Tracer* deutet dies auf fehlende Daten (unberücksichtigte Expositionsquelle) oder ungenaue/falsche Annahmen (z. B. für die Faktoren der Toxikokinetik oder die Annahme, dass die Hausstaubaufnahme zeit- und ortsunabhängig ist). Möglich ist ein systematischer Fehler in der Analytik. Alle Informationen müssen geprüft werden, um zu einer begründeten Favorisierung bestimmter *Tracer* zu kommen. Beispielsweise können *Tracer* mit hoher Konzentration im Hausstaub denen vorgezogen werden, deren Konzentration nahe der Bestimmungsgrenze liegt. Auch eine Fingerprint-Analyse der *Tracer* im Hausstaub kann bei der Entscheidung hilfreich sein. Falls dies sachlich nicht begründet werden kann, werden alle *Tracer* bei der Schätzung berücksichtigt und die *Tracer*-bedingte Unsicherheit dargestellt.

Eine unsystematische deutliche Variabilität der Schätzungen spricht für Schwierigkeiten der Erfassung der Exposition und die hohe Variabilität der Einflussfaktoren. Diese können eventuell durch Korrelationsanalysen identifiziert werden. Alle Werte werden bei der Schätzung berücksichtigt. Die Unsicherheit der Schätzung muss adäquat dargestellt werden.

Systematisch unerwartet hohe Schätzungen lassen auf nicht berücksichtigte Expositionsquellen schließen. Die Wahrscheinlichkeit für dieses Ergebnis wird aufgrund des Studienkonzepts für gering angesehen.

Variiert die geschätzte Hausstaubaufnahme bei allen *Tracern* um null oder ist im negativen Bereich, ist die aufgenommene Hausstaubmenge sehr gering im Vergleich zu anderen Expositionspfaden und

kann nicht quantifiziert werden. Dies sollte bereits in der Pilotstudie erkannt werden, so dass vor der Hauptstudie eine eingehende Prüfung der Bedingungen und Annahmen erfolgen kann.

Ein Altersgradient der geschätzten Hausstaubaufnahmemenge ist erkennbar.

Es wird erwartet, dass Krabbelkinder eine höhere Hausstaubaufnahme haben. Wird dies bestätigt, unterstreicht das die vermutete Bedeutung des Hand-*Mouthings* für die Hausstaubaufnahme. Es muss aber auch ein systematischer Fehler durch die unterschiedliche Methodik (Urin versus Windel) in Betracht gezogen werden.

Ist keine Altersabhängigkeit zu beobachten, muss die oben genannte Hypothese über das Hand-*Mouthings* infrage gestellt werden. Auch sollte nach systematischen Ursachen gesucht werden, welche das Ergebnis erklären können (z. B. verzerrte Schätzung der Ausscheidung durch Windelanalysen). Die Aufnahmewege von Hausstaub müssen für alle Altersgruppen untersucht werden.

Es zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang des kindlichen Verhaltens (Hand-/Objekt-Mund-Kontakte) mit der Höhe der Hausstaubaufnahme.

Das Ergebnis untermauert die Hypothese über die Bedeutung des *Mouthings* bei Kindern für die Hausstaubaufnahme. Die Höhe der Korrelation gibt Hinweise auf die Bedeutung weiterer Aufnahmewege, welche in folgenden Studien genauer untersucht werden sollten.

Ist kein Zusammenhang mit dem dokumentierten kindlichen Verhalten erkennbar, sollte zunächst die Eignung der Methode zur Erfassung des Verhaltens hinterfragt werden. Eine zeitlich begrenzte Dokumentation birgt Unsicherheiten, insbesondere wenn dies durch Eltern und nicht durch geschultes Personal erfolgt. Die Validierung der Aufzeichnung durch die Eltern mit der Dokumentation durch geschultes Personal gibt Hinweise auf mögliche Abweichungen. Es muss aber auch in Betracht gezogen werden, dass nicht alle relevanten Verhaltensweisen berücksichtigt wurden.

Weitere mögliche Ergebnisse.

Eine Untersuchung der Assoziation der Hausstaubaufnahme mit den in der Studie ermittelten potentiellen Einflussfaktoren ermöglicht das Identifizieren interessanter Aspekte der Hausstaubaufnahme, die in anschließenden Studien adressiert werden können.

4.2.9 Diskussion und Unsicherheiten

Da es noch viele Kenntnislücken gibt, ist es nicht möglich, alle Fragen in einer Studie zu beantworten, da diese bei Berücksichtigung aller Fragestellung und möglicher Unsicherheiten zu komplex, aufwendig und somit sehr ressourcenintensiv wäre. Daher ist das vorliegende Studienkonzept auf die Schätzung der Hausstaubaufnahmemenge in verschiedenen Altersgruppen mit Schwerpunkt auf die Krabbelkinder fokussiert. Die Wahl der *Tracer* ergibt sich primär aus ihrer Quantifizierbarkeit im Hausstaub, Kenntnissen über die Toxikokinetik und die Quantifizierbarkeit des Stoffes oder seiner Metaboliten im Urin. Ziel ist die Reduktion der Unsicherheiten, die sich aus einer zu kurzen Studiendauer, unvollständiger Probensammlung, zu vielen Annahmen und ungenauer Analytik resultieren. Aufgrund der vielen Kenntnislücken sind jedoch nicht alle Faktoren, die zu Unsicherheiten führen können, in dem Konzept für diese Studie zu berücksichtigen. Durch den Einsatz von mindestens zwei Hausstaubsammelmethoden soll der potentielle Einfluss der Methode auf die Hausstaubaufnahmeschätzung ermittelt werden.

Faktoren, welche die Schwankungsbreite der Aufnahmemenge von Hausstaub beeinflussen, können in dieser Studie nur eingeschränkt im Studiendesign berücksichtigt werden. Sofern praktikabel, sollten trotzdem so viele Faktoren wie möglich erfasst werden, um deren Bedeutung schätzen zu können

und gegebenenfalls in Folgestudien genauer zu untersuchen. Das kann vor allem dann von Interesse sein, wenn sich daraus Risikomanagementmaßnahmen ableiten lassen. Da die Einflussfaktoren vermutlich einer hohen Streuung unterliegen, kann auch eine hohe Variabilität der geschätzten Hausstaubaufnahmemenge vermutet werden.

Die Verhaltensdokumentation kann eine besondere Rolle spielen, da diese gegebenenfalls zur Identifizierung von Aufnahmeszenarien und damit zu einem besseren Verständnis der Rolle von Hausstaub in der Exposition beitragen kann. Das wiederum ermöglicht langfristig eine validere Schätzung über mechanistische Modellierungen. Jedoch kann das Verhalten in dieser Studie nur eingeschränkt beobachtet und dokumentiert werden. Der mögliche, durch die Studienteilnehmer akzeptierte Umfang wird in der Pilotstudie ermittelt.

Anhand der Ergebnisse wird eine detaillierte Unsicherheitsanalyse durchgeführt, die weiteren Studienbedarf aufdecken kann.

4.3 Eignung der Tracer

Die Wahl geeigneter *Tracer* ist von zentraler Bedeutung für den Erfolg einer Studie zur Untersuchung der Hausstaubaufnahmemenge. Daher muss die Eignung vor der Hauptstudie geprüft werden. Diese Untersuchung wird mit Erwachsenen durchgeführt. Aus diesem Grund kann eine eingeschränkte Übertragbarkeit auf Kinder vorliegen. Extrapolationen auf die Situation im Kindesalter sollten mit Bezug auf die Körperoberfläche vorgenommen werden und sind mit entsprechenden Limitationen behaftet.

4.3.1 Zielstellung

Zunächst wird festgestellt, welche Stoffe regelmäßig und in hohen Konzentrationen in den Hausstäuben der Innenräume vorkommen, die in der Hauptstudie (siehe Kapitel 4.2) berücksichtigt werden. Nur diese Stoffe kommen als *Tracer* in Frage. Von diesen sollen fünf bis zehn geeignete *Tracer* identifiziert werden, die den in Kapitel 4.2.2.1 formulierten Kriterien entsprechen. Dafür benötigt man Informationen über die Resorptionsverfügbarkeit, die systematische Verfügbarkeit und die Ausscheidung der Metaboliten potentieller *Tracer*. Ferner muss die Menge Hausstaub ermittelt werden, die unter kontrollierten Bedingungen mit Hilfe des potentiellen *Tracers* geschätzt werden kann. Dies erlaubt Aussagen über die notwendige Sensitivität der Analytik.

4.3.2 Angestrebter Erkenntnisgewinn

Welche Stoffe kommen regelmäßig und in hohen Konzentrationen in den Innenräumen der Hauptstudie vor und sind damit potentielle *Tracer* in der Hauptstudie?

Welche Konzentration eines *Tracers* bzw. seines Metaboliten ist im Urin messbar, wenn eine definierte Menge Hausstaub mit einer bekannten Konzentration des *Tracers* oral verabreicht wird?

Ist die Konzentration eines *Tracers* bzw. seines Metaboliten im Urin auch quantifizierbar, wenn Windeln untersucht werden. Da bei der Zielgruppe, der Krabbelkinder die *Tracer* bzw. ihre Metaboliten aus Windeln quantifiziert werden, muss die Analytik hierfür ausgelegt sein.

Welche Menge Hausstaub muss mindestens oral aufgenommen werden, damit der *Tracer* / sein Metabolit im Urin quantifiziert werden kann? Mit dieser Information sind auch Rückschlüsse möglich, falls in der Hauptstudie die Konzentration im Urin unter der Bestimmungsgrenze liegt. Gegebenenfalls muss eine Methodenoptimierung vorgenommen werden.

In welchem zeitlichen Rahmen und Umfang muss der Urin für eine Modellierung der Hausstaubaufnahmemenge gesammelt werden?

Wie kann in folgenden *Tracer*-Studien die Resorptionsverfügbarkeit aus Hausstaub, der Bioverfügbarkeit und den Metabolismus (insgesamt) bei dem verwendeten *Tracer* berücksichtigt werden?

Ist ein *Tracer* für Untersuchungen in den Modulen und in der Feldstudie geeignet?

4.3.3 Voraussetzungen

Der Hausstaub der Innenräume, die in der Hauptstudie berücksichtigt werden, ist gesammelt worden. Inwieweit hierbei auf den Inhalt der Staubsaugerbeutel zurückgegriffen wird oder Hausstaub verwendet wird, der unter standardisierten Bedingungen von den Forschern vor Ort gesammelt wird, muss festgelegt werden.

Es muss darauf geachtet werden, dass ein TDI bei der gewählten Dosierung nicht überschritten wird.

Das Metabolitenmuster der potentiellen *Tracer* muss bekannt sein. Dazu zählt auch die Kenntnis über die quantitative Ausscheidung der Metaboliten und über die Spezifität der Metaboliten für den *Tracer*.

Wünschenswert sind verfügbare Informationen zur Resorptionsverfügbarkeit aus Hausstaub und Bioverfügbarkeit des Stoffes.

Weitere Expositionsquellen der *Tracer* (z. B. Lebensmittel) müssen so weit wie möglich eliminiert werden (über eine Auswaschphase mit definierten Lebensmitteln und Verhaltensangaben, bezogen auf die Halbwertszeiten der *Tracer*). Eine mögliche Exposition über die inhalierte Luft muss gegebenenfalls abgeschätzt werden können (abhängig von den *Tracer*-Eigenschaften). Vereinfacht werden könnte die Untersuchung, indem ein potentielle *Tracer* markiert (^{13}C- oder ^{2}H) dem Hausstaub zugesetzt werden.

4.3.4 Studienteilnehmer der Untersuchung der *Tracer*-Eignung

10 Erwachsene, um der interindividuellen Variabilität Rechnung zu tragen

4.3.5 Proben

Hausstaub aus den Innenräumen der Hauptstudie

Urin (fraktionierte Sammlung)

4.3.6 Untersuchungszeitraum

Auswaschphase (je nach Halbwertszeit der *Tracer*)

Untersuchungszeitraum: ca. 24 h bis 72 h (abhängig vom *Tracer*)

4.3.7 Durchführung

Untersuchung der Hausstäube und Auswahl potentieller *Tracer* anhand ihres Vorkommens in den Hausstäuben sowie der Kenntnis über die *Tracer* (Vorkommen in anderen Medien, Toxikokinetik).

Auswaschphase, in der alle potentiellen Expositionsquellen gemieden werden (durch Vorgabe bestimmter Lebensmittel und Verhaltensweisen). Nach der Auswaschphase sollte keine Ausscheidung der *Tracer* bzw. ihrer Metaboliten nachweisbar sein.

Hausstaub mit dem zu untersuchenden *Tracer* (in bekannter Konzentration) wird in bestimmten Mengen oral verabreicht. Da die Anwesenheit von Lebensmitteln bei der Aufnahme von Hausstaub die Resorptionsverfügbarkeit beeinflussen kann, werden zwei Applikationsarten geprüft:

- Purer Hausstaub
- Mit einem Lebensmittel

Da Hausstaub über den Tag verteilt aufgenommen wird, wird die Gesamtmenge über den Tag verteilt in kleineren Dosen verabreicht.

Zunächst wird der Versuch mit einer Menge Hausstaub durchgeführt, die im oberen Bereich der üblichen Default-Annahme liegt (z. B. 100 mg).

Im Urin wird die Ausscheidung über den Untersuchungszeitraum bestimmt. Um der besonderen Situation mit Windeln Rechnung zu tragen, sollte auch eine Quantifizierung aus Windeln durchgeführt werden.

Sind die *Tracer* im Urin nach Aufnahme von 100 mg Hausstaub am Tag gut quantifizierbar, wird die Dosis in einer zweiten Phase reduziert (z. B. 1 mg), um die Sensitivität der Analytik bei einer geringen Hausstaubaufnahme zu prüfen.

Die Untersuchung wird mit allen potentiellen *Tracern* durchgeführt. Ziel ist es, eine Auswahl von ca. fünf bis zehn geeigneten *Tracern* zu identifizieren.

4.3.8 Mögliche Ergebnisse und deren Konsequenz

Im Hinblick auf die Durchführung der Hauptstudie ist es ideal, wenn fünf bis zehn der potentiellen Tracer auch bei geringer Hausstaubaufnahme im Urin quantifizierbar sind.

Ist eine Quantifizierung im Urin nicht möglich, wird geprüft, ob die Sensitivität der Analytik verbessert werden kann. Ist dies nicht möglich, ist der *Tracer* nicht geeignet.

Erweisen sich weniger als fünf *Tracer* in dieser Untersuchung als geeignet, erschwert das die Umsetzung der Hauptstudie, da gegebenenfalls nur ein *Tracer* (oder keiner) für die Modellierung übrig bleibt, falls die *Tracer* nicht in den Räumen der Teilnehmer quantifiziert werden können. Eine gegenseitige Validierung der Ergebnisse mit verschiedenen *Tracern* ist dann nicht möglich bzw. die Teilnehmer müssen ausgeschlossen werden. Da die Hausstäube vor der eigentlichen Sammelperiode untersucht werden, ist dieser Ausschluss bereits im Vorfeld möglich.

Ist kein potentieller *Tracer* bei einer Aufnahme von 100 mg Hausstaub quantifizierbar (auch nicht durch eine Optimierung der Analytik), kann die Hauptstudie nicht wie geplant durchgeführt werden.

5 Diskussion und Zusammenfassung

Ziel dieses Projektes ist, altersstratifizierte Standardwerte für die Aufnahme von Hausstaub zu etablieren. Damit verbunden ist die Frage für das Projekt, wie Schadstoffgehalte im Hausstaub realistischer in Bezug auf ihre gesundheitliche Relevanz bewertet werden können. Dabei sollten die bestehenden Konzepte kritisch bewertet werden. Sollten Zweifel an diesen Ansätzen bestehen, so sollte formuliert werden, worin diese bestehen und wie sie ausgeräumt werden können.

Hierzu ist Folgendes anzumerken:

1. Es müssen erhebliche Zweifel erhoben werden, dass die bestehenden Standards zur Expositionsschätzung für den Hausstaubpfad richtig sind. Diese Zweifel begründen sich darauf, dass keine Studie existiert, in der Hausstaub als originäre Quelle untersucht wurde. Alle Standards beruhen auf Extrapolationen und Expertenmeinungen. Aus diesem Grund wird an dieser Stelle auf eine weitere eingehende Diskussion verzichtet.
2. Die Formulierung der Ausräumung der Zweifel an den bestehenden Ansätzen besteht aus zwei sich ergänzenden Ansätzen: Es wurde eine Evaluierung der existierenden wissenschaftlichen Literatur vorgenommen, um Daten zu extrahieren, mit denen eine auf der Quelle „Hausstaub“ basierende Schätzung versucht wurde. Auch dieser Ansatz muss aufgrund der erzielten Ergebnisse verworfen werden. Unabhängig von den verwendeten Szenarien und den damit verbundenen Modellansätzen muss festgestellt werden, dass die in den entsprechenden Studien vorhandenen Daten zwar für den Zweck der Expositionsmodellierung bestimmter Stoffe verwendbar sind, jedoch keine Studie existiert, welche die Schätzung der Hausstaubaufnahme zum Ziel hat. Alle weiteren Studien sind insgesamt entweder unvollständig oder unzureichend für diesen Zweck. Trotz der Vielzahl von Stoffen, die im Hausstaub gemessen wurden, konnte keiner identifiziert werden, der alle Anforderungen für eine Schätzung erfüllte. Eine Schätzung der Hausstaubaufnahme auf der Basis retrospektiver Daten ist damit nicht möglich.

Aus diesem Grunde ist es erforderlich, eine prospektive Studie bzw. eine Folge mehrerer Studien zu formulieren, mit deren Hilfe die Schätzung der Hausstaubaufnahme gelingt. Wegen der Vielzahl von Unsicherheiten erscheint hier ein schrittweises Vorgehen geboten. Dieses besteht darin, die *Tracer*-Frage prospektiv zu klären, um dann eine größere Studie, in Form einer Familienstudie, folgen zu lassen. Die daraus gewonnenen Informationen haben das Potential auch die Variation der Aufnahme in verschiedenen Altersgruppen angemessen widerzuspiegeln. Die zahlreichen Kenntnislücken, die im Projekt aufgezeigt wurden, sind mit einer einzelnen Studie nicht zu beantworten. Die empfohlene

Studie ermöglicht aber, die offenen Fragen zu priorisieren, welche in anschließenden Untersuchungen thematisiert werden müssen.

Eine solche Studie ist mit einem hohen Aufwand verbunden. Dabei stellt sich die Frage, ob man sich mit vorhandenen Informationen und Daten mit all ihrer Unsicherheit begnügen kann, um einen ausreichenden Schutz der Bevölkerung gewährleisten zu können. Der zurzeit gebräuchliche Aufnahmewert von 100 mg pro Tag ergibt Schätzwerte, die, je nach betrachtetem Stoff, etwa die Hälfte der Gesamtexposition ausmachen (Egeghy *et al.*, 2011). Der Aufwand, der für eine Schätzung realer Aufnahmewerte erforderlich ist, erscheint erheblich zu sein, da auch hier nicht eine Studie wie z. B. die erweiterte Duplikatstudie die Antworten geben kann, sondern durch die oben erwähnten Untersuchungen ergänzt werden muss. Derartige Ergänzungen erscheinen unabdingbar zu sein, um Risiko-Management Maßnahmen ergreifen zu können. Dies bezieht sich auf alle Einflussgrößen. Wenn z. B. die Hauptaufnahme in bestimmten Räumen erfolgt, so ist hier der Schwerpunkt zu setzen.

Der hier gemachte Vorschlag, mit einer Duplikatstudie zu beginnen, ist aus pragmatischen Erwägungen heraus entstanden, da in einer solchen Studie wichtige Grundvoraussetzungen erforscht werden können. Dies ist bisher nicht erfolgt. In einer solchen Studie kann eine gleichzeitige Untersuchung der wichtigsten Expositionsquellen in einer bestimmten Population erfolgen. Der Fokus auf Familien schließt die wichtigsten Altersgruppen ein. Allerdings ist schon hier ein erheblicher Aufwand notwendig, und eine repräsentative Auswahl der Probanden nicht ermöglich. Vielmehr kann die Zahl der Teilnehmer nur begrenzt sein. Für die Beantwortung der Fragestellung ist das aber ausreichend.

Dem übergeordneten Ziel, die Umstände der Hausstaubexposition und ihre Unterschiede zu klären, kann man sich in weiterführenden Studien annähern. Dazu gehören primär die hier vorgeschlagene Studie zur Klärung der systemischen Aufnahme und der Ausscheidung der Tracer und ihrer Metaboliten. Ohne diese Information ist auch das empirische Modell nicht ausreichend sicher zu rechnen. Die weiterführenden Studien dienen dann der Klärung der mechanistischen und Szenarien-bedingten Schätzungen.

Die verfügbaren Daten erlauben die Herleitung validerer Schätzungen der Hausstaubaufnahme nicht. Die aufgezeigten Kenntnislücken über die Aufnahme von Hausstaub weisen auf einen umfangreichen Forschungsbedarf, um das Risiko von Stoffen im Hausstaub besser bewerten zu können und gegebenenfalls Risikomanagementmaßnahmen empfehlen zu können. Nur prospektive Studien mit klarer Fokussierung auf die Schätzung der Hausstaubaufnahme können die gestellten Fragen beantworten.

6 Quellenverzeichnis

Abdallah MA-E, Tilston E, Harrad SJ, Collins C (2012). *In vitro* assessment of the bioaccessibility of brominated flame retardants in indoor dust using a colon extended model of the human gastrointestinal tract. *Journal of Environmental Monitoring, 14* (12), 3276–3283. doi: *10.1039/c2em30690e*

Acosta JA, Cano ÁF, Arocena JM, Debela F, Martínez-Martínez S (2009). Distribution of metals in soil particle size fractions and its implication to risk assessment of playgrounds in Murcia City (Spain). *Geoderma, 149* (1—2), 101–109. doi: *10.1016/j.geoderma.2008.11.034*

Adgate JL, Weisel CP, Wang Y, Rhoads GG, Lioy PJ (1995). Lead in house dust: Relationships between exposure metrics. *Environmental Research, 70* (2), 134–147. doi: *10.1006/enrs.1995.1058*

Adgate JL, Ramachandran G, Cho SJ, Ryan AD, Grengs J (2008). Allergen levels in inner city homes: Baseline concentrations and evaluation of intervention effectiveness. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology, 18* (4), 430–440. doi: *10.1038/sj.jes.7500638*

ASTM, American Society for Testing and Materials, Subcommittee D22.05 (2011). Standard Practice for Collection of Floor Dust for Chemical Analysis, Norm/Standard *D5438 – 11* D5438 – 11, 8 Seiten. West Conshohocken PA, USA: ASTM International. doi: *10.1520/d5438-11*

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2003). *Toxicological profile for pyrethrins and pyrethroids*. Bericht, 328 Seiten. Atlanta GA: US Department of Health and Human Services, Public Health Service. Verfügbar unter http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp155.pdf – Zugriff: 2014-02-25.

AUH, Ausschuss für Umwelthygiene (1995). *Standards zur Expositionsabschätzung*. Bericht, 158 Seiten. Hamburg: Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales. Verfügbar unter http://www.apug.de/archiv/pdf/Expositionsabschaetzung_Laender_1995.pdf – Zugriff: 25.02.2014.

Aylward LL, Hays SM, Vézina A, Deveau M, St-Amand A, Nong A (2015). Biomonitoring Equivalents for interpretation of urinary fluoride. *Regulatory Toxicology and Pharmacology, 72* (1), 158–167. doi: *10.1016/j.yrtph.2015.04.005*

Becker K, Kaus S, Seifert M, Heidrich F, Rosskamp E, Schulz C, Schlüter C, Seifert B (2004). Umwelt-Survey 1998, Band V: Hausstaub. Stoffgehalte im Hausstaub aus Haushalten der Bevölkerung in Deutschland. Reihe *WaBoLu-Hefte*, Band *05/04*, 110 Seiten. Berlin, DE: Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes. Verfügbar unter http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/publikation/long/2786.pdf – Zugriff: 2013-11-29.

Becker K, Seiwert M, Angerer J, Kolossa-Gehring M, Hoppe H-W, Ball M, Schulz C, Thumulla J, Seifert B (2006). GerES IV pilot study: assessment of the exposure of German children to organophosphorus and pyrethroid pesticides. *International Journal of Hygiene and Environmental Health, 209* (3), 221–233. doi: *10.1016/j.ijheh.2005.12.002*

Becker K, Goen T, Seiwert M, Conrad A, Pick-Fuss H, Müller J, Wittassek M, Schulz C, Kolossa-Gehring M (2009). GerES IV: Phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German children. *International Journal of Hygiene and Environmental Health, 212* (6), 685–692. doi: *10.1016/j.ijheh.2009.08.002*

Berger-Preiß E, Levsen K, Leng G, Idel H, Sugiri D, Ranft U (2002). Indoor pyrethroid exposure in homes with woollen textile floor coverings. *International Journal of Hygiene and Environmental Health, 205* (6), 459–472. doi: *10.1078/1438-4639-00181*

Bergstrom C, Shirai J, Kissel J (2011). Particle size distributions, size concentration relationships, and adherence to hands of selected geologic media derived from mining, smelting, and quarrying activities. *Science of the Total Environment, 409* (20), 4247–4256. doi: *10.1016/j.scitotenv.2011.06.005*

Binder S, Sokal D, Maughan D (1986). Estimating soil ingestion: The use of tracer elements in estimating the amount of soil ingested by young children. *Archives of Environmental Health, 41* (6), 341–345. doi: *10.1080/00039896.1986.9935776*

Bonvallot N, Mandin C, Mercier F, Le Bot B, Glorennec P (2010). Health ranking of ingested semi-volatile organic compounds in house dust: An application to France. *Indoor Air, 20* (6), 458–472. doi: *10.1111/j.1600-0668.2010.00667.x*

Bothe M (2004). *Quantifizierung der Ingestion von Boden durch Kinder* Reihe *Schriftenreihe Reaktorsicherheit und Strahlenschutz*. Bericht *BMU - 2004-647* 184 Seiten. Bonn: VKTA, Verein für Kernverfahrenstechnik und Analytik Rossendorf eV.

Bouvier G, Seta N, Vigouroux-Villard A, Blanchard O, Momas I (2005). Insecticide urinary metabolites in nonoccupationally exposed populations. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B, Critical Reviews, 8* (6), 485–512. doi: *10.1080/10937400591007284*

Butte W & Walker G (1994). Sinn und Unsinn von Hausstaubuntersuchungen – das Für und Wider. Hausstaub als Meßparameter zum Erkennen einer Innenraubelastung mit Permethrin, Pentachlorphenol und Lindan. In: Kommission Reinhaltung der Luft im VDI und DIN (Hg.), *Luftverunreinigungen in Innenräumen*, VDI-Berichte Bd. 1122, S. 535–546. Düsseldorf, DE: VDI-Verlag.

Butte W & Heinzow B (2002). Pollutants in house dust as indicators of indoor contamination. In: Ware GW, Nigg HN, Doerge DR (Hgg.), *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, Bd. 175, S. 1–46. New York Berlin Heidelberg: Springer Verlag.

Butte W (2003). Reference values of environmental pollutants in house dust. In: Morawska L & Salthammer T (Hgg.), *Indoor Environment: Airborne Particles and Settled Dust*, Kap. 4.3, S. 407–435S. Weinheim, DE: WILEY-VCH. doi: *10.1002/9783527610013.ch4c*

Butte W (2004). Synthetic Musks in House Dust. In: Rimkus GG (Hg.), *Series Anthropogenic Compounds*, The Handbook of Environmental Chemistry, Bd. 3X, Kap. 6, S. 105–121S. Berlin Heidelberg, DE: Springer. doi: *10.1007/b14127*

Calabrese EJ, Barnes RM, Stanek III. EJ, Pastides H, Gilbert CE, Veneman P, Wang X, Lasztity A, Kostecki PT (1989). How much soil do young children ingest: An epidemiologic study. *Regulatory Toxicology and Pharmacology, 10* (2), 123–137. doi: *10.1016/0273-2300(89)90019-6*

Calabrese EJ, Stanek EJ, Gilbert CE, Barnes RM (1990). Preliminary adult soil ingestion estimates: Results of a pilot study. *Regulatory Toxicology and Pharmacology, 12* (1), 88–95. doi: *10.1016/S0273-2300(05)80049-2*

Cao Z-G, Yu G, Chen Y-S, Cao Q-M, Fiedler H, Deng S-B, Huang J, Wang B (2012). Particle size: A missing factor in risk assessment of human exposure to toxic chemicals in settled indoor dust. *Environment International, 49*, 24–30. doi: *10.1016/j.envint.2012.08.010*

Cao Z-G, Yu G, Chen Y-S, Liu C, Liu K, Zhang T-T, Wang B, Deng S-B, Huang J (2013). Mechanisms influencing the BFR distribution patterns in office dust and implications for estimating human exposure. *Journal of Hazardous Materials, 252–253*, 11–18. doi: *10.1016/j.jhazmat.2013.02.043*

Casida JE & Quistad GB (1998). Golden age of insecticide research: past, present, or future? *Annual Review of Entomology, 43*, 1–16. doi: *10.1146/annurev.ento.43.1.1*

CDC, Centers for Disease Control and Prevention (2009). *Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals*. Bericht, 529 Seiten. Verfügbar unter http://www.cdc.gov/exposurereport/ – Zugriff: 2014-05-19.

Cettier J, Bayle M-L, Béranger R, Billoir E, Nuckols JR, Combourieu B, Fervers B (2015). Efficiency of wipe sampling on hard surfaces for pesticides and PCB residues in dust. *Science of the Total Environment, 505*, 11–21. doi: *10.1016/j.scitotenv.2014.09.086*

Choate LM, Ranville JF, Bunge AL, Macalady DL (2006). Dermally adhered soil: 1. Amount and particle-size distribution. *Integrated Environmental Assessment and Management, 2* (4), 375–384. doi: *10.1002/ieam.5630020409*

Clausing P, Brunekreef B, van Wijnen JH (1987). A method for estimating soil ingestion by children. *International Archives of Occupational and Environmental Health, 59* (1), 73–82. doi: *10.1007/bf00377681*

Crawford MJ, Croucher A, Hutson DH (1981). The metabolism of the pyrethroid insecticide cypermethrin in rats – Excreted metabolites. *Pesticide Science, 12* (4), 399–411. doi: *10.1002/ps.2780120406*

Davis S, Waller P, Buschbom R, Ballou J, White P (1990). Quantitative estimates of soil ingestion in normal children between the ages of 2 and 7 years: Population-based estimates using aluminum, silicon, and titanium as soil tracer elements. *Archives of Environmental Health, 45* (2), 112–122. doi: *10.1080/00039896.1990.9935935*

Davis S & Mirick DK (2006). Soil ingestion in children and adults in the same family. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology, 16* (1), 63–75. doi: *10.1038/sj.jea.7500438*

DEFRA, Department for Environment, Food and Rural Affairs & Environment Agency UK (2002). *The Contaminated Land Exposure Assessment Model (CLEA): Technical Basis and Algorithms*. R & D Publication CLR, Band *10*, 129 Seiten. Bristol, UK: Environment Agency.

Driver JH, Konz JJ, Whitmyre GK (1989). Soil adherence to human skin. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 43* (6), 814–820.

Duggan MJ & Inskip MJ (1985). Childhood exposure to lead in surface dust and soil: A community health problem. *Public Health Reviews, 13* (1–2), 1–54.

Eadsforth CV, Bragt PC, Van Sittert NJ (1988). Human dose-excretion studies with pyrethroid insecticides cypermethrin and alphacypermethrin: relevance for biological monitoring. *Xenobiotica, 18* (5), 603–614. doi: *10.3109/00498258809041697*

ECHA, European Chemicals Agency (2012). Consumer Exposure Estimation. In: *Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment*, Kap. R.15 Version: 2.1, 52 S. Helsinki, FI: European Chemicals Agency. Verfügbar unter http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r15_en.pdf – Zugriff: 3013-09-11.

Eckrich W (1994). Analytik von Pyrethroiden in unterschiedlich belasteten Proben. In: *Pyrethroide im Hausstaub - Eine Übersicht* (Schwabe R, Becker K, Class T, Eckrich W, Hoffmann G, Hoppe HW, Krause C, Preiß A, Riegner K, Schäffer K, Schulz C, Stolz P, Walker G, Hgg.), Band 3/94. Reihe *WaBoLu-Hefte*, S. 86–92. Berlin, DE: Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes.

Edwards RD, Yurkow EJ, Lioy PJ (1998). Seasonal deposition of housedusts onto household surfaces. *Science of the Total Environment, 224* (1–3), 69–80. Verfügbar unter http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969798003489 – Zugriff: 2013-10-17.

Edwards RD & Lioy PJ (1999). The EL sampler: A press sampler for the quantitative estimation of dermal exposure to pesticides in housedust. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology, 9* (5), 521–529. doi: *10.1038/sj.jea.7500048*

Egeghy PP, Cohen Hubal EA, Tulve NS, Melnyk LJ, Morgan MK, Fortmann RC, Sheldon LS (2011). Review of pesticide urinary biomarker measurements from selected US EPA children's observational exposure studies. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 8* (5), 1727–1754. doi: *10.3390/ijerph8051727*

Entscheidung 2000/817/EC: Entscheidung der Kommission vom 27. Dezember 2000 über die Nichtaufnahme von Permethrin in Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG des Rates und die Widerrufung der Zulassungen für Pflanzenschutzmittel mit diesem Wirkstoff (Bekannt gegeben unter Aktenzeichen K[2000] 4140) (Text von Bedeutung für den EWR). *Amtsblatt der Europäischen Kommission, L 332* (2000-12-28), *S.* 114–115. Verfügbar unter http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000D0817&from=DE – Zugriff: 2015-09-24.

Ertl H & Butte W (2012). Bioaccessibility of pesticides and polychlorinated biphenyls from house dust: In-vitro methods and human exposure assessment. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology, 22* (6), 574–583. doi: *10.1038/jes.2012.50*

Fang M-L & Stapleton HM (2014). Evaluating the bioaccessibility of flame retardants in house dust using an *in vitro* Tenax bead-assisted sorptive physiologically based method. *Environmental Science and Technology, 48* (22), 13323–13330. doi: *10.1021/es503918m*

Friedrich C, Helm D, Becker K, Hoffmann K, Krause C, Nöllke P, Schulz C, Seiwert M, Seifert B (2001). Umwelt-Survey 1990/92, Band IV: Hausstaub. Deskription der Element- und Biozidgehalte im Hausstaub in der Bundesrepublik Deutschland (Kurzfassung / Short Version). Reihe *WaBoLu-Hefte*, Band *1/2001*, 10 Seiten. Berlin, DE: Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes. Verfügbar unter http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/publikation/short/k1998.pdf – Zugriff: 2013-12-02.

Fromme H (2005). *Umweltmedizinische Hintergrundinformationen zu Pyrethroiden*. Bericht *Nachdruck eines Beitrages zur Fachtagung „ Schädlingsbekämpfung in Haus und Garten" am 7.7.2005 im Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit,* 25 Seiten. Oberschleißheim: Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit.

Fromme H, Lahrz T, Kraft M, Fembacher L, Burghardt R, Sievering S, Dietrich S, Völkel WV (2013a). Vorkommen von Weichmachern (Phthalaten) in Gemeinschaftseinrichtungen unter besonderer Bedeutung der Ergebnisse von LUPE 3 [The occurrence of plasticisers (phthalates) in communal facilities under special consideration of results from LUPE 3]. *Das Gesundheitswesen, 75* (11), 730–734. doi: *10.1055/s-0033-1357171*

Fromme H, Lahrz T, Kraft M, Fembacher L, Dietrich S, Sievering S, Burghardt R, Schuster R, Bolte G, Völkel WV (2013b). Phthalates in German daycare centers: Occurrence in air and dust and the excretion of their metabolites by children (LUPE 3). *Environment International, 61*, 64–72. doi: *10.1016/j.envint.2013.09.006*

George DA (1985). Permethrin and its two metabolite residues in seven agricultural crops. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists, 68* (6), 1160–1163.

Groot ME, Lekkerkerk MC, Steenbekkers LPA (1998). *Mouthing Behaviour of Young Children: An Observational Study*. Bericht *H&C onderzoekrapport,* 3 + 52 Seiten. Wageningen, NL: Landbouwuniversiteit Wageningen

Guo Y & Kannan K (2011). Comparative assessment of human exposure to phthalate esters from house dust in China and the United States. *Environmental Science and Technology, 45* (8), 3788–3794. doi: *10.1021/es2002106*

Hawley JK (1985). Assessment of health risk from exposure to contaminated soil. *Risk Analysis, 5* (4), 289–302. Verfügbar unter http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1539-6924.1985.tb00185.x/pdf – Zugriff: 2013-04-12.

Hays SM, Aylward LL, Blount BC (2015). Variation in urinary flow rates according to demographic characteristics and body mass index in NHANES: Potential confounding of associations between health outcomes and urinary biomarker concentrations. *Environmental Health Perspectives, 123* (4), 293–300. doi: *10.1289/ehp.1408944*

Heinemeyer G, Heiland A, Sommerfeld C, Springer A, Hausdörfer S, Treutz M, Lindtner O, Rüdiger T (2012). Phthalat-Belastung der Bevölkerung in Deutschland: Expositionsrelevante Quellen, Aufnahmepfade und Toxikokinetik am Beispiel von DEHP und DINP. Band I: Exposition durch Verzehr von Lebensmitteln und Anwendung von Verbraucherprodukten. Reihe *Umwelt & Gesundheit*, Band *01/2012*, XV+271 Seiten. Dessau-Roßlau, DE: Umweltbundesamt. Verfügbar unter http://www.uba.de/uba-info-medien/4326.html – Zugriff: 2014-02-26.

Heinemeyer G, Mosbach-Schulz O, Kreienbrock L, Schümann M, Filter M, Greiner M, Herzler M, Lindtner O, Kurzenhäuser S, Roeder B (2014). Leitfaden zur Unsicherheitsanalyse in der Expositionsschätzung. Empfehlung der Kommission für Expositionsschätzung und -standardisierung des Bundesinstituts für Risikobewertung. Reihe *BfR-Wissenschaft*, Band *03/2014*, 54 Seiten. Berlin, DE: Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Verfügbar unter http://www.bfr.bund.de/cm/350/leitfaden-zur-unsicherheitsanalyse-in-der-expositionsschaetzung.pdf – Zugriff: 2015-09-01.

Heudorf U & Angerer J (2001). Metabolites of pyrethroid insecticides in urine specimens: Current exposure in an urban population in Germany. *Environmental Health Perspectives, 109* (3), 213–217.

Heudorf U, Butte W, Schulz C, Angerer J (2006). Reference values for metabolites of pyrethroid and organophosphorous insecticides in urine for human biomonitoring in environmental medicine. *International Journal of Hygiene and Environmental Health, 209* (3), 293–299. doi: *10.1016/j.ijheh.2006.01.001*

Hoffman K, Fang M, Horman B, Patisaul HB, Garantziotis S, Birnbaum LS, Stapleton HM (2014). Urinary tetrabromobenzoic acid (TBBA) as a biomarker of exposure to the flame retardant mixture Firemaster® 550. *Environmental Health Perspectives, 122* (9), 963–969. doi: *10.1289/ehp.1308028*

Hoffmann G (1994). Anerkennung und Anwendung von Schädlingsbekämpfungsmitteln - 1. Rechtliche Einordnung der Schädlingsbekämpungsmittel. In: *Pyrethroide im Hausstaub - Eine Übersicht* (Schwabe R, Becker K, Class T, Eckrich W, Hoffmann G, Hoppe HW, Krause C, Preiß A, Riegner K, Schäffer K, Schulz C, Stolz P, Walker G, Hgg.), Band 3/94. Reihe *WaBoLu-Hefte*, S. 30–38. Berlin, DE: Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes.

Hogan K, Marcus A, Smith R, White P (1998). Integrated exposure uptake biokinetic model for lead in children: Empirical comparisons with epidemiologic data. *Environmental Health Perspectives, 106 Suppl. 6*, 1557–1567. Verfügbar unter http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1533426/pdf/envhper00541-0291.pdf – Zugriff: 2013-03-15.

Holmes KK, Jr., Shirai JH, Richter KY, Kissel JC (1999). Field measurement of dermal soil loadings in occupational and recreational activities. *Environmental Research, 80* (2 Pt. 1), 148–157. doi: *10.1006/enrs.1998.3891*

Hoppe HW & Köster HD (1994). Biomonitoring bei Pyrethroid-Exposition: Nachweis von Pyrethroid-Metaboliten im Harn. In: *Pyrethroide im Hausstaub - Eine Übersicht* (Schwabe R, Becker K, Class T, Eckrich W, Hoffmann G, Hoppe HW, Krause C, Preiß A, Riegner K, Schäffer K, Schulz C, Stolz P, Walker G, Hgg.), Band 3/94. Reihe *WaBoLu-Hefte*, S. 103–111. Berlin, DE: Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes.

Johnson DL, Hunt A, Griffith DA, Hager JM, Brooks JP, StellaLevinsohn HR, Lanciki AL, Lucci R, Prokhorova DA, Blount SL (2009). Geographic patterns of non-carpeted floor dust loading in Syracuse, New York (USA) homes. *Environmental Geochemistry and Health, 31* (3), 353–363. doi: *10.1007/s10653-008-9175-8 – vid.*: Abstract

Kaneko H (2011). Pyrethroids: Mammalian metabolism and toxicity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry, 59* (7, Special Issue: Casida Symposium), 2786–2791. doi: *10.1021/jf102567z*

Kang Y, Man YB, Cheung KC, Wong MH (2012). Risk assessment of human exposure to bioaccessible phthalate esters via indoor dust around the Pearl River Delta. *Environmental Science and Technology, 46* (15), 8422–8430. doi: *10.1021/es300379v*

Kang Y, Yin Y, Man Y, Li L, Zhang Q, Zeng L, Luo J, Wong MH (2013). Bioaccessibility of polychlorinated biphenyls in workplace dust and its implication for risk assessment. *Chemosphere, 93* (6), 924–930. doi: *10.1016/j.chemosphere.2013.05.057*

Kersten W & Reich T (2003). Schwerflüchtige organische Umweltchemikalien in Hamburger Hausstäuben [Non-volatile organic compounds in Hamburg indoor dusts]. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft, 63* (3), 85–91.

Kissel JC, Richter KY, Fenske RA (1996a). Factors affecting soil adherence to skin in hand-press trials. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 56* (5), 722–728. doi: *10.1007/s001289900106*

Kissel JC, Richter KY, Fenske RA (1996b). Field measurement of dermal soil loading attributable to various activities: Implications for exposure assessment. *Risk Analysis, 16* (1), 115–125. doi: *10.1111/j.1539-6924.1996.tb01441.x*

Knecht T (1999). Pica: eine qualitative Appetitstörung [Pica: a qualitative appetite disorder]. *Schweizerische medizinische Wochenschrift, 129* (36), 1287–1292. Verfügbar unter http://www.smw.ch/docs/pdf/1999_36/1999-36-137.PDF – Zugriff: 2013-04-04.

Koch HM, Aylward LL, Hays SM, Smolders R, Moos RK, Cocker J, Jones K, Warren N, Levy L, Bevan R (2014). Inter- and intra-individual variation in urinary biomarker concentrations over a 6-day sampling period. Part 2: Personal care product ingredients. *Toxicology Letters, 231* (2), 261–269. doi: *10.1016/j.toxlet.2014.06.023*

Krause C, Chutsch M, Henke M, Kliem C, Leiske M, Schulz C, Schwarz E (1991). Umwelt-Survey Band IIIa. Wohn-Innenraum: Spurenelementgehalte im Hausstaub. Band 2/91. Reihe *WaBoLu-Hefte*, 229 Seiten. Berlin, DE: Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes.

Krauss M & Wilcke W (2002). Sorption strength of persistent organic pollutants in particle-size fractions of urban soils. *Soil Science Society of America Journal, 66* (2), 430–437. Verfügbar unter https://dl.sciencesocieties.org/publications/sssaj/abstracts/66/2/430?access=0&view=pdf – Zugriff: 2013-10-17.

Kwok YLA, Gralton J, McLaws M-L (2015). Face touching: A frequent habit that has implications for hand hygiene. *American Journal of Infection Control, 43* (2), 112–114. doi: *10.1016/j.ajic.2014.10.015*

Langer S, Weschler CJ, Fischer A, Bekö G, Toftum J, Clausen G (2010). Phthalate and PAH concentrations in dust collected from Danish homes and daycare centers. *Atmospheric Environment, 44* (19), 2294–2301. doi: *10.1016/j.atmosenv.2010.04.001*

Langer S, Bekö G, Weschler CJ, Brive LM, Toftum J, Callesen M, Clausen G (2014). Phthalate metabolites in urine samples from Danish children and correlations with phthalates in dust samples from their homes and daycare centers. *International Journal of Hygiene and Environmental Health, 217* (1), 78–87. doi: *10.1016/j.ijheh.2013.03.014*

Laxen DPH, Lindsay F, Raab GM, Hunter RD, Fell GSE, Fulton M (1988). The variability of lead in dusts within the homes of young children. *Environmental Geochemistry and Health, 10* (1), 3–9. doi: *10.1007/BF01675623*

Leng G, Berger-Preiß E, Levsen K, Ranft U, Sugiri D, Hadnagy W, Idel H (2005). Pyrethroids used indoors – Ambient monitoring of pyrethroids following a pest control operation. *International Journal of Hygiene and Environmental Health, 208* (3), 193–199. doi: *10.1016/j.ijheh.2005.01.016*

Leng G, Gries W, Selim S (2006). Biomarker of pyrethrum exposure. *Toxicology Letters, 162* (2—3), 195–201. doi: *10.1016/j.toxlet.2005.09.030*

Levsen K, Berger-Preiß E, Idel H, Leng G, Ranft U (2000). Die Belastung des Menschen durch Permethrin aus Wollteppichen und Wollteppichböden. Verbundforschungsvorhaben „Pyrethroide in Innenräumen“. Abschlußbericht zum Forschungsvorhaben, Förderkennzeichen: 071NR30B. Hannover: Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Aerosolforschung.

Lewis RG, Fortune CR, Willis RD, Camann DE, Antlet JT (1999). Distribution of pesticides and polycyclic aromatic hydrocarbons in house dust as a function of particle size. *Environmental Health Perspectives, 107* (9), 721–726. doi: *10.2307/3434657*

Li Y, Chen L, Wen Z-H, Duan Y-P, Lu Z-B, Meng X-Z, Zhang W (2015). Characterizing distribution, sources, and potential health risk of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in office environment. *Environmental Pollution, 198*, 25–31. doi: *10.1016/j.envpol.2014.12.024*

Lijzen JPA, Baars AJ, Otte PF, Rikken MGJ, Swartjes FA, Verbruggen EMJ, van Wezel AP (2001). *Technical Evaluation of the Intervention Values for Soil/Sediment and Groundwater: Human and Ecotoxicological Risk Assessment and Derivation of Risk Limits for Soil, Aquatic Sediment and Groundwater*. Bericht *RIVM 711701 023,* 147 Seiten. Bilthoven, NL: RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Verfügbar unter http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701023.pdf – Zugriff: 2013-04-24.

Maertens RM, Bailey J, White PA (2004). The mutagenic hazards of settled house dust: A review. *Mutation Research, 567* (2—3), 401–425. doi: *10.1016/j.mrrev.2004.08.004*

Mage DT, Allen RH, Kodali A (2008). Creatinine corrections for estimating children’s and adult’s pesticide intake doses in equilibrium with urinary pesticide and creatinine concentrations. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology, 18* (4), 360–368. doi: *10.1038/sj.jes.7500614*

Mattenklott M & Höfert N (2009). Stäube an Arbeitsplätzen und in der Umwelt: Vergleich der Begriffsbestimmungen [Dusts at workplaces and in the environment: Comparison of concept determination]. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft, 69* (4), 127–129.

McKone TE (1993). *CalTOX: A Multimedia Total-Exposure Model For Hazardous-Wastes Sites. Part I: Executive Summary*. Bericht *UCRL-CR--111456-PT.1 prepared for the State of California, Department of Toxic Substances Control*. Livermore CA, USA: Lawrence Livermore National Laboratories. *doi: 10.2172/139702 – vid.*: June 1993 DRAFT

Meeker JD, Cooper EM, Stapleton HM, Hauser R (2013). Urinary metabolites of organophosphate flame retardants: Temporal variability and correlations with house dust concentrations. *Environmental Health Perspectives, 121* (5), 580–585. doi: *10.1289/ehp.1205907*

Mekel O, Mosbach-Schulz O, Schümann M, Okken P-K, Peters C, Herrmann J, Hehl O, Bubenheim M, Fehr R, Timm J (2007). Evaluation von Standards und Modellen zur probabilistischen Expositionsabschätzung. Teil 2: Empfehlungen für Expositionsfaktoren. Reihe *WaBoLu-Hefte*, Band *03/07 (Abschlußbericht. Auflage)*, 185 Seiten. Dessau-Roßlau, DE: Umweltbundesamt. Verfügbar unter http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/publikation/long/3358.pdf – Zugriff: 2013-01-31.

Mercier F, Glorennec P, Thomas O, Bot BL (2011a). Organic contamination of settled house dust, a review for exposure assessment purposes. *Environmental Science and Technology, 45* (16), 6716–6727. doi: *10.1021/es200925h*

Mercier F, Glorennec P, Thomas O, Le Bot B (2011b). Organic contamination of settled house dust, a review for exposure assessment purposes. *Environmental Science and Technology, 45* (16), 6716-6727. doi: *10.1021/es200925h*

Millette JR, Lioy PJ, Wietfeldt J, Hopen TJ, Gipp M, Padden T, Singsank C, Lepow J (2003). A microscopical study of the general composition of household dirt. *The Microscope, 51* (4), 201–207. Verfügbar unter http://mvascientificconsultants.com/a-microscopical-study-of-the-general-composition-of-household-dirt – Zugriff: 2015-09-22. – *vid.*: Abstract

Mølhave L, Schneider T, Kjærgaard SK, Larsen LS, Norn S, Jørgensen O (2000). House dust in seven Danish offices. *Atmospheric Environment, 34* (28), 4767–4779. doi: *10.1016/S1352-2310(00)00104-7*

Morawska L & Salthammer T, Hgg. (2003). *Indoor Environment: Airborne Particles and Settled Dust*, XVII + 450 Seiten. Weinheim, DE: Wiley-VCH. doi: *10.1002/9783527610013*

Morgan MK (2012). Children's exposures to pyrethroid insecticides at home: A review of data collected in published exposure measurement studies conducted in the United States. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 9* (8), 2964–2985. doi: *10.3390/ijerph9082964*

Müssig-Zufika M, Becker K, Conrad A, Schulz C, Seiffert I, Seiwert M, Lusansky C, Pick-Fuß H, Kolossa-Gehring M (2008). Kinder-Umwelt-Survey KUS 2003/06: Hausstaub. Stoffgehalte im Hausstaub aus Haushalten mit Kindern in Deutschland. Reihe *WaBoLu-Hefte*, Band *02/08*, 59 Seiten. Dessau-Roßlau, DE: Umweltbundesamt. Verfügbar unter http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/publikation/long/3356.pdf – Zugriff: 2013-09-09.

Nagorka R, Scheller C, Ullrich D (2005). Weichmacher im Hausstaub [Plasticizers in house dust]. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft, 63* (3), 99–105. Verfügbar unter http://www.gefahrstoffe.de/gest/article.php?data[article_id]=7147 – Zugriff: 2013-10-22.

Nagorka R, Conrad A, Scheller C, Süßenbach B, Moriske H-J (2010). Weichmacher und Flammschutzmittel im Hausstaub – Teil 1: Phthalate [Plasticisers and flame retardants in house dust - Part 1: Phthalates]. *Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft, 70* (3), 70–76.

Neubert A & Remer T (1998). The impact of dietary protein intake on urinary creatinine excretion in a healthy pediatric population. *The Journal of Pediatrics, 133* (5), 655–659. doi: *10.1016/S0022-3476(98)70107-6*

Nicas M & Best D (2008). A study quantifying the hand-to-face contact rate and its potential application to predicting respiratory tract infection. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene, 5* (6), 347–352. doi: *10.1080/15459620802003896*

Nordic Exposure Group, *norden* (2012). *Existing Default Values and Recommendations for Exposure Assessment. A Nordic Exposure Group Project 2011*. TemaNord, Band *2012:505*, 177 Seiten. Copenhagen, DK: Nordic Council of Ministers. doi: *10.6027/TN2012-505*

Norris B & Smith S (2002). *Research into the mouthing behaviour of children up to 5 years old*. Bericht *URN 02/748,* 88 (+ 25 executive summary) Seiten. London, UK: DTI - Department of Trade and Industry, Consumer and Competition Policy Directorate. Verfügbar unter http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/+/http://www.berr.gov.uk/files/file21800.pdf – Zugriff: 2014-04-09.

Oomen AG & Lijzen JPA (2004). *Relevancy of Human Exposure via House Dust to the Contaminants Lead and Asbestos*. Bericht *RIVM 711701037/2004,* 58 Seiten. Bilthoven, NL: RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Verfügbar unter http://rivm.openrepository.com/rivm/bitstream/10029/9070/1/711701037.pdf – Zugriff: 2013-09-09.

Oomen AG, Janssen PJCM, Dusseldorp A, Noorlander CW (2008). *Exposure to Chemicals via House Dust*. Bericht *RIVM 609021064, 99* Seiten. Bilthoven, NL: RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Verfügbar unter http://rivm.openrepository.com/rivm/handle/10029/260001 – Zugriff: 2013-06-02.

Otte PF, Lijzen JPA, Otte JG, Swartjes FA, Versluijs C (2001). *Evaluation and Revision of the CSOIL Parameter Set: Proposed Parameter Set for Human Exposure Modelling and Deriving Intervention Values for the First Series of Compounds* [*Evaluatie en herziening van de CSOIL parameter set. Parameter set voor de modellering van de humane blootstelling en onderbouwing van Interventiewaarden voor stoffen van de eerste tranche*]. Bericht *RIVM 711701021,* 125 Seiten. Bilthoven, NL: RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Verfügbar unter http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701021.pdf – Zugriff: 2013-04-24.

Özkaynak H, Xue J, Zartarian VG, Glen G, Smith L (2011). Modeled estimates of soil and dust ingestion rates for children. *Risk Analysis, 31* (4), 592–608. doi: *10.1111/j.1539-6924.2010.01524.x*

Paustenbach DJ, Finley BL, Long TF (1997). The critical role of house dust in understanding the hazards posed by contaminated soils. *International Journal of Toxicology, 16* (4—5), 339–362. doi: *10.1080/109158197227008*

Pawar G, Abdallah MA-E, de Sáa EV, Harrad SJ (2016). Dermal bioaccessibility of flame retardants from indoor dust and the influence of topically applied cosmetics. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology, in-press*. doi: *10.1038/jes.2015.84*

Petrosyan V, von Braun MC, Spalinger SM, von Lindern IH (2006). Seasonal variations of lead concentration and loading rates in residential house dust in northern Idaho. *Journal of Hazardous Materials, 132* (1), 68–79. doi: *10.1016/j.jhazmat.2005.11.093*

Que Hee SS, Peace B, Clark S, Boyle JR, Bornschein RL, Hammond PB (1985). Evolution of efficient methods to sample lead sources, such as house dust and hand dust, in the homes of children. *Environmental Research, 38*, 77–95. Verfügbar unter http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/001393518590074X – Zugriff: 2013-03-21.

Remer T, Neubert A, Maser-Gluth C (2002). Anthropometry-based reference values for 24-h urinary creatinine excretion during growth and their use in endocrine and nutritional research. *American Journal of Clinical Nutrition, 75* (3), 561–569. Verfügbar unter http://ajcn.nutrition.org/content/75/3/561.short – Zugriff: 2013-07-29.

Rhoads GG, Ettinger AS, Weisel CP, Buckley TJ, Goldman KD, Adgate JL, Lioy PJ (1999). The effect of dust lead control on blood lead in toddlers: A randomized trial. *Pediatrics, 103* (3), 551–555. doi: *10.1542/peds.103.3.551*

Richtlinie 91/414/EWG: Richtlinie des Rates vom 15. Juli 1991 über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln. *Amtsblatt der Europäischen Union, L 230* (1991-08-19), *S.* 1–339. Verfügbar unter http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/09_Untersuchungen/00_Rechtsgrundlagen/01_EU/RL_91_414_EWG.pdf – Zugriff: 2014-02-26.

Roberts JW, Clifford WS, Glass G, Hummer PG (1999). Reducing dust, lead, dust mites, bacteria, and fungi in carpets by vacuuming. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 36* (4), 477–484. Verfügbar unter http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2FPL00022756.pdf – Zugriff: 2013-09-09.

Rodes CE, Newsome JR, Vanderpool RW, Antley JT, Lewis RG (2001). Experimental methodologies and preliminary transfer factor data for estimation of dermal exposures to particles. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology, 11* (2), 123–139. doi: *10.1038/sj.jea.7500150*

Ruby MV & Lowney YW (2012). Selective soil particle adherence to hands: Implications for understanding oral exposure to soil contaminants. *Environmental Science and Technology, 46* (23), 12759–12771. doi: *10.1021/es302473q*

Schäffer K (1994). Zur Verwendung von Pyrethroiden, der Rückstandsproblematik und zur Abschätzung der Exposition über belasteten Hausstaub. In: *Pyrethroide im Hausstaub - Eine Übersicht* (Schwabe R, Becker K, Class T, Eckrich W, Hoffmann G, Hoppe HW, Krause C, Preiß A, Riegner K, Schäffer K, Schulz C, Stolz P, Walker G, Hgg.), Band 3/94. Reihe *WaBoLu-Hefte*, S. 19–29. Berlin, DE: Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes.

Schneider T (2003). Sampling of surface dust in buildings. In: Morawska L & Salthammer T (Hgg.), *Indoor Environment: Airborne Particles and Settled Dust*, Kap. 2.3, S. 82–104. Weinheim, DE: Wiley-VCH. doi: *10.1002/9783527610013.ch2c*

Sedman RM (1989). The development of applied action levels for soil contact: A scenario for the exposure of humans to soil in a residential setting. *Environmental Health Perspectives, 79*, 291–313. Verfügbar unter http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1567571/ – Zugriff: 2013-05-30.

Seifert B, Becker K, Helm D, Krause C, Schulz C, Seiwert M (2000). The German Environmental Survey 1990/1992 (GerES II): Reference concentrations of selected environmental pollutants in blood, urine, hair, house dust, drinking water and indoor air. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology, 10* (6 Pt.1), 552–565. doi: *10.1038/sj.jea.7500111*

Siciliano SD, James KJ, Zhang G, Schafer AN, Peak JD (2009). Adhesion and enrichment of metals on human hands from contaminated soil at an arctic urban brownfield. *Environmental Science and Technology, 43* (16), 6385–6390. doi: *10.1021/es901090w*

Siciliano SD, Laird BD, Lemieux CL (2010). Polycyclic aromatic hydrocarbons are enriched but bioaccessibility reduced in brownfield soils adhered to human hands. *Chemosphere, 80* (9), 1101–1108. doi: *10.1016/j.chemosphere.2010.04.061*

Sieke C, Lindtner O, Banasiak U (2008). Nationales Monitoring – Abschätzung der Verbraucherexposition: Teil 2 [German food monitoring - Refined design for consumer exposure assessment: Part 2]. *Deutsche Lebensmittel-Rundschau, 104* (7), 336–342.

Simmleit N, Doetsch P, Hempfling R, Stubenrauch S, Mayer U, Koschmieder HJ (1994). *Umweltmedizinische Beurteilung der Exposition des Menschen durch altlastenbedingte Schadstoffe* [*Development and Test of a Risk Assessment Model for Hazardous Sites*]. Reihe *Weiterentwicklung und Erprobung des Bewertungsmodells zur Gefahrensbeurteilung bei Altlasten (UMS–Modell),* Band 1/3 – A+B. Bericht *UBA-FB 95-026/1,* 498 (+ Appendix) Seiten. Taunusstein-Neuhof: Arbeitsgemeinschaft Fresenius Consult GmbH und focon-Ingenieurgesellschaft mbH, im Auftrag des Umweltbundesamtes Berlin/Dessau, DE. – *vid.*: Excerpts, 30 p.

Smolders R, Cocker J, Jones K, Warren N, Aylward L, Hays S, Levy L, Bevan R, Koch HM (2013). Interpreting Micro-Variability in Urinary Biomarkers. *15th Cefic-LRI Annual Workshop 2013: Science–Informed Decision Making—Are We on Track?*, Bruxelles BE, 2013-11-20/21. *pers. eMail*, Poster. – *vid.*: Powerpoint pres.

Smolders R, Koch HM, Moos R, Cocker J, Jones K, Warren N, Levy L, Bevan R, Hays SM, Aylward LL (2014). Inter- and intra-individual variation in urinary biomarker concentrations over a 6-day sampling period. Part 1: Metals. *Toxicology Letters, 231* (2), 249–260. doi: *10.1016/j.toxlet.2014.08.014*

Solomon RL & Hartford JW (1976). Lead and cadmium in dusts and soils in a small urban community. *Environmental Science and Technology, 10* (8), 773–777. doi: *10.1021/es60119a010*

SRU, Sachverständigenrat für Umweltfragen (1987). *Luftverunreinigungen in Innenräumen: Sondergutachten*. Bericht *Bundestags-Drucksache 11/613,* 112 Seiten. Stuttgart, DE: Kohlhammer. Verfügbar unter http://dipbt.bundestag.de/doc/btd/11/006/1100613.pdf – Zugriff: 2013-03-04.

Stanek III. EJ & Calabrese EJ (1995a). Daily estimates of soil ingestion in children. *Environmental Health Perspectives, 103* (3), 276–285. Verfügbar unter http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1519074/pdf/envhper00352-0068.pdf – Zugriff: 2013-01-30.

Stanek III. EJ & Calabrese EJ (1995b). Soil ingestion estimates for use in site evaluations based on the best tracer method. *Human and Ecological Risk Assessment, 1* (2), 133–157. doi: *10.1080/10807039509379998*

Stanek III. EJ, Calabrese EJ, Barnes R, Pekow P (1997). Soil ingestion in adults: Results of a second pilot study. *Ecotoxicology and Environmental Safety, 36* (3), 249–257. doi: *10.1006/eesa.1996.1510*

Stapleton HM, Kelly SM, Allen JG, McClean MD, Webster TF (2008). Measurement of polybrominated diphenyl ethers on hand wipes: Estimating exposure from hand-to-mouth contact. *Environmental Science and Technology, 42* (9), 3329–3334. doi: *10.1021/es7029625*

Starr J, Graham S, Stout D, 2nd, Andrews K, Nishioka M (2008). Pyrethroid pesticides and their metabolites in vacuum cleaner dust collected from homes and day-care centers. *Environmental Research, 108* (3), 271–279. doi: *10.1016/j.envres.2008.07.022*

Stolz P (1994). Analytik und Vorkommen von Pyrethroiden in Innenräumen – Stabilität von Pyrethroiden in 2–3 Jahre alten Staubproben. In: *Pyrethroide im Hausstaub - Eine Übersicht* (Schwabe R, Becker K, Class T, Eckrich W, Hoffmann G, Hoppe HW, Krause C, Preiß A, Riegner K, Schäffer K, Schulz C, Stolz P, Walker G, Hgg.), Band 3/94. Reihe *WaBoLu-Hefte*, S. 93–102. Berlin, DE: Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes.

Thatcher TL & Layton DW (1995). Deposition, resuspension, and penetration of particles within a residence. *Atmospheric Environment, 29* (13), 1487–1497. doi: *10.1016/1352-2310(95)00016-R*

Tornero-Velez R, Davis J, Scollon EJ, Starr JM, Setzer RW, Goldsmith M-R, Chang DT, Xue J, Zartarian V, DeVito MJ, Hughes MF (2012). A pharmacokinetic model of cis- and trans-permethrin disposition in rats and humans with aggregate exposure application. *Toxicological Sciences, 130* (1), 33–47. doi: *10.1093/toxsci/kfs236*

Tsou M-C, Özkaynak H, Beamer P, Dang W, Hsi H-C, Jiang C-B, Chien L-C (2015). Mouthing activity data for children aged 7 to 35 months in Taiwan. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology, 25* (4), 388–398. doi: *10.1038/jes.2014.50*

Turner WL, Jr., Millette JR, Boltin WR, Hopen TJ (2005). A standard approach to the characterization of common indoor dust constituents. *The Microscope, 53* (4), 169–177. Verfügbar unter http://mvascientificconsultants.com/a-standard-approach-to-the-characterization-of-common-indoor-dust-comtaminents – Zugriff: 2015-09-22.

U.S. EPA (1989). *Review of the National Ambient Air Quality Standards for Lead: Exposure Analysis Methodology and Validation*. Bericht *OAQPS Staff Report EPA-450/2-89-011,* 172/188 Seiten. Research Triangle Park NC, USA: United States Environmental Protection Agency. Verfügbar unter http://www.epa.gov/ttn/naaqs/standards/pb/data/rnaaqsl_eamv.pdf – Zugriff: 2013-05-30.

U.S. EPA (1994). *Guidance Manual for the Integrated Exposure Uptake Biokinetic Model for Lead in Children*. Bericht *EPA/540/R-93/081,* 248 Seiten. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency. Verfügbar unter http://www.epa.gov/superfund/lead/products.htm – Zugriff: 2013-05-15.

U.S. EPA (2007). *Permethrin & Resmethrin (Pyrethroids): TEACH [Toxicity and Exposure Assessment for Children's Health] Chemical Summary*. 13 Seiten. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency. Verfügbar unter http://www.epa.gov/teach/chem_summ/pyrethroids_summary.pdf – Zugriff: 2014-02-25.

U.S. EPA (2008). *Child-Specific Exposure Factors Handbook [CSEFH]*. Bericht *EPA/600/R-06/096F,* 687 Seiten. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency. Verfügbar unter http://ofmpub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=484738 – Zugriff: 2013-10-03.

U.S. EPA (2009). *Exposure Factors Handbook 2009 Update: External Review Draft*. Bericht *EPA/600/R-09/052a,* 1265 Seiten. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency. Verfügbar unter http://ofmpub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=492239 – Zugriff: 2013-02-06.

U.S. EPA (2011). *Exposure Factors Handbook: 2011 Edition*. Bericht *EPA/600/R-090/052F,* 1466 Seiten. Washington DC, USA: United States Environmental Protection Agency. Verfügbar unter http://www.epa.gov/ncea/efh/pdfs/efh-complete.pdf – Zugriff: 2012-04-18.

Umweltbehörde Hamburg (2002). *Schwer flüchtige organische Umweltchemikalien in Hamburger Hausstäuben* [*Non-volatile organic substances in Hamburg indoor dust*]. Reihe *Umweltberichte,* Band 61. Bericht *Umweltbericht 61/2002,* 126 Seiten. Hamburg: Freie und Hansestadt Hamburg, Behörde für Umwelt und Gesundheit. Verfügbar unter http://epub.sub.uni-hamburg.de/epub/volltexte/2009/2774/pdf/hausstaubbericht_2002.pdf – Zugriff: 2013-02-07.

van Holderbeke M, Cornelis C, Bierkens JG, Torfs R (2008). *Review of the Soil Ingestion Pathway in Human Exposure Assessment – Final Report. Study in support of the BeNeKempen project, subproject on harmonization of the human health risk assessment methodology*. Bericht *D/2008/5024/122,* 195 Seiten. Mechelen, BE: OVAM, Openbare Vlaamse Afvalstoffenmaatschappij. Verfügbar unter http://ebl.vlaanderen.be/publications/documents/72013 – Zugriff: 2015-05-13.

van Wijnen JH, Clausing P, Brunekreeft BA (1990). Estimated soil ingestion by children. *Environmental Research, 51* (2), 147–162. doi: *10.1016/S0013-9351(05)80085-4*

VDI, Verein Deutscher Ingenieure (2001). Messen von Innenraumluftverunreinigungen: Probenahme von Hausstaub [*zurückgezogen/withdrawn*], VDI/DIN-Handbuch Reinhaltung der Luft, Band 5: VDI—Richtlinie 4300 Blatt 8, 28 Seiten. Düsseldorf, DE: Beuth Verlag.

Verordnung (EU) Nr. 520/2011 der Kommission vom 25. Mai 2011 zur Änderung der Anhänge II und III der Verordnung (EG) Nr. 396/2005 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Rückstandshöchstgehalte für Benalaxyl, Boscalid, Buprofezin, Carbofuran, Carbosulfan, Cypermethrin, Fluopicolid, Hexythiazox, Indoxacarb, Metaflumizon, Methoxyfenozid, Paraquat, Prochloraz, Spirodiclofen, Prothioconazol und Zoxamid in oder auf bestimmten Erzeugnissen. *Amtsblatt der Europäischen Union, L 140* (27.5.2011), *S.* 2–47. Verfügbar unter http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:140:0002:0047:DE:PDF – Zugriff: 2014-02-26.

Verordnung (EU) Nr. 839/2008 der Kommission vom 31. Juli 2008 zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 396/2005 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Anhänge II, III und IV über Höchstgehalte an Pestizidrückständen in oder auf bestimmten Erzeugnissen. *Amtsblatt der Europäischen Union, L 234* (30.8.2008), *S.* 1–216. Verfügbar unter http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:234:0001:0216:DE:PDF – Zugriff: 2014-02-26.

Verordnung (EU) Nr. 893/2010 vom 8. Oktober 2010 zur Änderung der Anhänge II und III der Verordnung (EG) Nr. 396/2005 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Rückstandshöchstgehalte für Acequinocyl, Bentazon, Carbendazim, Cyfluthrin, Fenamidon, Fenazaquin, Flonicamid, Flutriafol, Imidacloprid, Ioxynil, Metconazol, Prothioconazol, Tebufenozid und Thiophanat-methyl in oder auf bestimmten Erzeugnissen. *Amtsblatt der Europäischen Union, L 266* (2010-10-09), *S.* 10–38. Verfügbar unter http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:266:0010:0038:DE:PDF – Zugriff: 2014-02-26.

Walker G (1994). Pyrethroide im Staub aus Innenräumen nach Pyrethroidanwendung. In: *Pyrethroide im Hausstaub - Eine Übersicht* (Schwabe R, Becker K, Class T, Eckrich W, Hoffmann G, Hoppe HW, Krause C, Preiß A, Riegner K, Schäffer K, Schulz C, Stolz P, Walker G, Hgg.), Band 3/94. Reihe *WaBoLu-Hefte*, S. 77–85. Berlin, DE: Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes.

Wang EY, Willis RD, Buckley TJ, Rhoads GG, Lioy PJ, Eagle S (1996). The relationship between the dust lead concentration and the particle sizes of household dusts collected in Jersey City residences. *Applied Occupational and Environmental Hygiene, 11* (3), 199–206. doi: *10.1080/1047322X.1996.10390605*

Wang W, Wu F-Y, Huang M-J, Kang Y-A, Cheung K-C, Wong M-H (2013a). Size fraction effect on phthalate esters accumulation, bioaccessibility and in vitro cytotoxicity of indoor/outdoor dust, and risk assessment of human exposure. *Journal of Hazardous Materials, 261*, 753–762. doi: *10.1016/j.jhazmat.2013.04.039*

Wang W, Wu F-Y, Zheng J-S, Wong M-H (2013b). Risk assessments of PAHs and Hg exposure via settled house dust and street dust, linking with their correlations in human hair. *Journal of Hazardous Materials, 263 Pt. 2*, 627–637. doi: *10.1016/j.jhazmat.2013.10.023*

Webster TF, Harrad SJ, Millette JR, Holbrook RD, Davis JM, Stapleton HM, Allen JG, McClean MD, Ibarra C, Abdallah MA-E, Covaci A (2009). Identifying transfer mechanisms and sources of decabromodiphenyl ether (BDE 209) in indoor environments using environmental forensic microscopy. *Environmental Science and Technology, 43* (9), 3067–3072. doi: *10.1021/es803139w*

Wei B, Isukapalli SS, Weisel CP (2013). Studying permethrin exposure in flight attendants using a physiologically based pharmacokinetic model. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology, 23* (4), 416–427. doi: *10.1038/jes.2013.12*

Weschler CJ & Nazaroff WW (2012). SVOC exposure indoors: Fresh look at dermal pathways. *Indoor Air, 22* (5), 356–377. doi: *10.1111/j.1600-0668.2012.00772.x*

Wilson R, Jones-Otazo H, Petrovic S, Mitchell I, Bonvalot Y, Williams D, Richardson GM (2013). Revisiting dust and soil ingestion rates based on hand-to-mouth transfer. *Human and Ecological Risk Assessment, 19* (1), 158–188. doi: *10.1080/10807039.2012.685807*

Woollen BH, Marsh JR, Laird WJD, Lesser JE (1992). The metabolism of cypermethrin in man: differences in urinary metabolite profiles following oral and dermal administration. *Xenobiotica, 22* (8), 983–991.

Wormuth M, Scheringer M, Vollenweider M, Hungerbühler K (2006). What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans? *Risk Analysis, 26* (3), 803–824. doi: *10.1111/j.1539-6924.2006.00770.x*

Xue J-P, Zartarian VG, Moya J, Freeman N, Beamer P, Black K, Tulve N, Shalat S (2007). A meta-analysis of children's hand-to-mouth frequency data for estimating nondietary ingestion exposure. *Risk Analysis, 27* (2), 411–420. doi: *10.1111/j.1539-6924.2007.00893.x*

Xue J-P, Zartarian VG, Tulve N, Moya J, Freeman NCG, Auyeung W, Beamer P (2010). A meta-analysis of children's object-to-mouth frequency data for estimating non-dietary ingestion exposure. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology, 20* (6), 536–545. doi: *10.1038/jes.2009.42*

Yamamoto N, Takahashi Y, Yoshinaga J, Tanaka A, Shibata Y (2006). Size distributions of soil particles adhered to children's hands. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 51* (2), 157–163. doi: *10.1007/s00244-005-7012-y*

Yu Y-X, Pang Y-P, Li C, Li J-L, Zhang X-Y, Yu Z-Q, Feng J-L, Wu M-H, Sheng G-Y, Fu J-M (2012). Concentrations and seasonal variations of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in in- and out-house dust and human daily intake via dust ingestion corrected with bioaccessibility of PBDEs. *Environment International, 42*, 124–131. doi: *10.1016/j.envint.2011.05.012*

Yu Y-X, Yang D, Wang X-X, Huang N-B, Zhang X-Y, Zhang D-P, Fu J-M (2013). Factors influencing on the bioaccessibility of polybrominated diphenyl ethers in size-specific dust from air conditioner filters. *Chemosphere, 93* (10), 2603–2611. doi: *10.1016/j.chemosphere.2013.09.085*