

Aus dem Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

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

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Barbara Ostermann aus Neiße (Nysa)

Gutachter: 1. Prof. Dr. U. Gundert-Remy
2. Prof. Dr. med. H. Drexler
3. Prof. Dr. med. K. Stahlmann

Datum der Promotion: 07.09.2012

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Muttersmilch und Stillen	1
1.1.1	Zusammensetzung der Muttermilch.....	1
1.1.2	Vorteile der Ernährung mit Muttermilch für das Kind.....	4
1.1.3	Vorteile für die stillende Mutter	5
1.2	Kontaminanten in der Muttermilch	5
1.2.1	Wesentliche Kontaminanten in der Muttermilch	5
1.2.2	Umweltkontaminanten in der Muttermilch unter besonderer Berücksichtigung der Polybromierten Diphenylether (PBDE)	7
2	Wissenschaftliche Erkenntnisse über PBDE	10
2.1	Toxikologie	10
2.1.1	Pentabromdiphenylether (PeBDE)	12
2.1.2	Octabromdiphenylether (OBDE).....	14
2.1.3	Decabromdiphenylether (DBDE)	17
2.1.4	Endokrine Effekte	20
2.1.5	Neurotoxische Effekte	21
2.1.6	Kanzerogene Effekte.....	22
2.1.7	Auswirkungen auf das Reproduktionssystem	22
2.1.8	Risiken für den Neugeborenen durch Exposition über die Frauenmilch.....	22
2.1.9	Regulative Maßnahmen	23
2.2	PBDE in Frauenmilch, humanen Blut und Fettgewebe	24
2.2.1	Daten aus Deutschland	24
2.2.2	Internationale Daten	25
2.2.3	Nachweis von BDE 209 in Humanproben.....	30
2.3	Expositionswege für die Bevölkerung	30
2.3.1	Pränatale Exposition mit PBDE	30

2.3.2	Exposition durch Lebensmittel.....	31
2.3.3	Andere Expositionswege	33
2.3.4	Berufliche Exposition.....	35
3	Zielstellungen der Promotionsarbeit.....	37
4	Material und Methoden.....	39
4.1	Studiendesign.....	39
4.1.1	Erhebungsinstrument Fragebogen	41
4.1.2	Gewinnung der Probandinnen	41
4.1.3	Sammlung und Lagerung der Proben.....	42
4.2	Analytik.....	42
4.2.1	Probenaufarbeitung und Quantifizierung	43
4.2.2	Blindwertminimierung	44
4.2.3	Qualitätskontrolle.....	44
4.3	Statistische Methoden	46
4.3.1	Deskriptive Statistik	46
4.3.2	Prüfung der Hypothesen.....	47
4.3.3	Explorative Datenanalysen.....	47
5	Ergebnisse.....	48
5.1	PBDE-Gehalte des Gesamtkollektivs und des Studienkollektivs	50
5.2	Prüfung auf Normalverteilung	52
5.3	Unterschiede zwischen Mischköstlerinnen und Vegetarierinnen (Prüf-hypothese I)..	54
5.4	Einfluss des Stillens auf die PBDE-Gehalte	56
5.4.1	Testung der Prüfhypothese II: Veränderungen der PBDE-Konzentrationen innerhalb der Laktationsperiode	56
5.4.2	Einfluss der Anzahl der gestillten Kinder auf die PBDE-Gehalte in Frauenmilch	58
5.4.3	Einfluss der Stilldauer auf die PBDE-Gehalte am Beispiel von sog. "Langzeitstillenden"	60

5.5	Auswertung von Ernährungsgewohnheiten und Zahl der gestillten Kinder.....	62
5.6	Prüfung weiterer potentieller Confounder.....	64
5.7	Schätzung der PBDE-Aufnahmemengen des gestillten Säuglings.....	67
5.8	Ergebnisse der PBDE-Bestimmung im Humanblut und Vergleich mit den Frauenmilchdaten.....	69
6	Diskussion	71
	<i>Das Decabromkongener BDE 209 in der Frauenmilch</i>	<i>73</i>
	<i>Der Einfluss der Ernährung.....</i>	<i>74</i>
	<i>Der Einfluss des Stillens.....</i>	<i>77</i>
	<i>Gemeinsames Modell für den Einfluss der Ernährung und Zahl der gestillten Kinder.....</i>	<i>80</i>
	<i>Die PBDE-Aufnahme des gestillten Säuglings</i>	<i>80</i>
7	Zusammenfassung.....	83
8	Literaturverzeichnis	86
9	Fragebogen für die Mütter (ohne Informationsblätter)	107
10	Anhang.....	113
10.1	Abkürzungsverzeichnis.....	113
10.2	Abbildungsverzeichnis.....	115
10.3	Tabellenverzeichnis.....	116
10.4	Danksagung.....	118
10.5	Veröffentlichungen	119
10.6	Lebenslauf.....	120

1 Einleitung

Muttermilch gilt als beste Form der Ernährung des Säuglings und ist unbestritten auch die natürlichste Form dieser Ernährung. Durch eine optimale Zusammensetzung bietet sie nicht nur einen ausgewogenen Nährstoffgehalt, sondern schützt den Säugling vor Infektionen und bahnt Abwehrmechanismen. Darüber hinaus schafft das Stillen an sich eine besondere Beziehung zwischen Mutter und Kind (1-3).

Während die stillenden Mütter durch ihr Verhalten während der Stillzeit die Belastung der Frauenmilch mit vielen Kontaminanten (z.B. Arzneimittel, Mykotoxine oder Genussmittel wie Nikotin, Alkohol und Koffein) direkt steuern können, ist die Aufnahme von Substanzen aus der Umwelt, meist durch deren Anreicherung in der Nahrungskette, kaum vermeidbar (4-6). Deshalb wird die Verfolgung der Belastung von Frauenmilch mit persistenten und lipophilen Umweltkontaminanten auch unter dem Aspekt der gesundheitlichen Vorsorge durchgeführt (5, 7).

1.1 Muttermilch und Stillen

1.1.1 Zusammensetzung der Muttermilch

Die Muttermilch ist die erste, unkomplizierteste und natürlichste Nahrung für einen Säugling. Sie ist stets frisch verfügbar, ist keimfrei, hat ideale Trinktemperatur und bietet dem Säugling eine vollwertige Ernährung. In der Muttermilch befinden sich fast alle (bis auf Vitamin K und Vitamin D) für das Wachstum des Säuglings wichtigen Nährstoffe in ausreichender Menge und gut verfügbarer Form (8-10). Weiterhin bietet die Muttermilch ein eigenes Abwehrsystem, das aus verschiedenen antimikrobiellen, antiinflammatorischen sowie immunmodulatorischen Faktoren besteht (2).

Sind viele in der Muttermilch enthaltenen Nährstoffe unabhängig von der Ernährungsweise der Mutter, gilt dies nicht für Jod, Selen, Fluorid, Mangan, Vitamin A, Vitamin B2, Vitamin B6, Vitamin B12 sowie Pantothersäure. Besonders ein Vitamin B12-Mangel kann zu schwerwiegenden, bleibenden neurologischen Schäden beim Kind führen. Ein solcher Mangel kann auftreten, wenn sich Frauen ausschließlich vegan ernähren (11).

Tabelle 1: Zusammensetzung von Kolostrum, Übergangs- und reifer Frauenmilch jeweils pro 100 g aus (10)

		Kolostrum (2.-3. Tag)	Übergangsmilch (6.-10. Tag)	Reife Milch
Energie	[k cal]	56	65	69
Eiweiß	[g]	2,6	1,6	1,1
Fett	[g]	2,9	3,5	4,0
Kohlenhydrate	[g]	4,9	6,6	7,0
Cholesterin	[mg]	k.A.	29	25
Natrium	[mg]	54	29	13
Kalium	[mg]	64	64	47
Kalzium	[mg]	29	40	29
Phosphor	[mg]	k.A.	18	15
Magnesium	[mg]	3	3,5	3
Eisen	[ug]	48	40	58
Zink	[ug]	k.A.	351	134
Jod	[ug]	k.A.	2,4	5
Selen	[ug]	1	1	3
Kupfer	[ug]	46	54	35
Mangan	[ng]	1100	k.A.	712
Vitamin A	[ug RE]	169	143	69
Vitamin D	[ng]	k.A.	k.A.	67
Vitamin E	[ug TE]	1100	514	278
Vitamin K	[ng]	k.A.	k.A.	483
Vitamin C	[mg]	k.A.	5,5	6,5
Vitamin B1	[ug]	10	20	15
Vitamin B2	[ug]	k.A.	4	38
Vitamin B6	[ug]	k.A.	k.A.	14
Folsäure	[ug]	k.A.	0,5	8,0
Niacin	[ug]	k.A.	180	170
Pantothensäure	[ug]	k.A.	290	210
Vitamin B12	[ng]	k.A.	36	50
Biotin	[ng]	k.A.	400	580
Relation Eiweiß:Fett:Kohlenhydrate in % der Energie		18:47:35	10:49:41	7:53:39

Die Zusammensetzung der Muttermilch ist nicht konstant. Sie unterliegt Veränderungen nicht nur in Abhängigkeit von der Laktationsdauer, sondern auch während einer Stillmahlzeit.

Initial wird die Vormilch, das so genannte Kolostrum, gebildet, welche sehr eiweißreich ist und viele Vitamine, aber wenig Fette und Zucker enthält. Dadurch ist sie kalorienarm und für das Neugeborene, das sich erst an die Nahrung gewöhnen muss, leicht zu verdauen. Ab ungefähr dem sechsten Tag post partum wird die so genannte transitorische Muttermilch (Übergangsmilch) abgegeben und nach etwa 14 Tagen post partum wird die

typische reife Muttermilch produziert. Sie ist wesentlich fettreicher als das Kolostrum oder die Übergangsmilch. Die reife Muttermilch ist während einer Stillmahlzeit zunächst sehr wässrig und fettarm, woran sich die Abgabe der reichhaltigen Hauptmilch anschließt.

Außerdem besitzt das Kolostrum schützende Eigenschaften. Es ergänzt die mütterlichen Antikörper, die das Baby im Mutterleib über die Plazenta erhalten hat. So entsteht eine erhöhte Widerstandskraft gegen bakterielle und virale Erreger. Dieser „Nestschutz“, der allein durch das Trinken der Vormilch als eine Art natürliche Impfung entsteht, hält während der ersten Lebensmonate an (2, 7).

Tabelle 2: Abwehrsystem der Frauenmilch

Wirkung	Wirkfaktoren
Antimikrobiell	z.B.: sekretorisches Immunglobulin A Laktoferrin Lysozym Glykoproteine/-lipide Oligosaccharide Freie Fettsäuren, Monoglyceride Leukozyten
Antientzündlich	z.B.: Antioxidantien Wachstumsfaktoren Hormone
Immunmodulatorisch	z.B.: Nukleotide Cytokine antiidiotypische Antikörper Hormone T-Lymphozyten

(aus BZgA, Stillen und Muttermilchernährung, 2001,(7))

Das Baby erhält genau die Abwehrstoffe, die es für seine individuelle Umgebung braucht, weil es die Antikörper zu sich nimmt, die die Mutter bereits zu ihrem eigenen Schutz in ihrer Umwelt ausgebildet hat. Weiterhin besitzt die Vormilch abführende Wirkung. Das hilft dem Säugling, den ersten festen Stuhlgang (Mekonium) leichter auszuscheiden.

1.1.2 Vorteile der Ernährung mit Muttermilch für das Kind

Eines der wichtigsten Vorteile für das Kind stellt der Schutz vor Infektionskrankheiten dar, da Muttermilch zahlreiche antiinflammatorische, antimikrobielle und immunologisch stimulierende Faktoren beinhaltet (2). Ist in Deutschland kein Einfluss des Stillens auf die Säuglingssterblichkeit mehr feststellbar, so ist die Muttermilchernährung in unterentwickelten Ländern von entscheidendem Einfluss, ob ein Neugeborenes das erste Lebensjahr überlebt (1, 12). Gestillte Kinder erkranken weniger häufig an gastrointestinalen Infektionen, an Infektionen des Respirationstrakts, an Otitiden sowie an Infektionen des Urogenitaltraktes (13-16).

Tabelle 3: Erkrankungshäufigkeit im ersten und vierten Lebensvierteljahr bei gestillten und nicht gestillten Kindern aus (13)

	gestillt		nicht gestillt	
	1. Vierteljahr n=95	4. Vierteljahr n=89	1. Vierteljahr n=257	4. Vierteljahr n=246
Infektionen des Magen-Darm-Traktes	3 %	7 %	16 %	23 %
Luftwegsinfektionen	26 %	44 %	37 %	53 %
Kolik	9 %	-	10 %	-

Weiterhin zeigen verschiedene Untersuchungen, dass die Muttermilchernährung vor Entwicklung allergischer Erkrankungen schützt (17-19). Auch gibt es Hinweise, dass Muttermilch einen Schutz bezüglich Entstehung chronischer oder maligner Krankheiten wie Diabetes mellitus Typ I, Colitis ulcerosa, Multipler Sklerose, Rheumatoider Arthritis sowie malignen Lymphomen bietet (20-27).

Mit Frauenmilch ernährte Kinder neigen weniger zu Übergewicht (28-30). Auch konnte gezeigt werden, dass die Ernährung mit Muttermilch einen positiven Effekt auf den Fettstoffwechsel hat. So wird die Verteilung zwischen HDL- und LDL-Molekülen günstig beeinflusst, was letztlich protektiv auf die Entwicklung von Artherosklerose wirkt (31).

Stillen hat einen günstigen Einfluss auf den Blutdruck. So zeigte eine Untersuchung der Universität in Bristol in Großbritannien signifikant niedrige Blutdruckwerte bei gestillten als bei nicht gestillten Kindern (32).

Der frühe, intensive Kontakt, den das Stillen ermöglicht, führt zur häufigeren Interaktion und engeren Bindung und ist für die Mutter-Kind-Beziehung und für die körperliche und emotionale Entwicklung des Babys von unschätzbare Bedeutung. Weiterhin gibt es Hinweise, dass gestillte Kinder sich neurologisch besser entwickeln und höhere

Intelligenzquotienten zeigen (33-35). Auch bietet Stillen Vorteile zur optimalen Entwicklung des Kieferknochens und der orofazialen Muskulatur (36).

1.1.3 Vorteile für die stillende Mutter

Auch für die Mutter bringt das Stillen eine Reihe von Vorteilen mit sich. Sie erfahren körperliche Nähe zu ihrem Neugeborenen, was die emotionale Bindung fördert (3). Beim Stillen wird die Produktion von Oxytocin angeregt, das nicht nur die Lactation hormonell steuert, sondern sich auch positiv auf die Gebärmutterrückbildung auswirkt. Außerdem erleichtert Stillen die mütterliche Gewichtsabnahme nach einer Schwangerschaft. Weiterhin besteht auch ein geringeres Risiko, an Mamma- und Ovarialkarzinomen und Osteoporose zu erkranken (12, 37-39)

1.2 Kontaminanten in der Muttermilch

1.2.1 Wesentliche Kontaminanten in der Muttermilch

Nikotin

Rund 25 % der Frauen rauchen während der Schwangerschaft und 5-20 % während der Stillzeit (40, 41). Bei Säuglingen stillender Raucherinnen können Unruhe, Koliken, Erbrechen sowie eine verminderte Gewichtszunahme beobachtet werden (4, 6, 42). Dauerhafte Schäden bezüglich Wachstum oder funktioneller Entwicklung sind bisher nicht belegt. Häufiger auftretende Atemwegserkrankungen sind eher durch die inhalative Exposition zu sehen. Nikotin tritt wie der wichtige Metabolit Cotinin schnell in die Muttermilch über und erreicht bis zu dreifach höhere Werte im Vergleich zum Serum der Mutter. Daneben sind durch Rauchen von Zigaretten andere hochtoxische und kanzerogene Substanzen in der Muttermilch zu finden (4, 42, 43).

Alkohol

Da Alkoholkonzentration in Blut und Muttermilch parallel verlaufen, erhält ein voll gestillter Säugling ca. 10 % der gewichtsbezogenen Alkoholmenge seiner Mutter (44). Weiterhin kann Alkohol den Geschmack der Milch beeinflussen und zu Trinkproblemen führen. Leichte psychomotorische Entwicklungsverzögerungen sind bei Untersuchungen an einjährigen Kindern signifikant häufiger, wenn die Mutter täglich 2 Drinks zu sich nimmt (45). Regelmäßiger Alkoholkonsum bewirkt eine Laktationshemmung und schadet dem Säugling (4).

Koffein

Koffein ist in vielen Lebensmitteln wie z.B. Kaffee, Tee, Limonaden enthalten. Der Verzehr von bis zu zwei koffeinhaltigen Getränken verursacht keine unakzeptablen Spiegel in der Muttermilch (38). Bei häufigerem Konsum werden bei Säuglingen eine höhere Erregbarkeit wie auch Schlafprobleme beobachtet (46). Außerdem wirkt sich Koffeinkonsum der Mutter negativ auf den Eisenhaushalt des Säuglings aus (47).

Medikamente

Arzneistoffgruppen wie Zytostatika, Immunsuppressiva und radioaktive Substanzen sind während der Stillzeit kontraindiziert. Die meisten Medikamente erreichen in der Muttermilch lediglich Konzentrationen, die für den Säugling weit unter dem therapeutischen Bereich liegen. Trotzdem ist eine strenge Indikationsstellung und sorgfältige Auswahl des Medikaments nach heutigem Kenntnisstand notwendig (43).

Umweltkontaminanten

Zu den in Frauenmilch vorhandenen Kontaminanten sind insbesondere persistente Organochlorverbindungen, wie z.B. Organochlorpestizide, polychlorierte Biphenyle (PCB) sowie polychlorierte Dibenzodioxine und Dibenzofurane (PCDD/PCDF, Dioxine) zu nennen. Hauptaufnahmequelle dieser Verbindungen durch den Menschen stellt die Nahrung, insbesondere Nahrungsmittel tierischer Herkunft dar. Aufgrund ihrer Lipophilie und schwerer Abbaubarkeit akkumulieren sie im menschlichen Fettgewebe und treten in der Stillzeit in die Frauenmilch über.

Organochlorpestizide wurden oft in der Landwirtschaft als Pflanzenschutzmittel eingesetzt, dazu gehören DDT, Hexachlorbenzol, gamma-Hexachlorcyclohexan, Dieldrin und Heptachlor. PCB wurden in vielen technischen Geräten und auch als Zusätze z.B. in Bohrerölen oder Hydraulikflüssigkeiten eingesetzt. Diese technischen Gemische bestehen teilweise aus mehr als 100 Einzelverbindungen, welche im menschlichen Fettgewebe akkumulieren.

Aufgrund länger bestehender Produktionsverbote sind in Frauenmilchproben aus Deutschland stark fallende Gehalte für Organochlorpestizide und PCB zu verzeichnen (48)

Unter dem Begriff Dioxine werden 210 Kongenere zusammengefasst, welche zur Klasse der PCDD und PCDF gehören und nie gezielt hergestellt wurden, sondern als

Nebenprodukte bei der Herstellung bestimmter chemischer Substanzen entstehen, und über die Nahrungskette vom Menschen aufgenommen werden. Auch hier ist seit den neunziger Jahren ein Rückgang zu verzeichnen (48).

Eine weitere Gruppe von Kontaminanten stellen die synthetischen Moschusverbindungen dar, welche erstmals Anfang der neunziger Jahre in Frauenmilch nachgewiesen wurden. Aufgrund der Dufteigenschaften werden sie z.B. in Kosmetika, Pflegemitteln oder Weichspülern als Ersatz für natürlichen Moschus verwendet. Aufgenommen werden diese lipophilen und persistenten Stoffe hauptsächlich über die Haut, sie werden auch im Fettgewebe des Menschen gespeichert (49). Unterschieden werden können Nitromoschusverbindungen und polyzyklische Moschusverbindungen.

1.2.2 Umweltkontaminanten in der Muttermilch unter besonderer Berücksichtigung der Polybromierten Diphenylether (PBDE)

Die Gehalte an den persistenten Organochlorverbindungen in Frauenmilch, genannt seien hier beispielhaft DDT, die PCB und die polychlorierten Dibenzodioxine und -furane, sind in Deutschland in den vergangenen 15 – 30 Jahren um ca. 60 – 90 % gesunken (5, 48, 50). Im Gegensatz zu diesen kontinuierlich fallenden Trends, die auch international zu beobachten sind, wurden in einer 1999 publizierten retrospektiven schwedischen Studie stark steigende Gehalte (Verdopplung alle 5 Jahre) von Flammschutzmitteln aus der Gruppe der PBDE im Zeitraum 1972 – 1997 in der Frauenmilch nachgewiesen, was zu großer Besorgnis führte (51). Aus Deutschland lagen zu Beginn dieser Studie nur wenige Daten zu PBDE in Frauenmilch vor, so dass die Belastungssituation nicht bewertet werden kann.

Die im Focus befindliche Substanzklasse der polybromierten Diphenylether (PBDE) wird in großem Umfang als additives Flammschutzmittel eingesetzt bevorzugt im Kunststoffbereich, so z.B. in Polyurethanschäumen für Polstermöbel und Autositze sowie in Polymeren im Elektronikbereich (Computer, Video etc.), aber auch in Textilien. Dabei werden bis zu 30 % Massenanteil den jeweiligen Produkten zugesetzt. Da sie nicht chemisch gebunden sind, können sie bei der Produktion, und Verarbeitung, aber auch bei der Verwendung durch Auslaugung, Verdunstung oder Abrieb aus den Produkten diffus in die Umwelt eingetragen werden. Die genannten Einsatzgebiete lassen eine Exposition des Verbrauchers vermuten.

Drei kommerzielle Produkte werden technisch eingesetzt: Pentabromdiphenylether (PeBDE) mit einem Weltmarktbedarf von ca. 8.500 t/a, Octabromdiphenylether (OBDE)

mit einer weltweiten Einsatzmenge von ca. 3.800 t/a und das mit 55.000 t/a mengenmäßige Hauptprodukt Decabromdiphenylether (DBDE). Die technischen Produkte sind Gemische aus mehreren Einzelverbindungen unterschiedlichen Bromierungsgrades, der Name des technischen Produktes charakterisiert den mittleren Bromierungsgrad der enthaltenen Einzelverbindungen.

Chemisch sind die bromierten Diphenylether durch ein etherverbrücktes Diphenyl-Grundgerüst charakterisiert, dessen Kongenere sich durch Anzahl und Position der Bromsubstituenten am Phenylring unterscheiden. Die 209 möglichen Kongenere werden in Analogie zu der PCB- Nomenklatur von Ballschmiter als BDE mit einer Nummer benannt z.B. BDE 47, BDE 100 usw. (52). Sie ähneln sowohl in ihrer chemischen Struktur als auch in ihrem toxikologischen Profil den Dioxinen.

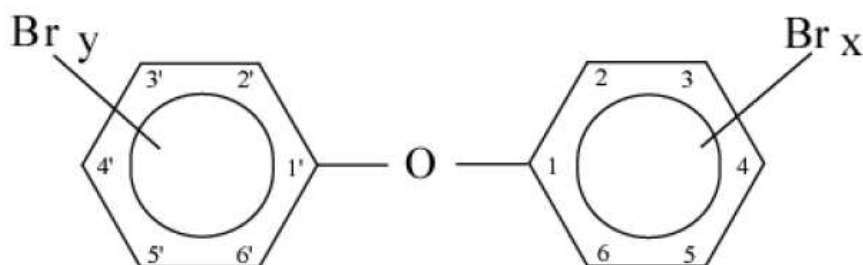


Abb. 1: Allgemeine Strukturformel polybromierter Diphenylether

Inzwischen sind diese Verbindungen in der Umwelt ubiquitär verbreitet. Sie sind in der Luft, im Boden, im Wasser und im Sediment sowie in aquatischen Biota, Fisch, Fleisch, Milch und Eiern nachweisbar und besitzen Bioakkumulationspotential. In Sedimenten, Fischen, Meeressäugern und Vögeln wurden über Jahrzehnte steigende PBDE-Rückstände festgestellt. Auch innerhalb der aquatischen Nahrungskette ist ein kontinuierlicher Anstieg der gespeicherten PBDE-Gehalte über die trophischen Stufen zu beobachten (53).

Die Europäische Union (EU) hat im Rahmen der Chemikalienbewertung Risk Assessment Reports (RAR) für die drei technisch eingesetzten Produkte erarbeitet. Insgesamt wird hierin die bisherige Datenlage als nicht ausreichend eingeschätzt, um diese Verbindungsklasse umfassend bewerten zu können. Der aufgezeigte Untersuchungsbedarf betrifft u.a. die Datenlage zu Gehalten von PBDE in Frauenmilch sowie der Exposition des gestillten Säuglings aufgrund des nachgewiesenen Bioakkumulationspotentials und der Hinweise auf Einflüsse auf die neurologische Entwicklung (54). Auch der Bundesrat hatte aufgrund der zahlreichen Befunde zu PBDE in Umwelt- und Humanproben einerseits und fehlender Daten zu PBDE-Gehalte in

Frauenmilch aus Deutschland die Bundesregierung gebeten, Maßnahmen zur Risikobewertung zu unterstützen (55).

Mit dem Ziel, fundierte Daten zu PBDE-Gehalten in Frauenmilch zu gewinnen, die Exposition des gestillten Säuglings abzuschätzen sowie mögliche Expositionswege und Einflussparameter, wie z.B. die Ernährung, zu verifizieren, hat das Umweltbundesamt das Forschungsvorhaben „Rückstände von Flammschutzmitteln in Frauenmilch aus Deutschland unter besonderer Berücksichtigung von polybromierten Diphenylethern (PBDE)“ in Auftrag gegeben (56).

Im Folgenden werden die Ergebnisse von 128 Frauenmilchproben, die von 89 Müttern gesammelt wurden, vorgestellt. Es handelt sich damit um eine der bisher umfangreichsten Studien zu PBDE-Gehalten in Frauenmilch überhaupt. Erstmals werden auch Ergebnisse zu Proben von Vegetarierinnen präsentiert, sowie der signifikante Einfluss verschiedener Ernährungsgewohnheiten und der signifikante Einfluss der Anzahl gestillter Kinder auf die individuellen PBDE-Gehalte belegt. Dies war nur möglich aufgrund des zielgerichtet strukturierten Studiendesigns.

2 Wissenschaftliche Erkenntnisse über PBDE

2.1 Toxikologie

Die Konzentrationen von PBDE im menschlichen Gewebe reichen von 1 bis ca. 400 ng/g Fett (57) und zeigen eine steigende Tendenz (51). Nach einer Untersuchung des schwedischen Karolinska-Instituts verdoppelte sich von 1972 bis 1997 alle 5 Jahre die Konzentration der PBDE in der Muttermilch (51). Das Wissen der Öko- und Humantoxikologie in diesem Bereich ist derzeit noch gering und mögliche Langzeitfolgen für Mensch und Umwelt sind nicht sicher einschätzbar.

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

PBDE besitzen in Abhängigkeit von ihrem Bromgehalt und ihrer chemischen Struktur hohe Siede- bzw. Zersetzungspunkte, niedrige Dampfdrücke, ein hohes Adsorptionsvermögen und eine geringe Wasserlöslichkeit, sie sind lipophil und chemisch äußerst stabil. Diese Eigenschaften sind für die Qualität des Brandschutzes entscheidend, wirken sich jedoch nachteilig aus, wenn die Stoffe in die Umwelt gelangen. Aufgrund ihrer sehr hohen Lipophilie und ihrem Bioakkumulationspotential können PBDE sich in nahezu allen Umweltkompartimenten anreichern und somit über die Nahrungskette eine potentielle Belastung für den Menschen darstellen. Zahlreiche Studien belegen die Verbreitung von PBDE in Schwebstoffen und Sedimenten von Flüssen, in Biota, Stäuben und Humanproben.

PBDE haben strukturelle Ähnlichkeit mit PCB und PBB, den DDTs, PCDDs/PCDFs und zeigen teilweise ähnliche Eigenschaften bezüglich ihrer Toxizität. Besonders zu erwähnen ist die Strukturähnlichkeit mit dem Schilddrüsenhormon Thyroxin (T4).

Die vorliegende toxikologische Literatur zur Wirkungsweise der einzelnen Kongenere ist noch begrenzt. Nach aktueller Datenlage können vor allem die niedrig bromierten PBDE-Kongenere (tetra bis hexa) zu Neoplasien, endokrinen Funktionsstörungen und zu neurologischen Entwicklungsstörungen führen. Endpunkte für toxische Wirkungen sind die Leber, das Nervensystem, das Immunsystem, die Schilddrüse und die sich

entwickelnden Reproduktionsorgane. So werden immer häufiger Schilddrüsenunterfunktionen und Störungen der neuronalen Entwicklung bei Kindern beobachtet, die sich in Lern- und Verhaltensstörungen äußern (58-61). Die Ursachen hierfür sind jedoch unklar.

DBDE werden aus dem Gastrointestinaltrakt von Säugern aufgrund des relativ hohen Molekulargewichtes nur in geringen Mengen absorbiert, das Bioakkumulationspotential wird als eher niedrig eingeschätzt. In Fischen konnte eine Debromierung von DBDE in niederbromierte PBDE gezeigt werden. Darüber hinaus wurden DBDE im Humanfett und in der Muttermilch nachgewiesen. Über die Absorption von OBDE bei Säugetieren ist wenig bekannt, wobei diese in menschlichem Fettgewebe, im Blut sowie auch in Biota nachgewiesen wurden. PeDBE wurden in Biota, sowie in menschlichem Fett, Blut sowie in Muttermilch nachgewiesen, sind persistent und haben ein hohes Akkumulationspotential. Über Eliminationshalbwertszeiten (HWZ) der PBDE ist wenig bekannt, wobei man gezeigt hat, dass die HWZ mit steigendem Bromierungsgrad abfällt.

Im Allgemeinen ist die akute Toxizität der PBDE als eher gering einzustufen. PeDBE zeigen im Vergleich zu DBDE und OBDE nach oraler Exposition eine stärkere Toxizität mit klinischen Zeichen wie z.B. Diarrhoe, reduzierter Aktivität sowie Tremor. Marginale bis keine Haut- und Augenreizungen konnten an Kaninchen bei Exposition mit OBDE sowie DBDE gesehen werden. Beim Menschen konnten bisher keine Hautreizungen- oder Sensibilisierungen bei Exposition mit DBDE gezeigt werden.

Studien an Ratten mit wiederholter oraler Exposition wurden mit PeDBE, DBDE und OBDE durchgeführt, wobei die gezeigten Effekte bei den DBDE geringer ausgeprägt waren als in den beiden anderen Stoffgruppen. Veränderungen konnten hauptsächlich an Leber, Niere sowie der Schilddrüse beobachtet werden, wobei es im Allgemeinen zur Größenzunahme mit oder ohne histopathologischen Veränderungen gekommen ist.

Die Europäische Union hat umfassende Bewertungen der toxikologischen Eigenschaften der drei technischen Produkte PeDBE, OBDE und DBDE im Rahmen der Risk Assessment Reports vorgenommen (54, 62, 63).

Aufgrund des toxischen Potentials der PBDE, die über die Muttermilch dem sich noch entwickelnden, vulnerablen Neugeborenen zugeführt werden können, ist es wichtig, den aktuellen Gehalt an PBDE in Frauenmilchproben aus Deutschland näher zu untersuchen.

2.1.1 Pentabromdiphenylether (PeBDE)

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

Toxikokinetik

Obwohl bisher nur wenige Daten zur Verfügung stehen, gibt es Hinweise, dass PeBDE vom menschlichen Körper absorbiert werden und sich vor allem im Fettgewebe verteilen (64-66). Aufgrund der hohen Lipophilie der PeBDE besteht ein hohes Akkumulationspotenzial. Auch wurde mehrfach nachgewiesen, dass PeBDE mit der Muttermilch ausgeschieden werden (67, 68). Über die Eliminationshalbwertszeit der PeBDE im Fettgewebe oder in der Muttermilch beim Menschen liegen bisher keine Daten vor.

Aus Tierversuchen weiß man, dass PeBDE nach oraler Gabe absorbiert werden (69-73). Über andere Aufnahmewege ist wenig bekannt, wobei aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit mit PBB und PCB angenommen wird, dass auch die PeBDE über andere mögliche Expositionswege in den Körper gelangen können.

Studien an Ratten zeigen, dass der Hauptteil einer oralen Einmalgabe von PeBDE innerhalb von 72 Stunden unmetabolisiert mit den Faeces ausgeschieden wird und sich ein Großteil in der Haut sowie im Fettgewebe verteilt, wobei angenommen wird, dass die Gallensalze eine wichtige Rolle bei der Aufnahme der PeBDE aus dem Gastrointestinaltrakt spielen (73).

Bezüglich der Halbwertszeit der PeBDE geht man bisher von einer langsamen Metabolisierung aus. Im Fettgewebe von Ratten konnte eine Halbwertszeit der PeBDE-Isomere von $t_{1/2} = 25 - 47$ Tage nachgewiesen werden (69), und es wird angenommen, dass die Verweildauer im menschlichen Fettgewebe signifikant höher ist (74). Dies bestätigen aktuelle Daten zu Eliminationshalbwertszeiten beim erwachsenen Menschen für die Hauptkongenere des kommerziellen PeBDE. So wurden durchschnittliche Eliminationshalbwertszeiten, ermittelt aus der täglichen Aufnahme über Lebensmittel, für das Tetrakongener BDE 47 von 1,8 Jahren, für die Pentabromkongenere BDE 99 und BDE 100 von 2,9 bzw. 1,6 Jahren und für die Hexabromkongenere BDE 153 und BDE 154 von 6,5 bzw. 3,3 Jahren ermittelt. Deutlich länger sind die Eliminationshalbwertszeiten in Bezug auf Humanfett, hier wurden für BDE 47 3,0 Jahre, für BDE 99 5,4 Jahre, für BDE 100 2,9 Jahre, für BDE 153 11,7 Jahre und für BDE 154 5,8 Jahre

berichtet, wobei die Werte für Frauen generell höher liegen als für Männer (75). Deutlich kürzere Eliminationshalbwertszeiten wurden mit 680 Tagen für BDE 153 mit 270 Tagen für BDE 154 durch PBDE-Bestimmungen im Blut von exponierten Arbeitern ermittelt (76).

Aufgrund der geringen Solubilität in Wasser und des hohen Molekulargewichtes der PeBDE sowie der Metaboliten, erfolgt die Ausscheidung hauptsächlich biliär, mit den Faeces aber auch mit der Muttermilch.

Akute Toxizität

Studien an Ratten mit PeBDE enthaltenden, kommerziellen PBDE zeigten eine geringe akute Toxizität. Bei oraler Gabe beobachtete man neben Diarrhoen, Tremor sowie herabgesetzter Aktivität eine Induktion verschiedener Leberenzyme (69, 77-79). Bezüglich der Exposition via Inhalation von PeBDE zeigt sich ebenfalls eine geringe akute Toxizität (78). Eine Reizung des Respirationstraktes wurde erst bei sehr hohen Konzentrationen (> 8000 ppm) beobachtet (78). Weiterhin konnten nach Einmalgabe nur geringe Reizungen von Augen und der Haut beobachtet werden (78, 80, 81).

Effekte bei chronischer Exposition

Informationen über systemische Effekte nach mehrfacher Exposition mit PeBDE stammen von Studien an Ratten und Mäusen. Hier wurde gezeigt, dass die Leber ein wichtiges Zielorgan darstellt. Es wurden neben Hepatomegalien mit histopathologischen Veränderungen, Induktion verschiedener Leberenzyme auch Störungen der Cholesterol- und Porphyrinsynthese beobachtet (70, 71). Als empfindlichster Endpunkt wurde für die chronische Lebertoxizität ein NOAEL von 0,45 mg/kg KG/d tierexperimentell ermittelt.

Weiterhin wurde eine Reduktion der T4-Werte bei Ratten und Mäusen mit einer Gewichtszunahme der Schilddrüse beobachtet, was unter anderem durch die Leberenzyminduktion mit konsekutiver Steigerung der T4-Konjugation und Exkretion erklärt werden kann (71, 79, 82).

Ein Abfall einer in vitro Produktion von IgG mit Pokeweed stimulierten Splenozyten sowie ein Abfall von CD4- und CD8- Thymozyten in Mäusen, aber nicht bei Ratten konnte durch eine Exposition mit Bromkal 70 (hauptsächlich BDE 47, BDE 99 und BDE 100) gezeigt werden. Eine Relevanz in Bezug auf den Menschen ist bisher noch unklar (83).

Bezüglich wiederholter dermalen Exposition mit PeBDE kann in bisher nur einer verfügbaren Studie das Auftreten von Erythemen und Ödemen sowie Chlorakne-Reaktionen an Kaninchenohren gezeigt werden (84).

In Bezug auf den Menschen liegt nur ein Fallbericht vor, in dem die Entstehung von Chlorakne-Reaktionen in Gesicht und am Rücken eines Mannes beschrieben wird, der überwiegend vor dem Fernsehgerät gesessen und am Computer gespielt habe (66). Aufgrund der geringen Aussagekraft dieses einzelnen Fallberichtes, kann nur schwer eine Beziehung der Exposition von in der Elektronik verwendeten PeBDE in Zusammenhang mit dem Auftreten der Hautreizungen gezeigt werden.

Mutagenität und Karzinogenität

In zahlreichen Studien an Bakterien und Pilzen konnte gezeigt werden, dass PeBDE keine Zellmutagene sind (85-87). Dies konnte auch an einer Studie an Säugetierzellen gezeigt werden (88). Daten über Karzinogenität liegen bisher nicht vor.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Fertilitätsstudien in Bezug auf PeBDE liegen bisher nicht vor. In einer 90-tägigen Studie an Ratten mit oraler Applikation von DE-71 bis 100 mg/Kg/d konnten keine histopathologischen Veränderungen der Gonaden und Sexualorgane gezeigt werden (71). In einer Entwicklungsstudie an Ratten unter Exposition von Saytex 115 konnten keine negativen Effekte auf den Fötus bis zu einer Dosis von 200 mg/Kg/d gezeigt werden (89).

Neurotoxizität

In einer Studie, in der Mäuse auf Verhaltensstörungen untersucht wurden, konnten Auffälligkeiten in Bezug auf Lernfähigkeit und Aktivität gegenüber der Kontrollgruppe gesehen werden (90). Diese Unterschiede waren dosisabhängig. Ihre statistische Signifikanz als auch die Relevanz die menschliche Gesundheit sind jedoch unsicher.

2.1.2 Octabromdiphenylether (OBDE)

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

Toxikokinetik

Daten aus Tierstudien zeigen, dass es nach oraler sowie inhalativer Exposition von OBDE zur Akkumulation der Ausgangsverbindungen sowie der Metaboliten in der Leber und im Fettgewebe, sowie nach Inhalation auch im Lungengewebe kommt (91, 92). Mit den vorliegenden Daten ist keine exakte Aussage bezüglich des Ausmaßes der Absorption sowie Exkretion und auch der Metabolisierung möglich. Nach oraler Applikation induzieren OBDE Dosis- und Zeitabhängig den Fremdstoffmetabolismus mit Induktion zahlreicher Leberenzyme (82, 93, 94). Bezüglich dermalen Absorption liegen für OBDE keine Daten vor, wobei aufgrund der Strukturähnlichkeit zu PCB eine ähnliche dermale Absorption erwogen werden könnte (95).

Bezogen auf den Menschen liegen derzeit keine Daten bezüglich Absorption, Metabolismus sowie Exkretion von OBDE vor. Es gibt aber Hinweise, dass OBDE, HxBDPE, HpBDPE und NonaBDPE als Bestandteile kommerzieller OBDE wie auch schon generell bei PBDE gezeigt wurde vom Menschen absorbiert und im Blut sowie auch im Fettgewebe verteilt werden können (64, 65, 96-98). BDE 183, ein Hauptkongener des kommerziellen OBDE wird regelmäßig in Frauenmilch gefunden (Tabelle 4). Stanley konnte OBDE in Humanfett nachweisen (99). In einer schwedischen Studie wurden im Blut exponierter Elektronik-Arbeiter Octa-Kongener, aber auch NonaBDE und das Heptakongener BDE 183 nachgewiesen (100). Die im Blut dieser exponierten Arbeiter ermittelten EliminationsHalbwertszeiten für die NonaBDE liegen zwischen 17 – 85 Tagen, für die OBDE zwischen 62 – 84 Tagen und für das HeptaBDE 183 bei 110 Tagen. Sie sind damit deutlich kleiner als die für die PeBDE ermittelten Werte (100, 101).

Daten bezüglich Elimination oder Akkumulation von OBDE im Humanfett liegen wie auch bei den PeBDE nicht vor. Aufgrund der hohen Lipophilie dieser Stoffe und der beobachteten Anreicherung im Fettgewebe von Ratten nach oraler oder inhalativer Exposition ist davon auszugehen, dass OBDE auch im Humanfett akkumulieren können. HxBDPE wie auch viele andere PBDE reichern sich ebenfalls in der Muttermilch an (51, 67, 68, 102-104).

Akute Toxizität

Aufgrund derzeitiger Datenlage ist davon auszugehen, dass OBDE nur eine geringe akute Toxizität bei Tieren zeigen und keine Reizungen an Haut und Augen verursachen, wie an Tierstudien gezeigt wurde (105-114). Daten über Sensibilisierung von Respirationstrakt oder Haut beim Menschen liegen nicht vor.

Effekte bei chronischer Exposition

Studien an Ratten sind die einzigen Informationsquellen bezüglich toxischer Effekte im Rahmen einer wiederholten oralen und inhalativen Exposition mit kommerziellen OBDE. Ein Hauptzielorgan stellt die Leber dar, und es wurden neben einer Zunahme des Lebergewichtes, Hepatomegalien und histopathologischen Leberzellveränderungen auch eine Induktion verschiedener Leberenzyme sowie gehäuft verstreute hyperplastische Nodula über einen Zeitraum von 8 Wochen bzw. 6 Monaten beobachtet (82, 92-94, 115). Weiterhin wurden Veränderungen des Porphyrinstoffwechsels beobachtet (116).

Nach oraler Applikation wurden bei Ratten Veränderungen des Schilddrüsenhormonhaushaltes mit dosisabhängiger Reduktion von T4 und T3 im Serum gezeigt, sowie Hyperplasie und histopathologische Veränderungen der Schilddrüse (94, 117). In einer Inhalationsstudie mit Applikation von bis zu 202 mg/m³ zeigte sich eine Störung im Schilddrüsenhormonstoffwechsel mit erniedrigten T4-Werten und gesteigerten TSH-Werten im Serum, wobei hier keine Gewichtszunahme der Schilddrüse oder histopathologische Veränderungen dokumentiert wurden (115).

Weiterhin wurde ein innerhalb von 13 Wochen dosisabhängiger Anstieg des Bromwertes in der Leber nach oraler Applikation von 100 ppm beobachtet (92). Nach inhalativer Exposition konnte sowohl ein Anstieg des Bromgehaltes der Leber wie auch der Lunge verzeichnet werden. Darüber hinaus akkumulierte das OBDE stärker im Fettgewebe und in der Lunge als im hepatischen Gewebe.

Eine lokal toxische Wirkung konnte durch Hyperplasie der Becherzellen innerhalb von zwei Wochen inhalativer Exposition sowie durch eine chronisch aktive Lungenentzündung innerhalb 13 Wochen Exposition gezeigt werden. Der Effekt trat bei 1,1 mg/m³ auf und wurde als LOAEC für lokal toxische Wirkung festgelegt (115, 118).

Mutagenität und Karzinogenität

Studien mit Salmonellen ergaben keine Hinweise auf zelluläre Mutagenität (119). An Säugetierzellen konnte durch OBDE weder UDS (Unsheduled DANN Synthesis) induziert werden, noch wurde eine Induktion von SCE (Sister Chromatid Exchanges) beobachtet (120, 121). Aufgrund der Tatsache, dass auch bei PeBDE sowie DBDE keine mutagenen Eigenschaften beobachtet wurden, kann auch bei den OBDE davon ausgegangen werden, dass keine derartigen Eigenschaften vorhanden sind.

Bezüglich Karzinogenität gibt es keine entsprechenden Studien an Tieren. Aufgrund der derzeitigen Datenlage können karzinogene Eigenschaften angenommen, aber keine endgültigen Schlüsse gezogen werden.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Fertilitätsstudien sind nicht verfügbar. Informationen über mögliche Effekte der OBDE bezüglich der Fertilität stammen aus sub-acute- oder sub-chronischen Studien an Ratten mit oraler oder inhalativer Applikation kommerzieller OBDE. So konnte eine Gewichtszunahme der Hoden beobachtet werden (92). In kürzlich durchgeführten Untersuchungen konnten keine negativen Effekte in Bezug auf das Gewicht von Hoden oder Nebenhoden beobachtet werden, noch konnten histopathologische Veränderungen nachgewiesen werden bei inhalativer Exposition bis 202 mg/m³ oder 250 mg/m³ (122). Bezüglich der weiblichen Fortpflanzungsorgane konnte ein Fehlen des Corpus luteum bei 202 mg/m³ in einer 90-tägigen Inhalationsstudie gezeigt werden, so dass der NOAEC für die weibliche Fertilität bei 16 mg/m³ angesetzt wurde (118, 122).

Effekte bezüglich der Entwicklung konnten bei Tierversuchen an Ratten im Rahmen von zwei Studien beobachtet werden, welche wohl aber nicht auf die toxischen Wirkungen bezogen werden konnten (Abfall des mütterlichen Gewichtes sowie geringe Fetalgewichte). Bei Kaninchen führen OBDE zu einem leichten Gewichtsverlust des Föten. Der am geringsten beobachtete NOAEL wird hier bei 2mg/Kg/d erwogen (123).

2.1.3 Decabromdiphenylether (DBDE)

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

Toxikokinetik

Bezüglich Toxikokinetik in Bezug auf den menschlichen Organismus liegen wenig Daten vor. Es konnte gezeigt werden, dass DBDE vom Körper absorbiert werden und sich im Blut und Fettgewebe verteilen, wobei deutlich wurde, dass ein enger Bezug zu Arbeit am Computer sowie Arbeit in der Elektronikverwertung besteht (99, 100, 124, 125). Sjödin führte eine Schätzung der Eliminationshalbwertszeiten bestimmter PBDE-Kongener im Menschen durch (126). Die Berechnungen basieren auf im Blut quantifizierter PBDE-Kongener bei Arbeitern einer Elektronik-Demontage-Anlage, wobei die Blutentnahmen jeweils vor und nach dem Urlaub erfolgten. Putzpersonal eines Krankenhauses diente als

Kontrollgruppe (100). So wurde BDE 209, das Hauptkongener des technischen Produktes, im Blut von exponierten Arbeitern aus der Elektronikbranche nachgewiesen (Tabelle 6). Mit 6,8 bzw. 14 Tagen ist die für BDE 209 im Blut exponierter Arbeitern ermittelte EliminationsHalbwertszeit im Vergleich zu den niederbromierten Kongeneren besonders kurz (100, 126). Offenbar werden mit steigendem Bromierungsgrad die Eliminationshalbwertszeiten kürzer. Für BDE 183 wurde eine Halbwertszeit (HWZ) von 86 Tage errechnet. Für BDE 47 sowie BDE 153 konnte keine klare Aussage bezüglich der HWZ getroffen werden, da die Blutwerte der entsprechenden Kongenere innerhalb des Urlaubs nicht signifikant abgefallen waren. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die EliminationsHalbwertszeiten der PBDE mit steigendem Bromierungsgrad abfallen. Weiterhin konnten DBDE in menschlichen Haarproben mit Konzentrationen bis zu 5 µg/kg gefunden werden (124). Daten bezüglich Bioakkumulation und Elimination von DBDE im Humanfett liegen – wie auch bei PeBDE und OBDE – nicht vor. Aufgrund der niedrigen oralen Absorption bei Ratten ist von einem niedrigen Akkumulationspotential auszugehen. Bisher wurden wenig oder keine DBDE in Muttermilch nachgewiesen (51, 67, 68, 102, 127). Von Ryan und Patry wurde zudem berichtet, dass sich die Quantifizierung der DBDE in der Muttermilch als schwierig gestaltet (128).

Tierstudien zeigen, dass eine geringe Absorption (6 – 9,5 %) der DBDE über den Gastrointestinaltrakt erfolgt, und der Großteil mit den Faeces ausgeschieden wird, wobei davon 63 % unidentifizierte Metaboliten waren und 37 % unverändertes DBDE (129-132). Eine gastrointestinale Metabolisierung nach oraler Aufnahme könnte erwogen werden. Nach intravenöser Applikation werden DBDE unter Produktion von drei Metaboliten hepatisch metabolisiert (129, 130).

Viberg konnte eine Aufnahme von DBDE in das Gehirngewebe von neonatalen Mäusen zeigen, welche am 3, 10 oder 19 postnatalen Tag mit einer oralen Einmalgabe exponiert wurden. Die toxikologische Signifikanz dieser Beobachtung ist noch unklar (133). Eine Akkumulation von DBDE wurde bisher in geringem Maß in Fettgewebe und Leber beobachtet (131, 132, 134-137).

Ferner konnte gezeigt werden, dass DBDE nicht den Fremdkörperstoffwechsel inklusive der UDPG-Transferase induzieren, wobei diese Beobachtungen bei niedrigen Konzentrationen von DBDE erfolgten und Effekte in höheren Konzentrationen nicht ausgeschlossen werden können. Es wird angenommen, dass der Bromierungsgrad eine wichtige Rolle spielt, da PeBDE eine stärkere Induktion hervorrufen als OBDE und bei DBDE bis auf eine Lebervergrößerung keine Induktion beobachtet wurde (82).

Daten über dermale Absorption liegen weder für DBDE, PeBDE noch für OBDE vor. Aufgrund der Ähnlichkeiten zu den PCB wird eine maximale dermale Absorption von 1 % angenommen (95). Daten zur pulmonalen Absorption liegen nicht vor.

Erwähnenswert ist die Beobachtung einer toxikokinetischen Studie, in der Regenbogenforellen mit technischem DBDE exponiert wurden. Hier wurde eine metabolische Debromierung von DBDE zu BDE 153 beobachtet (138).

Akute Toxizität

Tierstudien zeigen bei DBDE eine geringe akute Toxizität bei oraler, dermaler sowie inhalativer Exposition (131, 139-141). Bei Tieren verursachen DBDE keine Reizungen an Haut und Augen (131, 142, 143), weiterhin gab es keine Hinweise für das Auftreten einer Chlorakne (144). Bezüglich der Sensibilisierung der Haut gibt es für DBDE keine Tierstudien, in einer größeren Studien an Menschen konnte aber nachgewiesen werden, dass DBDE weder eine Sensibilisierung noch Reizung der Haut hervorruft (135, 145). Bezüglich PeBDE und OBDE hat man an Tierstudien gezeigt, dass diese Stoffe die Haut nicht sensibilisieren (146, 147).

Effekte bei chronischer Exposition

In Tierstudien konnte unter Exposition mit DBDE generell nur eine geringe systemische Toxizität gezeigt werden, wobei Hauptzielorgane Leber, Niere und Schilddrüse waren und diese Organe generell einer leichten Vergrößerung unterlagen (131, 134, 148, 149). In einer Studie an Ratten konnten bei chronischer Exposition, nicht neoplastische Läsionen wie höhere Thromboseinzidenz, Degeneration der Leber, Milzfibrosierung, Hyperplasie mandibulärer Lymphknoten sowie eine Hyperplasie thyroidaler C-Zellen beobachtet werden (148). Bei einer Untersuchung an Arbeitern, welche sechs Wochen lang mit PBDE, darunter auch DBDE, exponiert waren, zeigten sich gegenüber den Kontrollen einer höhere Prävalenz von Hypothyreosen mit erniedrigten T4-Werten im Serum (150).

Mutagenität und Karzinogenität

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

Untersuchungen an Bakterien (Salmonellen) zeigten, dass DBDE mutagene Effekte weder in vivo oder in vitro hervorrufen (137, 148, 151).

Sowohl an Mäusen als auch an Ratten konnte nach Exposition mit DBDE ein gehäuftes Auftreten von neoplastischen Nodula der Leber als Hinweise auf Karzinogenität beobachtet werden. Bezüglich der Schilddrüse konnte nach Exposition mit DBDE bei Mäusen (aber nicht bei Ratten) eine höhere Inzidenz von Schilddrüsentumoren gezeigt werden. Weiterhin wurde ein gehäuftes Auftreten folliculärer Zellhyperplasien der Schilddrüse beobachtet (148).

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

In Entwicklungsstudien von Norris et al. konnten keine signifikanten Entwicklungsstörungen bei Ratten gezeigt werden. Bei den Elterntieren konnte ein stark erhöhter Bromgehalt der Leber festgestellt werden, wobei dies bei den Jungtieren nicht der Fall war (131, 135, 137). In einer weiteren Studie an Ratten konnten weder mütterliche, noch Störungen in der Entwicklung der Jungtiere gezeigt werden; die höchste Dosis lag bei 1000mg/kg/d (152).

2.1.4 Endokrine Effekte

Die einzelnen Metaboliten der PBDE haben ausgeprägte strukturelle Ähnlichkeit mit den Schilddrüsenhormonen (T3 und T4) und weisen eine sehr hohe Affinität zum Schilddrüsentransportprotein Transthyretin auf (153, 154). Darüber hinaus besteht auch die Fähigkeit, an Schilddrüsenhormonrezeptoren zu binden, wenn auch mit einer geringeren Affinität (155). Alle kommerziellen PBDE stören die Schilddrüsenbalance, wobei die DBDE gegenüber den anderen PBDE die geringste Potenz aufweisen (156). Beobachtet werden klinische Zeichen einer Hypothyreose mit supprimierten Schilddrüsenhormonspiegeln im Plasma und thyroïdaler Hyperplasie sowie auch gehäuftes Auftreten von Schilddrüsenkarzinomen bei Mäusen (130, 157, 158). Bei den DBDE-Produkten konnte man einen statistisch signifikanten Anstieg der Inzidenz der Schilddrüsenhyperplasie bei Tieren (148) verzeichnen, aber auch beim Menschen zeigen (150).

Der Wirkmechanismus ist jedenfalls noch nicht vollständig geklärt. Zum einen führen die PBDE zur Induktion von Leberenzymen, u. a. Cytochrom P450 und UPD-Glucuronosyltransferase, welche die Rate der T4-Konjugation und Exkretion steigern. Zum anderen

kommt es aufgrund der engen Strukturverwandtschaft mit den Schilddrüsenhormonen zu einer molekularen Mimikry mit Bindung an den entsprechenden Rezeptoren mit Eingriff in den hormonalen Regelkreis (159). Weiterhin konkurrieren die PBDE-Metaboliten mit dem Hormon T4 um das Transportprotein Transthyretin.

Zusammenfassend ist das Schilddrüsenhormonsystem ein empfindlicher Angriffspunkt der PBDE. Die Entwicklung des zentralen Nervensystems ist überaus von den regulativen Effekten dieses Systems abhängig, so dass eine Störung des Hormonhaushaltes über Defizite der neuronalen Entwicklung in Verhaltensstörungen bei exponierten Kindern, z. B. bei Exposition über die Muttermilch, münden kann (160, 161).

2.1.5 Neurotoxische Effekte

Eine Reihe von Untersuchungen hat gezeigt, dass die kommerziellen PBDE wie auch PCB neurotoxische Effekte verursachen können (90, 133, 162-166). Für die im menschlichem Gewebe am häufigsten anzutreffenden Kongenere BDE 47 und BDE 99 konnte bei exponierten neugeborenen Mäusen eine deutliche Abweichung des motorischen Verhaltens beobachtet werden. Darüber hinaus wurden Lern- und Gedächtnisstörungen bei Mäusen wie auch bei Ratten beschrieben (163). Durch Veränderungen im cholinergen System bei mit BDE 209 exponierten Ratten zeigten sich Störungen im motorischen Verhalten. Sowohl die motorische als auch die kognitiven Entwicklungsstörungen bei den neonatal exponierten Mäusen zeigten auch in der Adoleszenz deutliche Effekte (90). Ähnliche Effekte wurden auch schon bei den PCB beschrieben.

Es gibt mehrere mögliche Wege, auf denen PBDE wie auch die nicht-koplanaren PCB die Entwicklung des zentralen Nervensystems beeinflussen können: So spielt der Eingriff in die Schilddrüsenhormonregulation eine entscheidende Rolle, welche sowohl bei Nagern als auch beim Menschen zu Störungen der neuralen Entwicklung führt (167-169), da diese Hormone entscheidend vor allem in fetalen und neonatalen Phasen die Hirnentwicklung steuern (170).

Ein weiterer Angriffspunkt sind intrazelluläre second-messenger-Systeme, wie es auch schon für nicht-koplanare PCB beschrieben wurde, bei denen die neurozelluläre Kalzium-homeostase, das Inositol-Phosphat sowie die Protein Kinase C eine wichtige Rolle im neuronalen Wachstum und dem Erhalt physiologischer Bedingungen spielen (171).

PBDE könnten zudem eine Störung verschiedener Neurotransmittersysteme verursachen (172, 173) und es wird ein signifikanter Zusammenhang neurobehavioraler Effekte mit Veränderungen im cholinergen Transmittersystem nach Exposition mit PBDE beschrieben.

2.1.6 Kanzerogene Effekte

Die Daten zur Kanzerogenität durch PBDE sind sehr rar und stammen von Untersuchungen an Nagetieren. Die PBDE (vor allem BDE 47) wurden in Verbindung mit gesteigertem Auftreten von Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) gebracht (57). Bei der Exposition mit DBDE-Produkten, die vor allem BDE 209 enthalten, wurde ein signifikanter Anstieg von hepatozellulären Adenomen und Karzinomen verzeichnet, Weiterhin gibt es auch Hinweise auf gehäuftes Auftreten von Malignomen der Schilddrüse (130, 174).

2.1.7 Auswirkungen auf das Reproduktionssystem

Eine Abnahme der Spermienzahl wurde bei Männern nach Exposition mit BDE 99 beobachtet. Weiterhin werden antiandrogene Effekte beschrieben. So hat eine Exposition mit BDE 71 gezeigt, dass es bei männlichen Ratten zu einer Verzögerung der Pubertät gekommen ist, wie auch zur Wachstumsminderung von androgenabhängigen Geweben (170). Auch wurden Effekte hinsichtlich des weiblichen Reproduktionssystems beschrieben, welche im Zusammenhang mit einer Störung des Schilddrüsenhormonhaushaltes einhergeht. Durch Exposition mit BDE 99 ergaben sich Veränderungen mitochondrialer Strukturen und unkontrollierter Lipidsynthese der Ovarien. Dies konnte auch in anderen Geweben infolge chemisch induzierter Hypothyreose gezeigt werden (170).

2.1.8 Risiken für den Neugeborenen durch Exposition über die Frauenmilch

Aufgrund der Plazentagängigkeit der PBDE sind Kinder bereits pränatal und über das Stillen zusätzlich postnatal gegenüber diesen Verbindungen exponiert. Vor allem die niedrig bromierten PBDE-Kongeneren (tetra bis hexa) können zu Neoplasien, endokrinen Funktionsstörungen und zu neurologischen Entwicklungsstörungen führen. Störungen der Schilddrüsenhormonregulation können über Defizite der neuronalen Entwicklung in Verhaltensstörungen bei exponierten Kindern, z. B. bei Exposition über die Frauenmilch, münden (160, 161). So werden immer häufiger Schilddrüsenunterfunktionen und

Störungen der neuronalen Entwicklung bei Kindern beobachtet, die sich in Lern- und Verhaltensstörungen äußern (58-61).

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

2.1.9 Regulative Maßnahmen

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

Um aus Vorsorgegründen die Exposition der Umwelt und des Menschen einschließlich des gestillten Säuglings gegenüber den bromierten Flammenschutzmitteln zu minimieren, wurden in der Zwischenzeit regulative Maßnahmen getroffen. Dies betrifft die Produkte Penta- und Octabromdiphenylether sowohl aufgrund ihrer im Vergleich zum Decaprodukt größeren toxischen Relevanz als auch wegen ihres größeren Bioakkumulationspotentials.

So schreibt die Siebte Verordnung zur Änderung Chemikalienrechtlicher Verordnungen vor, dass ab dem 15.08.2004 das in Verkehr bringen und Verwenden von Stoffen und Produkten verboten ist, die mehr als 0,1 % Pentabromdiphenylether oder Octabromdiphenylether enthalten (175). Dem Verbot liegt eine Richtlinie der Europäischen Union zu Grunde (176). Auch die Restriction of Hazardous Substances (RoHS) Richtlinie der EU von 2003 verbietet die Verwendung bromierter Biphenylether, auch des DBDE, als Flammschutzadditive in elektrischen und elektronischen Geräten (177).

2.2 PBDE in Frauenmilch, humanen Blut und Fettgewebe

PBDE konnten in Frauenmilch, in Blut und in humanem Fettgewebe nachgewiesen werden. In Tabelle 4 ist eine Zusammenstellung aktueller Daten zu PBDE in Humanproben mit den entsprechenden Referenzen aufgeführt. Die angegebenen Gehalte für Gesamt-PBDE beruhen auf einer unterschiedlichen Datenbasis, den Differenzen sollte jedoch keine Bedeutung beigemessen werden, da in jedem Falle die Hauptkongenere quantifiziert wurden und nur Unterschiede bei der Quantifizierung von Minorkomponenten entstanden. Bereits vor 20 Jahren ermittelte Krüger PBDE in 25 Frauenmilchproben aus Nordrhein-Westfalen im Mittel mit 2,64 ng/g Fett (178). Vor mehr als 15 Jahren erbrachte Stanley den Nachweis von PBDE in humanen Fettgewebe (99). Meironyte und Noren beschrieben in einer retrospektiven schwedischen Frauenmilchstudie, die einen Zeitraum von 1972 bis 1997 umfasste exponentiell ansteigende PBDE-Gehalte mit einer Verdopplung alle 5 Jahre (51, 179).

Verschiebungen im Kongenerenmuster zu höherbromierten Kongeneren sind in Schweden seit 1998 zu verzeichnen, was zum Teil auf das Verbot des kommerziellen Penta-BDE zurückgeführt wird (180, 181). Ein ähnlicher Verlauf wurde von Thomson für Norwegen berichtet, die S-PBDE-Gehalte stiegen zwischen 1977 bis 1998 von 0,5 ng/g Fett auf 4,1 ng/g und sanken bis 2001 auf 3,0 ng/g Fett (182).

Weiterhin ist ein Anstieg der PBDE-Level in Frauenmilch von den Färöer Inseln von 1987 bis 1998/99 von 1,5 auf 7,2 ng/g Fett, d.h. auf das Fünffache zu verzeichnen (183).

Aus den USA wurde eine Verdopplung der Gehalte an BDE 47 in Plasma innerhalb von 5 Jahren berichtet, wobei die summarischen PBDE-Gehalte von ca. 2,5 ng/g Fett im Jahre 1985 über 10,2 ng/g Fett im Jahre 1990 auf im Mittel 66 ng/g Fett im Jahre 2002 stiegen und damit wesentliche höhere Werte erreichten als in Europa (184). In Blutproben aus Deutschland wird ein Anstieg der PBDE-Gehalte zwischen 1985 - 1999 beobachtet, der jedoch mit dem Faktor 1,8 wesentlich niedriger ausfällt (185).

2.2.1 Daten aus Deutschland

Neben dem Ergebnis von Krüger liegen aktuellere Daten zu PBDE-Gehalten im Blut oder in Frauenmilch nur von Schröter-Kermani, Fürst, und Weber vor (185-188). Die in Deutschland ermittelten Level mit S-PBDE zwischen 1,9 und 7,2 ng/g Fett sind vergleichbar mit Daten aus anderen europäischen Ländern. Auf den von Schröter-Kermani beobachteten zeitlichen Anstieg der PBDE-Gehalte im Blut wurde bereits verwiesen.

Hauptkongener ist stets die Tetrabromverbindung BDE 47, gefolgt von den Kongeneren BDE 153 und BDE 99, ihre Summe trägt zu 70 – 80 % zum Gesamt-PBDE-Gehalt bei.

2.2.2 Internationale Daten

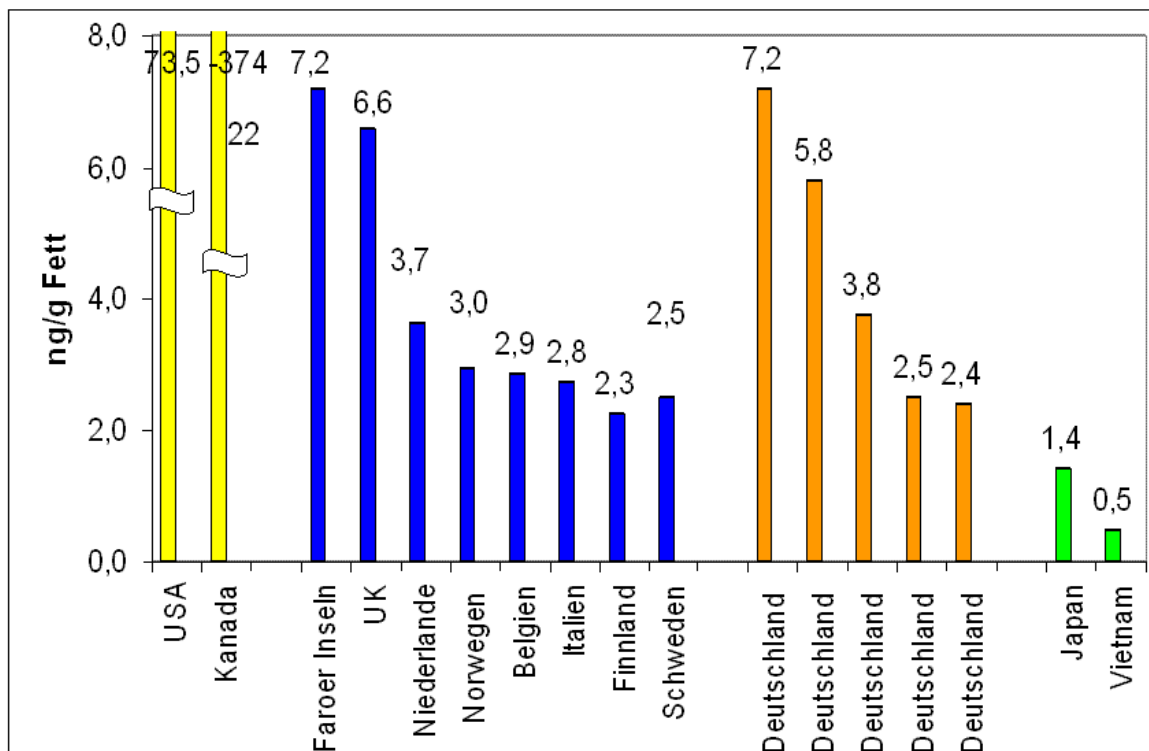


Abb. 2: Internationaler Vergleich – PBDE in Frauenmilch

In einer Reihe europäischer Länder liegen die mittleren PBDE-Gehalte in Frauenmilch in vergleichbarer Größenordnung wie in Deutschland. So werden für Finnland, Schweden, Norwegen, Italien, Belgien und Niederlanden Werte zwischen 2,14 und 3,65 ng/g Fett genannt. Dagegen belegen die Daten aus Großbritannien und von den Färöer Inseln, dass mit durchschnittlichen PBDE-Gehalten in Frauenmilch von 6,6 bzw. 7,2 ng/g Fett die Hintergrundbelastung hier etwa doppelt so hoch ist, was möglicherweise auf zusätzliche Expositionen hinweist. In diesem Zusammenhang wird die in England vorgeschriebene Ausrüstung von Polstermöbeln, Matratzen und anderen synthetischen Wohnraumtextilien mit Flammschutzmitteln diskutiert, was zu erhöhter PBDE Exposition des Verbrauchers beitragen kann (189).

Außerdem wurden in Frauenmilch von den Färöer Inseln im Vergleich zu Daten aus anderen europäischen Staaten deutlich erhöhte PCB-Gehalte ermittelt, was auf den hohen Verzehr an Fisch und Robbenfleisch der dortigen Bevölkerung zurückgeführt

werden kann. Dies könnte auch ein Erklärungsansatz für die hohen PBDE-Gehalte sein, da die Gehalte an PBDE in Fisch höher als in anderen Lebensmittelgruppen sind.

In Frauenmilchproben aus Vietnam wurde mit einem durchschnittlichem Gesamt-PBDE-Gehalt von 0,5 ng/g Fett die niedrigste bisher ermittelte Hintergrundbelastung ermittelt (190). Auch die Frauenmilchproben aus Japan weisen mit S-PBDE von 1,4 ng/g Fett auf eine niedrige Exposition in diesen asiatischen Ländern.

In Australien liegen die mit 11,0 ng/g Fett in Blutproben sowie mit 12,0 ng/g Fett in Frauenmilchproben gemessenen Gesamt-PBDE-Gehalte deutlich über den in europäischen Hintergrundbelastungen (191, 192). Die in den Jahren 2007-2008 gemessenen PBDE-Gehalte in Frauenmilch zeigten einen leichten Rückgang zu Konzentrationen, welche in derselben Region in Australien in den Jahren 2002 bis 2003 in Frauenmilch gemessen wurden (191, 193).

Aus den USA und Kanada werden die höchsten PBDE-Gehalte in menschlichen Proben berichtet. Eine berufliche Exposition war bei den Probanden nicht erkennbar, so dass die berichteten Werte eher die dortige Hintergrundbelastung beschreiben. Diese Werte liegen um den Faktor 10 bis 100 über den in Europa ermittelten PBDE Level mit Werten zwischen 22 und 86 ng/g Fett in Humanproben. In Frauenmilch wurden Maximalgehalte von mehr als 400 ng/g Fett (194), in mütterlichem Serum sogar Werte bis zu 580 ng/g Fett S-PBDE ermittelt (195). 95 % der Weltproduktion an technischem Penta-BDE werden in den USA eingesetzt (196). Dies könnte die deutlich höhere interne Exposition in der Bevölkerung Nordamerikas als auch das unterschiedliche Kongenerenmuster erklären.

Die ermittelten Kongenerenmuster in den Humanproben der verschiedenen Länder sind sehr ähnlich. Als dominierendes Kongener wird in fast allen Studien das Tetrakongener BDE 47 identifiziert. Als weitere Hauptkongenere wurden BDE 99, 153 und teilweise auch BDE 100 identifiziert, wobei deren Reihenfolge je nach Herkunftsland der Proben variiert. Während in den Proben aus den meisten europäischen und sowie den beiden asiatischen Ländern die Reihenfolge BDE 153 > = BDE 99 > = BDE 100 zu beobachten ist, berichten Schechter et al., dass in Frauenmilch aus den USA BDE 99 mit 17 %, BDE 100 mit 8,5 % und BDE 153 mit 6 % zum Gesamt-PBDE-Gehalt beitragen (194). Dieses offenbar für Proben aus Nordamerika charakteristische Kongenerenmuster wird in anderen Studien bestätigt (184, 195, 197, 198) und steht im Gegensatz zu dem in Humanproben aus den europäischen Ländern beschriebenen Kongenerenmustern. Auch die Frauenmilchproben von den Färöer Inseln weisen ein auffällig verändertes Kongenerenmuster auf, der Gehalt an BDE 153 beträgt hier das Doppelte des sonst dominierenden BDE 47. Es ist zu

vermuten, dass dies auf andere Expositionsquellen, wie auf spezifische Ernährungsgewohnheiten oder andere Verwendungen der PBDE zurückzuführen ist.

Tabelle 4: Mittlere PBDE-Gehalte (analyalisierte Kongenere und Summe PBDE) in Humanproben mit Hintergrundbelastung - aktueller internationaler Datenüberblick (Angaben in ng/g Fett)

Land	Jahr	Matrix	N	BDE 28	BDE 47	BDE 66	BDE 85	BDE 99	BDE 100	BDE 153	BDE 154	BDE 183	BDE 209	S- PBDE	Quelle.
Daten aus Deutschland															
Deutschl.	vor 1988	MM ¹	25												2,64 Krüger (178)
Deutschl.	1985	B ²	20		3,1										3,9 Schröter-
	1990		20		3,6										4,9 Kermani (185)
	1995		20		3,7										5,6
	1999		20		3,9										5,6
Deutschl.	1992	MM	1 P ⁹	0,12	0,83	0,01	0,02	0,28	0,18	0,45	0,04	0,02			1,9 Fürst (186)
	2000		7	0,15	0,85	0,03	0,05	0,3	0,2	0,7	0,04	0,05			2,4
Deutschl.	2002	MM	8		2,9		0,1	2,2	0,6	1,2	0,1	0,2			7,2 Weber (187)
Daten aus Europa															
Belgien	2000-01	MM	14	0,09	1,69			0,35	0,17	0,43	0,12				2,85 Pirard (199)
Faröer Island	1998-99	MM	10		1,7			1,0	1,0	3,6					7,2 Fängström (183)
Finnland	1994-98	MM	11	0,16	1,31			0,39		0,39					2,25 Strandman (200)
Italien	1998- 2000	MM	39	0,06	1,2	0,02	0,04	0,51	0,28	0,49	0,04	0,10			2,75 Ingelido (201)
Niederl.	1998	MM	108	0,11	1,19	< 0,06	<0,08	0,37	0,31	0,95	<0,08	0,41			3,65 Baumann (202)
Norwegen	2003	MM	38												2,96 Polder (203)

Land	Jahr	Matrix	N	BDE 28	BDE 47	BDE 66	BDE 85	BDE 99	BDE 100	BDE 153	BDE 154	BDE 183	BDE 209	S- PBDE	Quelle.
Schweden	1997- 2000	B, M ³ B, F ⁴													8,1 5,6 Lindström (204)
Schweden	2000-01	MM	15	0,06	1,15	0,02	0,04	0,21	0,14	0,32	0,02	0,01		2,14	Guvenius (205)
UK	2001-03	MM	52		3			0,9	0,6	1,4	0,5			6,6	Kalantzki (189)
Daten aus Asien															
Japan	2000	MM	13	0,09	0,53	0,02	0,01	0,15	0,17	0,34	0,03	0,04		1,4	Akutsu (206)
Vietnam	2003	MM	2	0,03	0,13	0,01	< 0,01	0,08	0,05	0,09	0,01	0,02		0,48	Schecter, Quynh (207)
Daten aus Australien															
Australien	2003	B	10 P ⁹		4,7			2,3		2,0	0,2			11,0	Harden (192)
	2007-08	MM	10		4,4			0,9	1,2	1,4		0,3	0,3	12,0	Toms (191)
Daten aus Nord- und Mittelamerika															
Kanada	1994-99	MP ⁸	10 P ⁹	0,8	10,9		0,5	5,6	2,0	2,3	0,5	0,8		23,3	Ryan(208)
Kanada	2001-02	MM	98		12,9			3,3		1,3	0,2			22	Ryan (198)
USA	2001	MS ⁵	12		28			5,7	4,2	2,9	0,3	0		37	Mazdai (195)
USA	2002	MM	47	2,4	40,8	0,65	1,15	14,0	8,2	5,3	0,76	0,13	0,92 ⁶ (7/23)	73,5	Schecter (194)
Mexiko	2003	MM	7		1,7			0,6	0,8	0,8	0,2		0,3	4,4	Lopez (209)

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

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

2.2.3 Nachweis von BDE 209 in Humanproben

Sjodin gelang es erst im Jahre 1999, BDE 209 im Blut exponierter schwedischer Arbeiter zu quantifizieren und damit dessen Bioverfügbarkeit bei erhöhter Exposition zu belegen (100), obwohl das kommerzielle Produkt DBDE mit ca. 55.000 t/a im Jahr 1999 den Weltmarkt an bromierten Diphenylethern mit ca. 81 % dominierte (196). Im Jahr 2003 wurde BDE 209 in 7 von 23 untersuchten amerikanischen Frauenmilchproben nachgewiesen, wobei diese gegenüber europäischen Proben eine deutlich höhere Hintergrundbelastung reflektieren (194). Der Durchschnittsgehalt an BDE 209 war mit 0,9 ng/g Fett im vergleichbaren Konzentrationsbereich wie die entsprechenden Gehalte in Blutproben schwedischer Arbeiter. Daten zu BDE 209 in Frauenmilchproben aus Europa lagen zu Beginn dieser Studie nicht vor. In der Zwischenzeit wurden von verschiedenen Autoren Daten zum BDE 209 in Frauenmilch berichtet, die Gehalte liegen im Bereich von 0,2 bis 2,8 ng/g Fett. Die Eliminationshalbwertszeiten der PBDE im Menschen sind kongenerenspezifisch sehr unterschiedlich und nehmen im Gegensatz zu den Dioxinen und den PCB mit zunehmendem Halogenierungsgrad ab.

Inwieweit die unterschiedlichen Datengrundlagen, einerseits beruhend auf Daten der Hintergrundexposition und andererseits erhöhten PBDE-Gehalten im Blut exponierter Arbeiter, die unterschiedlichen Ergebnisse bedingen, kann nicht eingeschätzt werden. Zu betonen ist jedoch, dass die für die verschiedenen PBDE-Kongenere ermittelten Eliminationshalbwertszeiten mit Werten zwischen 7 Tagen und 11,6 Jahren (bezogen auf den Fettgehalt) kürzer sind als die bei persistenten Organochlorverbindungen ermittelten Werte. Für das BDE 209 werden die kürzesten Zeiten berichtet; dies könnte möglicherweise eine Erklärung für die geringen Gehalte in der Frauenmilch sein.

2.3 Expositionswege für die Bevölkerung

2.3.1 Pränatale Exposition mit PBDE

Daten aus Schweden, Japan, Kanada, den Niederlanden und den USA belegen, dass Säuglinge nicht nur postnatal über das Stillen sondern auch pränatal gegenüber den PBDE exponiert werden, da PBDE plazentagängig sind (195, 205, 208, 210, 211). Zur Bestimmung der Wirksamkeit der Plazentaschranke und zur Bestimmung der pränatalen Exposition des Fötus wurden PBDE-Gehalte sowohl in Plazenta und Nabelschnurblut als auch in mütterlichem Blut und Frauenmilch in von einer Person stammenden Proben ermittelt, so dass hier auch Rückschlüsse auf die Vergleichbarkeit von Blut- und Frauenmilchgehalten möglich sein sollten.

Mazdai et al. beschreiben an 12 Probenpaaren vergleichbare PBDE-Gehalte in fetalem und in mütterlichem Serum (195). In anderen Studien wird eine Wirksamkeit der Plazentaschranke nachgewiesen.

Guvenius et al. berichten, dass S-PBDE Gehalte im Blut und in der Frauenmilch im Bezug auf den Fettgehalt etwa vergleichbar sind (205). Die Daten von Ryan und von Weiss bestätigen, dass im Nabelschnurblut ca. 40 - 80 % der S-PBDE-Gehalte des mütterlichen Plasmas gefunden werden (198, 208, 211). Die Daten von Hirai et al. zeigen, dass die relativen PBDE-Gehalte im Nabelschnurblut im Vergleich zum mütterlichen Blut noch geringer sein können (210). Bei der Bewertung der embryonalen Exposition ist jedoch zusätzlich zur Wirksamkeit der Plazentaschranke auch der viel geringere Fettgehalt des Nabelschnurblutes im Vergleich zum mütterlichen Blut zu berücksichtigen, der hier zusätzlich die Exposition des Embryos reduziert.

Vergleiche zwischen den PBDE-Gehalten im mütterlichen Blut und in der Frauenmilch ergeben kein einheitliches Bild und erlauben daher keine Aussagen. Während Guvenius vergleichbare Gehalte in beiden Matrices beobachtet, weisen die Ergebnisse von Hirai auf um etwa 1/3 niedrigere PBDE-Konzentrationen im Blut hin. Aufgrund des begrenzten Probenumfangs ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse jedoch beschränkt.

2.3.2 Exposition durch Lebensmittel

Ähnlich den persistenten Organochlorverbindungen ist auch für die PBDE aufgrund ihrer Bioakkumulation und ihrer Persistenz zu vermuten, dass die orale Aufnahme über Lebensmittel tierischer Herkunft ein relevanter Hauptexpositionsweg sein sollte (126, 212, 213). Ein direkter Beweis, dass die Nahrung tatsächlich einen relevanten Aufnahmeweg für die PBDE darstellt, fehlte zu Beginn dieser Studie jedoch. Auch Abschätzungen der täglichen PBDE-Aufnahme über die Nahrung wurden nur in wenigen Arbeiten genannt. In der Zwischenzeit wurden weitere Ergebnisse von Schätzungen der täglichen Aufnahmemengen publiziert, die mit verschiedenen Methoden ermittelt wurden. So liegen Daten aus Warenkorbsschätzungen, Total Diet Studien und aus Duplikat-Studien vor.

Die für die Untersuchungszeiträume von 1997/98 bis 2007 berichteten mittleren täglichen Aufnahmemengen liegen in Bereichen zwischen 0,4 ng/kg Körpergewicht (KG) und 2,1 ng/kg KG. In diesen Bereich ordnen sich sowohl Daten aus asiatischen Ländern, Nordamerika, Australien und Europa ein. Der höchste Wert wurde in einer Total Diet Studie aus den Niederlanden mit 3,55 ng/kg KG/d berichtet, die niedrigsten Aufnahmemengen wurden in Belgien im Rahmen einer Duplikat-Studie mit 0,17 ng/kg KG/d ermittelt. Es bestehen zwar Unterschiede zwischen den verschiedenen Regionen

und Ländern, diese sind aber nicht so groß, um die starken Differenzen zwischen den PBDE-Gehalten in der Frauenmilch aus Nordamerika und Europa zu erklären. Die hohen PBDE-Gehalte in Frauenmilch aus den USA und Kanada lassen dort weitere Quellen der Exposition vermuten. Eine Zusammenfassung ist der Tabelle 5 zu entnehmen.

Die Warenkorbstudien erlauben, die Beiträge der verschiedenen Lebensmittelgruppen zu quantifizieren. So dominiert in Schweden und Spanien der Fischverzehr, der zwischen 30 und 74 % zur PBDE-Aufnahme beitragen kann, während der Verzehr von Fleisch- und Fleischprodukten sowie von Milch- und Milchprodukten mit jeweils 6 bis 20 % bzw. 8 bis 25 % zur PBDE-Gesamtaufnahme beitragen.

Die Studie von Lind weist mit 27 ng/Tag PBDE-Aufnahme etwas niedrigere Aufnahmemengen auf als die anderen Daten aus Schweden. Als Ursache für hierfür wird ein geringerer Fischverzehr dieser Studiengruppe diskutiert (214).

Tabelle 5: PBDE-Aufnahmemengen über die Nahrung und prozentualer Beitrag der verschiedenen Lebensmittelgruppen - internationale Datenlage

Land	S-PBDE-Aufnahme	Prozentualer Beitrag durch Verzehr von						Quelle
		Fisch	Fleisch	Milchprodukte	Fett/Öl	Eier	Sonst.	
Schweden	51 ng/d 0,7 ng/kg KG/d							Darnerud (215)
Schweden	27 ng/d 0,4 ng/kg KG/d	48%	11%	26%	13%	2%		Lind (127)
Schweden	41 ng/d 0,6 ng/kg KG/d	74%	6%	8%	11%	1%		Lind (214)
Kanada	44 ng/d 0,6 ng/kg KG/d	3%	77%	6%			15% ¹	Ryan (216)
Spanien	97 ng/d 1,4 ng/kg KG/d	31%	20%	9%	25%	2%	12% ²	Bocio (217)
UK ³	90,5 ng/d 1,3 ng/kg KG/d							Wijesekera (218)
USA	2,0 ng/kg KG/d	10%	50%	30%				Schechter (219)

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

Auch von Sjödin et al. wurde bezüglich der skandinavischen Ernährungsgewohnheiten die Relevanz von Fischverzehr für die PBDE-Aufnahme aufgrund statistisch signifikanter Unterschiede der BDE 47-Konzentrationen im Blut von Viel- und Wenig-Fischessern

belegt (213). Ryan und Patry ermittelten für Kanada, unter Berücksichtigung von 40 kommerziellen Lebensmittelgruppen tierischen Ursprungs und mit hohem Fettgehalt eine mittlere PBDE-Aufnahme über die Nahrung von 44 ng/d (216). In Kanada dominiert mit ca. 75 % die PBDE-Aufnahme über Fleisch und Fleischprodukte, während Milch und Milchprodukte nur mit ca. 6 % und der Fischverzehr nur zu ca. 3 % beitragen.

Mittels Warenkorbuntersuchungen ermittelten Bocio et al. in Spanien die mittlere PBDE-Aufnahme von 97 ng/d (217). Hier wurden verschiedenste Lebensmittel sowohl pflanzlichen als auch tierischen Ursprungs einbezogen, die typisch für die Verzehrsgewohnheiten des Landes sind. Über den Fischverzehr erfolgt ca. 31 % der PBDE-Aufnahme, ca. 25 % durch den Verzehr pflanzlicher Fette und Öle sowie ca. 20 % über den Verzehr von Fleisch und Fleischprodukten. Milch, Milchprodukte und Eier tragen dagegen zusammen nur ca. 11 % zur PBDE-Aufnahme bei. Die Größenordnung der durch Warenkorbuntersuchungen ermittelten PBDE-Aufnahmemengen wird durch eine Duplikatstudie aus Großbritannien bestätigt.

Die höchsten PBDE-Aufnahmemengen wurden aus den USA mit aktuell 2,0 ng/kg KG und Tag berichtet, wobei dieser Wert um den Faktor 1,5 – 3 höher als die in Europa ermittelten Daten ist (219). Die aus Europa berichteten PBDE-Aufnahmemengen über die Nahrung liegen zwischen 41 ng/d bis 97 ng/d und weisen darauf hin, dass hier eine vergleichbare Größenordnung für die Exposition über die Nahrung festzustellen ist.

Hinsichtlich der Beiträge der einzelnen Lebensmittelgruppen gibt es deutliche Unterschiede, welche durch die länderspezifischen Ernährungsgewohnheiten geprägt sind. Als dominierend wurden entweder der Fisch- oder der Fleischverzehr identifiziert.

Zusammen können damit zwischen 50 – 80 % der täglichen PBDE-Aufnahme über die Nahrung erklärt werden. Wenn die Ernährung tatsächlich einen relevanten Aufnahmeweg für die PBDE darstellt, sollten bei Verzicht auf den Verzehr von Fleisch und Fisch niedrigere PBDE-Körperlasten zu erwarten sein. Ob vegetarische Ernährung tatsächlich zu geringeren PBDE-Körperlasten führt, ist bisher nicht untersucht.

2.3.3 Andere Expositionswege

Eine inhalative und ingestive Aufnahme von PBDE über Staub kann auch einen relevanten Beitrag zur Hintergrund-Körperlast leisten. Untersuchungen von Knoth belegen, dass PBDE staubgebunden im Haushalt auftreten, deren Quelle wahrscheinlich Emissionen aus Geräten, wie PC, TV, aus Matratzen und aus synthetischen, mit Flammschutzmitteln ausgerüsteten Polstermaterialien sein können. Im Staubsaugerstaub deutscher Haushalte wurden S-PBDE Gehalte im Mittel von 1.800 ng/g Trockenmasse

ermittelt, wobei bei allen Kongeneren eine große Variabilität (bis zum Faktor 100) beobachtet wird. Hauptkongener ist in fast allen Proben das BDE 209, was im Gegensatz zu dem Kongenerenmuster in Humanproben steht (220, 221). Sjödin et al. berichten aus den USA mittlere PBDE-Gehalte von ca. 3.750 ng/g Hausstaub, während die von diesen Autoren in Staubproben aus deutschen Haushalten (S-PBDE im Mittel ca. 100 ng/g Staub) ermittelten Gehalte signifikant niedriger sind, auch im Vergleich zu den Werten von Knoth (222). Hauptkongener ist in allen Proben BDE 209. Die Gehalte an PBDE in Hausstaubproben aus den USA und Kanada sind für alle Kongenere außer dem BDE 209 wesentlich höher als in den Proben aus Europa.

Bei starker beruflicher Exposition verbunden mit Staubbelastung wurde nachgewiesen, dass die inhalative Aufnahme von PBDE zu erhöhter Körperlast führt, wie die Gehalte im Blut exponierter Arbeiter belegen (100, 223-225). Aus Innenraumlufmessungen von Computer-Arbeitsräumen und in häuslicher Umgebung wurden von Wijesekera et al. eine theoretische inhalative PBDE-Aufnahme von 33 ng/d berechnet, wobei eine 100 %-ige Absorption angenommen wurde (218). Berücksichtigt man die in gleicher Studie ermittelte PBDE-Aufnahme über die Nahrung von 90,5 ng/d, dann würden 73 % der PBDE-Aufnahme oral und 27 % inhalativ erfolgen. Die mit Kontrollproben vergleichbaren PBDE-Gehalte im Blut von Computertechnikern und Büroangestellten weisen jedoch eher darauf hin, dass auf diesem Weg kein signifikanter Beitrag zur PBDE-Körperlast erfolgt (siehe Tabelle 6, Sjödin, 2001).

Lorber zeigte, dass in der Bevölkerung der USA bis zu 82% der PBDE-Aufnahme über die Hausstaubexposition erklärt werden kann (226). Dies könnte auch die im Vergleich zu Europa deutlich höheren PBDE-Gehalte in Frauenmilch aus den USA bei ähnlichen Aufnahmemengen über die Nahrung erklären. Toms et al. berichten bei der Analyse von PBDE-Gehalten in 10 zusammen-gehörigen Proben von Frauenmilch, Hausstaub und Innenraumluft über eine signifikante Korrelation zwischen BDE 99 in Innenraumluft und Frauenmilch sowie BDE 153 im Hausstaub und BDE 183 in Frauenmilch, wobei die Zusammenhänge offen bleiben, was unter anderem auch an der geringen Probenzahl liegen könnte. Die Ergebnisse dieser Studie wurden auch herangezogen, um die tägliche Aufnahme von PBDE der gestillten Säuglinge über Frauenmilch, Innenraumluft und Hausstaub zu bestimmen und den prozentualen Anteil der vom Säugling über Frauenmilch, Innenraumluft und Hausstaub aufgenommenen Mengen zu ermitteln (191).

Im Unterschied zu den USA belegt eine aktuelle Untersuchung aus Deutschland zur Aufnahme der PBDE über die Nahrung, die Innenraumluft und über Hausstaub, dass hier die Aufnahme über die Nahrung für Erwachsene und Kleinkinder mit im Mittel 97 % der dominierende Aufnahmeweg ist.

2.3.4 Berufliche Exposition

Sjodin et al., Thuresson und Jakobsson berichteten über erhöhte PBDE-Gehalte im Blut exponierter schwedischer Arbeiter aus verschiedenen Bereichen der Elektronikindustrie im Vergleich zu nicht exponierten Kontrollgruppen (100, 224, 225, 227). Hier wurden Berufsgruppen einbezogen, die aufgrund ihrer Tätigkeit spezifisch gegenüber PBDE exponiert sind, welches durch PBDE-Innenraummessungen am Arbeitsplatz belegt wurde. Die ermittelten Gehalte sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: PBDE-Gehalte im Blut exponierter Arbeiter (Median und Bereich) aus (100, 224, 225, 227)

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

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

verschiedenen technischen Produkten PeBDE, OBDE und DBDE gegenüber exponiert, was sich in erhöhten Gehalten aller vier analysierten Kongenere widerspiegelt.

Die Arbeitsplätze dieser Berufsgruppen sind mit einer hohen Staubbelastung verbunden, so dass eine erhöhte inhalative oder ingestive Aufnahme von partikelgebundenen PBDE daher einen potentiellen Aufnahmepfad für diese Arbeiter darstellt. Bei Computertechnikern oder Angestellten im Büro konnten trotz ihres intensiven Kontaktes mit Computern eine potentielle Exposition nicht nachgewiesen werden. Es waren keine signifikant höheren PBDE-Gehalte im Blut dieser Gruppen im Vergleich zu nicht Computerexponierten Arbeitern festzustellen, ihre beruflich bedingte Exposition gegenüber PBDE ist offenbar gering.

3 Zielstellungen der Promotionsarbeit

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

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

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

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

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign

Bei der Studie handelt es sich um eine Beobachtungsstudie. Koordiniert wurde die Studie durch das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) bzw. das Nachfolgeinstitut Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Die Zustimmung der Ethikkommission der Ärztekammer Berlin und des Bundesbeauftragten für den Datenschutz wurden eingeholt (228).

Es wurden im Zeitraum zwischen November 2001 und März 2004 Frauenmilchproben von zwei Kohorten, differenziert nach den Ernährungsgewohnheiten gesammelt. Die Probandinnen mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen: Eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme, normaler Schwangerschaftsverlauf und gesundes Kind, Erstgebärende und ein normaler BMI. Außerdem sollten die Mütter deutscher Herkunft sein, um die entsprechenden Ernährungsgewohnheiten zu repräsentieren. Mütter, die sich mit gemischter Kost, d.h. einschließlich Lebensmitteln tierischen Ursprungs ernährten, wurden der Kohorte 1, den Mischköstlerinnen, zugeordnet. In die Kohorte 2 wurden Mütter eingeordnet, die sich seit mindestens 5 Jahren lakto-ovo-vegetarisch, d.h. ohne Fleisch/ Fleischprodukte und ohne Fisch/Fischprodukte, aber mit Milch, Milchprodukten und Eiern, oder vegan, d.h. zusätzlicher Verzicht auf Milch, Milchprodukte und Eier, ernährten. Ausschlusskriterien waren Mehrlingsgeburten sowie längere Auslandsaufenthalte (> 6 Monate) in den letzten 5 Jahren.

Die Gewinnung einer ersten Probe erfolgte in der zweiten Woche nach der Geburt, eine zweite Probe wurde nach 3 Monaten von Müttern erbeten, die bis dahin ihr Kind voll gestillt hatten. Zusätzlich sollte von einigen Müttern eine Blutprobe zum ersten Probenahmezeitpunkt genommen werden. Das Schema der geplanten Probensammlung ist in Tabelle 7 zusammengefasst.

Der mögliche Stichprobenumfang war durch die zur Verfügung stehenden finanziellen Mittel und die Kosten der Analytik begrenzt. Die Fallzahlschätzung basierte auf vorliegenden Daten zu Gehalten von PBDE in Blut (185). Auf der Basis der dort festgestellten Standardabweichungen der PBDE-Gehalte wurde ermittelt, dass bei einseitiger Testung der Prüfhypothesen auf dem Signifikanzniveau $p = 0,05$ mit 40 Probandinnen bzw. Daten pro Gruppe ein Mittelwertunterschied von 27 % als signifikant nachweisbar sein sollte.

Tabelle 7: Schema des Probenahmeplans

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

Die Anzahl der Blutproben war schwer planbar, da durch die notwendigen Volumina von 20 – 40 ml Blut die Bereitschaft der Probandinnen fraglich war. Im Verlauf der Probensammlung musste das geplante Studiendesign und die Einschlusskriterien verändert werden, um die entsprechenden Probenzahlen gewinnen zu können.

Das Studiendesign wurde wie folgt erweitert:

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

Voraussetzungen für die Vergleichbarkeit der PBDE-Gehalte in der Frauenmilch von Frauen, die das erste Kind stillen und Frauen, die das 2. und 3. Kind stillen, sind das erneute Erreichen des steady state zwischen den Stillperioden und vergleichbare Lebensumstände vor bzw. zwischen den Geburten hinsichtlich der Faktoren, die möglicherweise Einfluss auf die individuellen PBDE-Gehalte haben könnten. Diese Parameter wurden kontrolliert. Der Zeitraum zum Wiedererreichen des steady state von 2 Jahren wurde auf der Basis der EliminationsHalbwertszeiten von BDE 183 und BDE 209 von Sjödin et al. abgeschätzt (100, 223). Diese Änderungen des Studiendesigns sollten daher auf die Prüfziele der Studie keinen signifikanten Einfluss haben, Änderungen der Fallzahlschätzungen wurden nicht vorgenommen.

4.1.1 Erhebungsinstrument Fragebogen

In einem begleitenden Fragebogen wurden für jede Frau entsprechende Angaben gesammelt, die sowohl zur Erfassung von potentiellen Expositionsquellen, Einflussfaktoren sowie weiteren Parametern und Begleitdaten als auch zur genauen Charakterisierung des Probandenkollektivs dienen. Da hier auch personenbezogene Angaben gemacht wurden, war die Zustimmung des Bundesbeauftragten für den Datenschutz notwendig (228).

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

4.1.2 Gewinnung der Probandinnen

Im Berliner Raum wurden stillende Wöchnerinnen direkt in geburtshilflichen Kliniken auf die Studie aufmerksam gemacht und um Teilnahme gebeten. Aufgrund nicht ausreichender Resonanz insbesondere bei den Vegetarierinnen war jedoch ein Scheitern der Studie zu befürchten. Unter der Überschrift "Forschung für gesundes Stillen" wurden über den BgVV-Pressedienst und ein BgVV-Faltblatt gezielt schwangere Vegetarierinnen angesprochen und um die Unterstützung und Beteiligung an der Studie gebeten (228). Dieses Faltblatt wurde sowohl in den kooperierenden Kliniken, den entsprechenden Sozialmedizinischen Diensten, bei niedergelassenen Gynäkologen/innen als auch bei Hebammen und in Geburtshäusern ausgelegt und über Aushänge an den Berliner Universitäten verteilt. Einbezogen wurden auch ökologisch ausgerichtete Bioläden, Reformhäuser und vegetarische Speiselokale, um über diesen Weg Vegetarierinnen gezielter zu erreichen. Um bundesweit Vegetarierinnen über unsere Studie zu informieren, wurden auch im Internet spezielle Foren (wie z.B.: Das Veganisforum, Rohkostforum, Vegan.de, vegetarisch fit etc.) genutzt. Auch in überregionalen, speziellen Zeitschriften, wie den Naturkostmagazinen "Schrot und Korn" und "natürlich Vegetarisch" wurden Studienaufrufe veröffentlicht (228). Das letztgenannte Magazin wird vom Vegetarier Bund Deutschland e.V. herausgegeben, mit welchem eine Zusammenarbeit bezüglich dieser Studie vereinbart worden war. Hierfür wurde Herr PD Dr. Hahn, Universität Hannover, als Kooperationspartner gewonnen.

Parallel dazu wurde mit der Arbeitsgemeinschaft Freier Stillgruppen kooperiert, die in ihrer Fachzeitschrift "Stillzeit" einen Studienaufruf publizierte (228). Erst durch die Vielzahl dieser Aktivitäten war es möglich, die für die Studie notwendige Anzahl von Probandinnen zu rekrutieren.

4.1.3 Sammlung und Lagerung der Proben

Von 89 Frauen wurden insgesamt 128 Milchproben (davon 89 Erstproben und 39 Zweitproben) sowie sieben Blutproben gesammelt. Gemäß den oben genannten Kriterien konnten 73 Mütter in die Studie eingeschlossen werden, davon waren 41 Mischköstlerinnen, 31 Vegetarierinnen und eine Veganerin, die auch auf den Verzehr von Milch- und Milchprodukten sowie Eiern verzichtete. Zusätzlich lagen Proben von vier Langzeitstillenden (Stillzeiten 8 - 23 Monate) vor.

Den Müttern wurden zur Entnahme der Proben spezialgereinigte und aluminiumumwickelte Glasgefäße sowie eine schriftliche Anleitung zur Sammlung der Milchproben zur Verfügung gestellt. Die Sammlung der Milch erfolgte dabei direkt nach dem Stillen des Kindes durch manuelles Abdrücken der Restmilch direkt in das Probengefäß. Die Blutproben wurden in spezialgereinigten und heparinisierten Glasgefäßen abgenommen. Während der Probensammlung erfolgte die Lagerung bei der Mutter in der Regel im Kühlschrank (ca. 1 bis 2 Tage bei 4 °C), nach ausreichender Probenmenge dann im Gefrierschrank bei -20 °C. Im Großraum Berlin wurden die Proben persönlich abgeholt. Bundesweit wurden die spezialgereinigten Glasgefäße, sowie die für die Rücksendung notwendigen Gefrierakkus und Styroporboxen den Müttern per Post zugesandt. Spätestens am Folgetag der Probesammlung wurden die gefrorenen und entsprechend verpackten Proben durch einen Expresskurierdienst von der Mutter zum BfR transportiert und bei -80 °C eingelagert.

4.2 Analytik

Die Analytik wurde nach einer beschränkten internationalen Ausschreibung an ein Auftragslabor vergeben. Insgesamt gingen 13 Bewerbungen ein. Nach Prüfung der eingereichten Unterlagen zur Zuverlässigkeit der analytischen Methode einschließlich der Quantifizierung von BDE 209 zu den erreichbaren Bestimmungsgrenzen und den Kosten erhielt die Firma ERGO Forschungsgesellschaft mbH Hamburg den Auftrag.

Zur Probensammlung wurden 50 ml bzw. 100 ml Glasflaschen mit Schraubverschluss und Teflondichtung mit bidest. Wasser, Ethanol und Dichlormethan (zur Rückstandsanalytik) gereinigt und zum Schutz der Probe vor photolytischer Debromierung mit Aluminiumfolie

umwickelt. Die Proben wurden unter Trockeneis per Kurier-Dienst an das Auftragslabor versandt.

4.2.1 Probenaufarbeitung und Quantifizierung

Für die Bestimmung der polybromierten Diphenylether in den Frauenmilchproben und in Blut wurde die Isotopenverdünnungsmethode genutzt. Die exakten Arbeitsvorschriften sind den Abschlussberichten der Firma Ergo zu entnehmen (228).

10 g der Probe wurden nach Zugabe von Ethanol, Dikaliumoxalat und Diethylether sowie der entsprechenden ^{13}C -markierten Diphenylether (für jeden zu bestimmenden Bromierungsgrad ein Standard, siehe Tabelle 8) als interne Standards durch flüssig-flüssig-Verteilung mit Pentan extrahiert.

Blut wurde nach Zugabe von Ethanol und Wasser sowie der ^{13}C -markierten PBDE-Standards durch flüssig-flüssig-Verteilung zweifach mit Hexan sowie zweifach mit Hexan/Isopropanol extrahiert. Nach dem Trocknen des Extraktes erfolgte die gravimetrische Fettbestimmung.

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

Die Trennung und Quantifizierung der PBDE wurde mittels GC unter Einsatz der hochauflösenden Massenspektrometrie HRMS (EI) sowie der Isotopenverdünnungsmethode, also unter Einbeziehung der vor der Extraktion zugesetzten internen Standards an einem Autospec-Gerät der Firma VG bzw. an einem MAT95 der Firma Finnigan durchgeführt. Die Identifizierung der Komponenten erfolgte über den Retentionszeitvergleich mit den zugehörigen internen Standards und die Auswertung von zwei Massenspuren. In der Tabelle 8 sind die zur Detektion der nativen PBDE genutzten Massenspuren (m/z) und die erreichten Bestimmungsgrenzen zusammengefasst.

Tabelle 8: Verwendete ¹³C-markierte interne Standards, Massenspuren (m/z) zur Detektion und Quantifizierung sowie mittlere Bestimmungsgrenzen der Frauenmilchmethode

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

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

4.2.2 Blindwertminimierung

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

4.2.3 Qualitätskontrolle

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

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

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

Die so ermittelten relativen Standardabweichungen sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Darüber hinaus wurden von 8 Proben Doppelbestimmungen durchgeführt.

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

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

Tabelle 9: Ergebnisse der Qualitätskontrolle der PBDE-Bestimmung in Frauenmilch: Präzision in der Serie und Präzision von Tag-zu-Tag

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

¹ entspricht der Präzision von Tag-zu-Tag, ² RSD = Relative Standardabweichung, ³ ermittelte Konzentration ist an der Nachweisgrenze, ⁴ n.n. = nicht nachweisbar, aus Pöpke, 2004

4.3 Statistische Methoden

4.3.1 Deskriptive Statistik

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

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

4.3.2 Prüfung der Hypothesen

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

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

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

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

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

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

4.3.3 Explorative Datenanalysen

Die Prüfung auf mögliche Korrelationen zwischen den PBDE-Gehalten und potentiellen Einflussfaktoren wie Alter, BMI, Bildschirmstunden oder Rauchstatus wurden mittels Streudiagrammen bzw. Box-Whisker-Plots anhand der logarithmierten Daten durchgeführt. Für die metrisch skalierten Parameter Alter, BMI und Bildschirmstunden wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson, für die kategoriale Variable Rauchstatus der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Grundlage waren die logarithmierten PBDE-Gehalte des 1. Probenahmezeitpunktes.

5 Ergebnisse

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

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

Die verschiedenen Auswertegruppen Gesamtkollektiv, Studienkollektiv, Mischköstlerinnen, Vegetarierinnen wurden hinsichtlich der Parameter Alter, Größe, Gewicht zum 1. Probenahmezeitpunkt, Body-Mass-Index, Arbeiten am PC und Fernsehstunden, des Rauchstatus, der Anzahl der gestillten Kinder und des Geburtslandes für die metrischen Parameter durch deskriptive Statistik und für die nicht-metrischen Angaben durch Häufigkeitsverteilungen charakterisiert. Die Daten sind in der Tabelle 10 zusammengestellt.

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

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

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

Tabelle 10: Charakterisierung der Auswertegruppen Gesamtkollektiv, Studienkollektiv, Mischköstlerinnen und Vegetarierinnen bezüglich Alter, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Bildschirmstunden, Rauchstatus, Anzahl gestillter Kinder, Geburtsland

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

¹ aktuell = 1. Probenahmezeitpunkt

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

Ergebnisse

Signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der Mischköstlerinnen und den Vegetarierinnen bestehen natürlich hinsichtlich des Ernährungsverhaltens. Während die Verzehrhäufigkeiten hinsichtlich Milch- und Milchprodukten als auch hinsichtlich Eiern keinen Unterschied aufweisen, ist der Unterschied zwischen den Verzehrhäufigkeiten von Fleisch und Fleischprodukten sowie von Fisch und Fischprodukten statistisch signifikant. Eine Zusammenstellung ist der Tabelle 11 zu entnehmen. Es muss darauf hingewiesen werden, dass einige Vegetarierinnen zeitlich begrenzt auf die Schwangerschaft auf Empfehlung ihres Gynäkologen auch in geringen Mengen Fisch verzehrt haben.

Tabelle 11: Vergleich der Verzehrhäufigkeiten von Lebensmitteln tierischen Ursprungs zwischen Mischköstlerinnen (Kohorte 1) und Vegetarierinnen (Kohorte 2)

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

5.1 PBDE-Gehalte des Gesamtkollektivs und des Studienkollektivs

Die PBDE-Gehalte des Gesamtkollektivs (N = 89) und des Studienkollektivs (N = 73) sind in der Tabelle 12 zusammengefasst. Es wurden nur Proben des 1. Probenahmezeitpunktes berücksichtigt, Messwerte unterhalb der Bestimmungsgrenze wurden mit der jeweils halben analytischen Bestimmungsgrenze einbezogen.

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

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

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

Tabelle 12: PBDE-Konzentrationen in Frauenmilchproben des Gesamtkollektivs und des Studienkollektivs (Angaben in ng/g Fett; Werte < BG als 1/2 BG berücksichtigt; 1. Probenahmezeitpunkt)

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

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

² Prozentualer Anteil der Meßwerte unterhalb der Bestimmungsgrenze

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

Das Kongenerenmuster, d. h. die Anteile der einzelnen Kongeneren zum Gesamt-BDE-Gehalt sind in der Abbildung 3 dargestellt.

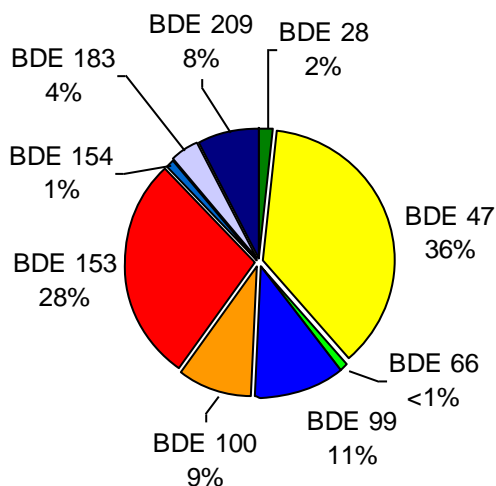


Abb. 3: Anteile der PBDE-Einzelkongenere am Gesamt-PBDE-Gehalt in Frauenmilchproben aus Deutschland

5.2 Prüfung auf Normalverteilung

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

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

Die Histogramme der Gesamtbelastung (S-PBDE) des Studienkollektivs mit eingezeichneten Normalverteilungskurven sind für beide Probenahmezeitpunkte in den Abbildungen 4 und 5 dargestellt. Sie belegen, dass auch die PBDE-Gehalte in Frauenmilch einer log-Normalverteilung folgen. Der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest bestätigt dies für beide Probenahmezeitpunkte, sowohl für die gesamte Studienpopulation als auch für die beiden Kohorten Mischköstlerinnen bzw. Vegetarierinnen, und zwar für alle Einzelkongenere und für den Gesamtgehalt der PBDE.

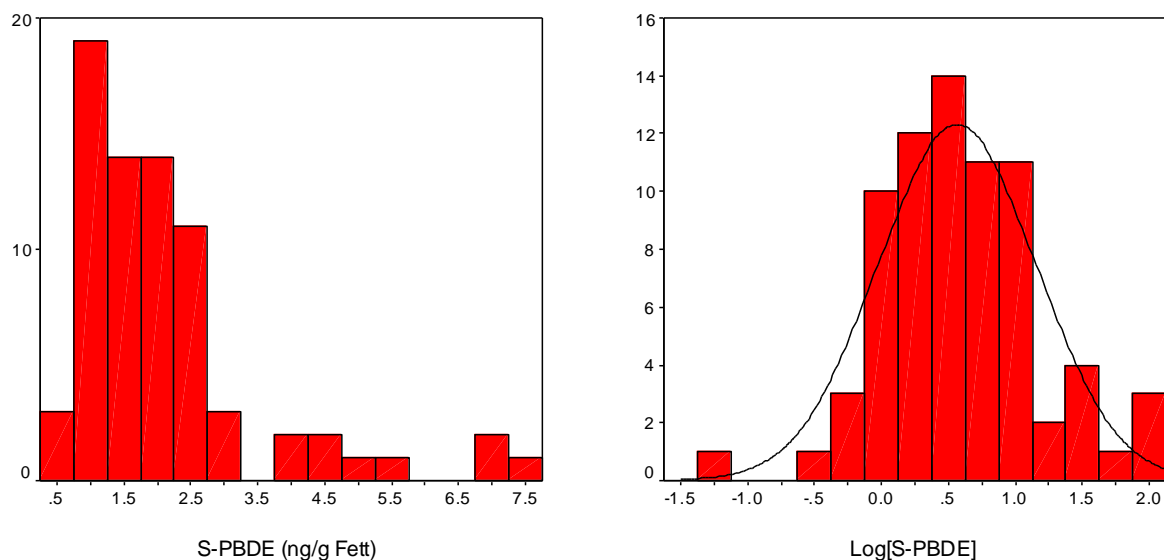


Abb. 4: Histogramme für S-PBDE und Log [S-PBDE] in Frauenmilch des 1. Probenahmezeitpunkts mit eingezeichneter Normalverteilungskurve (Studienkollektiv; N = 73)

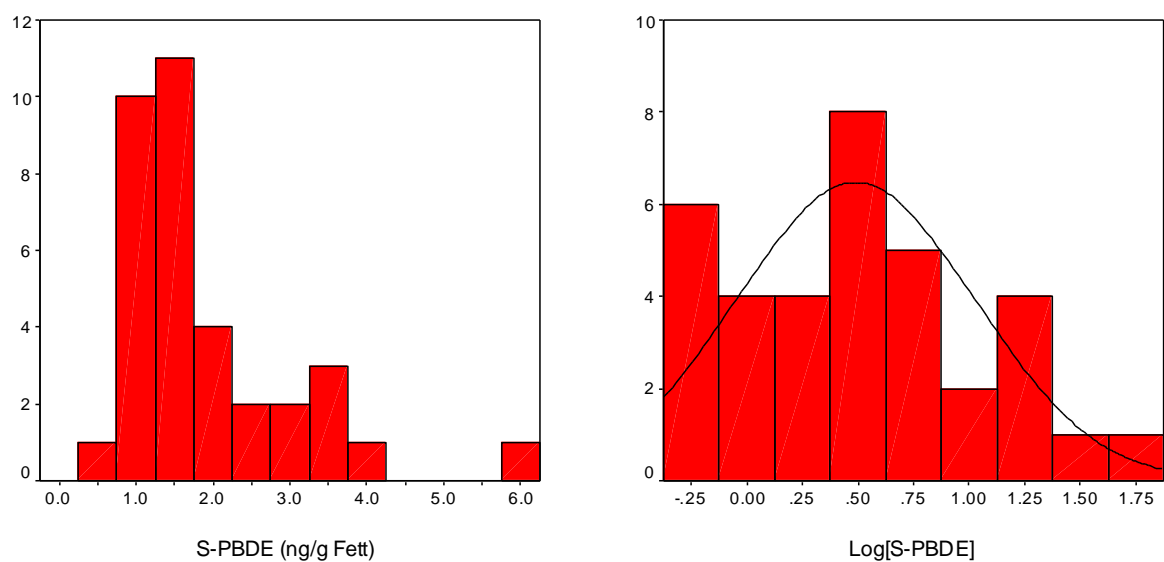


Abb. 5: Histogramme für S-PBDE und Log [S-PBDE] in Frauenmilch des 2. Probenahmezeitpunkts mit eingezeichneter Normalverteilungskurve (Studienkollektiv; N = 35)

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

5.3 Unterschiede zwischen Mischköstlerinnen und Vegetarierinnen (Prüf-hypothese I)

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

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

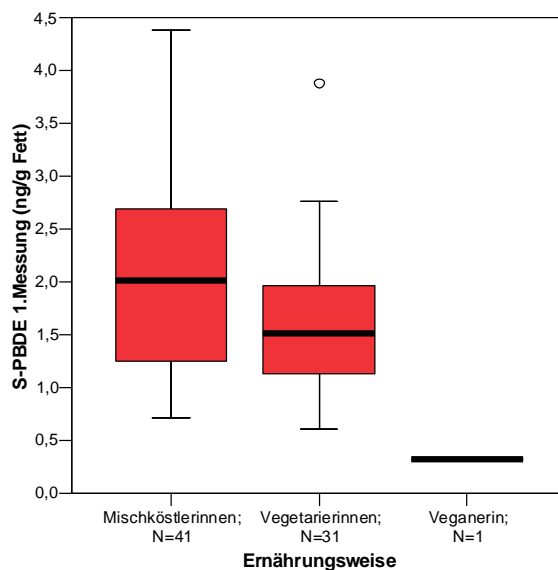


Abb. 6: Box-Whisker-Plot für S-PBDE in Frauenmilchproben von Mischköstlerinnen, Vegetarierinnen und einer Veganerin (1. Probenahmezeitpunkt)

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

Die mittleren PBDE-Gehalte für beide Kohorten und die Ergebnisse des statistischen Tests sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13: Vergleich der Mittelwerte der PBDE-Gehalte in Frauenmilch von Mischköstlerinnen (Kohorte 1) und Vegetarierinnen/Veganerin (Kohorte 2) sowie Ergebnisse des einseitigen t-Tests (1. Probenahmezeitpunkt)

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

* Unterschied ist signifikant

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

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

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

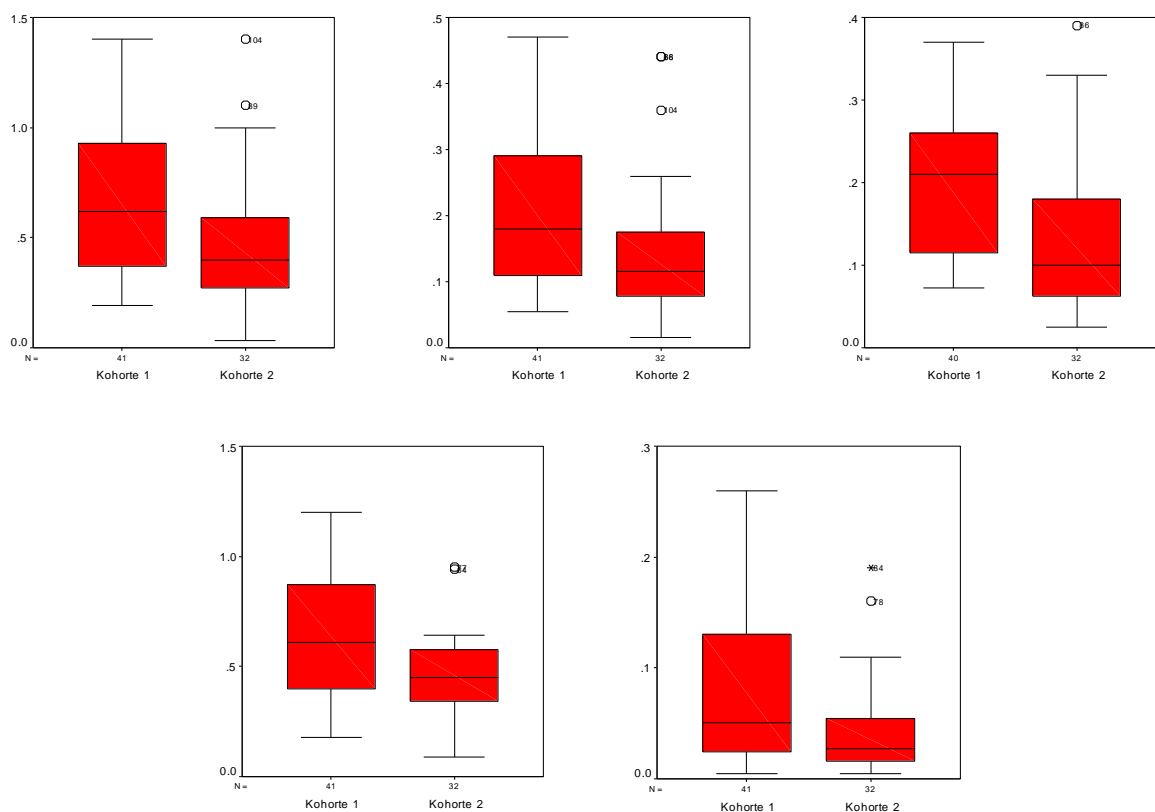


Abb. 7: Vergleich der Gehalte von BDE 47, BDE 99, BDE 100, BDE 153 und BDE 183 zwischen Kohorte 1 und 2 mittels Box-Whisker-Plots

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

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

5.4 Einfluss des Stillens auf die PBDE-Gehalte

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

Von persistenten Organochlorverbindungen in Frauenmilch ist bekannt, dass deren Gehalte innerhalb einer Stillperiode geringer werden. Abnahmen von ca. 30 % innerhalb der ersten 3 Monate wurden berichtet (229). Inwieweit dies auch für PBDE in Frauenmilch zutrifft, war zu Beginn der Studie nicht bekannt. Daher wurde die Prüfhypothese II generiert, dass die PBDE-Gehalte nach einer 3-monatigen Stillperiode signifikant geringer

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

Der Vergleich der Mittelwerte der PBDE-Gehalte der 1. und der 2. Probe erfolgte auf der Basis der logarithmierten Daten mittels des einseitigen t-Tests für gepaarte Stichproben. Die Mittelwerte der Kongenere für die beiden Probenahmezeitpunkte als auch das Ergebnis des t-Tests sind in der Tabelle 14 zusammengestellt.

Tabelle 14: Mittelwerte der PBDE-Gehalte in Frauenmilchproben des 1. und des 2. Probenahmezeitpunktes, sowie Ergebnisse des gepaarten t-Testes.

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

* Unterschied ist signifikant

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

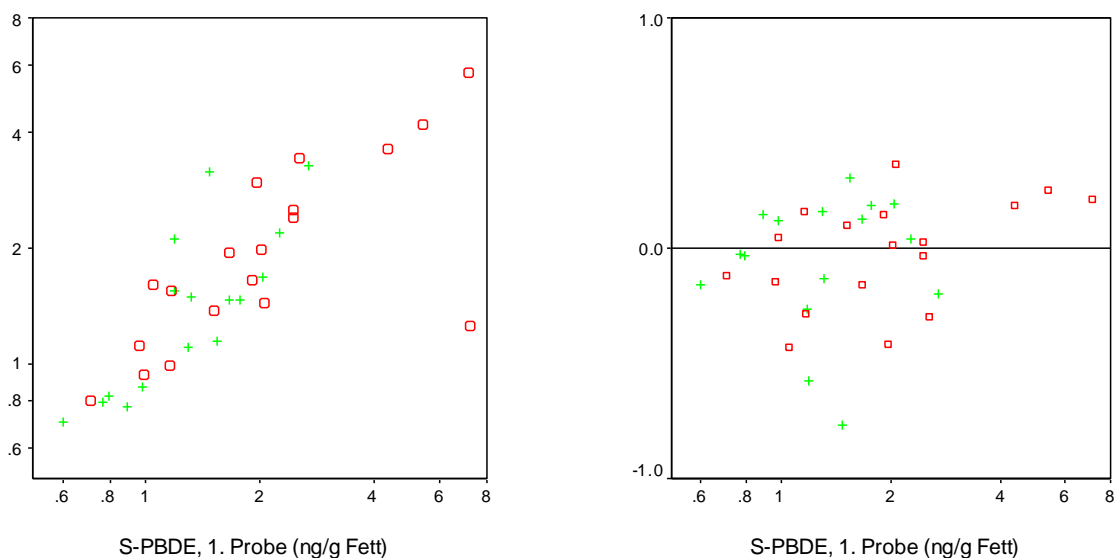


Abb. 8: Vergleich der individuellen S-PBDE-Gehalte der 1. und der 2. Probe; links: Darstellung der Gehalte; rechts: Darstellung der Differenzen (Kreise = Kohorte 1, Kreuze = Kohorte 2)

Die Korrelation zwischen den S-PBDE-Gehalten des 1. und des 2. Probenahmezeitpunktes wird in Abbildung 8 links verdeutlicht. Auch die beobachteten Differenzen zwischen den individuellen, gepaarten Proben weisen keinen einheitlichen Trend auf, wie im rechten Streudiagramm verdeutlicht wird.

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

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

Längeres Stillen bzw. Stillen von mehreren Kindern führt hinsichtlich der Körperlast an Dioxinen bei der Mutter zu einer deutlichen Reduzierung (230). So sind die 2. oder 3. Kinder über das Stillen geringer postnatal exponiert als die Erstgeborenen. Bezüglich der PBDE konnte dies in vorangegangenen Studien nicht bestätigt werden.

Durch die Erweiterung der Prüfkriterien und das Einschließen von Müttern, die ihr 2. oder 3. Kind stillten, ergab sich die Möglichkeit, den Einfluss des Stillens hinsichtlich seiner Relevanz für die PBDE-Belastung in der Frauenmilch auf einem anderen Weg zu prüfen und möglicherweise die minimalen und nicht signifikanten Unterschiede, die nach einer 12-wöchigen Stillperiode (Prüfhypothese II) beobachtet wurden, zu verifizieren.

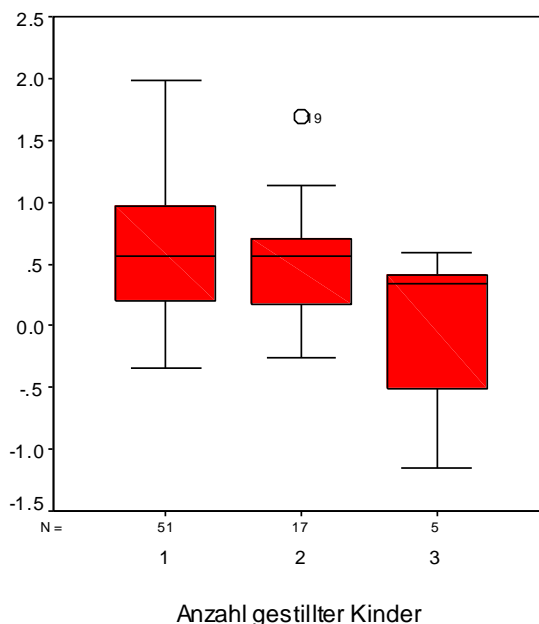


Abb. 9: Box-Whisker-Plot der PBDE-Gesamtgehalte (logarithmische Darstellung) in Abhängigkeit von der Anzahl der gestillten Kinder (1. Probenahmezeitpunkt)

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

Die Prüfung, inwieweit dieser Unterschied statistisch signifikant ist, erfolgte mittels einseitigen t-Tests auf der Basis der logarithmierten PBDE-Gehalte des ersten Probenahmezeitpunktes. Für die Auswertung lagen Proben von 51 Müttern vor, die das 1. Kind stillen, von 17 Müttern, die das 2. Kind stillten und 5 Proben von Müttern, die das 3. Kind stillten. Für den statistischen Test wurden die Proben von Müttern, die das 2. bzw. das 3. Kind stillen, zu einer Auswertegruppe zusammengefasst, da sonst die Stichprobenumfänge zu gering waren. Auch eine separate Auswertung für die Proben von Mischköstlerinnen und die von Vegetarierinnen war aufgrund der dann zu kleinen Stichprobenumfänge nicht möglich. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 15 zusammengefasst.

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

Ergebnisse

Hauptkongenere verschiebt sich daher in den Proben der Multiparae zu BDE 153 > BDE 47 > BDE 99.

Tabelle 15: Mittelwerte der PBDE-Gehalte in Frauenmilch von Müttern, die das 1. Kind stillen versus Mütter, die das 2. oder 3. Kind stillen, sowie Ergebnisse des Mittelwertvergleichs mittels t-Test.

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

* Signifikanter Unterschied nachgewiesen

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

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

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

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

Die PBDE-Gehalte in den Milchproben dieser 4 Frauen sind in Tabelle 16 zusammengestellt.

Tabelle 16: PBDE-Gehalte in Frauenmilchproben von Langzeitstillenden

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

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

Die erste Probandin fällt mit einem Gesamtgehalt der PBDE von 18 ng/g Fett aus dem Rahmen. Dies ist der höchste in dieser Studie ermittelte Wert. Auffällig ist auch das veränderte Kongenerenmuster. Während üblicherweise die Reihenfolge BDE 47 (36 %) > BDE 153 (28 %) > BDE 99 (11 %) ist (siehe Tabelle 12), ist bei dieser Probandin der Anteil des BDE 99 deutlich erhöht. Dagegen trägt BDE 153 mit 7 % sogar weniger als der BDE 100 zum Gesamt-BDE bei. Die bei Probandin 1 beobachtete Reihenfolge ist mit BDE 47 ≈ BDE 99 > BDE 100 > BDE 153 deutlich verschieden von dem charakteristischen Kongenerenmuster des Studienkollektivs, aber auch der anderen drei Langzeitstillenden. Dies könnten Hinweise auf andere hier relevante Expositionspfade sein.

Die anamnestischen Angaben dieser Frau ergeben jedoch keine Anhaltspunkte für eine plausible Erklärung der sehr hohen Werte und des veränderten Kongenerenmusters: als Hausfrau gab sie an, dass keine Kontakte mit den abgefragten Stoffen (Kunststoffe, Schaumstoffe etc.) bekannt sind, keine Computerbenutzung erfolgt und dass sie nicht fernsieht. Das Wohnumfeld weist keine Industriegebiete im Umkreis bis ca. 5 km auf.

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

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

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

5.5 Auswertung von Ernährungsgewohnheiten und Zahl der gestillten Kinder

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

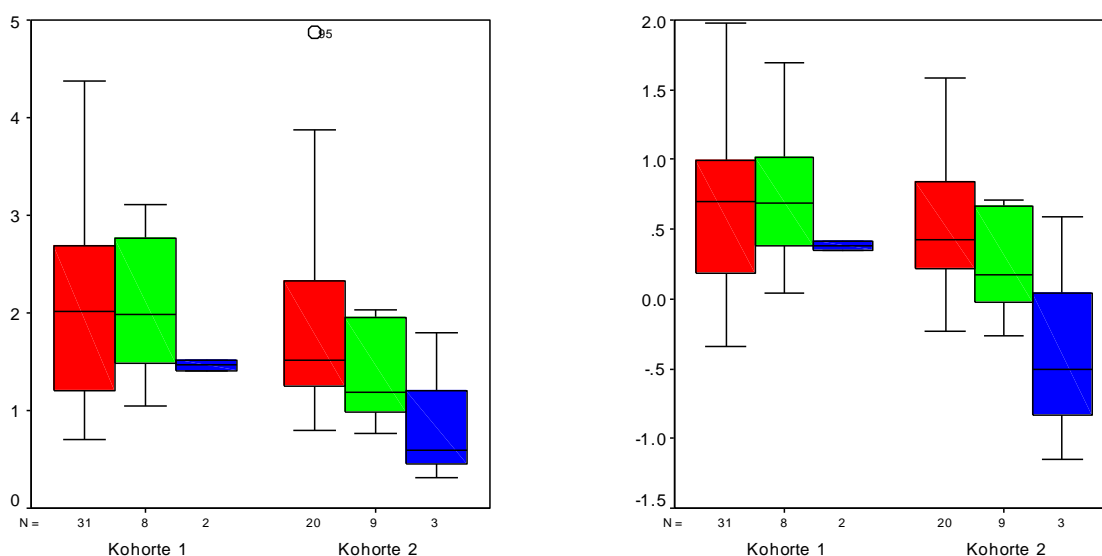


Abb. 10: Vergleich der PBDE-Gesamtgehalte (S-PBDE) in Abhängigkeit von den Ernährungsgewohnheiten und der Anzahl der gestillten Kinder (Box-Whisker-Plots; 1. Probenahmezeitpunkt); links: Normalwerte, rechts: logarithmierte Werte, rot: 1 Kind gestillt, grün: 2 Kinder gestillt, blau: 3 Kinder gestillt

Im Box-Whisker-Plot (Abbildung 10) sind die Einflüsse beider Faktoren auf den S-PBDE-Gehalt veranschaulicht, indem für beide Kohorten getrennt nach Anzahl der gestillten Kinder gruppiert wurde. So wird deutlich, dass in der Kohorte 2 offenbar der Einfluss der Anzahl der gestillten Kinder auf die PBDE-Körperlast stärker ausgeprägt ist als in der Kohorte 1 (Mischköstlerinnen).

Da die Vegetarierinnen im Durchschnitt mehr Kinder gestillt hatten als die Mischköstlerinnen (siehe Tabelle 10), ergab sich die Frage, ob der gefundene Unterschied zwischen den Mischköstlerinnen und den Vegetarierinnen hauptsächlich durch die Ernährungsweise zu erklären ist bzw. in welchem Ausmaß die Anzahl der gestillten Kinder ebenfalls dazu beiträgt.

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

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

A = Konstante für die Grundbelastung

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

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

C und D = Faktoren für die Stärke des jeweiligen Einflussparameters

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

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

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

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

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

Die folgende Tabelle 17 zeigt das Ergebnis für den Gesamtgehalt der PBDE und für die Hauptkongenere BDE 47, BDE 99, BDE 100, BDE 153 und BDE 183, in Klammern sind die 95 %-Konfidenzintervalle der berechneten Modellparameter C' und D' angegeben.

Tabelle 17: Geschätzte Modellparameter für das Modell Ernährungsweise und Anzahl der gestillten Kinder einschließlich der 95%-Konfidenzintervalle für C' und D'

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

Das Modell ist hochsignifikant für die Kongenere BDE 47, BDE 99 und BDE 100 sowie für S-PBDE. Entsprechend dem errechneten Bestimmtheitsmaß R² wird ca. 25 % der Varianz der Gehalte an BDE 47, BDE 99 und BDE 100 mittels dieses Modells, d.h. durch die Einflussfaktoren Anzahl der gestillten Kinder und Ernährungsgewohnheiten erklärt. Die berechneten Werte der Parameter C' und D' sind für jedes der 3 Kongenere vergleichbar, d.h. die Einflüsse des Faktors Anzahl der gestillten Kinder und des Faktors Ernährungsgewohnheiten auf die Gehalte dieser Kongenere sind vergleichbar groß.

Dagegen liegen die für BDE 153 und BDE 183 berechneten Signifikanzen mit 0,08 und 0,11 über dem Schwellwert von 0,05. Auch die Anpassungsgüte des Modells ist hier mit Werten von ca. 6 bzw. 7 % unbefriedigend. Für diese beiden Kongenere ist dieses multiplikative Modell nicht geeignet. Signifikanzen waren für diese beiden Kongenere nur bei separater Testung der Ernährungsgewohnheiten (Tabelle 13) zu beobachten.

5.6 Prüfung weiterer potentieller Confounder

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

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

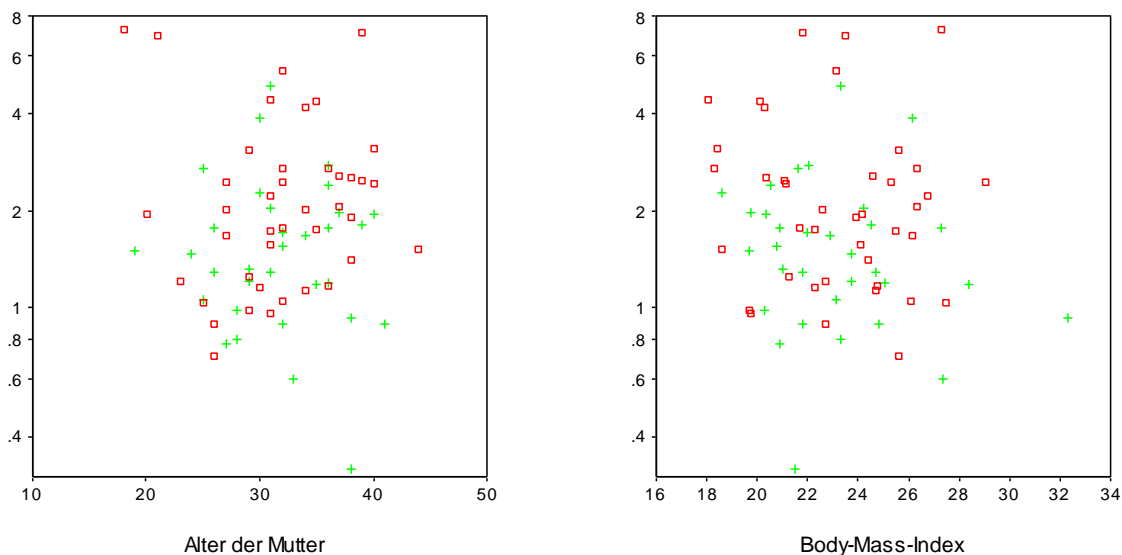


Abb. 11: Streudiagramme von [S-PBDE] mit Alter der Mutter und Body-Mass-Index

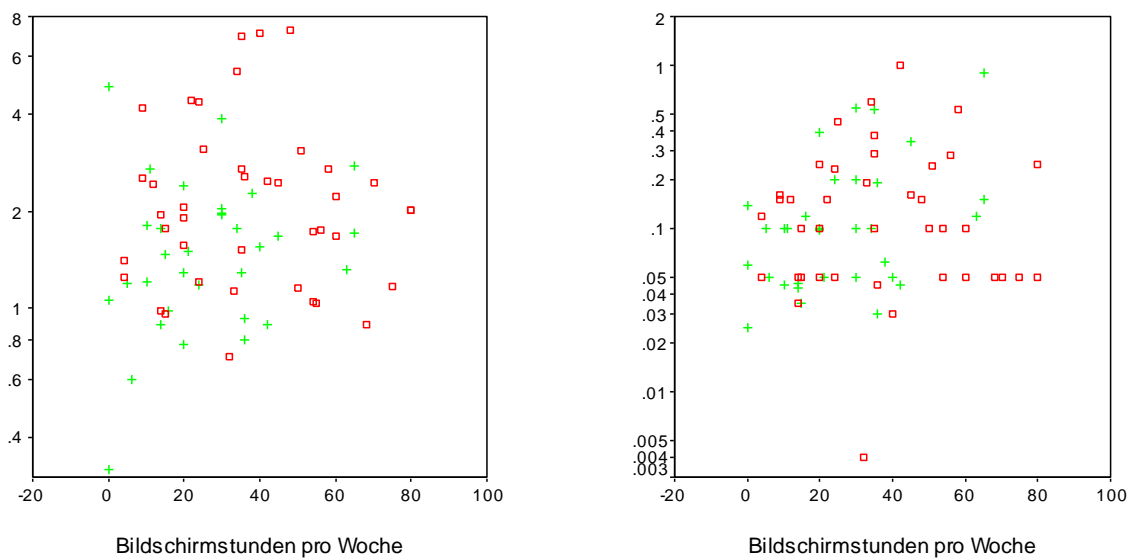


Abb. 12: Streudiagramme von S-PBDE und von BDE 209 mit der Anzahl Bildschirmstunden pro Woche

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

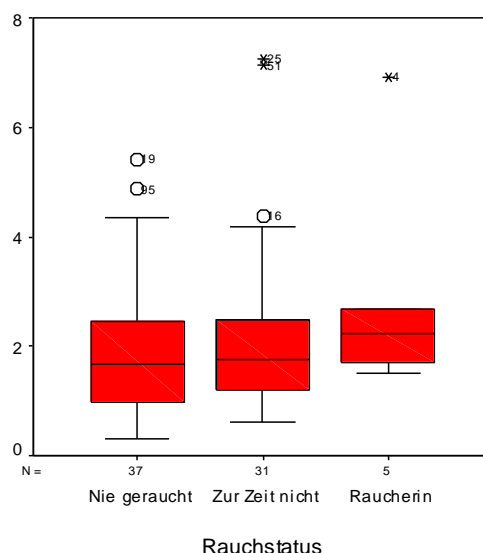


Abb. 13: Box-Whisker-Plot für die S-PBDE-Gehalte in Abhängigkeit vom Rauchstatus

Für die diskutierten potentiellen Confounder wurden für alle Kongenere und für S-PBDE die Korrelationskoeffizienten sowie die entsprechenden Signifikanzen auf der Basis der logarithmierten Daten des ersten Probenahmezeitpunktes berechnet. Ausgewählte Daten sind in Tabelle 18 zusammengestellt.

Tabelle 18: Parameter der Korrelationsrechnung für die potentiellen Confounder

Confounder	Studienkollektiv		Kohorte 1		Kohorte 2	
	Kor. ³	p-Wert	Kor. ³	p-Wert	Kor. ³	p-Wert
Alter						
Log [S-PBDE]	0,002 ¹	0,990	0,045 ¹	0,779	0,039 ¹	0,833
BMI						
Log [S-PBDE]	-0,115 ¹	0,337	-0,109 ¹	0,503	-0,236 ¹	0,202
Bildschirmstunden pro Woche						
Log [S-PBDE]	0,128 ¹	0,280	-0,052 ¹	0,746	0,094 ¹	0,617
Log [BDE 209]	0,163 ¹	0,171	0,007 ¹	0,964	0,373 ¹	0,039
Rauchen						
Log [S-PBDE]	0,164 ²	0,165	0,199 ²	0,213	0,065 ²	0,728

¹ Pearson'scher Korrelationskoeffizient

² Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman

³ Korrelationskoeffizient

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

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

5.7 Schätzung der PBDE-Aufnahmemengen des gestillten Säuglings

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

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

Dabei bedeuten:

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

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

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

Ergebnisse

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

Folgende weiteren Werte wurden für die Berechnung verwendet:

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

Die so ermittelten Aufnahmemengen sind in der Tabelle 19 zusammengestellt.

Tabelle 19: Tägliche PBDE-Aufnahmemengen eines 4 Monate alten voll gestillten Säuglings basierend auf dem Mittelwert sowie dem 95. Perzentil der Gehalte in Frauenmilch zum 1. Probenahmezeitpunkt sowie den Mittelwerten und den 95. Perzentilen der Fettgehalte der jeweiligen Kohorte

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

¹ Mittelwert der PBDE-Gehalte und mittlerer Fettgehalt der Frauenmilchproben

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

³ Summe aus BDE 47, BDE 99, BDE 153

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

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

Der primäre Plan sah den Vergleich der Muster und Gehalte von PBDE zwischen Frauenmilch und Humanblut vor. Es konnten jedoch nur 7 Blutproben gesammelt werden.

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

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

Tabelle 20: Gegenüberstellung von PBDE-Gehalten in Blut und Frauenmilch (Angaben in ng/g Fett)

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

Ergebnisse

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

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

6 Diskussion

Es wurden insgesamt 128 Frauenmilchproben von 89 Frauen zu zwei festgelegten Probenahmezeitpunkten gesammelt, dabei wurden in vergleichbarem Umfang Proben von Mischköstlerinnen und von Vegetarierinnen einbezogen. In den Proben wurden neun Kongenere analysiert. Diese Studie gehört damit zu den weltweit umfangreichsten Studien zu PBDE in Frauenmilch und erlaubt aufgrund des strukturierten Studiendesigns die Bewertung von ausgewählten Einflussfaktoren. Ein ausgefüllter Fragebogen jeder Frau gab neben persönlichen Angaben Informationen über Ernährungsgewohnheiten und möglichen beruflichen oder weiteren Expositionsfaktoren. Da laut Angaben der Fragebögen keine Hinweise auf eine berufliche Exposition mit PBDE zu verzeichnen war, reflektieren die in den Frauenmilchproben ermittelten PBDE-Gehalte die Hintergrundbelastung.

Bei den Erstproben liegt der mittlere S-PBDE-Gehalt von allen 89 Frauen bei 2,49 ng/g Fett, der Median bei 1,72 ng/g Fett. Zur Charakterisierung der Hintergrundbelastung in Deutschland sind aufgrund des überdurchschnittlich hohen Anteils der eingeschlossenen Vegetarierinnen 32 von 89 Frauen im Vergleich zu ihrem Anteil in der Gesamtbevölkerung mit eher die in den Proben der Mischköstlerinnen ermittelten PBDE-Gehalte heranzuziehen. Diese weisen einen Mittelwert von 2,47 ng/g Fett, einen Median von 2,01 ng/g Fett und ein 95. Perzentil von 7,11 ng/g Fett auf. Die PBDE-Gehalte in Frauenmilch sind damit um den Faktor 20 bis 100 niedriger als die mittleren Gehalte an DDT, HCB, β -HCH und PCB sowie um den Faktor 500 höher als die mittleren Dioxingehalte in Frauenmilch aus Deutschland.

Die in dieser Studie ermittelte PBDE-Belastung ist vergleichbar mit dem von Fürst für 7 Frauenmilchproben angegebenen mittleren Gehalt (186). Weber und Hesecker berichteten hingegen von einem mittleren Gesamt-PBDE-Gehalt von 8 Frauenmilchproben mit 7,2 ng/g Fett, welcher um den Faktor 3 höher liegt (187). Unklar ist, ob hier regionale Faktoren ursächlich mit den beobachteten Differenzen im Zusammenhang stehen, da die von Weber und Hesecker analysierten Proben zum Teil von Müttern aus NRW stammen, aus dem gleichen Bundesland wie die von Fürst untersuchten Proben.

Von Schröter-Kermani et al. wird über einen zwischen 1985 bis 1999 ansteigenden Trend in Blutproben aus Deutschland berichtet (185). 1999 lag der mittlere Gehalt für S-PBDE mit 5,6ng/g Fett mehr als doppelt so hoch, wie die in dieser Studie ermittelten mittleren S-PBDE-Gehalte in Frauenmilchproben, die zwischen 2001 und 2004 gesammelt wurden. Es muss bezweifelt werden, dass dies wie in Frauenmilch aus Schweden aufgrund des dortigen Anwendungsverzichts für den technischen Pentabromdiphenylether beobachtet,

als eine Trendumkehr in der Hintergrundbelastung interpretiert werden kann, da ein solcher Anwendungsverzicht in Deutschland nicht praktiziert wurde (231). Es ist anzunehmen, dass der Unterschied zwischen den von Schröter-Kermani im Blut und den hier in Frauenmilch ermittelten PBDE-Gehalten eher auf die verschiedene Analytik, als auch auf die verschiedenen Matrices zurückzuführen ist.

Die hier ermittelten Werte ordnen sich im Vergleich mit den aus anderen europäischen Ländern berichteten aktuellen Daten in Frauenmilch eher in den unteren Bereich der PBDE-Belastungen ein und sind vergleichbar mit den aktuellen Daten aus Schweden oder Finnland. Aus Italien, Belgien, Norwegen und den Niederlanden wird über etwas höhere Gehalte berichtet (199-203, 205). Da die in diesen europäischen Ländern ermittelten PBDE-Gehalte in Frauenmilch in einer vergleichbaren Größenordnung liegen, ist dies als ein Hinweis auf vergleichbare Exposition einzuschätzen. Die Gehalte in Proben aus dem Vereinigten Königreich oder den Färöer Inseln liegen um den Faktor 2 - 3 höher, was auf eine Relevanz anderer Expositionswege oder auch auf erhöhte PBDE-Gehalte in den dortigen Hauptnahrungsmitteln, wie z.B. Robbenfleisch, hinweisen könnte (183, 189).

Es wurden bisher noch keine Ursachen dafür gefunden, dass die PBDE-Gehalte in Frauenmilchproben aus Nordamerika um den Faktor 10 bis 30 höher liegen, als die hier für die Hintergrundbelastung in Deutschland ermittelten Werte (194, 198). Als weiterer Expositionsweg wird eine inhalative PBDE-Aufnahme über Staub diskutiert, der nach Sjödin in Nordamerika deutlich höher belastet sein soll als in Europa (222). Eine deutlich höhere Hintergrundexposition der Bevölkerung in den USA könnte durch den Einsatz von 95 % der Weltproduktion des technischen Pentabromdiphenylethers bewirkt werden.

Aus dem Kongenerenmuster der in Humanfett gespeicherten und in Frauenmilch analysierten Dioxine sind Rückschlüsse auf Expositionsquellen möglich, wobei hinsichtlich der PBDE hierzu noch keine Erkenntnisse vorliegen. Ähnlichkeiten im Kongenerenmuster weisen aber auf vergleichbare Expositionsquellen hin. Das PBDE Kongenerenmuster der in der vorliegenden Studie untersuchten Frauenmilchproben entspricht in der Reihenfolge der Hauptkongenere mit BDE 47 > BDE 153 > BDE 99 der von Fürst (186) und in den meisten europäischen Ländern ermittelten Reihung (189, 199, 200, 202, 203, 205), was als Hinweis auf ähnliche Expositionsquellen gewertet werden kann. In Frauenmilchproben aus Nordamerika stellt dagegen auch das Tetrabromkongener BDE 47 die Hauptkomponente dar, jedoch ist der Anteil des Hexakongeners BDE 153, was in den Frauenmilchproben von den Färöer Inseln sogar die Hauptkomponente darstellt, wesentlich geringer als die Anteile der Pentakongenere BDE 99 und BDE 100, was ein weiterer Hinweis auf eine von Europa deutlich verschiedene Exposition ist.

Das Decabromkongener BDE 209 in der Frauenmilch

In dieser Studie wurde erstmalig das Decabromkongener BDE 209 in Frauenmilchproben nachgewiesen, welche im Vergleich zu Nordamerika die wesentlich niedrigere europäische Hintergrundbelastung reflektieren. BDE 209 wurde in 44 von 89 Proben des Gesamtkollektives, d.h. in ca. 50 % der Proben positiv quantifiziert, auch wenn im Vergleich zu den niederbromierten Verbindungen eine geringere Absorption bei oraler Aufnahme vorliegt und sich dieses Ergebnis von den bisher veröffentlichten Frauenmilchstudien aus Europa unterscheidet.

Tabelle 21: Gehalte an BDE 209 in Frauenmilch - Aktuelle Datenlage

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

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

BDE 209 trägt hier mit ca. 8 % stärker zum Gesamt-BDE-Gehalt bei als BDE 28, 66 oder BDE 154. Aufgrund der geringen oralen Absorption bei Ratten als auch der schwierigen Analysemethoden, war seine Bioverfügbarkeit im Menschen umstritten (54, 232). Bisher wurde BDE 209 in Humanproben mit deutlich höheren PBDE-Gesamtbelastungen nachgewiesen, so z. B. im Blut von Arbeitern (100, 223-225) und in 7 von 23 Frauenmilchproben aus den USA (194). Nicht nur aktuelle Daten aus Mexiko zu BDE 209 in 7 Frauenmilchproben stützen den Befund, auch auf dem "24. International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs" im September 2004 in Berlin wurde über vergleichbare Gehalte an BDE 209 in norwegischer Frauenmilch berichtet (233, 234).

Eine Zusammenstellung der Gehalte an BDE 209 in Frauenmilch gibt die Tabelle 21 wider. Diese Studie zeigt, dass trotz der niedrigen Bioverfügbarkeit das Decabromkongener in Frauenmilchproben, welche die niedrigen Gehalte der europäischen Hintergrundbelastung reflektieren, quantifiziert werden kann und der

gestillte Säugling damit exponiert wird. Da das technische Produkt Decabromdiphenylether mit ca. 55.000 t im Jahr 1999 ca. 81 % des PBDE-Weltmarktes ausmacht, ist dies von großer Bedeutung, zumal zu erwarten ist, dass nach in Kraft treten der Verbote für Penta- und Octabromdiphenylether im Jahr 2004 in der EU möglicherweise der Einsatz des Deca-bromproduktes und damit die Exposition des Menschen weiter steigen wird.

Der Einfluss der Ernährung

Nach heutigen Erkenntnissen geht man davon aus, dass für die Allgemeinbevölkerung die Nahrung ein Hauptaufnahmeweg für die PBDE sein sollte, wie es auch bei den Dioxinen oder PCB der Fall ist (127, 217, 235). Auch das Wissen um die Persistenz dieser Verbindungsklasse, ihre Lipophilie und die Anreicherung in der Nahrungskette, welche über die verschiedenen trophischen Stufen der aquatischen Kette belegt ist, trägt dazu bei (53, 212). PBDE-Aufnahmemengen anhand der PBDE-Gehalte in relevanten Lebensmittelgruppen wurden anhand von Warenkorbstudien in Schweden, Kanada, Spanien, dem Vereinigten Königreich und den USA ermittelt, bisher fehlte aber ein direkter Beleg für den Zusammenhang der in Humanproben gemessenen Gehalte und der oralen Exposition (127, 190, 214-219).

Vegetarierinnen wurden hinsichtlich ihrer PBDE-Körperlast bisher nie in die Untersuchungen einbezogen. Der Tabelle 5 ist zu entnehmen, dass nach bisherigen Abschätzungen als Hauptfaktoren für die täglich über die Nahrung aufgenommenen PBDE der Verzehr von Fleisch und von Fisch ausschlaggebend ist. In der Summe erklären sie 50 bis 80 % der oralen PBDE-Aufnahme. Da bisher nicht bekannt war, inwieweit ein Verzicht auf den Verzehr von Fleisch- und Fleischprodukte sowie auf Fisch- und Fischprodukte, wie es bei vegetarische Ernährung der Fall ist, tatsächlich zu niedrigeren PBDE-Körperlasten und damit niedrigeren Gehalten in der Frauenmilch führt, sollte diese Frage in der vorliegenden Studie im Rahmen der Prüfhypothese I getestet werden.

Es wurden hierzu Proben von Vegetarierinnen gesammelt sowie entsprechende Angaben zu Verzehrshäufigkeiten der verschiedenen Lebensmittel tierischen Ursprungs im Fragebogen von allen Teilnehmerinnen erhoben, so dass es aufgrund des zielgerichteten Designs mit Einbeziehung von Vegetarierinnen und Veganerinnen und der statistisch abgeleiteten Stichprobenumfänge erstmals möglich war, einen direkten Zusammenhang zwischen den Ernährungsgewohnheiten und der PBDE-Körperlast aufzuzeigen. In den Proben der Vegetarierinnen und Veganerinnen wurden signifikant geringere Gehalte der Hauptkongenere BDE 47, 99 und 153, aber auch BDE 100, und 183, sowie die

Minorkomponenten BDE 66, 154 und die Summe aller analysierten Kongenere als in den Proben der Mischköstlerinnen nachgewiesen.

Dieses Ergebnis wird, bei allen Einschränkungen, die mit der Betrachtung einer Einzelprobe verbunden sind, auch durch die PBDE-Werte in der Probe einer Frau unterstrichen die sich seit mehr als 10 Jahren vegan ernährte, mit 0,31 ng/g Fett S-PBDE war dies der mit Abstand niedrigste beobachtete Wert. Es zeigt sich somit, dass ein teilweiser oder vollständiger Verzicht auf den Verzehr von Lebensmitteln tierischen Ursprungs über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren zu signifikant geringeren PBDE-Körperlasten, d.h. signifikant niedrigeren PBDE-Gehalten in Frauenmilchproben der Kohorte 2 führt.

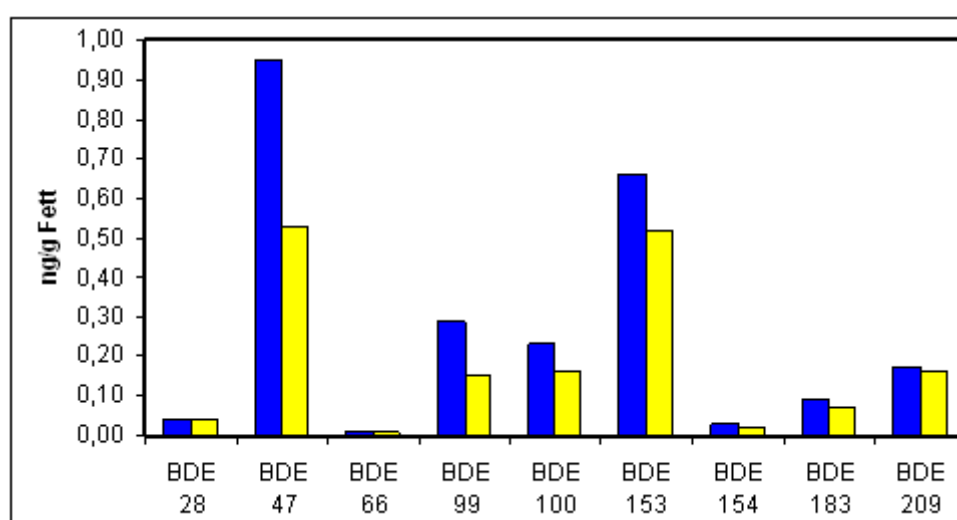


Abb. 14: Vergleich der PBDE-Gehalte in Frauenmilchproben von Mischköstlerinnen (Kohorte 1, blau) und Vegetarierinnen (Kohorte 2, gelb)

Für die beiden Kohorten konnte erwartungsgemäß ein signifikanter Unterschied der Verzehrshäufigkeiten bezüglich der abgefragten Lebensmittelgruppen im Fleisch- und im Fischverzehr pro Monat gezeigt werden, während die Verzehrshäufigkeiten für Milch- und Milchprodukte sowie für Eier vergleichbar waren. So können die beobachteten deutlichen Mittelwertunterschiede zwischen diesen beiden Ernährungsgruppen von 20 bis 50 % je nach Kongener daher mit den unterschiedlichen Verzehrshäufigkeiten bzgl. dieser beiden Lebensmittelgruppen in Zusammenhang gebracht werden, was auch mit den Berechnungen der täglichen PBDE-Aufnahmemengen in anderen Ländern und dem daraus abgeleiteten hohen Beitrag des Fleisch- und Fischverzehr übereinstimmt.

Wichtig ist auch die Berücksichtigung der Anzahl gestillter Kinder, welche einen nachweislichen Einfluss auf die aktuellen PBDE-Gehalte in Frauenmilch haben (Tabelle

15). Da es diesbezüglich in der Zusammensetzung der Kohorten Unterschiede gab (der Anteil der Mütter, die ihr 2. oder 3. Kind stillten, war in der Kohorte 2 größer als in der Kohorte 1) können die zwischen den Kohorten beobachteten Unterschiede in den PBDE-Gehalten nicht allein durch die unterschiedliche Ernährung, sondern nur auf das gemeinsame Wirken beider Einflussgrößen zurückgeführt werden. Dies wird weiter unten ausführlicher diskutiert.

Einflüsse weiterer möglicher Confounder, wie Alter, BMI, Bildschirmstunden pro Woche und Rauchstatus, konnten nicht nachgewiesen werden und zwischen den beiden Kohorten war kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar. Darüber hinaus wurde belegt, dass keine Korrelation dieser Faktoren mit den PBDE-Gehalten in der Frauenmilch besteht. Es wurde auch schon in anderen Studien berichtet, dass Alter, BMI, Arbeitsstunden am PC keinen signifikanten Einfluss auf die PBDE-Gehalte haben (68, 127, 194, 223, 236, 237).

Die Daten dieser Studie belegen keinen Zusammenhang zwischen Rauchstatus und PBDE-Gehalt in Frauenmilch, im Gegensatz zu Lind et al., die eine schwache Assoziation der PBDE-Gehalte mit dem Rauchstatus feststellten (127). Eine Verzerrung durch Bias oder Confounder ist also nicht gegeben.

Aufgrund des gewählten Studiendesigns konnte erstmalig sicher nachgewiesen werden, dass die Ernährung, vor allem der Verzehr von Lebensmitteln tierischen Ursprungs, ein relevanter Expositionsfaktor hinsichtlich der PBDE-Körperlast ist, wobei dies zumindest für die in Deutschland charakteristische Hintergrundbelastung gilt. Ob dies auch für Länder mit deutlich höheren Hintergrundbelastungen, wie z.B. den USA und Kanada gilt, bleibt offen, zumal das dort beobachtete andere Kongenerenmuster in Frauenmilch ein Hinweis auf eine andere Expositionssituation darstellen könnte, welche auch durch verschiedene Kongenerenverteilung in den Hauptlebensmitteln bedingt sein könnte.

Neben der Ernährung werden aber auch andere Expositionswege, so die inhalative Aufnahme von PBDE über Staub diskutiert. Ergebnisse von Sjödin et al. in vergleichenden Untersuchungen zu PBDE-Gehalten in Staub aus deutschen und amerikanischen Haushalten weisen auf deutlich höhere PBDE-Gehalte in den amerikanischen Proben hin (222), die Daten wurden aber durch Knoth nicht bestätigt (220, 221). Inwieweit die inhalativen PBDE-Aufnahme tatsächlich zur Hintergrundbelastung beiträgt, ist bisher ungeklärt und für die umfassend untersuchten persistenten Organochlorverbindungen konnte dies bisher nicht bestätigt werden.

Um repräsentative Daten zu PBDE-Gehalten in deutschen Lebensmitteln zu erhalten, sind Warenkorbuntersuchungen in Deutschland, wie sie in Schweden oder Spanien durchgeführt wurden, unverzichtbar. Nur so kann in weitergehenden Untersuchungen abgeschätzt werden, wie viel PBDE über welche Lebensmittelgruppen bei den für Deutschland charakteristischen Ernährungsgewohnheiten aufgenommen werden

Der Einfluss des Stillens

PBDE werden aufgrund der hohen Lipophilie im humanen Fettgewebe gespeichert und diese Fettspeicher werden während des Stillens mobilisiert, so dass es im Verlauf der Stillperiode im Rahmen einer Ausschwemmung zu einer Abnahme der im Fettgewebe gespeicherten und in der Frauenmilch nachweisbaren Kontaminanten kommt. Dies wird durch Beobachtungen bei den persistenten Organochlorverbindungen gestützt, deren Gehalte nach einer 12 wöchigen Stillzeit im Durchschnitt um ca. 30 % niedriger als zu Beginn der Laktation sind.

Weiterhin führt auch die Anzahl der Stillperioden zu einer Verringerung der Körperlast. So wurden bei Müttern, die das 2. Kind stillen ca. 20 % niedrigere Dioxingehalte, bei Müttern, die das 3. oder 4. Kind stillen sogar 30 – 40 % niedrigere Gehalte im Vergleich zu Frauenmilchproben von Erstgebärenden gefunden (230). In bisherigen Studien zu PBDE in Frauenmilch konnten im Gegensatz zu den Dioxinen weder eine Korrelation der PBDE-Gehalte mit der Länge der Stillperiode noch mit der Anzahl der Stillperioden festgestellt werden (194). Bisher wurden nur anhand von Einzelproben verschiedener Mütter mit unterschiedlichen Stillzeiten Korrelationen zwischen den PBDE-Gehalten und der Länge der Stillperioden geprüft, wobei bei den aus dem USA stammenden Daten eine große interindividuelle Variabilität der überdies hohen PBDE-Gehalte diese Art der Auswertung wesentlich störte (194).

Der in dieser Studie gewählte Ansatz mit Testung der Prüfhypothese II (PBDE-Gehalte sind nach einer 3-monatigen Stillzeit signifikant niedriger) unterschied sich prinzipiell davon, da hier die intraindividuelle Abnahme zwischen 2 definierten Probenahmezeitpunkten zu Grunde lag. Hier konnte eine schwache Tendenz zu niedrigeren PBDE-Gehalten nach einer 12-wöchigen Stillperiode für einige Kongenere beobachtet werden, wobei eine Signifikanz nur für BDE 66 nachweisbar war, das jedoch als Minorkomponente mit weniger als 1 % zum Gesamt-PBDE-Gehalt beiträgt und daher keine Relevanz besitzt.

Da der BMI nachgewiesenermaßen kein Confounder ist, können mögliche Gewichtsveränderungen während der Stillperiode als Einflussfaktoren ausgeschlossen

werden. Eine 3-monatige Stillzeit ist möglicherweise zu kurz, um eine signifikante Abnahme der PBDE-Gehalte zu belegen. Dies wird durch die relativ niedrigen PBDE-Gehalte bei 3 von 4 Langzeitstillenden (> 8 Monate) gestützt. Aufgrund der fehlenden Signifikanz musste die Prüfhypothese II jedoch abgelehnt werden. In der vorliegenden Studie konnte aber erstmalig durch niedrigere PBDE-Gehalte in den Proben von Mehrfachstillenden im Vergleich zu Erststillenden nachgewiesen werden, dass das Stillen trotzdem bei den PBDE zu signifikant geringerer Körperlast bei der Mutter und damit in deren Frauenmilch führt.

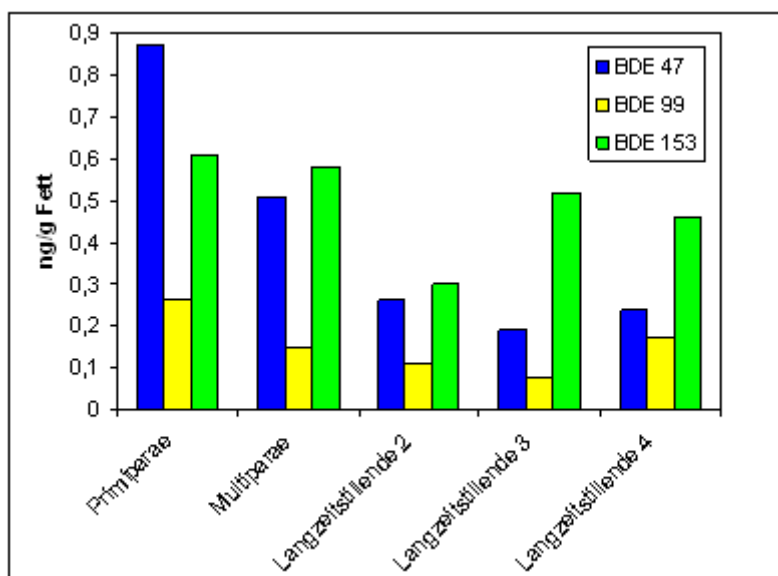


Abb. 15: Veränderung des Kongenerenmusters durch Langzeitstillen bzw. mehrfache Stillperioden

Eine höhere Anzahl von Stillperioden resultiert bei den Kongeneren BDE 47, 99, 100 und 154 sowie bei S-PBDE in signifikant niedrigeren Gehalten. Dieser Nachweis war allerdings nur durch die Einbeziehung von Vegetarierinnen möglich und die Abbildung 10 belegt, dass dieser Effekt in der Gruppe der Vegetarierinnen wesentlich stärker zu beobachten war als in der Gruppe der Mischköstlerinnen. Dies erklärt auch, warum in den bisher durchgeführten Studien, die üblicherweise Mütter ohne Differenzierung ihrer Ernährungsgewohnheiten einschlossen, also Mütter mit landesüblicher Mischkost, kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der gestillten Kinder und den PBDE-Gehalten der Frauenmilch festgestellt werden konnte.

Bei Vegetarierinnen ist der Einfluss vorangegangener Stillperioden stärker ausgeprägt, was sich durch folgende zwei Gründen erklären lässt: Die vorangegangenen Stillperioden waren bei den Vegetarierinnen länger als bei den Mischköstlerinnen und bei den Mischköstlerinnen wird die durch das Stillen erfolgte partielle Ausschwemmung von PBDE

aus dem Körperfett durch ihre, im Vergleich zu Vegetarierinnen signifikant höhere PBDE-Aufnahme über die Nahrung zwischen den Stillperioden wieder ausgeglichen.

Da die Vegetarierinnen im Gegensatz dazu über die Nahrung wesentlich weniger PBDE aufnehmen, ist in dieser Kohorte nur ein teilweises Wiederauffüllen der Speicher zwischen den Stillperioden möglich, was zu den signifikanten Unterschieden der PBDE-Gehalte führt und dieser Effekt scheint mit der Anzahl der gestillten Kinder zu kumulieren. So ist der Unterschied zwischen den PBDE-Gehalten beider Kohorten bei Müttern, die ihr 3. Kind stillen, wesentlich größer als bei Müttern, die ihr erstes Kind stillen. Diese Beobachtung bestätigt, dass die Ernährung eine der dominierenden Expositionsquellen für die PBDE-Hintergrundbelastung in Deutschland ist. Nur unter der Voraussetzung, dass andere Expositionswege von geringerer Relevanz sind, war der Einfluss der Anzahl der gestillten Kinder auf die PBDE-Gehalte in der Frauenmilch von Vegetarierinnen nachweisbar.

Mehrere Stillperioden und längeres Stillen führen zu einer Verschiebung des Kongenermusters, denn die Gehalte der niederbromierten Kongenere BDE 47, BDE 99 und BDE 100 sinken deutlich, die höherbromierten Kongenere werden weniger beeinflusst, aber besonders bleibt das Hexabromkongener BDE 153, welches ein Hauptkongener ist, relativ unbeeinflusst. So ist eine veränderte Reihenfolge der Hauptkongenere in den Proben sowohl von Mehrfachstillenden als auch bei 3 von 4 Langzeitstillenden zu beobachten. BDE 153 dominiert über BDE 47, gefolgt von BDE 99. Dieser Trend wird in der Abbildung 15 veranschaulicht. Dies kann durch die kurzen Eliminationshalbwertszeiten für das Heptabromkongener BDE 183 mit 110 Tagen und für das Decabromkongener BDE 209 mit nur 7 – 14 Tagen erklärt werden, sodass der steady state in dem begrenzten Zeitraum zwischen den Stillperioden wieder erreicht wird (100, 126).

Für die niederbromierten Kongenere wurden deutlich längere Eliminationshalbwertszeiten aus Humanfett berichtet, für BDE 47 mit 3 Jahren, für BDE 99 mit 5,4 Jahren und für BDE 100 mit 2,9 Jahren (75). Zwischen den Stillperioden ist ein Wiedererreichen des steady state aufgrund dieser sehr langen Eliminationshalbwertszeiten nicht zu erwarten, was zu geringeren Gehalten dieser niederbromierten Kongenere in Proben von Frauen, die ihr 2. oder 3. Kind stillen, führt. Anders ist es bei BDE 153, welches mit 11,7 Jahren im Vergleich zu allen anderen Kongeneren die längste Eliminationshalbwertszeit aus Humanfett hat. Warum dieses Hexabromkongener in Proben von Mutiparae und Langzeitstillenden kaum beeinflusst wird, ist unklar und es kann nur spekuliert werden welche Spezifika diese Auffälligkeiten bedingen.

Eine Möglichkeit ist eine metabolische Debromierung des Decabromkongeners BDE 209 zum BDE 153, wie sie in Regenbogenforellen nachgewiesen wurde, welche zu einer internen Wiederauffüllung der durch das Stillen partiell entleerten Körperfettspeicher führt (138).

Gemeinsames Modell für den Einfluss der Ernährung und Zahl der gestillten Kinder

Mittels multipler linearer Regression wurden das Zusammenwirken der als statistisch signifikant nachgewiesenen Einflussfaktoren der Ernährungsgewohnheiten und Zahl der gestillten Kinder auf die PBDE-Gehalte vergleichend abgeschätzt, um so die reale Situation zu charakterisieren. Auf die Gehalte von BDE 153 und 183 haben offenbar nur die Ernährungsgewohnheiten einen signifikanten Einfluss, für BDE 47, BDE 99 und BDE 100 sowie für Gesamt-PBDE ist das Modell signifikant, wobei der Einfluss beider Faktoren auf die Konzentration der Kongenere etwa vergleichbar groß ist. Mit diesem Modell lässt sich abschätzen, dass die Konzentrationen der entsprechenden Kongenere 47, 99 und 100 in Frauenmilch von Müttern, die ihr 2. Kind stillen, um ca. 40 % niedriger und in Proben von Müttern, die ihr 3. Kind stillen, etwa um 65 % niedriger sein sollten als bei Erststillenden. Der entsprechende Vergleich für den Gesamt-PBDE-Gehalt ergibt Unterschiede von 20 % bzw. 38 %. Wenn man den hypothetischen Vergleich zwischen den Proben von 2 Frauen, die sich einzig in ihrem Ernährungsverhalten unterscheiden betrachtet, so ergibt das Modell, dass die in der Probe der Vegetarierin gefundenen Konzentrationen von BDE 47, 99 und 100 um ca. 35 – 40 % und für Gesamt-PBDE um ca. 25 % geringer sind. Die errechneten Bestimmtheitsmaße R^2 weisen darauf hin, dass die beiden in das Modell einbezogenen Einflussgrößen nur 23 – 26 % der Variabilität der Kongeneregehalte bzw. 16 % der Variabilität des Gesamtgehaltes erklären, obwohl das Modell für die Kongenere BDE 47, 99 und 100 sowie für Gesamt-PBDE hochsignifikant ist. Unbekannte und ggf. auch nicht berücksichtigte Faktoren könnten hier wesentlich zur Variabilität der Gehalte beitragen.

Die PBDE-Aufnahme des gestillten Säuglings

Eine besondere Beachtung gilt der PBDE-Aufnahme des voll gestillten Säuglings, da aufgrund des toxischen Potentials der PBDE und des sich noch entwickelnden, vulnerablen Neugeborenen eine ungünstige Wirkung des Stillens mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden soll. Ermittelt wurden die PBDE-Aufnahmemengen mittels einer Formel, die im EU Risk Assessment Report für Pentabromdiphenylether genutzt wurde. Mittlere Aufnahmemengen, die auf mittleren PBDE- und mittleren Fettgehalten in der Frauenmilch beruhen, wurden geschätzt, aber auch Worst-Case-

Abschätzungen, beruhend auf dem jeweiligen 95. Perzentil von PBDE- und Fett-Gehalt. Mit Werten von 10 bzw. 50 ng/kg KG/d für die mittlere bzw. die Worst-Case-Aufnahme von Gesamt-PBDE sind diese um eine Zehnerpotenz geringer als die für die USA berechneten Aufnahmemengen von 355 ng/kg KG/d (194).

Zur Bewertung sind die so errechneten Aufnahmemengen eines 4 Monate alten voll gestillten Säuglings mit sensitiven toxikologischen Parametern zu vergleichen. Bezüglich der potentiellen toxischen Wirkungen ist der Pentabromdiphenylether das potenteste der drei technischen Produkte. Besonders bedeutsam bei chronischer Exposition sind Schädigungen der Leber, für die ein NOAEL von 0,45 mg/kg KG/d aus Tierexperimenten abgeleitet wurde (62). Darnerud hatte für die Gesamt-PBDE einen ADI von 1 mg/kg KG/d abgeschätzt, der hier ebenfalls zur Bewertung herangezogen werden soll (212). Grundlegend für eine Einschätzung, ob diese Aufnahmemengen nach heutigem Stand des Wissens gesundheitlich unbedenklich sind, ist der aus dem Vergleich der Aufnahmemengen des gestillten Säuglings mit dem NOAEL bzw. ADI berechnete Sicherheitsabstand (Margin of Safety, MOS). Für die Summe von BDE 47, 99 und 153, den Hauptkongeneren des technischen PeBDE, errechnete sich auf der Basis der mittleren Aufnahmemengen und des NOAEL ein MOS von 5×10^4 , für die entsprechenden Worst-Case-Aufnahmemengen ein MOS von 1×10^4 . Die so ermittelten MOS mit Werten von 8×10^4 für die mittlere Aufnahmemenge und 2×10^4 für den Worst-Case-Fall liegen in einem Bereich, der nach heutiger Sicht einen sehr sicheren Abstand zwischen den Aufnahmemengen und dem NOAEL darstellt, auch wenn man die etwas höheren Aufnahmemengen für S-PBDE mit dem entsprechenden ADI für Gesamt-PBDE vergleicht.

Die PBDE-Mengen, welche von einem 4 Monate alten Säugling über das Stillen aufgenommen werden, sind um den Faktor 10.000 geringer als die niedrigsten tierexperimentell ermittelten Level, bei denen noch keine schädigenden Effekte beobachtet wurden. Jedoch entspricht die Kongenerenzusammensetzung der technischen Produkte, mit denen die toxikologischen Untersuchungen durchgeführt wurden, nicht genau der Kongenerenzusammensetzung in der Frauenmilch, der gegenüber der Säugling exponiert ist. Der Vergleich mit dem NOAEL bzw. ADI sollte deshalb nur eine orientierende Bewertungsgrundlage sein. Wegen der hoch eingeschätzten Sicherheitsabstände kann man nach heutigem Wissensstand davon ausgehen, dass keine gesundheitlichen Risiken für den Säugling durch die mit dem Stillen aufgenommenen PBDE-Mengen bestehen. Letztendlich kann auch unter Berücksichtigung der PBDE-Aufnahme des gestillten Säuglings die Stillempfehlung der

Nationalen Stillkommission uneingeschränkt unterstützt werden, die empfiehlt, das Kind mindestens 4 – 6 Monate voll zu stillen (238).

7 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war die Charakterisierung der PBDE-Hintergrundbelastung in Deutschland und die Einschätzung, ob mit der PBDE-Aufnahme über das Stillen für den Säugling gesundheitliche Risiken verbunden sein könnten. Weiterhin wurden sowohl der Einfluss der Ernährung und der Einfluss des Stillens getestet, da es bisher in der Literatur keine entsprechenden Aussagen gab. Mit dieser Zielstellung wurde ein spezielles Studiendesign entwickelt, das die Einbeziehung von 2 Gruppen, Mischköstlerinnen und Vegetarierinnen und die Probensammlung zu 2 definierten Zeitpunkten vorsah. Weiterhin wurden im Vorfeld zum Test der Prüfhypothesen die notwendigen Stichprobenumfänge statistisch abgeleitet. Es wurden entsprechende Ein- und Ausschlusskriterien für die Probandinnen definiert und von jeder Teilnehmerin wurde ein Fragebogen ausgefüllt, in dem Angaben zu persönlichen Daten, Lifestylefaktoren, Verzehrshäufigkeiten bestimmter Nahrungsmittel und weiteren möglichen Einflussfaktoren gemacht wurden. Von 89 Müttern wurden bundesweit von November 2001 bis März 2004 128 Frauenmilchproben gesammelt und 9 Kongenere in den Proben analysiert und gemeinsam mit der Summe als Gesamt-PBDE-Gehalt ausgewertet. Aus den untersuchten Frauenmilchproben ergibt sich eine Hintergrundbelastung für Gesamt-PBDE von im Mittel 2,47 ng/g Fett (Median 2,11 ng/g Fett, 95. Perzentil bei 7,11 ng/g Fett).

Die Hintergrundbelastung in Deutschland ist im Vergleich zu anderen europäischen Ländern (mittlere PBDE-Gehalte zwischen 2,1 und 7,2 ng/g Fett) im unteren Bereich einzuordnen. Auf vergleichbare Expositionsquellen weist auch die Häufigkeitsverteilung der Hauptkongenere hin (BDE 47 > BDE 153 > BDE 99), die in den meisten europäischen Ländern identisch ist, wo hingegen die PBDE in Frauenmilchproben aus Nordamerika mit mittleren Werten zwischen 22 und 73 ng/g Fett um den Faktor 10 bis 30 höher sind als die Werte dieser Studie.

Bedeutungsvoll ist auch der Nachweis der Decabromverbindung BDE 209 in Frauenmilchproben bei geringer Hintergrundbelastung, welches in 50 % der Proben nachgewiesen werden konnte und bisher nur in Humanproben mit deutlich höheren Gesamt-PBDE-Gehalten, wie z.B. im Blut exponierter Arbeiter und in den hochbelasteten Frauenmilchproben aus den USA quantifiziert wurde. BDE 209 ist also auch in Humanproben mit niedriger PBDE-Hintergrundbelastung nachzuweisen, was belegt, dass es trotz seiner im Vergleich zu den niederbromierten Kongeneren niedrigen Bioverfügbarkeit absorbiert wird.

Seit der EU-Verbotsverordnung ist BDE 209, welches als Hauptkongener des in großen Mengen angewendeten technischen Decabromdiphenylethers vorkommt, das einzige zugelassene kommerzielle PBDE-Produkt innerhalb der EU.

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

Die Nahrung ist für die in Deutschland beobachtete Hintergrundbelastung ein relevanter Expositionsweg und der Einfluss der Ernährung auf die PBDE-Körperlast konnte erstmalig durch die Einbeziehung von Vegetarierinnen belegt werden.

Der teilweise oder vollständige Verzicht auf den Verzehr tierischer Lebensmittel führt bei den Kongeneren BDE 47, 66, 99, 100, 153, 154 und 183 sowie bei Gesamt-PBDE zu statistisch signifikant niedrigeren Gehalten (Prüfhypothese I).

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

Der Einfluss der beiden als statistisch signifikant identifizierten und simultan wirkenden Faktoren Ernährungsstil und Anzahl der gestillten Kinder wurde mittels multipler linearer Regression gegeneinander abgeschätzt.

Das Modell ist für die Hauptkongenere BDE 47 und BDE 99 sowie für BDE 100 und Gesamt-PBDE hochsignifikant und die Einflüsse der beiden Faktoren werden in diesen Fällen als vergleichbar groß abgeschätzt. Für das Hauptkongener BDE 153 und für BDE 183 war keine Signifikanz des Modells festzustellen, da hier offenbar nur der Einfluss der Ernährung relevant ist.

Durch den Ernährungsstil und die Anzahl der gestillten Kinder können jedoch nur ca. 25 % der Variabilität der Kongenerengehalte bzw. 16 % der Variabilität des Gesamt-PBDE-Gehaltes erklärt werden. Welche weiteren Faktoren zur Variabilität der PBDE-Gehalte beitragen, bleibt offen.

In Übereinstimmung mit Ergebnissen anderer Studien konnte kein statistisch signifikanter Einfluss der potentiellen Confounder Alter, BMI, Rauchstatus und Zahl der Bildschirmstunden (TV, PC) pro Woche auf die PBDE-Gehalte in Frauenmilch nachgewiesen werden.

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

Die hier vorgelegte Untersuchung ist eine der weltweit umfangreichsten Studien zu PBDE-Gehalten in Frauenmilch, deren Besonderheit in dem strukturierten Ansatz, d.h. ihrem zielgerichteten Studiendesign, das Grundlage der Studiendurchführung war, besteht. Weiterhin unterscheidet sich diese Vorgehensweise deutlich von allen bisher zu PBDE in Frauenmilch durchgeführten Untersuchungen und war Voraussetzung für die erfolgreiche Prüfung von Einflussfaktoren. So konnte erstmalig der statistisch signifikante Einfluss von Ernährung, d.h. des Verzehrs tierischer Lebensmittel sowie der statistisch signifikante Einfluss der Zahl der Stillperioden auf die PBDE-Körperlast bzw. die PBDE-Gehalte in Frauenmilch nachgewiesen werden, was lange in der wissenschaftlichen Literatur diskutiert und vermutet, aber nicht eindeutig belegt werden konnte.

Signifikante Prüfergebnisse hinsichtlich dieser Einflussfaktoren konnten erst aufgrund der im Studiendesign festgelegten Einbeziehung von Vegetarierinnen im notwendigen Stichprobenumfang erzielt werden.

Ausblickend kann man feststellen, dass die Palette der bromierten Flammschutzmittel zur Zeit im Fokus der wissenschaftlichen Aufmerksamkeit steht, um die Exposition des Menschen umfassend bewerten zu können und, falls notwendig, aus Vorsorgegründen geeignete expositionsmindernde Maßnahmen einzuleiten.

8 Literaturverzeichnis

1. Cunningham AS, Jelliffe DB, Jelliffe EF. Breast-feeding and health in the 1980s: a global epidemiologic review. *J Pediatr* 1991; 118 (5):659-66.
2. Goldman AS. The immune system of human milk: antimicrobial, antiinflammatory and immunomodulating properties. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12 (8):664-71.
3. Lawrence RA, Lawrence, R. M. Breastfeeding: A guide for the medical profession. (5 Aufl.). St. Louis: Mosby, 1994.
4. Howard CR, Lawrence RA. Drugs and breastfeeding. *Clin Perinatol* 1999; 26 (2):447-78.
5. Vieth B. Stillen und unerwünschte Fremdstoffe in Frauenmilch, Teil 1: Datenlage und Trends in Deutschland. . *Umweltmedizinischer Informationsdienst (UMID)* 2002; 2 20-23.
6. Lawrence RA, Howard CR. Given the benefits of breastfeeding, are there any contraindications? *Clin Perinatol* 1999; 26 (2):479-90, viii.
7. BZgA. Stillen und Muttermilchernährung. Grundlagen, Erfahrungen und Empfehlungen. Köln: BZgA. http://www.bzga.de/bzga_stat/pdf/60643000.pdf. 2001.
8. Kunz C, Rodriguez-Palmero M, Koletzko B, Jensen R. Nutritional and biochemical properties of human milk, Part I: General aspects, proteins, and carbohydrates. *Clin Perinatol* 1999; 26 (2):307-33.
9. Rodriguez-Palmero M, Koletzko B, Kunz C, Jensen R. Nutritional and biochemical properties of human milk: II. Lipids, micronutrients, and bioactive factors. *Clin Perinatol* 1999; 26 (2):335-59.
10. Souci SW, Fachmann, W., Kraut, H. Die Zusammensetzung der Lebensmittel. Nährwert-Tabellen. (6. Aufl.). Stuttgart: medpharm Scientific Publisher, 2000.
11. Casella EB, Valente M, de Navarro JM, Kok F. Vitamin B12 deficiency in infancy as a cause of developmental regression. *Brain Dev* 2005; 27 (8):592-4.
12. Breastfeeding and the use of human milk. American Academy of Pediatrics, Work Group on Breastfeeding. *Breastfeed Rev* 1998; 6 (1):31-6.
13. Howie PW, Forsyth JS, Ogston SA, Clark A, Florey CD. Protective effect of breast feeding against infection. *Bmj* 1990; 300 (6716):11-6.

-
14. Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen-Rivers LA. Differences in morbidity between breast-fed and formula-fed infants. *J Pediatr* 1995; 126 (5 Pt 1):696-702.
 15. Silfverdal SA, Bodin L, Olcen P. Protective effect of breastfeeding: an ecologic study of Haemophilus influenzae meningitis and breastfeeding in a Swedish population. *Int J Epidemiol* 1999; 28 (1):152-6.
 16. Hanson LA. Human milk and host defence: immediate and long-term effects. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88 (430):42-6.
 17. Chandra RK. Prospective studies of the effect of breast feeding on incidence of infection and allergy. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68 (5):691-4.
 18. Lucas A, Brooke OG, Morley R, Cole TJ, Bamford MF. Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomised prospective study. *Bmj* 1990; 300 (6728):837-40.
 19. Businco L, Marchetti F, Pellegrini G, Cantani A, Perlini R. Prevention of atopic disease in "at-risk newborns" by prolonged breast-feeding. *Ann Allergy* 1983; 51 (2 Pt 2):296-9.
 20. Koletzko S, Griffiths A, Corey M, Smith C, Sherman P. Infant feeding practices and ulcerative colitis in childhood. *Bmj* 1991; 302 (6792):1580-1.
 21. Koletzko S, Sherman P, Corey M, Griffiths A, Smith C. Role of infant feeding practices in development of Crohn's disease in childhood. *Bmj* 1989; 298 (6688):1617-8.
 22. Pisacane A, Impagliazzo N, Russo M, Valiani R, Mandarin A, Florio C, Vivo P. Breast feeding and multiple sclerosis. *Bmj* 1994; 308 (6941):1411-2.
 23. Brun JG, Nilssen S, Kvale G. Breast feeding, other reproductive factors and rheumatoid arthritis. A prospective study. *Br J Rheumatol* 1995; 34 (6):542-6.
 24. Davis MK, Savitz DA, Graubard BI. Infant feeding and childhood cancer. *Lancet* 1988; 2 (8607):365-8.
 25. Schwartzbaum JA, George SL, Pratt CB, Davis B. An exploratory study of environmental and medical factors potentially related to childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1991; 19 (2):115-21.
 26. Norris JM, Scott, F. W. A meta-analysis of infant diet and insulindependent diabetes mellitus: to biasesplay a role? *Scand J Immunol* 1995; 47 131-135.
 27. Gerstein HC. Cow's milk exposure and type I diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care* 1994; 17 (1):13-9.
-

28. Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo CA, Jr., Berkey CS, Frazier AL, Rockett HR, Field AE, Colditz GA. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *Jama* 2001; 285 (19):2461-7.
29. Hediger ML, Overpeck MD, Kuczmarski RJ, Ruan WJ. Association between infant breastfeeding and overweight in young children. *Jama* 2001; 285 (19):2453-60.
30. Koletzko B. Long-term consequences of early feeding on later obesity risk. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2006 (58):1-18.
31. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Breastmilk feeding and lipoprotein profile in adolescents born preterm: follow-up of a prospective randomised study. *Lancet* 2004; 363 (9421):1571-8.
32. Martin RM, Ness AR, Gunnell D, Emmett P, Davey Smith G. Does breastfeeding in infancy lower blood pressure in childhood? The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Circulation* 2004; 109 (10):1259-66.
33. Lanting CI, Fidler V, Huisman M, Touwen BC, Boersma ER. Neurological differences between 9-year-old children fed breast-milk or formula-milk as babies. *Lancet* 1994; 344 (8933):1319-22.
34. Lanting CI, Patandin S, Weisglas-Kuperus N, Touwen BC, Boersma ER. Breastfeeding and neurological outcome at 42 months. *Acta Paediatr* 1998; 87 (12):1224-9.
35. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Lister G, Leeson-Payne C. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet* 1992; 339 (8788):261-4.
36. Page DC. Breastfeeding is early functional jaw orthopedics (an introduction). *Funct Orthod* 2001; 18 (3):24-7.
37. Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, Burke KP, Willett WC, MacMahon B. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 1994; 330 (2):81-7.
38. Institute of Medicine. Nutrition during lactation: Report of the subcommittee on nutrition during lactation of the committee on nutritional status during pregnancy and lactation. Washington: National Academy Press, 1991.
39. Schneider H, Husslein, P., Schneider, K.T.M. Geburtshilfe. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2000:953 ff.
40. Department of Health und Human Services. Healthy people 2000: National health promotion and disease prevention objectives, conference edition. Washington, Public Health Service. 1990.

-
41. Lyon AJ. Effects of smoking on breast feeding. *Arch Dis Child* 1983; 58 (5):378-80.
 42. Lawrence RA, Lawrence, R. M., . Breastfeeding: A guide for the medical profession. 5 Auflage. St. Louis: Mosby., 1999.
 43. Spielmann H, Steinhoff, R., Schaefer, C., Bunjes, R. Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit (6 Aufl.). München: Urban & Fischer, 2001.
 44. Bennett PN. Drugs and Human Lactation (2. Aufl.). Amsterdam, New York, Oxford, 1996.
 45. Little RE, Anderson, K. W., Ervin, C. H., Worthington-Roberts, B., Clarren, S.K. Maternal alcohol use during breast-feeding and infant mental and motor development at one year. *N Engl J Med* 1989; 321 425-430.
 46. Hill RM, Craig JP, Chaney MD, Tennyson LM, McCulley LB. Utilization of over-the-counter drugs during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1977; 20 (2):381-94.
 47. Munoz LM, Lonnerdal B, Keen CL, Dewey KG. Coffee consumption as a factor in iron deficiency anemia among pregnant women and their infants in Costa Rica. *Am J Clin Nutr* 1988; 48 (3):645-51.
 48. Vieth B, Heinrich-Hirsch, B., Mathar, W. Trends in dioxin intake and human milk levels in Germany. 20th. International symposium on Halogenated Environmental Pollutants and POPs, Monterey (California, USA) 13.-17.08.2000. *Organohalogen Compd.* 2000; 47 300.
 49. Rimkus G. Unerwünschte Kontaminanten in der Frauenmilch. DGE (Hrsg.): Ernährungsbericht 2000. Frankfurt am Main: Henrich, 2001.
 50. Vieth B. 4. Bericht der Bund/Länder-Arbeitsgruppe DIOXINE, Dioxin-Referenzmeßprogramm, Kapitel Humandaten., 2001.
 51. Meironyte D, Noren K, Bergman A. Analysis of polybrominated diphenyl ethers in Swedish human milk. A time-related trend study, 1972-1997. *J Toxicol Environ Health A* 1999; 58 (6):329-41.
 52. Ballschmiter K, Zell M. Analysis of polychlorinated biphenyls (PCB) by glass-capillary gas-chromatography. Composition of technical Aroclor-PCB and Clophen-PCB mixtures. Vol. 302: Fresenius Z Anal Chem, 1980.
 53. de Wit CA. An overview of brominated flame retardants in the environment. *Chemosphere* 2002; 46 (5):583-624.
 54. European Union Risk Assessment Report. Bis(pentabromophenyl) ether CAS No.: 1163-19-5. Vol. 17: European Chemicals Bureau, 2002.

55. Bundesratsdrucksache 97/01. Bundesratsdrucksache 97/01: URL: <http://www.parlamentsspiegel.de/>
56. Mielke H, Ostermann B, Rüdiger T, Vieth B. Polybrominated diphenyl ethers in human milk - a study on levels and influencing factors in Germany. Abstract.: Federal Institute for Risk Assessment, Thielallee 88-92, 14195 Berlin, Germany, 2005.
57. Hardell L, Lindstrom G, van Bavel B, Wingfors H, Sundelin E, Liljegren G. Concentrations of the flame retardant 2,2',4,4'-tetrabrominated diphenyl ether in human adipose tissue in Swedish persons and the risk for non-Hodgkin's lymphoma. *Oncol Res* 1998; 10 (8):429-32.
58. Huisman M, Koopman-Esseboom C, Fidler V, Hadders-Algra M, van der Paauw CG, Tuinstra LG, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJ, Touwen BC, Boersma ER. Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins and its effect on neonatal neurological development. *Early Hum Dev* 1995; 41 (2):111-27.
59. Huisman M, Koopman-Esseboom C, Lanting CI, van der Paauw CG, Tuinstra LG, Fidler V, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJ, Boersma ER, Touwen BC. Neurological condition in 18-month-old children perinatally exposed to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Hum Dev* 1995; 43 (2):165-76.
60. Chen YC, Yu ML, Rogan WJ, Gladen BC, Hsu CC. A 6-year follow-up of behavior and activity disorders in the Taiwan Yu-cheng children. *Am J Public Health* 1994; 84 (3):415-21.
61. Koopman-Esseboom C, Weisglas-Kuperus N, de Ridder MA, Van der Paauw CG, Tuinstra LG, Sauer PJ. Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infants' mental and psychomotor development. *Pediatrics* 1996; 97 (5):700-6.
62. European Union Risk Assessment Report. Diphenyl ether, pentabromo deriv. CAS No.:32534-81-9. Vol. 5: European Chemicals Bureau, 2000.
63. European Union Risk Assessment Report. Diphenyl ether, octabromo deriv. CAS.: 3253-52-0. Vol. 16: European Chemicals Bureau, 2003.
64. Klasson Wehler E, Hovander L, Bergman A. New organohalogenes in human plasma - identification and quantification. Proceedings from Dioxin'97, Indianapolis: Organohalogen compounds, 1997:420-425.
65. Lindström G, Van Bavel B, Hardell L, Liljegren G. Identification of the flame retardants polybrominated diphenyl ethers in the adipose tissue from patients with non-Hodgkin's lymphoma in Sweden. *Oncology reports* 1997; 4 999-1000.

-
66. de Boer J, Robertson L, Dettmer F, Wichmann H, Bahadir M. Polybrominated diphenyl ethers in human adipose tissue and relation with watching television--a case study. Vol. 35: Organohalogen Compounds, 1998:407-410.
 67. Meironyte D, Bergman Å, Norén K. Analysis of polybrominated diphenyl ethers in human milk. Proceedings from Polymer Additives and Monomers. *Organohalogen Compounds* 1998; 36 387-390.
 68. Darnerud P, Atuma S, Aune M, Cnattingius S, Wernroth M, Wicklund-Glynn A. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in breast milk from primiparous women in Uppsala county, Sweden. Proceedings from Polymer Additives and Monomers. *Organohalogen Compounds* 1998; 35 411-414.
 69. von Meyerinck L, Hufnagel B, Schmoldt A, Benthe HF. Induction of rat liver microsomal cytochrome P-450 by the pentabromo diphenyl ether Bromkal 70 and half-lives of its components in the adipose tissue. *Toxicology* 1990; 61 (3):259-74.
 70. Great Lakes Chemical Corporation. Twenty-eight day toxicity study of pentabromodiphenyl ether in rats. Unpublished report, International Research and Development Corporation, Report no:274-023, 1976.
 71. Great Lakes Chemical Corporation. 90-day dietary study in rats with pentabromodiphenyl oxide (DE-71) final report. Unpublished report, WIL Research Laboratories, project no: WIL-12011, 1984.
 72. Great Lakes Chemical Corporation. 30 day dietary study in rats with pentabromodiphenyl oxide; including recovery periods of 6, 12 and 24 weeks, Final report. Unpublished report, WIL Research Laboratories, project no: WIL-12042, 1985.
 73. Hakk H, Larsen G, Klasson-Wehler E, Örn U, Bergman Å. Tissue disposition, excretion, and metabolism of 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether (BDE-99) in male Sprague-Dawley rats: *Organohalogen Comp*, 1999:337-340.
 74. Sarver JG, White D, Erhardt P, Bachmann K. Estimating xenobiotic half-lives in humans from rat data: influence of log P. *Environ Health Perspect* 1997; 105 (11):1204-9.
 75. Geyer H, Schramm K-W, Darnerud P, Aune M, Feicht EA, Fried K, Henkelmann B, Lenoir D, Schmidt P, McDonald T. Terminal elimination half-lives of brominated flame retardants TBBPA, HBCD and lower brominated PBDEs in humans. *Organohalogen Compd* 2004; 66 3820-3825.
 76. Jakobsson K, Thuresson K, Höglund P, Sjödin A, Hagmar L, Bergman A. A Summary or Exposure to Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) in
-

- Swedish Workers, and Determination of half-lives of PBDEs.
Organohalogen Compd 2003; 61-65.
77. Lunevale Products L. The acute oral toxicity of pentabromdiphenyl ether to rats., 1977.
78. Great Lakes Chemical Corporation. Acute toxicity studies of pentabromdiphenyl ether, 345-76A in rats and rabbits. Unpublished report, International Research and Development Corporation, Report no:2764-025, 1975.
79. Fowles JR, Fairbrother A, Baecher-Steppan L, Kerkvliet NI. Immunologic and endocrine effects of the flame-retardant pentabromodiphenyl ether (DE-71) in C57BL/6J mice. *Toxicology* 1994; 86 (1-2):49-61.
80. Dead Sea Bromine Works. Penta-bromo-diphenyl-ether primary dermal irritation study in rabbits. Unpublished report. Life Sciences Research Israel Ltd., Report no: DSB/028/PBD, 1983.
81. Dead Sea Bromine Works. Penta-bromo-diphenyl-ether acute eye irritation/corrosion study in rabbits. Unpublished report. Life Sciences Research Israel Ltd., Report no: DSB/027/PBD, 1983.
82. Carlson GP. Induction of xenobiotic metabolism in rats by short-term administration of brominated diphenyl ethers. *Toxicol Lett* 1980; 5 (1):19-25.
83. Darnerud P, Thuvander A. Effects of polybrominated diphenyl ether (PBDE) and polychlorinated biphenyl (PCB) on some immunological parameters after oral exposure in rats and mice: *Toxicol Environ Chem*, 1999:229-242.
84. I.S.C. Chemicals L. Tardex 50 (ex Durum 139) (pentabroma diphenyl oxide) bromogenic activity assay in the rabbit. Unpublished report, Consultox Laboratories Ltd., Project reference: CL 77:165:1533, 1977.
85. Great Lakes Chemical Corporation. Mutagenicity of coumpound 345-76A (Pentabromdiphenyl ether) final report. Unpublished report, Litton Bionetics, Inc., Project no: 2547, 1976.
86. Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W. Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. *Environ Mutagen* 1987; 9 Suppl 9 1-109.
87. Ethyl Corporation. Genetic toxicology Salmonella/microsomal assay of "saytex 115" Unpublished report, Genetic Testing Laboratory, Ethyl Technical Center, Project no: Ames 091-#091, 1985.
88. Chemical Manufacturers Assotiation C. Chromosome aberrations in humah peripheral blood lymphocytes. Unpublished report, Microbiological Associates, Inc., Study no: G 96A063.342, 1996.

-
89. Ethyl Corporation. Dose-range embryo / fetal toxicity and teratogenic potential of Saytex 115 administered orally via gavage to Sprague-Dawley, presumed pregnant rats (pilot study). Unpublished report, Argus Research Laboratories Inc., Protocol no: 305-002P., 1985.
 90. Eriksson P, Jakobsson E, Fredriksson A. Developmental neurotoxicity of brominated flame-retardants, polybrominated diphenyl ethers and tetrabromo-bis-phenol A. Vol. 35: *Organohalogen Comp*, 1998:375-377.
 91. Great Lakes Chemical Corporation WL, IN. Toxicity data on OBDPO (DE-79). Subacute Inhalation Toxicity study in rats. Unpublished Laboratory Report, Intl. Res. & Dev. Corp., 1978.
 92. Great Lakes Chemical Corporation WL, IN. Toxicity data on OBDPO (DE-79). Thirteen week feeding study in rats. Unpublished Laboratory Report, Intl. Res. & Dev. Corp., 1977.
 93. Carlson GP. Induction of xenobiotic metabolism in rats by brominated diphenyl ethers administered for 90 days. *Toxicol Lett* 1980; 6 (3):207-12.
 94. Zhou T, Ross DG, DeVito MJ, Crofton KM. Effects of short-term in vivo exposure to polybrominated diphenyl ethers on thyroid hormones and hepatic enzyme activities in weanling rats. *Toxicol Sci* 2001; 61 (1):76-82.
 95. Garner CE, Matthews HB. The effect of chlorine substitution on the dermal absorption of polychlorinated biphenyls. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998; 149 (2):150-8.
 96. Haglund P, Zook D, Buser H-R, Hu J. Identification and quantification of polybrominated diphenyl ethers and methoxy-polybrominated diphenyl ethers in Baltic biota: *Environ. Sci. Technol.*, 1997:3281-3287.
 97. Meneses M, Wingfors H, Schuhmacher M, Domingo JL, Lindstrom G, Van Bavel B. Polybrominated diphenyl ethers detected in human adipose tissue from Spain. *Chemosphere* 1999; 39 (13):2271-2278.
 98. Nagayama J, Takasuga T, Tsuji H. Contamination levels of brominated flame retardants, dioxins and organochlorine compounds in the blood of Japanese adults. Vol. Second International Workshop on Brominated Flame Retardants, May 14-16: Stockholm University, Sweden, 2001:pp113-116.
 99. Stanley J, Cramer P, Thornburg K, Remmers J, Breen J, Schwenberger J. Mass spectral confirmation of chlorinated and brominated diphenylethers in human adipose tissues. *Chemosphere* 1991; 23 1185-1195.
 100. Sjödin A, Hagmar L, Klasson-Wehler E, Kronholm-Diab K, Jakobsson E, Bergman A. Flame retardant exposure: polybrominated diphenyl ethers in blood from Swedish workers. 1999; 107 (8):643-648.

101. Hagmar L, Sjödin A, Höglund P, Thuresson K, Rylander L, Bergmann A. Biological half-lives of polybrominated diphenyl ethers and tetrabromobisphenol A in exposed workers. Vol. 47: *Organohalogen Compounds*, 2000:198-201.
102. Noren K, Meironyté D. Contaminants in Swedish human milk. Decreasing levels of organochlorine and increasing levels of organobromine compounds. *Organohalogen Compounds* 1998; 38 1-4.
103. Meironyte D, Herrmann T, Noren K. Determination of PBDEs in human milk from the United States.: *Organohalogen Compounds*, 2000:197 - 200.
104. Meironyte D, Noren K. Polybrominated diphenyl ethers in Swedish human milk. The follow-up study, The second international workshop on brominated flame retardants, BFR 2001, Stockholm, 14-16 may 2001, Abstractband 303-305 (2001). 2001.
105. Great Lakes Chemical Corporation WL, IN. Toxicity data on OBDPO (DE-79). Acute Oral Toxicity in the male Albino Rat. Unpublished Laboratory Report, Intl. Res. & Dev. Corp., 1987.
106. Great Lakes Chemical Corporation WL, IN. Toxicity data on OBDPO (DE-79). Acute dermal toxicity in Albino rabbits. Unpublished Laboratory Report, Intl. Res. & Dev. Corp., 1975.
107. Great Lakes Chemical Corporation WL, IN. Toxicity data on OBDPO. Acute Inhalation Toxicity in the Albino rat. Unpublished Laboratory Report, Intl. Res. & Dev. Corp; Great Lakes Chem. Corp., 1975.
108. Great Lakes Chemical Corporation WL, IN. Toxicity data on OBDPO (Saytex 111). Primary skin irritation in Albino rabbits. Unpublished Laboratory Report, Intl. Res. & Dev. Corp. Great Lakes Chem. Corp., 1975.
109. Great Lakes Chemical Corporation WL, IN. Toxicity data on OBDPO. Eye irritation in Albino rabbits. Unpublished Laboratory Report, Intl. Res. & Dev. Corp., 1975.
110. Ethyl Corporation BR, LA. Toxicity data on OBDPO (Saytex 111). Acute Oral Toxicity Study in rats (14 days). Unpublished Laboratory Report, Pharmakon Res. Int. Inc., 1983.
111. Ethyl Corporation BR, LA. Toxicity data on OBDPO (Saytex 111). Primary dermal irritation study in rabbits. Unpublished Laboratory report, Pharmakon Res. Int. Inc., 1983.
112. Ethyl Corporation BR, LA. Toxicity data on OBDPO (Saytex 111). Acute eye irritation test in rabbits. Unpublished Laboratory Report, Pharmakon Res. Int. Inc., 1983.

-
113. Ethyl Corporation BR, LA. Toxicity data on OBPDO. Acute oral toxicity study. Unpublished Laboratory Report., 1984.
 114. Ethyl Corporation BR, LA. Toxicity data on OBDPO (Saytex 111). One hour acute dust inhalation toxicity study in rats of SAYTEX 111 (unmilled). Unpublished Laboratory Report, ToxiGenics., 1984.
 115. Great Lakes Chemical Corporation WL, IN. A 90 day inhalation toxicity study of octabromodiphenyl oxide in albino rats. Unpublished laboratory report, WIL Research Laboratories, Inc., 2001.
 116. Koster P, Debets FM, Strik JJ. Porphyrinogenic action of fire retardants. *Bull Environ Contam Toxicol* 1980; 25 (2):313-5.
 117. Great Lakes Chemical Corporation WL, IN. Toxicity data on OBDPO (DE-79). Twenty-eight day toxicity study in rats. Unpublished Laboratory Report, Intl. Res. & Dev. Corp., 1976.
 118. Great Lakes Chemical Corporation WL, IN. Industry comments. Final draft Risk Assessment, November 2001, Octabromodiphenyl ether, CAS No. 32536-52-0. COM014_env_IND1., 2001.
 119. Great Lakes Chemical Corporation WL, IN. Toxicity data on OBDPO (DE-79). Mutagenicity evaluation of compound 345-79A. Final Report. Unpublished Laboratory Report, Litton Bionetics., 1976.
 120. Great Lakes Chemical Corporation WL, IN. Toxicity data on OBDPO (DE-79). Unscheduled DNA synthesis assay compound DE-79. Final Report. Unpublished Laboratory Report, Hazleton Laboratories., 1983.
 121. Great Lakes Chemical Corporation WL, IN. Toxicity data on OBDPO (DE-79). In vitro sister chromatid exchange in Chinese Hamster Ovary Cells with OBDPO (DE-79). Final Report. Unpublished Laboratory Report, Hazleton Laboratories., 1982.
 122. Great Lakes Chemical Corporation WL, IN. A 2-week inhalation toxicity range-finding study of octabromodiphenyl oxide in albino rats. Unpublished laboratory report, WIL Research Laboratories, Inc., 2000.
 123. Breslin WJ, Kirk HD, Zimmer MA. Teratogenic evaluation of a polybromodiphenyl oxide mixture in New Zealand white rabbits following oral exposure. *Fundam Appl Toxicol* 1989; 12 (1):151-7.
 124. DeCarlo VJ. Studies on brominated chemicals in the environment. *Ann N Y Acad Sci* 1979; 320 678-81.
 125. Hagmar L, Bergman Å. Human exposure to BFRs in Europe. Second International Workshop on Brominated Flame Retardants, May 14-16: Stockholm University, Sweden, 2001:pp107-111.

126. Sjödin A. Occupational and Dietary Exposure to Organohalogen Substances with Special Emphasis on Polybrominated Diphenyl Ethers [PhD Thesis]. Stockholm: Sweden: Stockholm University, 2000.
127. Lind Y, Atuma S, Aune M, Bjerselius R, Darnerud P, Cnattingius S, Glynn A. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in breast milk from Uppsala women - extension and up-dating of data. Second International Workshop on Brominated Flame Retardants, May 14-16: Stockholm University, Sweden, 2001:pp117-120.
128. Ryan J, Patry, B. Body burdens and exposure from food for polybrominated diphenyl ethers (BDEs) in Canada. Second International Workshop on Brominated Flame Retardants, May 14-16: Stockholm University, Sweden, 2001:pp103-106.
129. el Dareer SM, Kalin JR, Tillery KF, Hill DL. Disposition of decabromobiphenyl ether in rats dosed intravenously or by feeding. *J Toxicol Environ Health* 1987; 22 (4):405-15.
130. NTP. National Toxicology Program Toxicology and Carcinogenesis Studies of Decabromodiphenyl Oxide (CAS No. 1163-19-5) In F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 1986; 309 1-242.
131. Norris J, Ehrmantraut J, Gibbons C, Kociba R, Schwetz B, Rose J, Humiston C, Jewett G, Crummett W, Gehring P, Tirsell J, Brosier J. Toxicological and Environmental Factors involved in the selection of decabromodiphenyl oxide as a fire retardant chemical. 1973 195-219.
132. Norris J, Ehrmantrau tJ, Kociba R, Schwetz B, Rose J, Humistone C, Jewett G, Crummet W, Gehring P, Tirsell J. Evaluation of decabromodiphenyl oxide as a flame-retardant chemical. Vol. 1: Chem Hum Health Environ, 1975:100-116.
133. Viberg H, Fredriksson A, Jakobsson E, Örn U, Eriksson P. Brominated flame retardant uptake, retention and developmental neurotoxic effects of decabromodiphenyl ether (PBDE 209) in the neonatal mouse. Poster presentation, Second International Workshop on Brominated Flame Retardants, May 14-16: Stockholm University, 2001.
134. Kociba R, Frauson L, Humiston C, Norris J, Wade C, Lisowe R, Quast J, Jersey G, Jewett G. Result of a two-year dietary feeding study with decabromodiphenyl oxide (DBDPO) in rats.: *Journal of Combustion Toxicology*, 1975:267-285.
135. Norris J, Ehrmantraut J, Gibbons C, Kociba R, Schwetz B, Rose J, Humiston C, Jewett G, Crummett W, Gehring P, Tirsell J, Brosier J. Toxicological and Environmental Factors involved in the selection of decabromodiphenyl oxide as a fire retardant chemical. Vol. 1: *J. Fire Flamm Combust Toxicol*, 1974:52-77.

-
136. Norris J, Ehrmantraut J, Gibbons C, Kociba R, Schwetz B, Rose J, Humistone C, Jewett G, Crummett W, Gehring P. Toxicological and environmental factors involved in the selection of decabromodiphenyl oxide as a fire retardant chemical. Vol. 22: Appl Polymer Symp, 1973:195-219.
 137. Norris JM, Kociba RJ, Schwetz BA, Rose JQ, Humiston CG, Jewett GL, Gehring PJ, Mailhes JB. Toxicology of octabromobiphenyl and decabromodiphenyl oxide. *Environ Health Perspect* 1975; 11 153-61.
 138. Kierkegaard A, Balk L, Sellström U, Tjärnlund U, Örn U, de Wit C, Jansson B. Uptake of decabromodiphenyl ether (DeBDE) in rainbow trout via administration in the diet. Poster presented at the 5th SETAC-Europe Congress, 25-28 June 1995, Copenhagen, Denmark., 1995.
 139. Great Lakes Chemical Corporation WL, IN. Toxicity data on DBDPO (DE-83). Acute oral toxicity in the Albino rat. Unpublished Laboratory Report, Intl. Res. & Dev. Corp., 1974.
 140. Great Lakes Chemical Corporation WL, IN. Toxicity data on DBDPO (DE-83). Acute dermal toxicity in the Albino rabbit. Unpublished Laboratory Report, Intl. Res. & Dev. Corp., 1974.
 141. Great Lakes Chemical Corporation WL, IN. Toxicity data on DBDPO (DE-83). Acute inhalation toxicity in the male Albino rat. Unpublished Laboratory Report, Intl. Res. & Dev. Corp., 1974.
 142. Great Lakes Chemical Corporation WL, IN. Toxicity data on DBDPO (DE-83). Primary eye irritation in Albino rabbits. Unpublished Laboratory Report, Intl. Res. & Dev. Corp., 1974.
 143. Ethyl Corporation BR, LA. Toxicity data on DBDPO (Saytex 102). Primary Eye Irritation. Unpublished report, Pharmakon Research International Inc., 1986.
 144. Ethyl Corporation BR, LA. Assay of comedogenicity in the rabbit ear (Saytex 102). Unpublished report, Pharmakon Laboratories., 1981.
 145. WHO. Brominated Diphenyl Ethers. IPCS Environmental Health Criteria 162. Geneva:World Health Organization, 1994.
 146. Chemical Manufacturers Assotiation C. Maximisation test in guinea pigs of pentabromdiphenyl ether. Unpublished report, Microbiological Associates, Inc., Project no: M96A063.1X64, 1996.
 147. Chemical Manufacturers Association A, VA. Maximization test in guinea pigs (octabromodiphenyl oxide). Final Report. Labo: Microbiological Associates, Inc., 1996.

148. NTP. Technical Report n° 309. US Department of Health and Human Services. Toxicology and carcinogenesis studies of decabromodiphenyl oxide in F344N rats and B6C3F1 mice (feed studies). 1986.
149. Jersey G, Frauson L, Schuetz D. Pulmonary clearance and tissue response following a single intratracheal injection of decabromo-diphenyloxide (DBDPO) in male rats. Midland, Michigan, Dow Chemical Company (unpublished report no: HET K-47298-(21), submitted to WHO by BFRIP) in WHO (1994), 1976.
150. Bahn AK, Mills JL, Snyder PJ, Gann PH, Houten L, Bialik O, Hollmann L, Utiger RD. Hypothyroidism in workers exposed to polybrominated biphenyls. *N Engl J Med* 1980; 302 (1):31-3.
151. Chemical Manufacturers Association B. Bacterial reverse Mutation Assay on DBDPO. Final report. Unpublished Laboratory report from MA BioServices., 1998.
152. BFRIP BFRIP. An oral developmental toxicity study of decabromodiphenyloxide in rats. Unpublished laboratory report from MPI Research, Mattawan, MI, USA, 2000.
153. Meerts IA, van Zanden JJ, Luijks EA, van Leeuwen-Bol I, Marsh G, Jakobsson E, Bergman A, Brouwer A. Potent competitive interactions of some brominated flame retardants and related compounds with human transthyretin in vitro. *Toxicol Sci* 2000; 56 (1):95-104.
154. Meerts I, Marsh G, van Leeuwen-Bol I, Luijks E, Jakobsson E, Bergman Å, Brouwer A. Interaction of polybrominated diphenylether metabolites (PBDE-OH) with human transthyretin in vitro. Vol. 37: *Organohalogen Comp*, 1998:309-312.
155. Marsh G, Bergman Å, Bladh L-G, Gillner M, Jakobsson E. Synthesis of p-hydroxybromodiphenyl ethers and binding to the thyroid hormone receptor. Vol. 37: *Organohalogen Comp*, 1998:305-150.
156. Hooper K, McDonald TA. The PBDEs: an emerging environmental challenge and another reason for breast-milk monitoring programs. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (5):387-92.
157. Hallgren S, Darnerud P. Effects of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), polychlorinated biphenyls (PCBs) and chlorinated paraffins (CPs) on thyroid hormone levels and enzyme activities in rats: *Organohalogen Comp*, 1998:391-394.
158. Hallgren S, Sinjari T, Hakansson H, Darnerud PO. Effects of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid hormone and vitamin A levels in rats and mice. *Arch Toxicol* 2001; 75 (4):200-8.

-
159. Brouwer A, Morse DC, Lans MC, Schuur AG, Murk AJ, Klasson-Wehler E, Bergman A, Visser TJ. Interactions of persistent environmental organohalogenes with the thyroid hormone system: mechanisms and possible consequences for animal and human health. *Toxicol Ind Health* 1998; 14 (1-2):59-84.
 160. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341 (8):549-55.
 161. Porterfield SP. Vulnerability of the developing brain to thyroid abnormalities: environmental insults to the thyroid system. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 2 125-30.
 162. Eriksson P, Viberg H, J., Jakobsson E, Örn U, Fredriksson A. PBDE, 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether, causes permanent neurotoxic effects during a defined period of neonatal brain development. Vol. 40: Organohalogen Comp, 1999:333-336.
 163. Viberg H, Johansson N, Fredriksson A, Eriksson J, Marsh G, Eriksson P. Neonatal exposure to higher brominated diphenyl ethers, hepta-, octa-, or nonabromodiphenyl ether, impairs spontaneous behavior and learning and memory functions of adult mice. *Toxicol Sci* 2006; 92 (1):211-8.
 164. Eriksson P, Viberg H, Jakobsson E, Orn U, Fredriksson A. A brominated flame retardant, 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether: uptake, retention, and induction of neurobehavioral alterations in mice during a critical phase of neonatal brain development. *Toxicol Sci* 2002; 67 (1):98-103.
 165. Viberg H, Fredriksson A, Eriksson P. Investigations of strain and/or gender differences in developmental neurotoxic effects of polybrominated diphenyl ethers in mice. *Toxicol Sci* 2004; 81 (2):344-53.
 166. Viberg H, Fredriksson A, Eriksson P. Neonatal exposure to polybrominated diphenyl ether (PBDE 153) disrupts spontaneous behaviour, impairs learning and memory, and decreases hippocampal cholinergic receptors in adult mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003; 192 (2):95-106.
 167. Porterfield SP. Thyroidal dysfunction and environmental chemicals--potential impact on brain development. *Environ Health Perspect* 2000; 108 Suppl 3 433-8.
 168. Morreale de Escobar G. Maternal hypothyroxinemia versus hypothyroidism and potential neurodevelopmental. Alterations of her offspring. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003; 64 (1):51-2.
-

169. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (11):3975-87.
170. Talsness CE. Overview of toxicological aspects of polybrominated diphenyl ethers: a flame-retardant additive in several consumer products. *Environ Res* 2008; 108 (2):158-67.
171. Fischer LJ, Seegal RF, Ganey PE, Pessah IN, Kodavanti PR. Symposium overview: toxicity of non-coplanar PCBs. *Toxicol Sci* 1998; 41 (1):49-61.
172. Eriksson P. Developmental neurotoxicity of environmental agents in the neonate. *Neurotoxicology* 1997; 18 (3):719-26.
173. Viberg H, Fredriksson A, Jacobsson E, Öhrn U, Eriksson P. Developmental neurotoxic effects of 2,2',4,4',5,5'-pentabromodiphenyl ether (PBDE 99) in the neonatal mouse [Abstract]. Vol. 54 (1):: Toxicologist, 2000:290.
174. Kociba R, LO F, CG H, JM N, CE W, RW L, JF Q, GC J, GL J. Result of a two-year dietary feeding study with decabromodiphenyl oxide (DBDPO) in rats. 1975; 2 267-285.
175. Bundesgesetzblatt. Siebte Verordnung zur Änderung der chemikalienrechtlicher Verordnungen vom 29. August 2003. Vol. Teil I Nr. 44, 2003:1697.
176. Europäische Union. Richtlinie 2003/11/EG des europäischen Parlaments und des Rates v. 6. 2. 03 zur 24. Änderung der Richtlinie 76/769/EWG des Rates über Beschränkungen des Inverkehrbringens und der Verwendung gewisser gefährlicher Stoffe und Zubereitungen (Pentabromdiphenylether, ctabromdiphenylether). Vol. 42: Amtsblatt der Europäischen Union, 2003:45.
177. Europäische Union. Richtlinie 2002/95/ EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Januar 2003 zur Beschränkung der Verwendung bestimmter gefährlicher Stoffe in Elektronikgeräten, verfügbar über URL: <http://europa.eu.int>. 2003.
178. Krüger C. Polybrominated biphenyls and polybrominated diphenyl ethers--detection and quantitation in selected foods [PhD Thesis]. Münster: Germany:University of Münster, 1988.
179. Noren K, Meironyte D. Certain organochlorine and organobromine contaminants in Swedish human milk in perspective of past 20-30 years. *Chemosphere* 2000; 40 (9-11):1111-1123.
180. Guvenius DM, Bergman A, Noren K. Polybrominated diphenyl ethers in Swedish human liver and adipose tissue. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 2001; 40 (4):564-570.

-
181. Meironyte GD, Bergman A, Noren K. Polybrominated diphenyl ethers in Swedish human liver and adipose tissue. 2001; 40 (4):564-570.
 182. Thomson C, Frohaug, M., Leknes, H., Becher, G. Brominated flame retardants in breast milk from Norway. . *Organohalogen Compounds* 2003; 61 33 – 36.
 183. Fångström B, Strid, A., Athanssiadis, I., Greandjeann, Ph., Weihe, P., Bergman, A. A retrospective time trend study of PBDEs and PCBs in human milk from the faroe islands. . *Organohalogen Compd.* 2004; 66 2795-2799.
 184. Sjödin A, Patterson DG, Jr., Bergman A. A review on human exposure to brominated flame retardants--particularly polybrominated diphenyl ethers. 2003; 29 (6):829-839.
 185. Schröter-Kermani C, Helm, D., Herrmann, T., Pöpke, O. The German Environmental Specimen Bank - application in trend monitoring of polybrominated diphenylethers in human blood. . *Organohalogen Comp.* 2000; 47 49-52.
 186. Furst P. Organochlorine pesticides, Dioxin, PCB and polybrominated biphenylethers in human milk from Germany in the course of time. Vol. 52: *Organohalogen Compounds*, 2001:185 - 188.
 187. Weber H, Hesecker H. Bestimmung von polybromierten Flammschutzmitteln in Muttermilch deutscher Frauen - Ergebnisse einer Pilotstudie. Vol. 51: *Ernährungsumschau*, 2004:4-9.
 188. Furst P. Dioxins, polychlorinated biphenyls and other organohalogen compounds in human milk. Levels, correlations, trends and exposure through breastfeeding. *Mol Nutr Food Res* 2006; 50 (10):922-33.
 189. Kalantzki O, Alcock, R.E., Martin, F., Thomas, G., Jones, K. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and selected organochlorines in human breast milk samples from the United Kingdom. . *Organohalogen Compd.* 2003; 61 9-12.
 190. Schecter A, Pöpke, O., Ryan, J.J., Rosen, R., Tung, K.C., Pavuk, M., Staskal, D., Binrbaum, L., Quynh, H.T., Constable, J.D. . PBDEs in U.S. milk, blood and food and temporal trends for PBDEs, PCDDs and PCBs in US blood. . *Organohalogen Compd.* 2004; 66 2834-2840.
 191. Toms LM, Hearn L, Kennedy K, Harden F, Bartkow M, Temme C, Mueller JF. Concentrations of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in matched samples of human milk, dust and indoor air. *Environ Int* 2009; 35 (6):864-9.

192. Harden F, Toms, L.M., Ryan, J.J., Müller, J.F. Determination of the levels of polybrominated diphenylethers (PBDEs) in pooled blood sera from Australians aged 31-45 years. The third international workshop on brominated flame retardants, June 6-9, 2004, Toronto, Canada, 2004.
193. Toms LM, Harden FA, Symons RK, Burniston D, Furst P, Muller JF. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in human milk from Australia. *Chemosphere* 2007; 68 (5):797-803.
194. Schechter A, Vuk MP, Papke O, Ryan JJ, Birnbaum L, Rosen R. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in US mothers' milk. *Environmental Health Perspectives* 2003; 111 (14):1723-1729.
195. Mazdai A, Dodder NG, Abernathy MP, Hites RA, Bigsby RM. Polybrominated diphenyl ethers in maternal and fetal blood samples. 2003; 111 (9):1249-1252.
196. Bromine Science and Environmental Forum 2001 und 2003:
URL:<http://www.bsef.com>.
197. Sjödin A, Jones RS, Focant JF, Lapeza C, Wang RY, McGahee EE, 3rd, Zhang Y, Turner WE, Slazyk B, Needham LL, Patterson DG, Jr. Retrospective time-trend study of polybrominated diphenyl ether and polybrominated and polychlorinated biphenyl levels in human serum from the United States. *Environ Health Perspect* 2004; 112 (6):654-8.
198. Ryan JJ, Schechter A, Pavuk M, Pöpke O, Ryan J, Birnbaum L, Rosen R. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in human milk; occurrence Worldwide, The Third International Workshop on Brominated Retardants, June 6 - 9, 2004 Toronto, Canada Tagungsband, 17 - 21, 2004.
199. Pirard C, De Pauw E, Focant J-F. Levels of selected PBDEs and PCBs in belgian human milk. Vol. 61: Organohalogen Compounds, 2003:263-266.
200. Strandman T, Koistinen, J., Vartiainen, T. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in placenta and human milk. . *Organohalogen Compd.* 2000; 47 61-65.
201. Ingelido A, DiDomenico, A., Ballard, T., De Felip, E., Dellatte, E., Ferri, F., Fulgenzi, A., Herrmann, T., Iacovella, N., Miniero, R., Pöpke, O., Porpora, M. Levels of polybrominated diphenyl ethers in milk from Italian woman living in Pome and Venice. *Organohalogen Compd.* 2004; 66 2689-2694.
202. Baumann B, Hijman, W., van Beuzekom, S., Hoogerbrugge, R., Houwelling D., Zeil-maker, M. PBDEs in human milk from the Dutch 1998 monitoring programme. *Organohalogen Compd* 2003; 61 CD-ROM ohne Seitenangaben.

-
203. Polder A, Thomson, C., Becher, G., Skaare, U.J., Loken, K., Eggesbo, M. The Norwegian human milk study - HUMIS - variations in the levels of chlorinated pesticides, PCBs and PBDEs in Norwegian breast milk. *Organohalogen Compd.* 2004; 66 2476-2481.
204. Lindström G, Kärman, A., van Bavel, B., Hardell, L., Hedlund, B. Levels of persistent fluorinated, chlorinated and brominated compounds in human blood collected in Sweden in 1997-2000. *Organohalogen Compd.* 2004; 66 2609-2612.
205. Guvenius DM, Aronsson A, Ekman-Ordeberg G, Bergman A, Noren K. Human prenatal and postnatal exposure to polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, polychlorobiphenyls, and pentachlorophenol. *Environ Health Perspect* 2003; 111 (9):1235-41.
206. Akutsu K, Kitagawa M, Nakazawa H, Makino T, Iwazaki K, Oda H, Hori S. Time-trend (1973-2000) of polybrominated diphenyl ethers in Japanese mother's milk. *Chemosphere* 2003; 53 (6):645-54.
207. Schecter A, Quynh, H.T., Pöpke, O., Malisch, R., Constable, J.D., Tung, K.C. . Halogenated organics in Vietnamese and in Vietnam food: Dioxins, dibenzofurans, PCBs, polybrominated diphenyl ethers and selected pesticides. . *Organohalogen Compd.* 2004; 66 3634-3639.
208. Ryan JJ, van Oostdam, J. Polybrominated diphenyl ethers(PBDEs) in maternal and cord blood plasma of several northern Canadian populations. *Organohalogen Compd.* 2004; 66 2549-2555.
209. Lopez D, Athanasiadou M, Athanassiades I, Estrada LY, Diaz-Barriga F, Bergmann A. A preliminary study on PBDE and HBCDD in blood and milk from Mexican woman, The Third International Workshop on Brominated Retardants, June 6 - 9, 2004 Toronto, Canada, Tagungsband 483 - 486., 2004.
210. Hirai T, Fujimine, Y., Watanabe, S., Nakamura, Y., Shimomura, H., Nagayama, J. Maternal-infant transfer of polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyl. *Organohalogen Compd.* 2004; 66 2422-2425.
211. Weiss J, Meijer, L., Sauer, P., Linderholm, L., Athanassiadis, I., Bergman, A. PBDE and HBCDD levels in blood from Dutch mothers and infants - analysis of a Dutch Groningen infant cohort. . *Organohalogen Compd.* 2004; 66 2647-2652.
212. Darnerud PO, Eriksen GS, Johannesson T, Larsen PB, Viluksela M. Polybrominated diphenyl ethers: occurrence, dietary exposure, and toxicology. 2001; 109 Suppl 1 49-68.
-

213. Sjödin A, Hagmar L, Klasson-Wehler E, Bjork J, Bergman A. Influence of the consumption of fatty Baltic Sea fish on plasma levels of halogenated environmental contaminants in Latvian and Swedish men. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (11):1035-41.
214. Lind Y, Aune, M., Atuma, S., Becker, W., Bjerselius, R., Glynn, A., Darnerud, P.O. Food intake of the polybrominated flame retardants PBDE's and HBCD in Sweden. *Organohalogen Compd.* 2002; 58 181-188.
215. Darnerud P, Atuma S, Aune M, Becker W, Wicklund-Glynn A, Petersson-Grawé K. New Swedish estimate of the dietary intake of PBDE (a brominated flame retardant), dioxins, PCB and dDDT, derived from market basket data [Abstract]. *Toxicol Lett* 116(suppl):28, 2000.
216. Ryan JJ, Patry, B. Body burden and food exposure in Canada for polybrominated diphenyl ethers (PBDEs). . *Organohalogen Compd.* 2001; 51 226-230.
217. Bocio A, Llobet JM, Domingo JL, Corbella J, Teixido A, Casas C. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in foodstuffs: Human exposure through the diet. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2003; 51 (10):3191-3195.
218. Wijesekera R, Halliwelli, C., Hunter, S., Harrad, S. A preliminary assessment of UK human exposure to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs). . *Organohalogen Compd.* 2002; 55 239-241.
219. Schechter A, Pöpke, O., Ryan, J.J., Rosen, R., Tung, K.C., Pavuk, M., Staskal, D., Binbaum, L., Quynh, H.T., Constable, J.D. . PBDEs in U.S. milk, blood and food and temporal trends for PBDEs, PCDDs and PCBs in US blood. Vortrag, 24th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs, 6.-10.09.2004, Berlin, Deutschland, 2004.
220. Knoth W, Mann, W., Meyer, R., Nebhuth, J. Polybrominated diphenylether in house dust. . *Organohalogen Compd.* 2002; 58 213-216.
221. Knoth W, Mann, W., Meyer, R., Nebhuth, J. Brominated diphenylether in indoor dust. . *Organohalogen Compd.* 2003; 61 keine Seitenangabe auf CD-ROM.
222. Sjödin A, Pöpke, O., McGahee, E., Jones, R., Foant, J-F., Pless-Mulloli, T., Toms, L.-M., Wang, R., Zhang, Y., Needham, L., Herrmann, T., Paaterson, D. Concentration of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in house hold dust from various countries - Inhalation a potential route of human exposure. . *Organohalogen Compd.* 2004; 66 3770-3775.
223. Sjödin A, Patterson DG, Jr., Bergman A. Brominated flame retardants in serum from U.S. blood donors. 2001; 35 (19):3830-3833.

-
224. Thuresson K, Jakosson, K., Hagmar, L., Englyst, V., Bergman, A. Work related exposure to brominated flame retardants when recycling metals from printed circuit boards. *Organohalogen Compd.* 2002; 58 249.
225. Jakobsson K, Thuresson K, Rylander L, Sjodin A, Hagmar L, Bergman A. Exposure to polybrominated diphenyl ethers and tetrabromobisphenol A among computer technicians. *Chemosphere* 2002; 46 (5):709-716.
226. Lorber M. Exposure of Americans to polybrominated diphenyl ethers. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2008; 18 (1):2-19.
227. Sjodin A, Carlsson H, Thuresson K, Sjolín S, Bergman A, Ostman C. Flame retardants in indoor air at an electronics recycling plant and at other work environments. *Environ Sci Technol* 2001; 35 (3):448-54.
228. Vieth B, Rüdiger, T., Ostermann, B., Mielke, H., Rückstände von Flammenschutzmitteln in Frauenmilch aus Deutschland unter besonderer Berücksichtigung von polybromierten Diphenylethern (PBDE). Anlagenband zum Abschlussbericht , Berlin, Mai 2005.
229. Beck H, Droß, A., Mathar, W. Dependence of PCDD ad PCDF levels in human milk of various parameters in Germany II. . *Chemosphere* 1992; 25 1015-1020.
230. Bundesministerium für Umwelt NuR. 4. Bericht Environmental Health Perspect der Bund/Länder Arbeitsgruppe Dioxine, Dioxine - Daten aus Deutschland, Dioxin-Referenzmeßprogramm, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit, 2002, ISBN 3-00-009326-5, 2002.
231. Meironyte-Guvenius D, Herrmann, T., Noren, K. Determination of PBDEs in human milk from the United States. . *Organohalogen Compd.* 2001; 51 197 - 200
232. De Boer J, Wells, D.E., Noren, K. BSEF/Quasimeme interlaboratory study on brominated flame retardants. *Organohalogen Compd.* 2002; 58 197-204.
233. Vieth B, Herrmann, T., Mielke, H., Ostermann, B., Pöpke, O., Rüdiger, T. PBDE levels in human milk: The situation in Germany and potential influencing factors - a controlled study. *Organohalogen Compd.* 2004; 66 2613-2618.
234. Polder A, Thomson, C., Becher, G., Skaare, U.J., Loken, K., Eggesbo, M. The Norwegian human milk study - HUMIS - variations in the levels of chlorinated pesticides, PCBs and PBDEs in Norwegian breast milk. Vortrag 24th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs, 6.-10.09.2004, Berlin, Deutschland, 2004.
-

235. Domingo J. Human exposure to polybrominated diphenyl ethers through the diet. . *J. Chromatogr. A* 2004; 1054 321-326.
236. Petreas M, She J, Brown FR, Winkler J, Windham G, Rogers E, Zhao G, Bhatia R, Charles MJ. High body burdens of 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (BDE-47) in California women. 2003; 111 (9):1175-1179.
237. Thomsen C, Lundanes E, Becher G. Brominated flame retardants in archived serum samples from Norway: a study on temporal trends and the role of age. 2002; 36 (7):1414-1418.
238. Stillempfehlung: Beschluß der Nationalen Stillkommission vom 20.11.1995 RiFB, 1995, 87

9 Fragebogen für die Mütter (ohne Informationsblätter)

Bundesinstitut für Risikobewertung
Dr. Bärbel Vieth
Thielallee 88-92
14195 Berlin

Fragebogen zur Frauenmilchuntersuchung

Bitte unbedingt vor dem Ausfüllen lesen!

Vielen Dank, daß Sie sich zur Teilnahme an der Muttermilchuntersuchung bereit erklärt haben.

In diesem Fragebogen bitten wir Sie um nähere Angaben zu bestimmten Lebensbereichen, die Einfluß auf die Gehalte in der Muttermilch haben könnten.

Bitte füllen Sie den Fragebogenteil B sorgfältig aus und tragen Sie Ihre Antworten in die grau markierten Flächen ein. Die runden Felder sind zum Ankreuzen der zutreffenden Antworten, für einen Zahleneintrag sind die Kästchen vorgesehen und in die Textfelder können Sie Ihre Antworten schreiben. Die mit dem Sternchen gekennzeichneten Angaben sind für die Auswertung besonders wichtig und sollten daher nach Möglichkeit unbedingt beantwortet werden. * = besonders wichtige Angaben

Das nächste Blatt enthält Ihre persönlichen Angaben, die wir benötigen, um mit Ihnen in Kontakt zu bleiben. Es wird vom restlichen Fragebogen abgetrennt und als vertraulicher Teil unter Verschuß aufbewahrt. 3 Monate nach Abschluß der Untersuchung wird es vernichtet. Schreiben Sie bitte Ihren Namen nur auf dieses Blatt und auf die Einwilligung, nicht aber auf ein anderes Blatt des Fragebogens.

Die Ergebnisse der Analyse können Ihnen nach Vorliegen der Ergebnisse auch anonym mitgeteilt werden, indem Sie telefonisch Ihre Probenahmenummer durchgeben.

Sollten Sie Fragen zum Ausfüllen haben, rufen Sie uns einfach an.

Unsere Kontaktadressen sind:

Dr. Bärbel Vieth
Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)
Thielallee 88-92
14195 Berlin
Tel: 030/ 8412-3212
E-Mail: b.vieth@bfr.bund.de

Dr. Thomas Rüdiger
Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)
Thielallee 88-92
14195 Berlin
Tel: 030/ 8412-3909
E-Mail: t.ruediger@bfr.bund.de

Frau Barbara Post
Tel: 030/89502211
E-Mail: barbarap@zedat.fu-berlin.de

Teil B Probenahmeprotokoll /Fragebogen

Bitte tragen Sie Ihre Antworten in den grau markierten Flächen ein Feld zum Ankreuzen, Zahleneintrag, Texteintrag). Die mit dem Sternchen gekennzeichneten Angaben sind für die Auswertung besonders wichtig und sollten daher nach Möglichkeit unbedingt beantwortet werden. * = besonders wichtige Angaben

B1. Probenahmeeinrichtung bzw. Probensammelstelle/Gesundheitsamt

*Probesammlung durch Einrichtung: Bundesinstitut für Risikobewertung
 Anschrift Thielallee 88-92, 14195 Berlin

zuständiger Bearbeiter (für telefonische Rückfragen)

Tel.-Nr. 030/8412-3212

*Nr. des Probenahmeprotokolls
(wird vom BgVV vergeben)

B2. *Datum der Probenahme

von bis
Tag Monat Jahr Tag Monat Jahr

B3. *Art der Probe

Einzelprobe

B4. Personendaten

4.1. Allgemeine Angaben zu Ihrer Person

*In welchem Staat sind Sie geboren? BR Deutschland 000
 DDR alt 001

*Wie alt sind Sie heute? Jahre

Wie schwer sind Sie heute? Kilogramm

Wie groß sind Sie? Zentimeter

*Sind Sie weiblich

Sind Sie selbst als Säugling gestillt worden?
 ja nein weiß nicht

4.2. Angaben zur Anzahl der Stillperioden

*Wieviele Kinder haben Sie insgesamt gestillt?

4.3. Angaben zur jetzigen Schwangerschaft und Geburt

*Wann wurde Ihr Kind, das Sie zur Zeit stillen, geboren?
Tag Monat Jahr

Wie schwer waren Sie vor dieser Schwangerschaft? Kilogramm

Wie schwer war Ihr Kind bei der Geburt? * Gramm

Wie lang war Ihre Schwangerschaft? * Wochen

*Bitte entnehmen Sie diese Antworten Ihrem Mütterpaß.

Nr. des Probenahmeprotokolls

Falls Sie das 2. Kind stillen, bitten wir zusätzlich um folgende Angaben

4.4. Zusätzliche Angaben zu Ihrem ersten Kind und Stillperiode

- *Wie alt ist Ihr erstes Kind heute? Jahre und Monate
- *Wie lange haben Sie Ihr erstes Kind gestillt ? Monate gestillt (0=nicht gestillt)
- *Wie schwer waren Sie vor Beginn der ersten Schwangerschaft Kilogramm

B5. Angaben zu Ihrer Wohn- und Aufenthaltsorten

5.1. Ihr heutiger Wohnort und seine Umgebung

*Wo wohnen Sie heute und seit wann leben Sie dort?

1. PLZ Ort seit dem Jahr

Bitte kreuzen Sie an, welche **Industriegebiete** sich in der Umgebung (**Umkreis bis zu ca. 5 km**) Ihrer heutigen Wohnung befinden (Zutreffendes bitte ankreuzen), und schätzen Sie die Entfernung (in km).

- | | | | | |
|-------------------------------------|-----------------------|------------|----------------------|----|
| 1. keine | <input type="radio"/> | Entfernung | <input type="text"/> | km |
| 2. Chemische Industrie | <input type="radio"/> | Entfernung | <input type="text"/> | km |
| 3. Kunststoffindustrie/-recycling | <input type="radio"/> | Entfernung | <input type="text"/> | km |
| 4. Recycling von Elektronikschrott | <input type="radio"/> | Entfernung | <input type="text"/> | km |
| 5. Elektrokabelherstellung | <input type="radio"/> | Entfernung | <input type="text"/> | km |
| 6. andere Industriezweige
welche | <input type="radio"/> | Entfernung | <input type="text"/> | km |
-

5.2. Haben Sie davor an anderen Wohnorten gelebt?

ja nein ⇒ bitte weiter mit B 5.3

Bitte geben Sie die **wichtigsten** weiteren Wohnorte der **letzten 10 Jahre** an. Wie lange haben Sie dort gewohnt?

	PLZ	Ort	von Jahr	bis Jahr
2.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Bitte kreuzen Sie bei der jeweiligen Nummer des Wohnortes an, welche **Industriegebiete** sich in der Umgebung (**Umkreis bis zu ca. 5 km**) Ihrer ehemaligen Wohnung befanden (mehrere Angaben möglich).

- | | Wohnung
Nr.2 | Nr.3 | Nr.4 |
|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1. keine | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2. Chemische Industrie | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3. Kunststoffindustrie/-recycling | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4. Recycling von Elektronikschrott | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5. Elektrokabelherstellung | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 6. andere Industriezweige
welche | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
-

5.3. *Haben Sie sich in den letzten 5 Jahren längere Zeit (mehr als 2 Monate hintereinander) im Ausland aufgehalten bzw. gewohnt ?

ja nein ⇒ bitte weiter mit Punkt B 6

Wenn ja, in welchem Land und wie lange?

In <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Monate	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Länder-Nr. (Anlage 3)
In <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Monate	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Länder-Nr. (Anlage 3)
In <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Monate	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Länder-Nr. (Anlage 3)

5.4 Falls Sie Ihr 2. Kind stillen: Hat sich Ihr Wohnumfeld (z.B. ländlich oder städtisch, Industrienähe zur Wohnung) zwischen den Geburten geändert?

ja nein

Wenn ja, was hat sich geändert?

Nr. des Probenahmeprotokolls:

B6. Fragen zur Ausbildung und zur Berufstätigkeit

6.1. Welchen Schulabschluß haben Sie? (bitte geben Sie **nur den höchsten Abschluß** an)

- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> z.Z. noch Schüler | <input type="radio"/> Volks-/Hauptschule |
| <input type="radio"/> keinen Abschluß | <input type="radio"/> Mittlere Reife/Realschule/10. Klasse POS |
| <input type="radio"/> anderen Schulabschluß | <input type="radio"/> Fachhochschulreife/Abschluß Fachoberschule |
| <input type="radio"/> keine Angabe | <input type="radio"/> Abitur/Hochschulreife |

6.2. Welche abgeschlossene Berufsausbildung haben Sie? (bitte geben Sie **nur den höchsten Abschluß** an)

- z.Zt. in Ausbildung (Auszubildender, Student)
- Lehre (betrieblich-berufliche Ausbildung)
- Berufsfachschule, Handelsschule (beruflich-schulische Ausbildung)
- Fachschule (z.B. Meister-, Technikerschule, Berufs- oder Fachakademie)
- Fachhochschule, Ingenieurschule
- Universität, Hochschule
- Anderen Ausbildungsabschluß
- keinen Abschluß
- keine Angabe

6.3. *Kamen /kommen Sie aufgrund Ihres Berufes/ Ihrer Tätigkeit in direkten Kontakt mit:

(Zutreffendes bitte ankreuzen, die Art des Kontaktes kurz beschreiben und den Zeitraum angeben)

	auf welche Art und Weise	von Jahr	bis Jahr
<input type="radio"/> Flammschutzmitteln	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="radio"/> Kunststoffmaterialien	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="radio"/> Schaumstoff, Möbelpolster, Autositze	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="radio"/> Computern und Zubehör, Fernsehern, Radio	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="radio"/> Zerlegung von Elektronikgeräten	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="radio"/> Synthetischen Möbelstoffen, Teppichböden	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="radio"/> Sonstige	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="radio"/> Mir sind keine besonderen beruflich bedingten Kontakte mit den genannten Stoffen bekannt!			

6.4. Welche Tätigkeit üben Sie z.Z. aus (bzw. vor der Entbindung):

(Ermitteln Sie gemeinsam mit Ihrer Kontaktperson den zutreffenden Berufscode entsprechend der Anlage 4)

vom Jahr	bis zum Jahr	Tätigkeit/Beruf	Berufs-Code (Anlage 4)
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

6.5. Waren Sie bereits in anderen Berufen tätig?

ja nein

Wenn ja, in welchen?

vom Jahr	bis zum Jahr	Tätigkeit/Beruf	Berufs-Code (Anlage 4)
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

6.6. *Arbeiten Sie häufig an einem Computer (beruflich und/ oder privat)?

ja nein

Wenn ja, schätzen Sie bitte, wieviel Stunden pro Woche Stunden pro Woche

Nr. des Probenahmeprotokolls

B7. Ihre Ernährungsgewohnheiten

7.1. *Wie ernähren bzw. ernährten Sie sich in den letzten 10 Jahren ?

(Zutreffendes bitte ankreuzen, mehrere Angaben möglich)

- gemischte Kost
- vegetarisch, jedoch mit Milch/Milchprodukten und ggf. Eiern
- streng vegetarisch, ohne Milch/Milchprodukte und ohne Eier

von Jahr	bis Jahr
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>

Falls Sie Ihr 2. Kind stillen:

Haben sich diese Ernährungsgewohnheiten seit der Geburt Ihres ersten Kindes stark geändert?

- nein ja welche Änderungen

7.2. *Wie oft verzehren Sie Fisch (frisch, geräuchert und Konserven)?

(fast) nie
 1x pro Monat oder seltener
 2-3 x pro Monat
 etwa 1x pro Woche
 mehrmals in der Woche
 (fast)täglich

7.3. *Wie oft verzehren Sie Fleisch /Wurst/Schinken?

(fast) nie
 1x pro Monat oder seltener
 2-3 x pro Monat
 etwa 1x pro Woche
 mehrmals in der Woche
 (fast)täglich

7.4. *Wie oft verzehren Sie Milch und Milchprodukte (Sahne, Käse, Quark, Joghurt usw.)?

(fast) nie
 1x pro Monat oder seltener
 2-3 x pro Monat
 etwa 1x pro Woche
 mehrmals in der Woche
 (fast)täglich

7.5. *Wie oft verzehren Sie Eier?

(fast) nie
 1x pro Monat oder seltener
 2-3 x pro Monat
 etwa 1x pro Woche
 mehrmals in der Woche
 (fast)täglich

Bitte schätzen Sie, wieviel Eier pro Woche Sie etwa verzehren (einschließlich versteckter Eier z.B. in Backwaren)

Eier pro Woche:

B8. Fragen zu sonstigen Bereichen

8.4. *Rauchen Sie bzw. haben Sie früher mal geraucht?

- nie geraucht
- Raucher/in
- Nichtraucher/in seit dem Jahr

Wieviel Zigaretten täglich Rauch(t)en Sie? 1-5 6-15 mehr als 15

Wird in Ihrer Umgebung/Wohnung/an Ihrem Arbeitsplatz täglich geraucht?

- ja nein

8.5. *Schauen Sie viel Fernsehen bzw. halten Sie sich oft in einem Raum auf, in dem ein Fernseher läuft?

ja nein

Wenn ja, schätzen Sie bitte, wieviel Stunden pro Woche Sie fernsehen. Stunden pro Woche

10 Anhang

10.1 Abkürzungsverzeichnis

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

Anhang

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

10.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Allgemeine Strukturformel polybromierter Diphenylether.....	8
Abb. 2: Internationaler Vergleich – PBDE in Frauenmilch.....	25
Abb. 3: Anteile der PBDE-Einzelkongenere am Gesamt-PBDE-Gehalt in Frauenmilchproben aus Deutschland	52
Abb. 4: Histogramme für S-PBDE und Log [S-PBDE] in Frauenmilch des 1. Probenahmezeitpunkts mit eingezeichneter Normalverteilungskurve	53
Abb. 5: Histogramme für S-PBDE und Log [S-PBDE] in Frauenmilch des 2. Probenahmezeitpunkts mit eingezeichnete Normalverteilungskurve	53
Abb. 6: Box-Whisker-Plot für S-PBDE in Frauenmilchproben von Mischköstlerinnen, Vegetarierinnen und einer Veganerin (1. Probenahmezeitpunkt).....	54
Abb. 7: Vergleich der Gehalte von BDE 47, BDE 99, BDE 100, BDE 153 und BDE 183 zwischen Kohorte 1 und 2 mittels Box-Whisker-Plots	56
Abb. 8: Vergleich der individuellen S-PBDE-Gehalte der 1. und der 2. Probe	58
Abb. 9: Box-Whisker-Plot der PBDE-Gesamtgehalte (logarithmische Darstellung) in Abhängigkeit von der Anzahl der gestillten Kinder (1. Probenahmezeitpunkt)	59
Abb. 10: Vergleich der PBDE-Gesamtgehalte (S-PBDE) in Abhängigkeit von den Ernährungsgewohnheiten und der Anzahl der gestillten Kinder	62
Abb. 11: Streudiagramme von [S-PBDE] mit Alter der Mutter und Body-Mass-Index	65
Abb. 12: Streudiagramme von S-PBDE und von BDE 209 mit der Anzahl Bildschirmstunden pro Woche	65
Abb. 13: Box-Whisker-Plot für die S-PBDE-Gehalte in Abhängigkeit vom Rauchstatus ..	66
Abb. 14: Vergleich der PBDE-Gehalte in Frauenmilchproben von Mischköstlerinnen	75
Abb. 15: Veränderung des Kongenerenmusters durch Langzeitstillen bzw. mehrfache Stillperioden	78

10.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammensetzung von Kolostrum, Übergangs- und reifer Frauenmilch	2
Tabelle 2: Abwehrsystem der Frauenmilch	3
Tabelle 3: Erkrankungshäufigkeit im ersten und vierten Lebensvierteljahr bei gestillten und nicht gestillten Kindern	4
Tabelle 4: Mittlere PBDE-Gehalte (analysierte Kongenere und Summe PBDE) in Humanproben mit Hintergrundbelastung - aktueller internationaler Datenüberblick	28
Tabelle 5: PBDE-Aufnahmemengen über die Nahrung und prozentualer Beitrag der verschiedenen Lebensmittelgruppen - internationale Datenlage.....	32
Tabelle 6: PBDE-Gehalte im Blut exponierter Arbeiter	35
Tabelle 7: Schema des Probenahmeplans.....	40
Tabelle 8: Verwendete ¹³ C-markierte interne Standards, Massenspuren (m/z) zur Detektion und Quantifizierung und mittlere Bestimmungsgrenzen der Frauenmilchmethode.....	44
Tabelle 9: Ergebnisse der Qualitätskontrolle der PBDE-Bestimmung in Frauenmilch.....	46
Tabelle 10: Charakterisierung der Auswertegruppen Gesamtkollektiv, Studienkollektiv, Mischköstlerinnen und Vegetarierinnen bezüglich Alter, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Bildschirmstunden, Rauchstatus, Anzahl gestillter Kinder, Geburtsland.....	49
Tabelle 11: Vergleich der Verzehrshäufigkeiten von Lebensmitteln tierischen Ursprungs zwischen Mischköstlerinnen (Kohorte 1) und Vegetarierinnen (Kohorte 2) ...	50
Tabelle 12: PBDE-Konzentrationen in Frauenmilchproben des Gesamtkollektivs und des Studienkollektivs	51
Tabelle 13: Vergleich der Mittelwerte der PBDE-Gehalte in Frauenmilch von Mischköstlerinnen (Kohorte 1) und Vegetarierinnen/Veganerin (Kohorte 2) sowie Ergebnisse des einseitigen t-Tests (1. Probenahmezeitpunkt)	55

Tabelle 14: Mittelwerte der PBDE-Gehalte in Frauenmilchproben des 1. und des 2. Probenahmezeitpunktes, sowie Ergebnisse des gepaarten t-Testes.....	57
Tabelle 15: Mittelwerte der PBDE-Gehalte in Frauenmilch von Müttern, die das 1. Kind stillen versus Mütter, die das 2. und 3. Kind stillen, sowie Ergebnisse des Mittelwertvergleichs mittels t-Test.....	60
Tabelle 16: PBDE-Gehalte in Frauenmilchproben von Langzeitstillenden	61
Tabelle 17: Geschätzte Modellparameter für das Modell Ernährungsweise und Anzahl der gestillten Kinder	64
Tabelle 18: Parameter der Korrelationsrechnung für die potentiellen Confounder.....	66
Tabelle 19: Tägliche PBDE-Aufnahmemengen eines 4 Monate alten voll gestillten Säuglings basierend auf dem Mittelwert sowie dem 95. Perzentil der Gehalte in Frauenmilch zum 1. Probenahmezeitpunkt sowie den Mittelwerten und den 95. Perzentilen der Fettgehalte der jeweiligen Kohorte.....	68
Tabelle 20: Gegenüberstellung von PBDE-Gehalten in Blut und Frauenmilch	69
Tabelle 21: Gehalte an BDE 209 in Frauenmilch - Aktuelle Datenlage.....	73

10.4 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt hochachtungsvoll Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy für die freundliche Überlassung des thematischen Promotionsrahmens sowie die Förderung und Unterstützung der Arbeit.

Frau Dr. Bärbel Vieth und Herrn Dr. Thomas Rüdiger möchte ich besonders für die vielfachen richtungweisenden Anregungen und die stetige Diskussionsbereitschaft, die sich nicht nur auf diese Arbeit beschränkten, sowie für die kritische Durchsicht der Promotionsschrift danken. Ferner danke ich Frau Dr. Vieth für die Verfassung der aus dieser Dissertation resultierenden Veröffentlichungen, sowie für die hervorragende Förderung und Unterstützung der Arbeit.

Der größte Dank gebührt allen teilnehmenden Müttern, die durch ihre Frauenmilchproben diese Studie erst möglich machten. Frau Kramer war als Assistentin bei der technischen Durchführung eine unverzichtbare Hilfe, wofür herzlich gedankt wird.

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

10.5 Veröffentlichungen

1. Mielke H, **Ostermann B.**, Rüdiger T, Vieth B. Polybrominated diphenyl ethers in human milk - a study on levels and influencing factors in Germany. Abstract.: Federal Institute for Risk Assessment, Thielallee 88-92, 14195 Berlin, Germany, 2005.
2. Pöpke O, Vieth, B., **Ostermann, B.**, Herrmann, T. Determination of PBDE in human milk - analysis and quality control. . Organohalogen Compd. 2004; 66 552 - 558.
3. Vieth B, Herrmann, T., Mielke, H., **Ostermann, B.**, Pöpke, O., Rüdiger, T. PBDE levels in human milk: The situation in Germany and potential influencing factors - a controlled study. Organohalogen Compd. 2004; 66 2613-2618.
4. Vieth B, Rüdiger, T., **Ostermann, B.**, Mielke, H.,. Rückstände von Flammschutzmitteln in Frauenmilch aus Deutschland unter besonderer Berücksichtigung von polybromierten Diphenyletheren (PBDE). Abschlussbericht im Auftrag des Umweltbundesamtes, Berlin, Mai 2005.
5. Vieth B, Rüdiger, T., **Ostermann, B.**, Mielke, H.,. Rückstände von Flammschutzmitteln in Frauenmilch aus Deutschland unter besonderer Berücksichtigung von polybromierten Diphenyletheren (PBDE). Anlagenband zum Abschlussbericht , Berlin, Mai 2005

10.6 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Erklärung

Ich, Barbara Ostermann, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Rückstände von Flammschutzmitteln in Frauenmilch aus Deutschland unter besonderer Berücksichtigung von polybromierten Diphenylethern (PBDE)“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift