

Stoffmonographie für Phthalate – Neue und aktualisierte Referenzwerte für Monoester und oxidierte Metabolite im Urin von Kindern und Erwachsenen

Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes

Einleitung

Phthalate (Alkyl- oder Aryldiester der 1,2-Benzoldicarbonsäure) stellen trotz anhaltender Diskussionen bezüglich ihrer Toxizität (Endokrine Disruptoren) weiterhin wichtige Industriechemikalien dar. Die Gesamtproduktion an Phthalaten wird über absehbare Zeit stabil bei circa 1 Million Tonnen pro Jahr in Westeuropa liegen [1, 2]. Aufgrund von Toxizitätseinstufungen und Verwendungsbeschränkungen beziehungsweise -verboten hat sich jedoch das Spektrum der eingesetzten Phthalate in den letzten Jahren deutlich verändert [3]. So hat zum Beispiel das Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP), für das 2005 von der Kommission eine Stoffmonographie erstellt wurde, an Bedeutung verloren und wurde in den verschiedensten industriellen Prozessen durch Phthalate wie Di-iso-Nonylphthalate (DiNP) und Di-iso-decylphthalate (DiDP) substituiert. Ähnliche Substitutionsprozesse haben für das Di-n-butylphthalat (DBP beziehungsweise DnBP) stattgefunden. Fortschritte im Human-Biomonitoring der Phthalate erlauben nun, anhand spezifischer und aussage-

kräftiger Human-Metabolite für eine immer größer werdende Zahl von Phthalaten das breite Spektrum der Phthalatbelastungen zu erfassen und zu quantifizieren. Mit dem Kinder-Umwelt-Survey des Umweltbundesamtes (Kinder zwischen drei und 14 Jahre) sowie der Umweltprobenbank, Teil Humanproben (Studierende zwischen 20 und 29 Jahre) liegen nun aussagekräftige Daten zur inneren Phthalatbelastung für zwei Populationen vor, die eine erstmalige Ableitung beziehungsweise Aktualisierung von Referenzwerten für die Ausscheidung von Monoestern und oxidierten Phthalatmetaboliten bei Kindern und Erwachsenen erlauben. Für folgende fünf Phthalate (beziehungsweise deren Metabolite) werden Referenzwerte abgeleitet: DnBP, DiBP (Di-iso-butylphthalat), BBzP (Butylbenzylphthalat), DEHP und DiNP.

Vorkommen und Verwendung der Phthalate

Phthalate werden industriell als so genannte Weichmacher verwendet, um Kunststoffen (hauptsächlich Polyvinylchlorid) die gewünschte Flexibilität zu

verleihen. Sie finden auch aufgrund ihrer Lösemittel- beziehungsweise Lösungsvermittler-Eigenschaften Verwendung in einer Vielzahl anderer Produkte, vor allem verbrauchernaher Konsumgüter, einschließlich Kosmetika und Körperpflegemittel. Die Einsatzgebiete der Phthalate hängen von ihren physiko-chemischen Eigenschaften ab, die hauptsächlich in der Länge ihrer Alkyl-/Aryl-Seitenketten und ihrem Verzweigungsgrad begründet sind (siehe **■ Tabelle 1**). Man unterscheidet grundsätzlich zwischen Phthalaten mit kurzen Alkylseitenketten ('low molecular weight phthalates' (LMW), und Phthalaten mit langen Alkylseitenketten ('high molecular weight phthalates' (HMW). Phthalate mit langen Alkylseitenketten (4 bis 10 Kohlestoffatome (C) werden als universelle Weichmacher in Kunststoffen (hauptsächlich Polyvinylchlorid – PVC) eingesetzt, während Phthalate mit kurzen Alkylseitenketten (1, 2 oder 4 Kohlenstoffatome) auch oder hauptsächlich außerhalb des Kunststoffsektors als Lösemittel in unterschiedlichsten Bereichen Anwendung finden [4, 5, 6, 7, 8].

Der weltweite Verbrauch von Weichmachern lag 2008 bei circa 6 Millionen

Tabelle 1:

Die wichtigsten Phthalate, geordnet nach aufsteigender Länge der Alkylseitenkette beziehungsweise Molekulargewicht. Die in dieser Stellungnahme bearbeiteten Phthalate sind fettgedruckt dargestellt.

Phthalat		Kettenlänge (backbone, ohne Verzweigung)	Gesamt C-Gehalt (einer Seitenkette)	Molekulargewicht (g/mol)	CAS-Nr.
DMP	Dimethylphthalat	1	1	194	131-11-3
DEP	Diethylphthalat	2	2	222	84-66-2
DiBP	Di-iso-butylphthalat	3	4	278	84-69-5
DnBP	Di-n-butylphthalat	4	4	278	84-74-2
DPP	Dipentylphthalat	5	5	306	131-18-0 / 84777-06-0
BBzP	Butylbenzylphthalat	4/6	4/6	312	85-68-7
DEHP	Di(2-ethylhexyl)phthalat	6	8	390	117-81-7
DiNP	Di-iso-nonylphthalat	6-9	8-10	circa 419	28553-12-0 / 68515-48-0
DnOP	Di-n-octylphthalat	8	8	390	117-84-0
DPHP	Di(2-propylheptyl)phthalat	7	10	circa 447	53306-54-0
DiDP	Di-iso-decylphthalat	7-9	9-11	circa 447	26761-40-0 / 68515-49-1

Tonnen [1]. Phthalate sind demnach die bei weitem bedeutendste Stoffgruppe in diesem Segment mit einem Anteil von 87 %, also deutlich über 5 Millionen Tonnen Verbrauch pro Jahr. Weltweit werden circa 50 % der Phthalate in Asien verbraucht, circa 20 % in Westeuropa und 16 % in Nordamerika. In Westeuropa wurden 1998 circa 1 Million Tonnen Phthalate verbraucht, 2008 fiel der Verbrauch leicht auf 906 Tausend Tonnen. Sehr deutlich änderte sich jedoch in diesem Zeitraum das Spektrum der Phthalate (siehe **Abb. 1**). Während DEHP 1998 in Europa noch bei einem Anteil von circa 47 % lag, fiel es 2008 auf 23 % ab und wurde durch DINP und DIDP ersetzt, die 2008 auf einen Anteil von 38 % beziehungsweise 21 % kamen (ausgehend von jeweils 17 % in 1998). Bei den kurzkettigen Phthalaten halbierte sich der Anteil von DBP/DiBP von 6 % auf 3 % und von BBzP von 3 % auf 1 %. Dieser Wandel im Verbrauch in Europa hängt wohl kausal mit den Toxizitätseinstufungen, Kennzeichnungspflichten und Verwendungsbeschränkungen/-verboten bestimmter Phthalate zusammen. Weltweit betrachtet blieb in 2008 DEHP jedoch das bedeutendste Phthalat (circa 2,5 Mio t/Jahr; Anteil am Gesamtphthalatverbrauch circa 50 %), gefolgt von DiNP

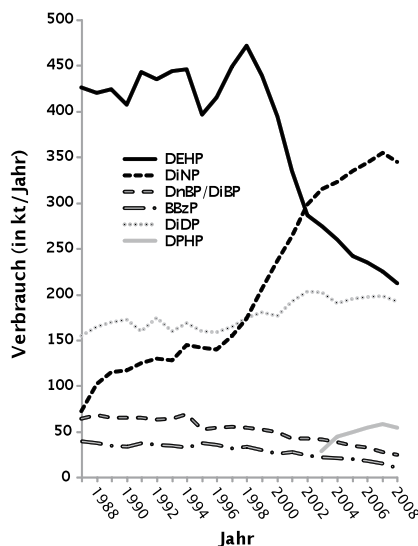


Abb. 1 ▲ Verbrauch der wichtigsten Phthalate in Westeuropa in den Jahren 1988 bis 2008. Für DnBP und DiBP liegen keine separaten Angaben vor; ihr Verbrauch wird als Summe aus DnBP und DiBP dargestellt. Daten sind übernommen aus [59, 124].

(circa 1,3 Mio t/Jahr circa 25 %) (siehe **Abb. 2**). Prognosen für 2013 gehen von stabilen Marktanteilen für diese Phthalate aus [1, 3]. In Anbetracht des weltweiten Warenverkehrs (vor allem auch des Imports vieler Konsumgüter aus asiatischen Ländern) bleibt deshalb festzuhalten, dass

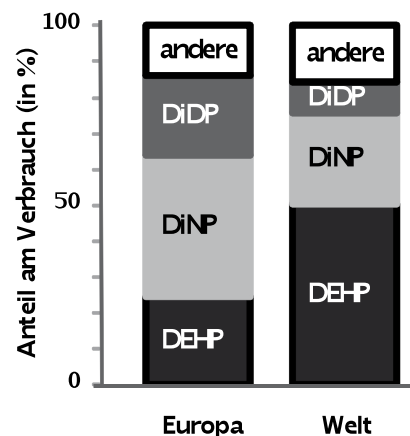


Abb. 2 ▲ Anteil bestimmter Phthalate am Gesamtverbrauch (in %) nach Regionen im Jahr 2008. Zu den Phthalaten DnBP, DiBP, oder DPHP liegen keine gesonderten Daten vor; diese sind unter „andere“ aufgeführt. Daten sind übernommen aus [59, 77, 124].

die Beurteilung von Expositionen gegenüber DEHP (aber auch gegenüber anderen regulierten Phthalaten) trotz abnehmender industrieller Verbräuche in Europa/Deutschland weiterhin von Relevanz sein wird.

Die Phthalate mit einem hohen Molekulargewicht wie DEHP und DiNP (sowie die in dieser Stellungnahme nicht diskutierten Phthalate Di-iso-decylphthalat

(DiDP) und Di-(2-propylheptyl)phthalat (DPHP)) werden fast ausschließlich als Weichmacher für flexible Polyvinylchlorid (PVC) Kunststoffe (PVC-P) eingesetzt [3, 9]. Je nach gewünschter Flexibilität des Kunststoffes beträgt der Anteil der Weichmacher im Endprodukt zwischen 25 und 50 % Prozent. Diese Phthalate sind in zahlreichen PVC-Produkten wie Bodenbelägen, Dämm-/Dichtfolien, Wandbelägen/Strukturtapeten, Kunstledern, Schläuchen, Elektro- und Netzkabeln, Kfz-Bauteilen, Schuhsohlen, Kleidung oder auch Spielzeugen zu finden [10]. In der Medizin ist DEHP bislang der klassische Weichmacher in Produkten wie Blutbeuteln, Infusionsbeuteln, Schläuchen, Kathetern oder Sauerstoffmasken [11]. Als Nicht-PVC-Anwendungen werden für diese Phthalate Anti-Korrosionsfarben, Bewuchs hemmende Anstrichmittel oder Textil-Farben genannt. Charakteristisch für diese so genannten äußeren Weichmacher ist, dass sie nicht chemisch fest an den Kunststoff gebunden sind, sondern nur in ihm verteilt sind. Dies hat zur Folge, dass diese Weichmacher aus dem Kunststoff ausdampfen oder ausbluten können, beziehungsweise bei unsachgemäßer Benutzung zum Beispiel beim Kontakt mit lipophilen Medien (wie Öle oder Fette) aktiv und zu relativ hohen Anteilen aus dem Kunststoff herausgelöst werden können.

Die Phthalate mit einem niedrigeren Molekulargewicht wie DBP, DiBP und BBzP (sowie die in dieser Stellungnahme nicht diskutierten Phthalate Diethylphthalat (DEP) und Dimethylphthalat (DMP)) werden aufgrund ihrer Flüchtigkeit in der Regel nicht als alleinige Weichmacher eingesetzt. Stattdessen finden diese Phthalate aufgrund ihrer gleichzeitig weichmachenden wie lösungsmittelähnlichen Eigenschaften vielfältige Anwendungsgebiete oft in verbrauchernahen Produkten [10]. Circa 60 % der Dibutylphthalate werden als gelierende Weichmacher auch für nicht PVC-Kunststoffe wie Polyvinylacetat, Celluloseacetat, Polymethylmethacrylaten oder in der Gummiproduktion eingesetzt, 30 % in Anwendungen wie Farben, Lacken, Dispersionen und Klebstoffen [12]. 5 % der Anwendungen entfallen auf andere Bereiche wie Lösungsmittel für Pflanzenschutz- und

Schädlingsbekämpfungsmittel oder Insekten-Repellents. Als weitere verbrauchernahe Anwendung von DiBP wird zum Beispiel auch die Verwendung als Trägermaterial für Geruchsverbesserer genannt. Die LMW-Phthalate wurden und werden wegen ihrer universellen Eigenschaften auch in Kosmetika und Körperpflegeprodukten eingesetzt. Aufgrund ihrer Toxizitäts-Einstufung sind jedoch DiBP- und DnBP-haltige Kosmetika in Europa nicht mehr verkehrsfähig. Trotz dieses Verbotes werden die Dibutylphthalate bis heute in Parfums/Kosmetika in Europa nachgewiesen [13]. Aufgrund der Anwendung in Dispersionsklebern für Papiere und Verpackungen gelangt DiBP durch Recyclingprozesse direkt in Papier- und Kartonverpackungen und kann dann ins verpackte Lebensmittel übergehen [14]. Die Verbände der Papierverarbeitung haben sich selbst verpflichtet, künftig auf den Einsatz von DiBP-haltigen Produkten zu verzichten. Es ist jedoch damit zu rechnen, dass die Reduzierung von DiBP-Gehalten im Recyclingkreislauf einen längeren Zeitraum beansprucht [14].

Expositionsquellen

Grundsätzlich muss davon ausgegangen werden, dass für die HMW-Phthalate (wie zum Beispiel DEHP und DiNP) Nahrungsmittel die Hauptquelle der Belastung der Allgemeinbevölkerung sind. Für die LMW-Phthalate (wie DnBP, DiBP oder BBzP) scheinen andere Lebensstil-abhängige Belastungspfade (Kosmetika, Körperpflege) neben der Nahrung von ebenso großer Relevanz zu sein.

Diese grundlegende Erkenntnis wird durch eine Reihe voneinander unabhängiger Studien unterstützt.

So zeigte eine kontrollierte Studie [15], in der drei Probanden über einen Zeitraum von zwei Tagen lediglich Mineralwasser zu sich nahmen, dass die Phthalat-Metabolitspiegel im Urin für die HMW-Phthalate DEHP und DiNP drastisch und analog der bekannten Eliminationskinetik auf Werte nahe der Nachweisgrenze abfielen, während die Metabolitspiegel für die LMW-Phthalate DnBP, DiBP und BBzP im Durchschnitt zwar leicht abfielen, aber auch nach 48 Stunden immer

noch deutliche Belastungen anzeigten. In einer Duplikatstudie [16], in der bei 50 Freiwilligen und über sieben aufeinander folgende Tage parallel zu den Phthalatmetaboliten im Urin auch die Phthalatbelastung der zu sich genommenen Nahrung bestimmt wurde, konnte für DEHP gezeigt werden, dass die über die Metabolitspiegel berechnete tägliche Aufnahme sehr gut mit der DEHP Belastung der Nahrung übereinstimmte. Für die LMW-Phthalate DnBP und DiBP lag die über das Human-Biomonitoring berechnete Belastung im Median sechs- beziehungsweise dreifach über der aus den Nahrungsmitteln berechneten Belastung. Dennoch fanden die Autoren zumindest für DiBP eine schwache Korrelation zwischen der DiBP-Belastung der Nahrung und der Mono-iso-butylphthalat (MiBP)-Ausscheidung im Urin ($r = 0.25$; $p < 0.001$). Für BBzP und DiNP konnte aufgrund der wenigen Proben (10 % beziehungsweise 1 %) über der Nachweisgrenze (10 µg/kg beziehungsweise 100 mg/kg) in den untersuchten Nahrungsmitteln kein Vergleich mit den Ergebnissen des Human-Biomonitorings angestellt werden, obwohl nahezu alle Urine Belastungen mit diesen Phthalaten aufwiesen. Bereits aus den Daten der Pilotphase des Kinder-Umwelt-Surveys (GerES IV) ist bekannt, dass Hausstaub, trotz deutlicher Gehalte an DEHP, kein signifikanter Belastungspfad für Kinder und Heranwachsende ist [17].

Auch in Szenario-basierten Modellen wird die Nahrung für die HMW-Phthalate als Hauptquelle für die Belastung identifiziert [18, 19, 20, 21]. Bei Säuglingen und Kleinkindern kann auch das in den Mund nehmen von Phthalat-haltigen Spielwaren oder anderen Gegenständen einen Beitrag zur Belastung darstellen [6, 22]. Die aktuellste Studie [19], die den durchschnittlichen Beitrag verschiedenster Phthalat-Expositionsquellen untersuchte, berechnete, dass kontaminierte Nahrung den wichtigsten Belastungspfad für DEHP darstellt (> 90 % der Gesamt-DEHP-Exposition in Kindern, Heranwachsenden und Erwachsenen; 50 % in Säuglingen und Kleinkindern). Für die anderen HMW-Phthalate wie DiNP leiten die Autoren ein anderes Belastungsspektrum beziehungsweise andere Belastungspfade als für DEHP ab. Die Autoren weisen jedoch darauf hin,

dass sich aufgrund der schnellen Substitution von DEHP mit DiNP/DiDP die Belastungspfade angleichen dürften, diese Substitution aber aufgrund der mangelnden Datenlage im Modell noch nicht berücksichtigt werden konnte.

Für DnBP und DiBP weisen die Modelle ebenfalls eine deutliche Bedeutung der Belastungsquelle Nahrung aus (zwischen 40 % in weiblichen Heranwachsenden und 90 % in männlichen Erwachsenen), die in ihrer Deutlichkeit im Widerspruch zu den HBM-Daten stehen. Möglicherweise tragen dermale Aufnahmen (über Kosmetika und Körperpflegemittel) zu deutlichen Belastungen bei, die zwar über das HBM erkannt werden, in den Szenario-basierten Modellen aber nur schwer zu berücksichtigen sind.

Während die LMW-Phthalate in Kosmetika und Körperpflegemitteln oftmals bewusste Zutaten oder zumindest gebilligte Verunreinigungen sind, kann eine Kontamination der Nahrungsmittel (beziehungsweise deren Bestandteilen) vor allem mit HMW-Phthalaten während deren Gewinnung, Transport, Verarbeitung, Verpackung und Lagerung stattfinden. Relativ niedrige aber konstante Belastungen können dabei während des zugelassenen Einsatzes von Phthalat-haltigen Gegenständen im Lebensmittelkontakt (zum Beispiel Dichtungen, Schläuchen oder Transportbändern) auftreten. Für solche Gegenstände bestehen in der EU spezifische Migrationsgrenzwerte (specific migration limit – SML), zum Beispiel für DEHP: 1,5 mg/kg Lebensmittel [23]. Obwohl die Verwendung Phthalat-haltiger Gegenstände vor allem für fetthaltige Lebensmittel streng reglementiert ist, stellen dennoch gerade die fetthaltigen Lebensmittel wohl die Hauptquelle der Phthalatbelastung dar, da die lipophilen Phthalate in der Fettfraktion über alle Verarbeitungsschritte angereichert werden. Vereinzelt wurde von deutlich erhöhten Phthalatbelastungen in fetthaltigen Lebensmitteln berichtet (zum Beispiel Pest-Soßen oder Olivenöl), die durch den unsachgemäßen Einsatz Phthalat-haltiger Gegenstände verursacht wurden [24]. Die Phthalatbelastungen der Lebensmittel unterliegen generell erheblichen Schwankungen, abhängig von den oben genannten Verarbeitungs- und Verpackungs-

praktiken, dem Fettanteil und unbekannten beziehungsweise unkalkulierbaren Eintragspfaden. Muttermilch könnte eine relevante Belastungsquelle für Kleinkinder darstellen [25, 26, 27].

Eine besondere Quelle hoher DnBP-Belastungen können magensaft-resistente Kapselüberzüge (von Nahrungsergänzungsmitteln und apothekenpflichtigen Medikamenten) sein. Nach Einnahme solcher Präparate wurden Metabolitgehalte im Urin gemessen, die um Größenordnungen über der medianen Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung lagen [28, 29, 30, 31]. Auch (freiwillige) medizinische Behandlungen (wie zum Beispiel Thrombozytenspenden) können zu hohen DEHP Belastungen führen [32, 33, 34]. Die Bestimmung von DEHP-Metaboliten im Urin wurde kürzlich als Screening-Methode vorgeschlagen, um illegales Blutdoping aufzudecken [35], da erhöhte DEHP-Metabolitspiegel auf illegale Bluttransfusionen hinweisen können, die bislang schwer mit anderen Mitteln nachweisbar sind.

Toxizität der Phthalate

Die Phthalate BBzP, DnBP, DiBP, DEHP und DiNP zeigen in Tierversuchen anti-androgene Wirkung und greifen als sogenannte Endokrine Disruptoren in die komplex gesteuerten hormonellen Abläufe der sexuellen Differenzierung ein. In der Ratte beeinflussen sie bereits bei relativ niedrigen Dosierungen die Entwicklung der fötalen Leydig-Zellen, sie reduzieren beziehungsweise unterbinden die testikuläre Testosteron-Produktion und sie reduzieren unter anderem auch die Bildung des insulin-like 3 (Insl-3) Peptidhormones [36, 37]. All diese Einflussfaktoren äußern sich dann in einem Bündel von Effekten, die unter dem sogenannten „Phthalat-Syndrom“ zusammengefasst werden [38, 39, 40]. Effekte sind unter anderem Fehlbildungen der Hoden und Nebenhoden, Fehlbildungen des *Gubernaculum Testis* (Hodenleitband), und Beeinflussungen anderer androgen-abhängiger Gewebe, was zum einen Missbildungen wie Kryptorchismus (Hodenhochstand), Hypospadie (Entwicklungsstörung der Harnröhre) und andere Missbildungen der Fortpflan-

zungsorgane nach sich zieht, aber auch eine reduzierte Spermienzahl (bis hin zur Unfruchtbarkeit) und eine Beeinflussung des männlichen Phänotypus in Richtung Demaskulinisierung (zum Beispiel Verringerung des anogenitalen Abstandes AGD: Abstand zwischen Anus und Geschlechtsorgan, Brustanlagen).

Da das in Nagetieren provozierbare „Phthalat-Syndrom“ viele Ähnlichkeiten mit dem bei Menschen beschriebenen „Testikulären Dysgenese Syndrom“ aufweist (schlechte Samenqualität, Unfruchtbarkeit, Kryptorchismus, Hypospadie, Hodenkrebs und anderes), hat in den letzten Jahren die Besorgnis zugenommen, dass die Phthalate für reproduktions- und entwicklungstoxische Wirkungen auch in der Humanpopulation verantwortlich sein könnten [41, 42, 43].

Die Prüfung dieses möglichen Zusammenhanges anhand von Humandaten durch (epidemiologische) Studien wird eine große Herausforderung der nächsten Jahre sein. Die Wirkweise der endokrinen aktiven Phthalate stellt jeden humanbasierten Untersuchungsansatz vor große Probleme: aus Rattenstudien (siehe oben) ist bekannt, dass Ratten am empfindlichsten während eines sehr kurzen kritischen Expositions-Fensters zum Zeitpunkt der Testosteron-gesteuerten sexuellen Differenzierung der männlichen Nachkommen reagieren. Dieses Zeitfenster liegt bei Ratten um die Trächtigkeitstage 15 bis 17 (GD 15 bis 17). Gerade in vielen älteren Studien zur pränatalen Entwicklungstoxizität wurde lediglich bis zum Trächtigkeitstag 15 exponiert [44]. Deshalb traten die mittlerweile hinlänglich beschriebenen Effekte des „Phthalat-Syndroms“ in diesen Studien nicht, oder nur bei sehr hohen Dosierungen, auf. Vergleicht man die kritischen Entwicklungszeiträume beim Menschen mit denen der Ratten, so haben Testosteron-gesteuerte Entwicklungsprozesse beim Menschen über einen viel längeren Zeitraum Bedeutung (Schwangerschaftswochen 8 bis 37 und auch nach der Geburt). Der kritische Zeitpunkt der sexuellen Differenzierung bei Menschen liegt jedoch am Ende des ersten Schwangerschaftstrimesters und ist mit Woche 16 weitestgehend abgeschlossen. Das besonders kritische Zeitfenster für Ratten liegt (mit dem GD 15 bis 17) eher

am Ende der Trächtigkeit (die circa 21 Tage dauert). Vergewagt man sich nun, dass beim Menschen zwischen dem oder den kritischen Zeitfenster(n) der Exposition (am Ende des 1. Schwangerschaftstrimesters) und der Diagnose bestimmter Effekte (wie zum Beispiel reduzierte Spermienzahl oder Unfruchtbarkeit) 20 Jahre und mehr vergehen können, so verdeutlicht dies die Probleme, eine Phthalatexposition beim Menschen in einen kausalen Zusammenhang mit Symptomen des Testikulären Dysgenesis Syndroms in Verbindung zu bringen.

Einige, erst kürzlich veröffentlichte, human-epidemiologische Studien beschreiben Zusammenhänge zwischen der Exposition gegenüber einem oder mehreren Phthalaten mit Veränderungen von Samen Parametern [45, 46, 47], DNA-Schädigungen in Spermien [48, 49], reduzierten Hormonspiegeln in erwachsenen Männern [50], einem verringerten anogenitalen Abstand in männlichen Säuglingen [51, 52], Übergewicht und Insulin-Resistenz [53, 54, 55], einem weniger männlichen Spielverhalten bei Buben [56] und Aufmerksamkeits-Defizit- beziehungsweise Hyperaktivitäts-Störungen [57]. All diesen Studien ist jedoch gemeinsam, dass sie auf – für epidemiologische Studien – nur sehr geringen Fallzahlen beruhen und dass die Expositionskarakterisierungen gegenüber Phthalaten (und möglichen

anderen Confoundern) teilweise sehr unzulänglich sind (zum Beispiel nur eine Bestimmung der Phthalatbelastung während der Schwangerschaft).

Da Testosteron entscheidend für die sexuelle Differenzierung sowohl in den männlichen Nagetieren wie auch im Menschen ist, schlägt unter anderem die United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA) [58] und das National Research Council [44] vor, Modulierungen des fötalen Testosteronspiegels als kritischen Endpunkt für die Ableitung des *no observable adverse effect level* (NOAEL) beziehungsweise die Beurteilung der toxischen Potenz heranzuziehen. Howdeshell et al. [59] leiteten Dosis-Wirkungs-Beziehungen für sechs Phthalate (darunter DnBP, DiBP, BBzP und DEHP) ab, indem sie den Einfluss auf den testikulären Testosteronspiegel am Gestationstag (GD) 18 quantifizierten, nachdem die Muttertiere (Sprague Dawley-Ratten) über einen Zeitraum von GD 8 bis 18 exponiert waren. Die Phthalate BBzP, DnBP, DEHP und DiBP erwiesen sich als annähernd äquivalent mit einem aus den Dosis-Wirkungskurven abgeleiteten ED₅₀-Werten von 383 mg/kg/Tag für DEHP bis 466 mg/kg/Tag für DiBP. DPP (Dipentylphthalat) zeigte eine um den Faktor drei höhere Potenz, für DEP konnte kein Einfluss auf die Testosteronsynthese festgestellt werden. Verglichen mit DEHP ergeben sich

für die anderen Phthalate die in **Tabelle 2** angegebenen relativen Wirkstärken, bezogen auf das Potential die testikuläre Funktion zu stören und/oder Fehlbildungen in den männlichen Nachkommen von Ratten hervorzurufen [59, 60]. Das Studiendesign der oben genannten Studien ist aber aufgrund der Verteilung der Dosissschritte nicht geeignet, hinreichend genau *no observed adverse effect levels* (NOAEL) beziehungsweise *lowest observed adverse effect levels* (LOAEL) für diese Phthalate abzuleiten.

Für DEHP liegen belastbare Studien vor, die gleich lautend den NOAEL beziehungsweise LOAEL bei 5 beziehungsweise 10 mg/kg/Tag für durch androgen-Defizienz bedingte Missbildungen sehen [61, 62, 63]. Für DnBP kann bezüglich embryotoxischer Wirkungen und Wirkungen auf die Entwicklung der männlichen Fortpflanzungsfähigkeit in der F₁-Generation ein LOAEL beziehungsweise NOAEL-Wert von circa 50 mg/kg KG/Tag abgeleitet werden [64, 65]. In einer relativ jungen Studie zur Entwicklungstoxizität bei der Ratte [66] zeigten sich bei niedrigeren Dosierungen als bislang festgestellt ein Verlust der Keimzellentwicklung und Brustdrüsenveränderungen bis zu einer Dosierung von 1,5 bis 3 mg/kg KG/Tag (LOAEL). Für DiBP, BBzP und die DiNP-Isomere ist die Datenlage zur NOAEL/LOAEL-Ableitung bezüglich der oben beschriebenen anti-androgen vermittelten Endpunkte (bei Dosierungen im kritischen Zeitfenster während der sexuellen Differenzierung) nicht ausreichend.

Die Europäische Chemikalienbehörde (ECHA) hat aktuell vier Phthalate (BBzP, DEHP, DiBP und DnBP) auf der Kandidatenliste für besonders besorgniserregende Stoffe zur Autorisierung gelistet (www.echa.europa.eu). Die Europäische Union führt zudem die oben genannten Phthalate als reproduktionstoxische Stoffe der Kategorie 2 beziehungsweise 3 in Bezug auf ihre Effekte sowohl auf die Fruchtbarkeit als auch auf die Entwicklung (siehe **Tabelle 3**). Stoffe der Kategorie 2 und Zubereitungen, die solche Stoffe enthalten, müssen mit einem Totenkopfsymbol gekennzeichnet werden. Zudem dürfen Stoffe der Kategorie 2 nicht in Kosmetika und Körperpflegemitteln zum Einsatz kommen [67] (Direktive

Tabelle 2:

Relative Wirkstärken einiger Phthalate verglichen mit DEHP. Die geschätzten Wirkstärken beschreiben das Potential des jeweiligen Phthalates die fötal-testikuläre Funktion zu stören und/oder Missbildung an den androgen regulierten Fortpflanzungsorganen der männlichen Nachkommen der Ratten zu induzieren [44, 75, 76, 77, 78, 79]. Die in dieser Stellungnahme bearbeiteten Phthalate sind hervorgehoben.

Phthalat	Geschätzte relative Wirkstärke*	Literatur
DEHP	1	[60]
DnBP	1	[59, 75, 124]
DiBP	1	[59, 75, 125]
BBzP	1	[59, 126]
DiNP	0,15	[59, 127–129]
DPP	3	[37, 127]
DEP	0	[59, 130]

* normiert auf DEHP

2004/93/EC). Mit der Richtlinie 2005/84/EG [68] wird die Verwendung bestimmter Phthalate in Spielzeug und Babyartikeln beschränkt. Es ist zu beachten, dass von dieser Beschränkung auch andere als die reproduktionstoxisch eingestuft Phthalate betroffen sind, beziehungsweise reproduktionstoxisch eingestufte Phthalate wie DiBP nicht betroffen sind (siehe [Tabelle 3](#)).

Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hat die in [Tabelle 4](#) genannten tolerierbaren täglichen Aufnahmemengen (TDI-Werte) für bestimmte Phthalate (basierend auf Erkenntnissen aus Tierversuchen) abgeleitet [69, 70, 71, 72, 73, 74]. Auffallend sind hier mehrere Punkte. So ist bislang für DiBP noch kein TDI-Wert abgeleitet. Die aufgrund anti-androgener Wirkungen abgeleiteten TDIs von DnBP, DEHP und BBzP unterscheiden sich um einen Faktor 50. Dies spiegelt zwar den Sachstand der zugrunde liegenden Studien wider, steht im Widerspruch zu den groß angelegten Studien der US EPA um Gray [75] (siehe [Tabelle 2](#)), die den drei genannten Phthalaten-Effektstärken (bezüglich Testosteron-vermittelter Endpunkte) um den NOAEL/LOAEL von DEHP zuschreiben. Weiterhin sind die für DiNP und DiDP genannten TDIs nicht auf Basis anti-androgener Wirkungen abgeleitet, sondern auf Basis von Leberveränderungen. Zumindest für DiNP dürfte der genannte TDI auch im Bereich eines möglichen TDI für endokrine / anti-androgene Effekte liegen [60].

Die aktuellen Diskussionen um Phthalate drehen sich auch um deren kumulative Toxizität, das heißt deren Dosisadditivität von Effekten sowohl unter sich wie auch in Kombination mit anderen Anti-Androgenen [44, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81]. In verschiedenen Studien sowohl in den USA wie auch in Europa wurde die Dosis Additivität der Phthalate untereinander bewiesen, aber auch zusätzlich deren Dosis-Additivität mit anderen Anti-Androgenen, die einen anderen Wirkmechanismus als den der Phthalate (zum Beispiel über den Androgen Rezeptor), aber das gleiche Zielgewebe haben. Der an mangelndem Wissen zum Wirkmechanismus und mangelnder Datenlage zu vergleichbaren Endpunkten gescheiterte Versuch

Tabelle 3:

Einstufungen der bekanntesten Phthalate nach Anhang I, Council Directive 67/548/EU [131], bezüglich ihrer Reproduktionstoxizität und Beschränkungen nach Richtlinie 2005/84/EG [68]. Die in dieser Stellungnahme bearbeiteten Phthalate sind hervorgehoben.

Phthalat	Jahr	Fortpflanzung	Entwicklung	Beschränkung nach 2005/84/EG [68]
DMP	–	–	–	–
DEP	–	–	–	–
DiBP	2009 [132]	Kat. 3 (R 62)	Kat. 2 (R 61)	–
DnBP	2001 [133]	Kat. 3 (R 62)	Kat. 2 (R 61)	X
BBP	2004 [67]	Kat. 3 (R 62)	Kat. 2 (R 61)	X
DPP	2004 [67]	Kat. 2 (R 60)	Kat. 2 (R 61)	–
DEHP	2001 [133]	Kat. 2 (R 60)	Kat. 2 (R 61)	X
DnOP	–	–	–	X
DiNP	–	–	–	X
DPHP	–	–	–	–
DiDP	–	–	–	X

R 60: Kann die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen.

R 61: Kann das Kind im Mutterleib schädigen.

R 62: Kann möglicherweise die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen.

Tabelle 4:

Tolerierbare tägliche Aufnahmemengen (tolerable daily intake: TDI) der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA). Die in dieser Stellungnahme bearbeiteten Phthalate sind hervorgehoben.

Phthalat	TDI µg/kg/Tag	Primäres Zielorgan, Wirkung
DiBP	–*	–
DnBP	10	Keimzellen
DEHP	50	Hoden, Entwicklung
BBP	500	reduzierter anogener Abstand
DiNP	150	Leber
DiDP	150	Leber

*: bislang kein Wert diskutiert/abgeleitet

der EFSA [69] zur Ableitung eines Gruppen TDI für Phthalate dürfte in absehbarer Zeit basierend auf neuen Erkenntnissen aus diesen Großstudien mit einem diesmal positiven Ergebnis, also der Ableitung eines Gruppen TDI für Phthalate, wiederholt werden.

Parameter des Human-Biomonitorings zur Abschätzung der inneren Belastung/Beanspruchung

Vor circa einem Jahrzehnt ist damit begonnen worden, in Human-Biomonitor-

ing Studien die Phthalat-Belastung der Allgemeinbevölkerung über die Bestimmung spezifischer Phthalat-Metabolite im Urin zu quantifizieren [82, 83, 84, 85]. Die Literatur zu Phthalaten ist inzwischen so umfangreich, dass sie in dieser Stellungnahme nicht erschöpfend diskutiert werden kann. Eine umfassende Übersichtsarbeit zum HBM von Phthalaten wurde von Koch und Calafat (2009) [86] und Wittassek et al. (2010) [15] veröffentlicht. Außerdem soll hier nochmals auf die Stoffmonographie des UBA zu DEHP aus dem Jahr 2005 verwiesen werden [87].

Grundsätzlich sind Blut (oder seine Bestandteile) und Urin die übliche Matrix zur Durchführung von Human-Biomonitoringstudien zur Expositionscharakterisierung. Für nicht persistente Chemikalien wie die Phthalate – mit relativ schnellen Halbwertszeiten der Ausscheidung – stellt jedoch Urin die Matrix der Wahl da, da dort die Konzentrationen dieser Chemikalien beziehungsweise deren Metaboliten höher sind als in Blut. Außerdem stellt Urin eine relativ leicht zu handhabende, nicht invasive Matrix dar, die leicht zu sammeln ist.

Blut als mögliche Matrix für das HBM von Phthalaten birgt eine weitere entscheidende Problematik in sich. Blut reichert während der Probennahme und Lagerung aufgrund seiner Lipophilie leicht Phthalate an, die ja sowohl ubiquitäre Umweltchemikalien wie auch übliche Chemikalien in Klinik- wie Laborutensilien sind. Diese Phthalate werden dann durch Lipase-Enzyme des Blutes rasch in die entsprechenden Monoester abgebaut. Dem aus laboranalytischer Sicht korrekten Ergebnis kann dann nicht mehr angesehen werden, ob diese Monoester-Gehalte aus der Verstoffwechselung nach einer tatsächlichen Aufnahme oder einer Kontamination in der präanalytischen Phase (Probennahme/Lagerung) entstammen [88, 89, 90]. Deshalb ist beim HBM von Phthalaten grundsätzlich von einer anderen Matrix als Urin abzuraten (neben Blut auch Nabelschnurblut, Pla-

zentagewebe, Muttermilch, Fruchtwasser, Mekonium oder Speichel) [91, 92, 93, 94]. Oxidierte Metabolite sind von diesen Kontaminationseinflüssen weniger betroffen, sie stellen jedoch in Blut und den oben genannten anderen Körperflüssigkeiten (im Gegensatz zum Urin) bezüglich ihrer Quantität nur untergeordnete Metabolite dar.

Human-Metabolismus und Biomarker der Exposition

Der Metabolismus und die Ausscheidung der Phthalate ist sehr komplex und deshalb auch die Auswahl der geeigneten Metabolite und deren Interpretation. In einem ersten schnellen Metabolismus-Schritt werden die Phthalat-Diester (Mutterphthalate) in ihre entsprechenden Monoester gespalten. Dies kann an verschiedenen Stellen im Körper erfolgen (zum Beispiel im Mund oder auf der Haut, im Magen, im Darm und/oder im Blut). In einem zweiten Metabolismus-Schritt kann die Alkyl-Seitenkette des Monoesters eine Phase I-Oxidation durchlaufen und mit funktionellen Gruppen wie Hydroxy-, Keto- oder einer Carboxy-Gruppe modifiziert werden, beziehungsweise durch eine β -Oxidation verkürzt werden. In einem dritten Metabolismus-Schritt kann dann der einfache Monoester wie auch die oxidativen Sekundärmetabolite mit Glukuronsäure konjugiert werden. Im Urin finden sich dann sowohl der einfache

che Monoester wie auch die oxidativen Sekundärmetabolite in verschiedenen Anteilen, abhängig vom Mutterphthalat, und in mehr oder weniger ausgeprägt vorliegender Konjugierung (siehe [Abb. 3](#)).

Die oxidative Modifikation der Alkyl-Seitenkette eines Phthalat-Monoesters findet umso stärker statt, je länger die Alkyl-Seitenkette ist. Die so oxidativ modifizierten Metabolite sind besser wasserlöslich und damit für den Körper leichter über den Urin auszuschcheiden, als die einfachen Monoester, die umso schlechter wasserlöslich sind, je länger deren Alkyl-Seitenkette ist. Deshalb werden die LMW-Phthalate (wie DEP, DiBP oder DnBP) zu relativ hohen Anteilen als ihre einfachen Monoester über den Urin ausgeschieden, während bei immer länger werdender Alkylseitenkette (DEHP) die oxidativ modifizierten Metabolite in der Vordergrund treten, bis hin zum DiNP, wo der einfache Monoester im Urin nahezu gar nicht mehr in relevanten Mengen im Urin ausgeschieden wird. Dieser Sachverhalt muss bei der Interpretation der Human-Biomonitoringergebnisse berücksichtigt werden [15, 86]. Ein Vergleich der Phthalatbelastungen lediglich über die einfachen Monoester kann irreführend sein, insbesondere dann, wenn LMW-Phthalate mit HMW-Phthalaten verglichen werden. Circa 70 % einer oralen DnBP-Dosis werden im Urin als einfacher Monoester ausgeschieden [96], bei DEHP sind es weniger als 10 % [96], bei DiNP weniger als 2 % [97]. In den letzten Jahren ist zunehmend der oxidative Metabolismus der Phthalate erforscht worden. Neben DEHP liegen nun auch detaillierte Studien zum (oxidativen) Humanmetabolismus von DiNP vor. Neben dem verstärkten oxidativen Metabolismus (omega-, omega-1, und β -Oxidation) der HMW-Phthalate trägt ein weiterer Sachverhalt zur Komplexität bei: während DEHP eine Substanz ist, deren Seitenkette aus einem definierten Isomer besteht (2-Ethyl-hexyl-Seitenkette) so stellt DiNP (und auch DiDP) eine komplexe Mischung aus Isomeren dar, deren Zusammensetzung vom zur Synthese eingesetzten Alkohol-Isomerengemisch abhängt. Dies ist auch der Grund dafür, dass im Weichmachermarkt mehrere DiNP-Produkte zum Einsatz kommen, abhängig vom Hersteller oder dem Herstellungs-

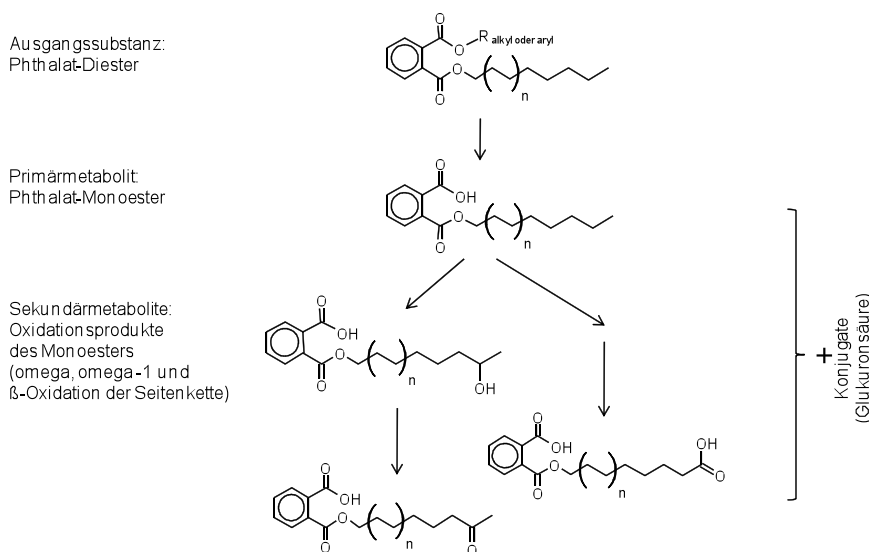


Abb. 3 ▲ Allgemeines Schema zum Metabolismus von Phthalaten

prozess. Aufgrund der isomeren Alkyl-Seitenketten ergibt sich auch ein breites Spektrum von einfachen und oxidierten Monoestern. Erst nachdem ein Hauptisomer des DiNP identifiziert war, konnten ausgehend von diesem Isomer geeignete oxidative Metabolite abgeleitet und synthetisiert werden und für ein valides HBM einer DiNP-Belastung herangezogen werden [98, 99, 100]. In **■ Tabelle 5** sind die relevanten Metabolite der fünf Phthalate dargestellt, die als Biomarker der Exposition herangezogen werden und für die in dieser Stellungnahme Referenzwerte der Ausscheidung über den Urin abgeleitet werden. In **■ Tabelle 6** ist der Dosisanteil aufgeführt, dem die Ausscheidung des entsprechenden Metaboliten über den Urin (innerhalb von 24 h) bezogen auf die orale Dosis des Mutterphthalates entspricht. Diese Tabelle verdeutlicht zum einen den großen Unterschied im Metabolismus zwischen den LMW- und HMW-Phthalaten, zum anderen aber auch, dass das HBM mit den im Urin gemessenen Metaboliten einen sehr großen Dosisanteil erfasst, und somit sehr aussagekräftig im Bezug auf die tatsächliche Belastung ist. Für DiNP wird derzeit lediglich ein Dosisanteil von circa 40 % über die genannten Metaboliten erfasst. Es ist jedoch bekannt, dass weitere Metaboliten (wie zum Beispiel zweifach oxidierte Seitenketten oder durch β -Oxidation verkürzte Seitenketten) gebildet und ausgeschieden werden, die derzeit jedoch noch nicht quantitativ erfasst werden können.

Derzeit sind weder Polymorphismen noch andere individuelle Einflussfaktoren beschrieben, die die Ausscheidung der Phthalatmetabolite qualitativ oder quantitativ beeinflussen. Bei Kindern und Kleinkindern wurde in Morgenurinproben eine leichte Verschiebung des Metabolitspektrums weg vom Monoester hin zu den oxidierten Metaboliten festgestellt [17, 101]. Ob die Gründe hierfür in einer anderen Enzymausstattung liegen, oder ob hier kinetische Effekte zum Tragen kommen (bei Morgenurinproben muss angenommen werden, dass für Kinder der letzte Zeitpunkt einer Exposition weiter zurück liegt als bei Erwachsenen), ist noch nicht endgültig geklärt [102]. Bei der gleichzeitigen Erfassung sowohl des Monoesters sowie der oxidierten Metaboliten zur Ex-

positionsermittlung wird dieser Effekt jedoch berücksichtigt.

Datenlage zur inneren Exposition der Allgemeinbevölkerung

Über das Vorkommen von Phthalatmetaboliten im Urin der Allgemeinbevölkerung liegen weltweit Studien vor. Übersichten zur Phthalatbelastung der nicht beruflich belasteten Bevölkerung finden sich in [15, 86, 103] und in **■ Tabelle 7**.

Repräsentative Daten zur Phthalatbelastung der kindlichen Bevölkerung in Deutschland wurden mit dem Kinder-Umwelt-Survey 2003 bis 2006 (KUS) vorgelegt [103, 104]. Der KUS ist wie die vorangegangenen Umwelt-Surveys eine bevölkerungsrepräsentative Querschnittsuntersuchung [105], bei der die Auswahl der Probanden nach einem mehrstufigen, geschichteten Zufallsverfahren erfolgte. Der KUS ist das Umweltmodul des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS) des Robert Koch-Instituts (RKI) [106, 107, 108], welches die Stichprobenziehung und die Feldarbeit auch für den KUS übernommen hat. Die Untersuchung der aus 150 Studienorten zufällig ausgewählten drei- bis 14-jährigen Kinder erfolgte zwischen Mai 2003 und Mai 2006. Die angewandten Methoden (Stichprobenziehung, Fragebogen, Probenahme, Analytik, Statistik) sind bei Becker et al. (2009) [109] und Schulz et al. (2004, 2008) [102, 110] beschrieben. Alle Kinder, die nachts keine Windeln mehr trugen, wurden gebeten die vollständige Urinmenge, die am Morgen – nach nächtlicher Schlafenszeit – anfällt, zu sammeln. Für die Probenahme wurden den Eltern der Kinder im Alter zwischen drei bis vier Jahre (bei Mädchen eventuell bis sechs Jahre beziehungsweise nach Absprache mit den Eltern) dekontaminierte 750 ml ‚Toiletteneinsätze‘ (Fa. Tyco Healthcare Deutschland GmbH, Neustadt/Donau) und den Eltern älterer Kindern dekontaminierte 1 l-Vierkantflaschen (Fa. Kautex, Bonn-Holzlar) zusammen mit einem entsprechenden Hinweisblatt zur Probenahme zur Verfügung gestellt. Die Urinproben wurden in Saarestedt-Röhrchen überführt und bei -20°C bis zur Analytik gelagert. Die Bestimmung der Phthalatmetabolite erfolgte wegen begrenzter fi-

nanzieller Mittel in einer Unterstichprobe von 600 zufällig ausgewählten Proben [103].

Zur Beschreibung der Phthalatbelastung der Erwachsenen in Deutschland können die Ergebnisse aus der Umweltprobenbank des Bundes (UPB) herangezogen werden. In der UPB werden jährlich von Studenten/innen Proben zur Feststellung der Normalbelastung und ihrer Zeitabhängigkeit asserviert und veränderungsfrei gelagert. Durch die Wahl studentischer Kollektive (aus den Universitäten Münster, Halle/Saale, Greifswald und Ulm) wird die vor allem durchschnittlich (und nicht erkennbar spezifisch) belastete 20- bis 29-jährige Bevölkerung Deutschlands repräsentiert. Die studentischen Kollektive umfassen Probanden (circa zur Hälfte weiblich/männlich), die zu circa 90 % der Altersgruppe der 20- bis 29-Jährigen angehören. Die Urinproben der Umweltprobenbank werden als 24 h-Urine gesammelt. In zwei retrospektiven Studien wurden archivierte Proben auf die Phthalatbelastungen untersucht. Eine Zeitreihe untersuchte die Belastung der Proben von Studierenden aus den Jahren 1988 bis 2003 [111], die zweite Untersuchung deckt die Jahre 2002 bis 2008 des gleichen Studentenkollektivs ab [112]. In beiden Studien wurden > 60 Proben von Studentinnen und Studenten zu gleichen Anteilen pro Probenjahr des Standortes Münster untersucht.

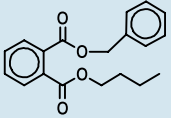
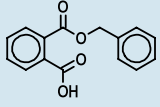
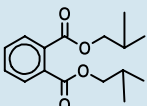
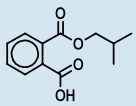
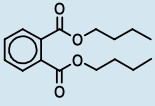
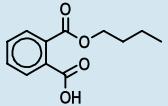
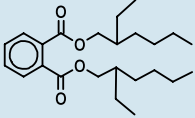
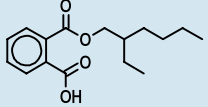
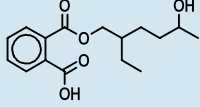
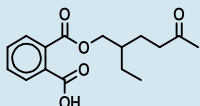
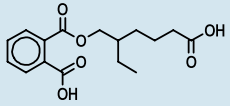
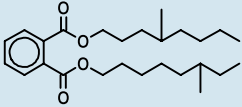
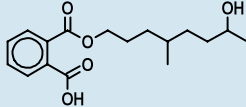
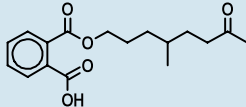
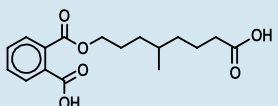
Referenzwerte

Referenzwerte ermöglichen die Beschreibung der Grundbelastung (Ist-Zustand) einer Bevölkerungsgruppe ohne erkennbare spezifische Belastung. Nach Möglichkeit werden die Referenzwerte an einer geeigneten Referenzpopulation ermittelt.

Der Referenzwert ist definiert als das 95. Perzentil der Messwerte der Stoffkonzentration in dem entsprechenden Körpermedium der jeweiligen Referenzpopulation [113]. Er wird aus dem 95 %-Konfidenzintervall des geschätzten 95. Populationsperzentils geschätzt und möglichst als glatter Wert angegeben. Als statistische Grundlage für die Ableitung der Referenzwerte werden in Anlehnung

Tabelle 5:

Die in dieser Stellungnahme zur Ableitung von Referenzwerten herangezogenen Phthalate beziehungsweise deren Metabolite

Mutterphthalat	Primärmetabolit (einfacher Monoester)	Sekundärmetabolit (oxidierter Monoester)
Butyl-benzylphthalat (BBzP) 	Mono-benzylphthalat (MBzP) 	n.a.
Di-iso-butylphthalat (DiBP) 	Mono-iso-butylphthalat (MiBP) 	n.a.
Di-n-butylphthalat (DnBP) 	Mono-n-butylphthalat (MnBP) 	n.a.
Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) 	Mono(2-ethylhexyl)phthalat (MEHP) 	5OH-Mono(2-ethylhexyl)phthalat (5OH-MEHP)  5oxo-Mono(2-ethylhexyl) phthalat (5oxo-MEHP)  5carboxy-Mono(2-ethylhexyl) phthalat (5cx-MEPP) 
Di-iso-nonylphthalat (DiNP)* 	n.a.	7OH-Mono-methyloctylphthalat (OH-MiNP)  7oxo-Mono-methyloctylphthalat (oxo-MiNP)  7carboxy-Mono-methylheptyl phthalat (cx-MiNP) 

n.a.: nicht analysiert beziehungsweise nicht anwendbar; * eine Vielzahl von Isomeren der Seitenkette möglich

an die Richtlinie der IUPAC [114] die jeweiligen 95 %-Konfidenzintervalle (KI) des geschätzten 95. Populationsperzentils (PP) berechnet.

Für die Ableitung von Referenzwerten für Phthalatmetabolite im Urin von Kindern liegen Daten der bevölkerungsrepräsentativen Erhebung des KUS (2003 bis 2006) vor. Für die Ableitung von Referenzwerten für Erwachsene werden die Daten der UPB verwendet, wobei aus dem von 1988 bis 2008 reichenden Datensatz aus Gründen der Aktualität nur die Jahre 2006 und 2008 herangezogen werden (siehe **■ Tabelle 8**).

Die für die Ableitung eines Referenzwertes notwendigen statistischen Kennwerte, das geschätzte 95. Populationsperzentil und das entsprechende 95 %-Konfidenzintervall, wurden je Analyt nach dem parametrischen Verfahren unter Annahme einer log-Normalverteilung oder nach dem Bootstrapping-Verfahren, sofern keine log-Normalverteilung vorlag, berechnet.

Die Kommission Human-Biomonitoring leitet basierend auf diesen Daten die in **■ Tabelle 9** angegebenen Referenzwerte ab. Bei der Anwendung dieser Referenzwerte ist zu beachten, dass die Daten zur Ableitung der Referenzwerte für Phthalatmetaboliten im Urin von Kindern aus zurückliegenden Jahren stammen (2003 bis 2006) und damit die damalige Situation widerspiegeln. Die Daten zur Ableitung der Referenzwerte für Phthalatmetaboliten im Urin von 20- bis 29-Jährigen basieren nicht auf einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe, sondern auf dem Studentenkollektiv aus Münster des Humanteils der Umweltprobenbank. Ferner ist zu erwähnen, dass es sich bei den Proben des KUS um Morgenurine handelt, während es sich bei den Proben der UPB um 24-Stunden-Sammelurin handelt.

Bei der Anwendung von Referenzwerten ist grundsätzlich die analytische Messunsicherheit zu berücksichtigen, das heißt bei der Bewertung von HBM-Messwerten ist sicherzustellen, dass die Analysen unter den Bedingungen der internen und externen Qualitätssicherung durchgeführt wurden [115]. Dies zeigen die Erfahrungen aus den Ringversuchen der arbeits- und umweltmedizinisch-toxikolo-

Tabelle 6:

Dosisanteil¹ (f_{ue}) des entsprechenden Metaboliten im Urin (innerhalb von 24 h) bezogen auf die orale Dosis des Mutterphthalates.

Mutterphthalat	Metabolit	f _{ue}	Literatur
DnBP	MnBP	69%	[95]
DiBP	MiBP	69% ²	[95]
BBzP	MBzP	73%	[95]
DEHP	MEHP	5,9%	Summe: 62,7% [96]
	5OH-MEHP	23,3%	
	5oxo-MEHP	15,0%	
	5cx-MEPP	18,5%	
DiNP	OH-MiNP	18,4%	Summe: 37,5% [97]
	oxo-MiNP	10,0%	
	cx-MiNP	9,1%	

¹ Der Dosisanteil darf nicht mit dem Gesamtanteil der Dosis, die über den Urin ausgeschieden wird, verwechselt werden. Tatsächlich werden noch weitere, hier nicht aufgeführte, Metabolite über den Urin ausgeschieden. Außerdem ist die Ausscheidung nach 24 h noch nicht komplett abgeschlossen. Folglich ist der Gesamtanteil der Dosis, die über den Urin ausgeschieden wird deutlich höher als der Dosisanteil der hier dargestellten Metabolite.

² bislang wurde für MiBP kein Dosisanteil bestimmt. Es wird der Dosisanteil für MnBP angenommen

gischen Analysen, die von der Deutschen Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin durchgeführt werden [116]. Darüber hinaus ist bei der Beurteilung, ob eine Überschreitung des Referenzwertes für einen Stoff im Urin vorliegt, darauf zu achten, dass der Kreatiningehalt im Urin zwischen 0,5 und 2,5 g/l lag [117].

Die Kommission weist ausdrücklich darauf hin, dass Referenzwerte rein statistisch abgeleitete Werte sind, die per se nichts über die gesundheitliche Bedeutung der Belastung aussagen. Das heißt, eine Überschreitung des Referenzwertes muss keine Gesundheitsgefahr bedeuten, ebenso wie eine Unterschreitung des Wertes nicht beweist, dass keine Gesundheitsgefahr besteht.

Maßnahmen bei Überschreitung des Referenzwertes

In den Fällen, in denen der Referenzwert überschritten ist, sind Kontrollmessungen angezeigt. Extrem verdünnte oder konzentrierte Urinproben sind für Kontrolluntersuchungen auszuschließen. Zuverlässige und bestätigte Überschreitungen der Referenzwerte sollten Anlass für eine Quellensuche und für Maßnahmen zur Verminderung der Exposition im Rahmen der Verhältnismäßigkeit sein.

Die Suche und die Bewertung von Expositionsquellen für Phthalate ist noch Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Studien. So scheinen für die breite Hintergrundbelastung mit den höhermolekularen Phthalaten wie DEHP und DiNP kontaminierte Nahrungsmittel verantwortlich zu sein. Fetthaltige Nahrungsmittel sind hier besonders anfällig für erhöhte Phthalatbelastungen, da die Phthalate in den verschiedensten Verarbeitungsschritten in der Fettphase angereichert werden. Dass kontaminierte Lebensmittel (wie Nudelseifen, Speiseöl, Lebensmittel in Öl und Pesto) eine signifikante Quelle von Phthalatbelastungen darstellen können, wurde in verschiedenen Stellungnahmen des Bundesinstitutes für Risikobewertung (BfR) thematisiert [24, 118, 119, 120]. Grundsätzlich scheint weder der Verzehr biologischer Lebensmittel, noch der Verzehr gering beziehungsweise konventionell verpackter Lebensmittel (zum Beispiel im Glas) einen signifikanten Einfluss auf die Phthalatbelastung zu haben [19, 121]. Auch Innenraumdaten (wie zum Beispiel Hausstaub, Wischproben), die zum Teil erhebliche Phthalatkonzentrationen anzeigen, scheinen derzeit keinen signifikanten Beitrag zur Phthalatbelastung der Allgemeinbevölkerung zu liefern [15, 17]. Von übereilten Sanierungsmaßnahmen

Tabelle 7:

Konzentrationen an Phthalat-Metaboliten im Urin (in µg/l) der Allgemeinbevölkerung

Land, Untersuchungszeitraum	Lebensalter [Jahre]	Anzahl	MnBP		MiBP		MBzP		5OH-MEHP		5oxo-MEHP		OH-MiNP		oxo-MiNP		cx-MiNP	
			Median	P95	Median	P95	Median	P95	Median	P95	Median	P95	Median	P95	Median	P95	Median	P95
USA 2003–2004 [134]	6–11	342	36,7	191	7,0	40,6	35,0	255	36,5	318	25,8	197	51,6	391	–	–	–	–
USA 2003–2004 [134]	12–19	729	28,2	134	5,6	22,7	24,9	152	29,8	317	20,3	212	42,7	448	–	–	–	–
USA 2003–2004 [134]	> 20	1534	20,7	108	3,9	19,9	12,1	79,5	18,4	225	12,4	139	29,2	312	–	–	–	–
BRD 2002 [83]	7–63	85	181	825	–	–	21,0	146	46,8	224	36,5	156	–	–	–	–	–	–
BRD 2005 [135]	14–60	399	46,9	172	44,9	183	7,2	45,6	19,2	81,8	14,7	56,0	26,2	93,6	3,0	5,5	–	–
USA 2005 [136]	> 18	129	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	13,2	43,7	1,2	6,6
BRD 1988–2003 [111]	20–29	634	112	604	34,5	176	7,4	50,4	21,0	77,2	16,7	57,5	26,9	98,8	2,0	11,9	1,0	5,6
BRD 2002, 2004, 2006 [112]	20–29	229	32,8	124	28,2	100	5,0	21,2	24,1	77,2	9,7	33,5	14,5	49,5	3,13	16,5	2,16	11,3
BRD 2003–2006 [103]	3–14	599	93,4	310	88,0	308	18,1	76,2	46,0	164	36,3	123	61,4	209	11,0	50,6	5,4	28,9
																	12,7	58,9

(wie zum Beispiel Austausch von PVC-Fußböden oder Strukturtapeten) wird deshalb abgeraten.

Für die Expositionsquellen von niedermolekularen Phthalaten ergibt sich ein deutlich heterogeneres Bild. Hier scheinen Nahrungsmittel und andere Quellen von vergleichbarer Bedeutung zu sein. So wurden in manchen Studien Belastungen mit bestimmten Phthalaten auf die Verwendung von Körperpflegemitteln und Kosmetika zurückgeführt. Trotz des Verbotes werden einige Phthalate bis heute in Parfums/Kosmetika nachgewiesen. Dabei sind diese Phthalate jedoch in der Regel nicht als Zusatzstoffe, sondern als unabsichtliche Verunreinigungen anzusehen [13]. Für einige niedermolekulare Phthalate hat der KUS auch Korrelationen zwischen innerer Exposition und Gehalten in Hausstaubproben aufgezeigt [122]. Die Bedeutung dieses Befundes bedarf noch einer wissenschaftlichen Klärung. Möglicherweise führen die Verwendung Phthalat-haltiger Bauprodukte, Körperpflegemittel oder andere Produkte neben einer erhöhten inneren Exposition gleichzeitig auch zu erhöhten Phthalatwerten im Innenraum. Grundsätzlich wird regelmäßiges Lüften sowie regelmäßiges feuchtes Auswischen von Oberflächen empfohlen.

Wie weiter oben bereits ausgeführt, können magensaft-resistente Kapselüberzüge besondere Quelle hoher DnBP-Belastungen sein. Ob ein Medikament oder Nahrungsergänzungsmittel Dibutylphthalat als Hilfsstoff enthält, ist im Beipackzettel unter „Sonstige Bestandteile“ notiert. Auch medizinische Behandlungen (wie zum Beispiel Thrombozytenspenden) können zu hohen DEHP-Belastungen führen.

Zur Frage von HBM-Werten

Die Kommission diskutiert derzeit die Ableitung toxikologisch begründeter HBM-Werte für die in dieser Stellungnahme behandelten Phthalate. Die Kommission erachtet die Datenlage als ausreichend und plant Ableitungen analog der bereits durchgeführten Ableitung für DEHP aus dem Jahr 2007 [123]. Zudem diskutiert die Kommission derzeit die Möglichkeit der Ableitung eines kumulativen HBM-Wertes für Phthalate unter

Tabelle 8:

Basisdaten zur Ableitung von Referenzwerten für Phthalatmetabolite im Urin (µg/l) der Allgemeinbevölkerung in Deutschland; drei- bis 14-jährige Kinder in Deutschland – KUS 2003 bis 2006, Morgenurin [137]; 20- bis 29-jährige Studierende aus Münster, 2006 und 2008 (24-Stundenurin) [137]

Phthalat/ Metabolit Population	N	% ≥ BG	P50	P95	Bereich	KI-PP95 ¹
DEHP / Σ 5OH-MEHP + 5oxo-MEHP						
3–14 Jahre	592	100	83,3	277	12,0–6130	249–296 ^a
20–29 Jahre	112	100	17,4	43,1	3,91–72,1	41,4–58,2 ^a
DEHP / 5OH-MEHP (BG: 0,25 µg/l)						
3–14 Jahre	592	100	45,9	153	6,14–3640	141–169 ^a
20–29 Jahre	112	100	10,5	27,2	2,42–39,0	24,6–34,5 ^a
DEHP / 5oxo-MEHP (BG: 0,25 µg/l)						
3–14 Jahre	592	100	36,2	120	4,56–2490	109–130 ^a
20–29 Jahre	112	100	6,84	20,2	1,49–33,1	17,0–24,3 ^a
DEHP / 5cx-MEPP (BG: 0,25 µg/l)						
3–14 Jahre	592	100	61,4	202	9,18–4490	180–214 ^a
20–29 Jahre	112	100	11,1	29,2	2,25–36,7	26,8–38,5 ^a
DnBP / MnBP (BG: 1,00 µg/l)						
3–14 Jahre	592	100	93,4	304	12,6–1090	269–318 ^a
20–29 Jahre	112	100	23,0	69,7	4,25–250	64,2–97,5 ^a
DiBP / MiBP (BG: 1,00 µg/l)						
3–14 Jahre	592	100	88,0	297	13,6–1243	257–302 ^a
20–29 Jahre	112	100	26,8	147	6,32–317	89,8–143 ^a
BBzP / MBzP (BG: 0,25 µg/l)						
3–14 Jahre	592	100	18,1	73,0	< 0,25–468	67,7–84,3 ^a
20–29 Jahre	112	100	3,66	14,5	< 0,25–31,8	11,5–18,2 ^a
DiNP / Σ OH-MiNP+oxo-MiNP+cx-MiNP						
3–14 Jahre	592	100	30,5	135	1,18–468	114–140 ^a
20–29 Jahre	112	100	9,76	67,4	0,39–105	40,2–71,5 ^a
DiNP / OH-MiNP (BG: 0,25 µg/l)						
3–14 Jahre	592	100	11,0	59,9	0,93–198	42,9–53,2 ^a
20–29 Jahre	112	100	3,46	20,4	< 0,25–36,0	13,5–23,7 ^a
DiNP / oxo-MiNP (BG: 0,25 µg/l)						
3–14 Jahre	592	100	5,40	28,9	< 0,25–86,7	25,6–33,0 ^b
20–29 Jahre	112	100	2,19	16,0	< 0,25–27,2	7,7–21,7 ^b
DiNP / cx-MiNP (BG: 0,25 µg/l)						
3–14 Jahre	592	100	12,7	57,6	< 0,25–195	50,4–62,1 ^b
20–29 Jahre	112	100	3,82	28,0	< 0,25–41,8	13,8–37,2 ^b

N = Stichprobenumfang; % > BG = Anteil der Werte ab der BG (BG = Bestimmungsgrenze; Werte < BG wurden mit BG/2 berücksichtigt); 50.P., 95.P. = Stichprobenperzentil; KI-95.PP = 95%-Konfidenzintervall des geschätzten 95. Populationsperzentils (PP95); ¹ = bei der Berechnung des KI-95.PP für die Gehalte im Urin wurden nur Proben mit einem Kreatiningehalt zwischen 0,3 und 3,0 g/l Urin berücksichtigt, so dass diese Auswertungen auf 592 von 599 Proben beruhen; ^a = parametrisches Verfahren; ^b = nonparametrisches Verfahren – Bootstrapping

Tabelle 9:

Referenzwerte für Metabolite verschiedener Phthalate im Urin von Kindern und Erwachsenen in Deutschland

Phthalat	Metabolit im Urin	Kinder 3 bis 14 Jahre, 2003 bis 2006	Erwachsene 20 bis 29 Jahre aus Münster, 2006 und 2008
DnBP	MnBP	300 µg/l	70 µg/l
DiBP	MiBP	300 µg/l	140 µg/l
BBzP	MBzP	75 µg/l	15 µg/l
DEHP	Σ 5OH-MEHP + 5oxo-MEHP	280 µg/l	50 µg/l
	5OH-MEHP	160 µg/l	30 µg/l
	5oxo-MEHP	120 µg/l	20 µg/l
	5cx-MEPP	200 µg/l	30 µg/l
DiNP	Σ 3 DiNP-Metabolite	140 µg/l	60 µg/l
	OH-MiNP	50 µg/l	20 µg/l
	oxo-MiNP	30 µg/l	15 µg/l
	cx-MiNP	60 µg/l	25 µg/l

Berücksichtigung der gleichgerichteten Wirkweise dieser Phthalate, der der gleichzeitigen Belastung der Allgemeinbevölkerung mit nahezu allen in dieser Stellungnahme behandelten Phthalaten Rechnung trägt.

Zusammenfassung

Eine Vielzahl von HBM-Studien der letzten Jahre haben gezeigt, dass die Allgemeinbevölkerung auf breiter Basis gegenüber einer ganzen Reihe von Phthalaten exponiert ist. Die Analysemethoden haben sich dahingehend entwickelt, dass eine immer größere Zahl von Phthalaten über ihre spezifischen Metabolite im Urin kontaminationsfrei und sicher bestimmt werden kann. Aufgrund von Toxizitätseinstufungen und Anwendungsbeschränkungen in Europa befindet sich der Phthalatmarkt im Umbruch. Während bestimmte Phthalate wie DEHP und DnBP über die letzten Jahre in Europa deutlich weniger zur Anwendung kommen, haben andere Phthalate (wie zum Beispiel DiNP oder DiBP) als Substitutionsprodukte an Bedeutung gewonnen. Die Daten der Umweltprobenbank zeigen, dass sich dieser Wandel auch im Verlauf der inneren Exposition gegenüber den betreffenden Phthalaten widerspiegelt. Konsequenterweise werden also die im Jahre 2007 für DEHP abgeleiteten Referenzwer-

te für Kinder und Erwachsene in Deutschland (5OH-MEHP: 220 µg/L Urin; 5oxo-MEHP: 150 µg/L Urin) durch neue – niedrigere – Referenzwerte für DEHP ersetzt und Referenzwerte für die Phthalate DiBP, DnBP, BBzP und DiNP erstmalig abgeleitet.

Als Grundlage zur Ableitung stehen repräsentative Daten zur Phthalatbelastung der kindlichen Bevölkerung (drei bis 14 Jahre) in Deutschland aus dem Kinder-Umwelt-Survey 2003 bis 2006 (KUS) zur Verfügung sowie Daten der Umweltprobenbank des Bundes (UPB) basierend auf einer nicht bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe von Studierenden (20- bis 29-Jährige) aus den Jahren 2006 und 2008 (siehe ■ **Tabelle 8**). Bei den Proben des KUS handelt es sich um Morgenurine, bei den Proben der UPB um 24-Stunden-Sammelurin. Die auf Basis dieser beiden Studienpopulationen separat abgeleiteten Referenzwerte sind in ■ **Tabelle 9** dargestellt. Es ist davon auszugehen, dass auch diese Referenzwerte aufgrund der schnellen Veränderungen auf dem Phthalatmarkt nur von zeitlich begrenzter Gültigkeit sind. Die Kommission weist nochmals ausdrücklich darauf hin, dass diese Referenzwerte rein statistisch abgeleitete Werte sind, die per se nichts über die gesundheitliche Bedeutung der Belastung aussagen.

Eine gesundheitliche Bewertung der HBM-Ergebnisse oder -daten ist bislang

lediglich für DEHP über den für DEHP abgeleiteten HBM-I-Wert möglich. Der HBM-I-Wert kennzeichnet die Konzentration eines Stoffes in einem Körpermedium, bei deren Unterschreitung nach dem aktuellen Stand der Bewertung durch die Kommission nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen ist und sich somit kein Handlungsbedarf ergibt. Der HBM-I-Wert aus der Summe der DEHP-Metabolite 5OH-MEHP und 5oxo-MEHP wurde (basierend auf Analogiebetrachtungen zu TDI-Werten) für Kinder (sechs bis 13 Jahre) bei 500 µg/L, für Frauen im gebärfähigen Alter bei 300 µg/L, und für Männer ab 14 Jahre sowie den Rest der Bevölkerung bei 750 µg/L festgelegt. HBM-Werte für die anderen Phthalate, beziehungsweise einen HBM-Wert für die Summe der endokrin aktiven Phthalate, werden derzeit in der Kommission diskutiert.

Danksagung

Die Kommission dankt Herrn Dr. Holger M. Koch, Bochum, für die Erarbeitung der Stellungnahme und Herrn Prof. Dr. Jürgen Angerer, Bochum; Frau Dr. Ursel Heudorf, Frankfurt a.M.; Frau Margarete Seiwert, Berlin; und Frau Christine Schulz, Berlin; für die kritischen Hinweise und fachlichen Ergänzungen.

Literatur

1. SRI Consulting (2009) Chemical Economics Handbook Marketing Research Report: 'Plasticizers'. www.sriconsulting.com
2. Arbeitsgemeinschaft PVC und Umwelt e.V. (2006) 'Plasticizers Market Data'. Bonn. www.agpu.de
3. European Council for Plasticizers and Intermediates – Saykali M (2010) Phthalates and their future in PVC applications – Current status and path forward. 'PVC Plasticizers 2010'. 10. Feb. 2010. Brüssel, Belgien
4. European Chemical Bureau (2003) 'European Union Risk Assessment Report for 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C8-10-branched alkyl esters, C9-rich and di-'isononyl' phthalate (DINP) (Final Report 2003)'. Ispra, Italy
5. European Chemicals Bureau (2003) 'European Union Risk Assessment Report for 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched alkyl esters, C10-rich and di-'isodecyl' phthalate (DIDP) (Final Report)'. Ispra, Italy
6. European Chemicals Bureau (2008) 'European Union Risk Assessment Report for Bis(2-ethylhexyl) phthalate (Final Report 2008)'. Ispra, Italy
7. European Chemicals Bureau (2004) 'European Union Risk Assessment Report for dibutyl phthalate (with addendum 2004)'. Ispra, Italy

8. European Chemicals Bureau (2007) 'European Union Risk Assessment Report for Benzyl Butyl Phthalate (Final Report 2007)'. Ispra, Italy
9. Lorz PM, Towae FK, Enke W, Jäckh R, Bhargava N, Hillesheim W (2007) Phthalic acid and derivatives. In: 'Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry'. (Ed. Wiley-VCH)
10. BG RCI – Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie (2010) Datenblätter Gefahrsstoffe. <http://www.gischem.de/>
11. DG SANCO-European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General (2002) Opinion on Medical Devices Containing DEHP Plasticised PVC; Neonates and Other Groups Possibly at Risk from DEHP Toxicity. Adopted by The Scientific Committee on Medicinal Products and Medical Devices on 26 September 2002
12. Umweltforschungsplan des Bundesministers für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit – Forschungsbericht 106 01 076: (1997) Stoffströme wichtiger endokrin wirksamer Industriechemikalien (Bisphenol A; Dibutylphthalat/Benzylbutylphthalat; Nonylphenol/Alkylphenolethoxylate)
13. DG SANCO-European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General (2007) Opinion on Phthalates in Cosmetic Products – adopted by the Scientific Committee on Consumer Products at its 11th plenary meeting of 21 March 2007
14. Bundesinstitut für Risikobewertung (2007) Di-isobutylphthalat in Papieren und Kartons für den Kontakt mit Lebensmitteln – Kurzprotokoll einer außerordentlichen Sitzung der Arbeitsgruppe „Papier, Karton und Pappe“ vom 5. Juli 2007 im BfR
15. Wittassek M, Koch HM, Angerer J, Bruning T (2011) Assessing exposure to phthalates – The human biomonitoring approach. *Mol Nutr Food Res* 55: 7–31
16. Fromme H, Gruber L, Schlummer M et al. (2007) Intake of phthalates and di(2-ethylhexyl)adipate: results of the Integrated Exposure Assessment Survey based on duplicate diet samples and biomonitoring data. *Environ Int* 33:1012–1020
17. Becker K, Seiwert M, Angerer J et al. (2004) DEHP metabolites in urine of children and DEHP in house dust. *Int J Hyg Environ Health* 207:409–417
18. Clark K, Cousins I, MacKay D (2003) Assessment of Critical Exposure Pathways. In: Staples C (Hrsg) *The Handbook of Environmental Chemistry*, 3Q. Phthalate Esters. Springer, New York, S 227–262
19. Wormuth M, Scheringer M, Vollenweider M, Hungerbühler K (2006) What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans? *Risk Analysis* 26:803–824
20. Meek ME, Chan PKL (1994) Bis(2-Ethylhexyl)Phthalate – Evaluation of Risks to Health from Environmental Exposure in Canada. *J Environ Sci Health, Part C: Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 12: 179–194
21. Tertiary Human exposure to selected phthalates in Denmark (2003) Human exposure to selected phthalates in Denmark. Søborg, Denmark
22. Babich MA, Chen SB, Greene MA et al. (2004) Risk assessment of oral exposure to diisononyl phthalate from children's products. *Regul Toxicol Pharmacol* 40:151–167
23. Commission Directive 2007/19/EC of 30 March 2007 amending Directive 2002/72/EC relating to plastic materials and articles intended to come into contact with food and Council Directive 85/572/EEC laying down the list of simulants to be used for testing migration of constituents of plastic materials and articles intended to come into contact with foodstuffs (2007)
24. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) (2007) Stellungnahme des Bundesinstitutes für Risikobewertung (BfR): Übergang von Phthalaten aus Twist off-Deckeln in Lebensmittel – Aktualisierte Stellungnahme Nr. 025/2007. Berlin, Germany
25. Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM et al. (2006) Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ Health Perspect* 114: 270–276
26. Mortensen GK, Main KM, Andersson AM, Leffers H, Skakkebaek NE (2005) Determination of phthalate monoesters in human milk, consumer milk, and infant formula by tandem mass spectrometry (LC-MS-MS). *Anal Bioanal Chem* 382:1084–1092
27. Latini G, Wittassek M, Del Vecchio A, Presta G, De Felice C, Angerer J (2009) Lactational exposure to phthalates in Southern Italy. *Environ Int* 35: 236–239
28. Koch HM, Müller J, Drexler H, Angerer J (2005) Dibutylphthalate (DBP) in medications: are pregnant women and infants at risk? *Umweltmed Forsch Prax* 10:144–146
29. Hernandez-Diaz S, Mitchell AA, Kelley KE, Calafat AM, Hauser R (2009) Medications as a Potential Source of Exposure to Phthalates in the US Population. *Environ Health Perspect* 117:185–189
30. Hauser R, Duty S, Godfrey-Bailey L, Calafat AM (2004) Medications as a source of human exposure to phthalates. *Environ Health Perspect* 112: 751–753
31. Seckin E, Fromme H, Volkel W (2009) Determination of total and free mono-n-butyl phthalate in human urine samples after medication of a di-n-butyl phthalate containing capsule. *Toxicol Lett* 188:33–37
32. Weisbach V, Koch HM, Angerer J, Eckstein R (2006) Di(2-ethylhexyl)phthalate exposure of apheresis donors is procedure-related. *Transfusion* 46: 1457–1458
33. Koch HM, Angerer J, Drexler H, Eckstein R, Weisbach V (2005) Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) exposure of voluntary plasma and platelet donors. *Int J Hyg Environ Health* 208:489–498
34. Koch HM, Bolt HM, Preuss R, Eckstein R, Weisbach V, Angerer J (2005) Intravenous exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): metabolites of DEHP in urine after a voluntary platelet donation. *Arch Toxicol* 79:689–693
35. Monfort N, Ventura R, Latorre A, Belacazar V, Lopez M, Segura J (2010) Urinary di-(2-ethylhexyl) phthalate metabolites in athletes as screening measure for illicit blood doping: a comparison study with patients receiving blood transfusion. *Transfusion* 50:145–149
36. Wilson VS, Lambright C, Furr J et al. (2004) Phthalate ester-induced gubernacular lesions are associated with reduced *insl3* gene expression in the fetal rat testis. *Toxicol Letters* 146:207–215
37. Borch J, Ladefoged O, Hass U, Vinggaard AM (2004) Steroidogenesis in fetal male rats is reduced by DEHP and DINP, but endocrine effects of DEHP are not modulated by DEHA in fetal, prepubertal and adult male rats. *Reprod Toxicol* 18:53–61
38. Fisher JS, Macpherson S, Marchetti N, Sharpe RM (2003) Human, testicular dysgenesis syndrome: a possible model using in-utero exposure of the rat to dibutyl phthalate. *Hum Reprod* 18:1383–1394
39. Gray LE, Ostby J, Furr J, Price M, Veeramachaneni DNR, Parks L (2000) Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol Sci* 58:350–365
40. Foster PM, Mylchreest E, Gaido KW, Sar M (2001) Effects of phthalate esters on the developing reproductive tract of male rats. *Hum Reprod Update* 7:231–235
41. Skakkebaek NE (2002) Endocrine disruptors and testicular dysgenesis syndrome. *Horm Res* 57 Suppl 2:43
42. Wohlfahrt-Veje C, Main KM, Skakkebaek NE (2009) Testicular dysgenesis syndrome: foetal origin of adult reproductive problems. *Clin Endocrinol (Oxf)* 71:459–465
43. Sharpe RM, Irvine DS (2004) How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health? *Br Med J* 328:447–451
44. Committee on the Health Risks of Phthalates (2008) Phthalates and Cumulative Risk Assessment – The Task Ahead. The National Academies Press, Washington
45. Hauser R, Meeker JD, Duty S, Silva MJ, Calafat AM (2006) Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology* 17:682–691
46. Duty SM, Calafat AM, Silva MJ et al. (2004) The relationship between environmental exposure to phthalates and computer-aided sperm analysis motion parameters. *J Androl* 25:293–302
47. Duty SM, Silva MJ, Barr DB et al. (2003) Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology* 14:269–277
48. Hauser R, Meeker JD, Singh NP et al. (2007) DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Hum Reprod* 22:688–695
49. Duty SM, Singh NP, Silva MJ et al. (2003) The relationship between environmental exposures to phthalates and DNA damage in human sperm using the neutral comet assay. *Environ Health Perspect* 111:1164–1169
50. Duty SM, Calafat AM, Silva MJ, Ryan L, Hauser R (2005) Phthalate exposure and reproductive hormones in adult men. *Hum Reprod* 20:604–610
51. Swan SH (2008) Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res* 108:177–184
52. Swan SH, Main KM, Liu F et al. (2005) Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect* 113:1056–1061
53. Stahlhut RW, Van Wijngaarden E, Dye TD, Cook S, Swan SH (2007) Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult US males. *Environ Health Perspect* 115:876–882
54. Hatch EE, Nelson JW, Qureshi MM et al. (2008) Association of urinary phthalate metabolite concentrations with body mass index and waist circumference: a cross-sectional study of NHANES data, 1999–2002. *Environ Health* 7:27
55. Hatch EE, Nelson JW, Stahlhut RW, Webster TF (2010) Association of endocrine disruptors and obesity: perspectives from epidemiological studies. *Int J Androl* 32: 324–332
56. Swan SH, Liu F, Hines M et al. (2010) Prenatal phthalate exposure and reduced masculine play in boys. *Int J Androl* 33: 259–269
57. Engel SM, Miodovnik A, Canfield RL et al. (2010) Prenatal Phthalate Exposure is Associated with Childhood Behavior and Executive Functioning. *Environ Health Perspect* 118: 565–571
58. IRIS Toxicological Review and Summary Documents for Dibutyl Phthalate (External Peer Review) (2006) U.S. EPA

59. Howdeshell KL, Wilson VS, Furr J et al. (2008) A mixture of five phthalate esters inhibits fetal testicular testosterone production in the sprague-dawley rat in a cumulative, dose-additive manner. *Toxicol Sci* 105:153–165
60. Phthalates and Bisphenol A (BPA): written Testimony before the House Energy & Commerce Committee; Commerce, Trade, and Consumer Protection Subcommittee; United States House of Representatives (2008)
61. Multigeneration reproduction toxicity study in rats: Diethylhexylphthalate: Multigenerational reproductive assessment by continuous breeding when administered to Sprague-Dawley rats in the diet. (2003) TherImmune Research Corporation, Gaithersburg, Maryland. No. TRC Study No 7244-200
62. Gray LE, Barlow NJ, Howdeshell KL, Ostby JS, Furr JR, Gray CL (2009) Transgenerational effects of Di (2-ethylhexyl) phthalate in the male CRL:CD(SD) rat: added value of assessing multiple offspring per litter. *Toxicol Sci* 110:411–425
63. Blystone CR, Kissling GE, Bishop JB, Chapin RE, Wolfe GW, Foster PM (2010) Determination of the di-(2-ethylhexyl) phthalate NOAEL for reproductive development in the rat: importance of the retention of extra animals to adulthood. *Toxicol Sci* 116:640–646
64. Wine RN, Li LH, Barnes LH, Gulati DK, Chapin RE (1997) Reproductive toxicity of di-n-butylphthalate in a continuous breeding protocol in Sprague-Dawley rats. *Environ Health Perspect* 105:102–107
65. Gray LE, Wolf C, Lambright C, Mann P, Price M, Cooper RL, Ostby J (1999) Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. *Toxicol Ind Health* 15:94–118
66. Lee KY, Shibutani M, Takagi H et al. (2004) Diverse developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in both sexes of rat offspring after maternal exposure during the period from late gestation through lactation. *Toxicology* 203:221–238
67. Europäisches Parlament und Rat (2004) Richtlinie 2004/73/EG zur 29. Anpassung der Richtlinie 67/548/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe an den technischen Fortschritt <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:152:0001:0314:DE:PDF>
68. Europäisches Parlament und Rat (2005) Richtlinien 2005/84/EG zur 22. Änderung der Richtlinie 76/769/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten betreffend Beschränkungen des Inverkehrbringens und der Verwendung gewisser gefährlicher Stoffe und Zubereitungen (Phthalate in Spielzeug und Babyartikeln) <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2005:344:040:0043:DE:PDF>
69. European Food Safety Authority (2005) Statement of the Scientific Panel on Food Additives, Flavours, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission on the possibility of allocating a group-TDI for Butylbenzylphthalate (BBP), di-Butylphthalate (DBP), Bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), di-Isononylphthalate (DINP) and di-Isodecylphthalate (DIDP). Parma, Italy
70. EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavours, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Di-Butylphthalate (DBP) for use in food contact materials. *The EFSA Journal* 242:1–14
71. EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavours, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) for use in food contact materials. *The EFSA Journal* 243:1–20
72. EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavours, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Di-isononylphthalate (DINP) for use in food contact materials. *The EFSA Journal* 244:77–83
73. EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavours, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Butylbenzylphthalate (BBP) for use in food contact materials. *The EFSA Journal* 241:1–14
74. EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavours, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Di-isodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials. *The EFSA Journal* 245:1–14
75. Gray LE, Wilson VS, Stoker T et al. (2006) Adverse effects of environmental antiandrogens and androgens on reproductive development in mammals. *Int J Androl* 29:96–104
76. Rider CV, Furr J, Wilson VS, Gray LE, Jr (2008) A mixture of seven antiandrogens induces reproductive malformations in rats. *Int J Androl* 31:249–262
77. Howdeshell KL, Furr J, Lambright CR, Rider CV, Wilson VS, Gray LE, Jr (2007) Cumulative effects of dibutyl phthalate and diethylhexyl phthalate on male rat reproductive tract development: altered fetal steroid hormones and genes. *Toxicol Sci* 99:190–202
78. Rider CV, Wilson VS, Howdeshell KL et al. (2009) Cumulative effects of in utero administration of mixtures of „antiandrogens“ on male rat reproductive development. *Toxicol Pathol* 37:100–113
79. Christiansen S, Scholze M, Dalgaard M et al. (2009) Synergistic disruption of external male sex organ development by a mixture of four antiandrogens. *Environ Health Perspect* 117:1839–1846
80. Kortenkamp A, Faust M (2010) Combined exposures to anti-androgenic chemicals: steps towards cumulative risk assessment. *Int J Androl* 33:463–474
81. Rider CV, Furr JR, Wilson VS, Gray LE, Jr (2010) Cumulative effects of in utero administration of mixtures of reproductive toxicants that disrupt common target tissues via diverse mechanisms of toxicity. *Int J Androl* 33:443–462
82. Blount BC, Silva MJ, Caudill SP et al. (2000) Levels of seven urinary phthalate metabolites in a human reference population. *Environ Health Perspect* 108:979–982
83. Koch HM, Rossbach B, Drexler H, Angerer J (2003) Internal exposure of the general population to DEHP and other phthalates-determination of secondary and primary phthalate monoester metabolites in urine. *Environ Res* 93:177–185
84. Barr DB, Silva MJ, Kato K et al. (2003) Assessing human exposure to phthalates using monoesters and their oxidized metabolites as biomarkers. *Environ Health Perspect* 111:1148–1151
85. Silva MJ, Barr DB, Reidy JA et al. (2004) Urinary levels of seven phthalate metabolites in the U.S. population from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2000. *Environ Health Perspect* 112:331–338
86. Koch HM, Calafat AM (2009) Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364:2063–2078
87. Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (2005) Stoffmonographie Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) – Referenzwerte für Soxo-MEHP und 5OH-MEHP im Urin. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 48:706–722
88. Kessler W, Phokha W, Csanady GA, Filser JG (2001) No background concentrations of di(2-ethylhexyl) phthalate and mono(2-ethylhexyl) phthalate in blood of rats. *Arch Toxicol* 75:62–64
89. Kessler W, Numtip W, Grote K, Csanady GA, Chahoud I, Filser JG (2004) Blood burden of di(2-ethylhexyl) phthalate and its primary metabolite mono(2-ethylhexyl) phthalate in pregnant and nonpregnant rats and marmosets. *Toxicol Appl Pharmacol* 195:142–153
90. Koch HM, Bolt HM, Angerer J (2004) Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) metabolites in human urine and serum after a single oral dose of deuterium-labelled DEHP. *Arch Toxicol* 78:123–130
91. Kato K, Silva MJ, Brock JW et al. (2003) Quantitative detection of nine phthalate metabolites in human serum using reversed-phase high-performance liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass Spectrometry. *J Anal Toxicol* 27:284–289
92. Calafat AM, Slakman AR, Silva MJ, Herbert AR, Needham LL (2004) Automated solid phase extraction and quantitative analysis of human milk for 13 phthalate metabolites. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 805:49–56
93. Kato K, Silva MJ, Needham LL, Calafat AM (2006) Quantifying phthalate metabolites in human meconium and semen using automated off-line solid-phase extraction coupled with on-line SPE and isotope-dilution high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Chem* 78:6651–6655
94. Mose T, Mortensen GK, Hedegaard M, Knudsen LE (2007) Phthalate monoesters in perfusate from a dual placenta perfusion system, the placenta tissue and umbilical cord blood. *Reprod Toxicol* 23:83–91
95. Anderson WAC, Castle L, Scotter MJ, Massey RC, Springall C (2001) A biomarker approach to measuring human dietary exposure to certain phthalate diesters. *Food Additives and Contaminants* 18:1068–1074
96. Koch HM, Bolt HM, Preuss R, Angerer J (2005) New metabolites of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in human urine and serum after single oral doses of deuterium-labelled DEHP. *Arch Toxicol* 79:367–376
97. Koch HM, Angerer J (2007) Di-iso-nonylphthalate (DINP) metabolites in human urine after a single oral dose of deuterium-labelled DINP. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 210:9–19
98. Silva MJ, Kato K, Wolf C et al. (2006) Urinary biomarkers of di-isononyl phthalate in rats. *Toxicology* 223:101–112
99. Kato K, Silva MJ, Wolf C, Gray LE, Needham LL, Calafat AM (2007) Urinary metabolites of diisodecyl phthalate in rats. *Toxicology* 236:114–122

100. Koch HM, Muller J, Angerer J (2007) Determination of secondary, oxidised di-isoo-nonylphthalate (DINP) metabolites in human urine representative for the exposure to commercial DINP plasticizers. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci* 847:114–125
101. Koch HM, Drexler H, Angerer J (2004) Internal exposure of nursery-school children and their parents and teachers to di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). *Int J Hyg Environ Health* 207:15–22
102. Lorber M, Angerer J, Koch HM (2010) A simple pharmacokinetic model to characterize exposure of Americans to Di-2-ethylhexyl phthalate. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 20:38–53
103. Becker K, Goen T, Seiwert M et al. (2009) GerES IV: phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German children. *Int J Hyg Environ Health* 212:685–692
104. Schulz C, Seiwert M, Becker K, Conrad A, Kolossa-Gehring M (2008) Der Kinder-Umwelt-Survey (KUS) 2003–2006: Stichprobe und Studienbeschreibung. *Umweltmed Forsch Prax* 13:379–390
105. Schulz C, Conrad A, Becker K, Kolossa-Gehring M, Seiwert M, Seifert B (2007) Twenty years of the German Environmental Survey (GerES): human biomonitoring – temporal and spatial (West Germany/East Germany) differences in population exposure. *Int J Hyg Environ Health* 210:271–297
106. Kurth BM (2007) Ein Überblick über Planung, Durchführung und Ergebnisse unter Berücksichtigung von Aspekten eines Qualitätsmanagements. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheitschutz* 50:533–546
107. Kurth BM, Bergmann KE, Hölling H, Kahl H, Kamtsiuris P, Thefeld W (2002) Der bundesweite Kinder- und Jugendgesundheitsurvey – Das Gesamtkonzept. *Gesundheitswesen* 64:3–11
108. Kamtsiuris P, Lange M, Schaffrath Rosario A (2007) Der Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS): Stichprobendesign, Response und Non-Responder-Analyse. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheitschutz* 50:547–556
109. Becker K, Pick-Fuß H, Conrad A et al. (2009) Kinder-Umwelt-Survey (KUS) 2003–2006. Human-Biomonitoring-Untersuchungen auf Phthalat- und Phenanthrenmetabolite sowie Bisphenol A. *Umwelt & Gesundheit* 04/2009. Umweltbundesamt, Berlin <http://www.umweltbundesamt.de/uba-info-medien/3822.html>
110. Schulz C, Babisch W, Becker K et al. (2004) Kinder-Umwelt-Survey – das Umweltmodul im KiGGS. Teil 1: Konzeption und Untersuchungsprogramm. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheitschutz* 47:1066–1072
111. Wittassek M, Wiesmuller GA, Koch HM et al. (2007) Internal phthalate exposure over the last two decades – a retrospective human biomonitoring study. *Int J Hyg Environ Health* 210:319–333
112. Göen T et al. (Publikation in Vorbereitung) Internal phthalate exposure of young adults in Germany over the last decade – the follow up of a retrospective human biomonitoring study
113. Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes (1996) Konzept der Referenz und Human-Biomonitoring-Werte (HBM) in der Umweltmedizin. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheitschutz* 39:221–224
114. Poulsen OM, Holst E, Christensen JM (1997) Calculation and application of confidence and tolerance intervals for biological reference values. Technical Report. *Pure Appl Chem* 69:1601–1611
115. Angerer J, Ewers U, Wilhelm M (2007) Human biomonitoring: state of the art. *Int J Hyg Environ Health* 210:201–228
116. Angerer J, Goen T, Lehnert G (1998) Mindestanforderungen an die Qualität von umweltmedizinisch-toxikologischen Analysen. *Umweltmed Forsch Prax* 3:307–312
117. Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes (2005) Normierung von Stoffgehalten im Urin – Kreatinin. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheitschutz* 48:616–618
118. Bundesinstitut für Risikobewertung (2005) Stellungnahme des Bundesinstitutes für Risikobewertung (BfR): Übergang von Phthalaten aus Twist off-Deckeln in Lebensmittel – Gesundheitliche Bewertung Nr. 042/2005. Berlin, Germany
119. Bundesinstitut für Risikobewertung (2005) Stellungnahme des Bundesinstitutes für Risikobewertung (BfR): Weichmacher gehören nicht ins Speiseöl! Berlin, Germany
120. Bundesinstitut für Risikobewertung (2007) Stellungnahme des Bundesinstitutes für Risikobewertung (BfR): Di-isobutylphthalat in Papier und Kartons für den Kontakt mit Lebensmitteln Berlin, Germany
121. Wormuth M, Demou E, Scheringer M, Hungerbühler K (2007) Assessments of direct human exposure: the approach of EU risk assessments compared to scenario-based risk assessment. *Risk Anal* 27:979–990
122. Becker K, Conrad A, Lusansky C et al. (2008) German Environmental Survey for Children (GerES IV): Metabolites of DEHP, DnBP, DiBP, BBzP, and DiNP in urine of German children. 'Joint Annual Conference of ISEE/ISEA'. 12. Oct. 2008. Pasadena
123. Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (2007) Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM-) Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen – Teil III: HBM-Werte für Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheitschutz* 50:255–259
124. Parks LG, Ostby JS, Lambright CR et al. (2000) The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. *Toxicol Sci* 58:339–349
125. Mylchreest E, Cattley RC, Foster PM (1998) Male reproductive tract malformations in rats following gestational and lactational exposure to Di(n-butyl) phthalate: an antiandrogenic mechanism? *Toxicol Sci* 43:47–60
126. Borch J, Axelstad M, Vinggaard AM, Dalgaard M (2006) Diisobutyl phthalate has comparable antiandrogenic effects to di-n-butyl phthalate in fetal rat testis. *Toxicol Letters* 163:183–190
127. Gray LE, Ostby J, Furr J, Price M, Veeramachaneni DN, Parks L (2000) Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol Sci* 58:350–365
128. Tyl RW, Myers CB, Marr MC et al. (2004) Reproductive toxicity evaluation of dietary butyl benzyl phthalate (BBP) in rats. *Reprod Toxicol* 18:241–264
129. Hotchkiss AK, Parks-Saldutti LG, Ostby JS et al. (2004) A mixture of the „antiandrogens“ linuron and butyl benzyl phthalate alters sexual differentiation of the male rat in a cumulative fashion. *Biol Reprod* 71:1852–1861
130. Foster PM, Thomas LV, Cook MW, Gangolli SD (1980) Study of the testicular effects and changes in zinc excretion produced by some n-alkyl phthalates in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 54:392–398
131. European Commission Environment (2005) Council Directive 67/548/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances (Richtlinie zur Beschränkungen des Inverkehrbringens und der Verwendung gewisser gefährlicher Stoffe und Zubereitungen) http://ec.europa.eu/environment/chemicals/dansub/home_en.htm,
132. Europäisches Parlament und Rat (2009) Richtlinie 2009/2/EG zur 31. Anpassung der Richtlinie 67/548/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe an den technischen Fortschritt <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:011:0006:0082:DE:PDF>
133. Europäisches Parlament und Rat (2001) Richtlinien 2001/59/EG zur 28. Anpassung der Richtlinie 67/548/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe an den technischen Fortschritt <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:225:0001:0333:DE:PDF>
134. Centers for Disease Control and Prevention; National Center for Environmental Health; Division of Laboratory Sciences. Atlanta, GA (2009) Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. <http://www.cdc.gov/exposure-report/pdf/FourthReport.pdf>.
135. Fromme H, Bolte G, Koch HM et al. (2007) Occurrence and daily variation of phthalate metabolites in the urine of an adult population. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 210:21–33
136. Silva MJ, Reidy JA, Preau JL, Jr., Needham LL, Calafat AM (2006) Oxidative metabolites of diisononyl phthalate as biomarkers for human exposure assessment. *Environ Health Perspect* 114:1158–1161
137. Seiwert M (2010) persönliche Mitteilung