

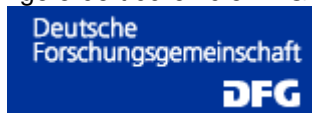
## Weichmacher - Phthalate / Forschung

### Phthalate (Phthalsäurediester)

"Entwicklung und Anwendung einer analytischen Methode zum biologischen Monitoring umwelt- und arbeitsbedingter Phthalsäurediester-Belastungen"

(Ansprechpartner: [Prof. Dr. rer. nat. J. Angerer](#) oder [H. M. Koch](#))

gefördert durch die DFG



(AN 107/16-3 und AN 107/16-4)

Phthalate sind zu einem wesentlichen Bestandteil unserer modernen Lebensweise geworden.

Als **Weichmacher** eingesetzt in **PVC (Polyvinylchlorid)** und anderen Kunststoffen kommen wir täglich mit ihnen in Berührung. Phthalate werden Kunststoffen, denen elastische Eigenschaften verliehen werden sollen, in mehr oder weniger hoher Konzentration (bis zu 40%) zugesetzt. Sie wirken dabei als so genannte äußere Weichmacher, da sie mit dem Kunststoff keine chemische Bindung eingehen. Aufgrund der fehlenden chemischen Bindung können die Phthalate wieder relativ leicht aus dem Kunststoff herausgelöst werden bzw. allmählich heraus migrieren. 90% der Phthalate werden als Weichmacher eingesetzt. Phthalate kommen aber auch in vielen anderen Bereichen zum Einsatz. Sie dienen als Trägersubstanzen für Duftstoffe in Parfums, Deodorants und anderen Körperpflegemitteln. Sie sind Komponenten in Nagellacken und Haarsprays. Sie werden auch als Formulierungsmittel in Pestizidanwendungen, als industrielle Lösemittel and Schmierstoffe und als Additive in der Textilindustrie verwendet.

Di-n-butylphthalat (DBP) ist ein zugelassener Hilfsstoff in Arzneimitteln. Weit verbreitete Anwendung findet DBP v.a. in der magensaftresistenten Verkapselung von hochdosierten etherischen Ölen, pflanzlichen Extrakten, Enzymen, Vitaminen und Eisenverbindungen. DBP steuert dabei die Freisetzung des enthaltenen Wirkstoffes nach der Magenpassage im Dünndarm oder Kolon. Derartige Präparate werden u.a. zur Therapie von Erkrankungen der Atemwege, Entzündungen der Nasennebenhöhlen und der Bronchien, Reizdarm, Blähungen, Verstopfungen, Funktionsstörungen der Beinvenen, Krampfadern, Entzündungen, Schwellungen, Vitamin- und Eisenmangel eingesetzt. Viele dieser Arzneimittel werden besonders zur Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit, bei Kindern- und Kleinkindern und zur Behandlung chronischer Beschwerden empfohlen. Nach der Roten Liste 2005 (Arzneimittelverzeichnis für Deutschland, einschließlich EU-Zulassungen) wird DBP zurzeit in 64 Präparaten verwendet. [Weitere Infos zu Dibutylphthalat in Arzneimitteln erhalten Sie hier >>> \(externer Link zur Drei-Eichen-Apotheke\).](#)

In vielen medizinischen Produkten wie Blutbeuteln, Infusionsbeuteln, Dialysebeuteln (CAPD), Urinbeuteln, Kathedern, PVC-Schlauchsystemen für verschiedenste Einsatzgebiete, Handschuhen, Kontaktlinsen und vielen anderen PVC-haltigen Produkten der Medizin ist Diethylhexylphthalat (DEHP) nur schwer zu ersetzen. So können v.a. Patienten die Bluttransfusionen erhalten, aber auch Anwender und Spender (Plasma- und Thrombozythenspender) hohen DEHP-Dosen ausgesetzt sein.

**Tabelle: Verwendung wichtiger Phthalsäurediester**

Phthalat	Anwendungen
DMP	Körperpflegemittel, Parfums, Deodorants, Pharmazeutische Produkte
DEP	Körperpflegemittel, Parfums, Deodorants, Pharmazeutische Produkte
BBzP	PVC (z.B. Transformatoren, Bodenbeläge, Rohre und Kabel, Teppichböden, Wandbeläge), Dichtmassen, (Lebensmittel)-Verpackungen, Kunstleder, Lebensmitteltransportbänder
DBP	<u>Pharmazeutische Produkte (time-release Medikamente, magensaft-resistente Verkapselungen)</u> , PVC, Zellulose-Kunststoffe, Dispersionen, Lacke/Farben (auch Nagellacke), Klebstoffe (v.a. Polyvinyl-Acetate), Schaumverhüter und Benetzungsmittel in der Textilindustrie, Körperpflegemittel, Parfums, Deodorants, (Lebensmittel)-Verpackungen
DEHP	<b>PVC (z.B. Bodenbeläge, Rohre und Kabel, Teppichböden, Wandbeläge, Schuhsohlen, Vinyl-Handschuhe, KFZ-Bauteile), Dispersionen, Lacke/Farben, Emulgatoren, Verpackungen</b>
DnOP	PVC-Produkte (wie DEHP)
DiNP	PVC (z.B. Bodenbeläge, Rohre und Kabel, Teppichböden, Wandbeläge, Schuhsohlen, KFZ-Bauteile), Dispersionen, Lacke/Farben, Emulgatoren, (Lebensmittel)Verpackungen
DiDP	PVC (z.B. Bodenbeläge, Rohre und Kabel, Teppichböden, Wandbeläge), Dispersionen, Lacke/Farben, Emulgatoren, (Lebensmittel)Verpackungen

DMP :Dimethylphthalat

DEP :Diethylphthalat

BBzP :Butylbenzylphthalat

DBP :Dibutylphthalat (Di-n-butylphthalat und Di-iso-butylphthalat)

DEHP :Di(2-ethylhexyl)phthalat

DnOP :Di-n-octylphthalat

DiNP :Di-iso-nonylphthalat

DiDP :Di-iso-decylphthalat

Die breite Anwendung von Phthalaten führt zu einer **ubiquitären Verteilung in der Umwelt**. Phthalate befinden sich in unserer Nahrung, dem Trinkwasser, der Luft und den Gegenständen des alltäglichen Gebrauchs, aus denen sie langsam ausbluten. So ist die Allgemeinbevölkerung Phthalaten ständig ausgesetzt.

Bereits 1999 wurden die meisten Phthalate in bestimmten Spielzeugen und Babyartikeln verboten (1999/815/EG). 2004 wurde das Verbot auf alle Spielzeug- und Babyartikel ausgeweitet (2004/781/EG). Ebenfalls 2004 folgten das Verbot in kosmetischen Mitteln sowie die eingeschränkte Verwendung in anderen Konsumentenprodukten wie Farben und Klebstoffen (2004/93/EG). In PVC-Produkten wie Bodenbelägen, Rohren und Kabeln, Teppichböden, Wandbelägen, Schuhsohlen, Vinyl-Handschuhen und KFZ-Bauteilen werden Phthalate weiterhin großvolumig eingesetzt. In Medizinprodukten wird DEHP ebenfalls weiterhin als Weichmacher eingesetzt. In Arzneimitteln bleibt DBP als Hilfsstoff zulässig.

DBP und DEHP werden von der EU auf Grundlage der vorhandenen tierexperimentellen Studien in Kategorie 2 "fortpflanzungsgefährdend" eingestuft (2003/36/EG; 76/769/EWG). Als Stoff und in Zubereitungen müssen sie als "R 61: Kann das Kind im Mutterleib schädigen" und "R 62: Kann möglicherweise die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen" deklariert werden.

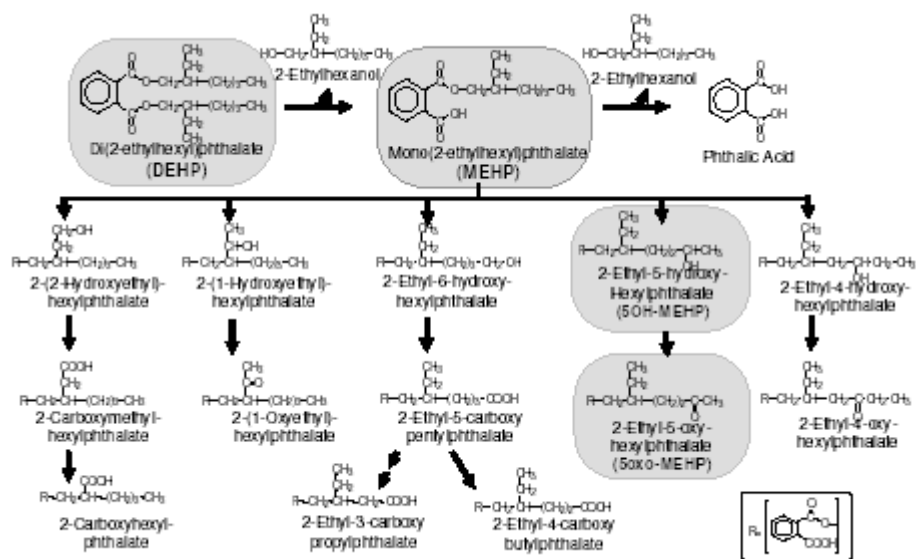
Die Belastung und gegebenenfalls Beanspruchung der Menschen durch Phthalate ist deshalb von großer arbeits- und umweltmedizinischer Bedeutung. Dabei stehen heute vor allem die **endokrinen (hormonähnlichen) und reproduktions- bzw. entwicklungstoxischen** Wirkungen dieser Substanzen im Mittelpunkt der Diskussion. In Tierversuchen führte die Gabe von Phthalaten u.a. zu einem geringeren Gewicht des Fötus, verlangsamter Knochenbildung und bei hohen Konzentrationen zu Missbildungen u.a. von Fortpflanzungsorganen, Nieren und Augen. Außerdem wurde nach Exposition eine erhöhte Unfruchtbarkeit und eine Reduktion der Anzahl und des Gewichts der Nachkommen festgestellt, wobei in Mehr-Generationenstudien in der ersten Generation nur die Größe des Wurfes

abnahm, in den Folgegenerationen auch das Gewicht der Nachkommen. Außerdem nahm die Spermienanzahl ab. Eine Östrogenaktivität der Phthalat-Diester und auch ihrer Monoester ist umstritten. Dibutylphthalat und Benzylbutylphthalat reduzierten aber die Bindungsaktivität des natürlichen 17 $\beta$ -Östradiols an seinem Rezeptor. Die Fehlbildungen in den Fortpflanzungsorganen und Effekte bei androgen vermittelten Endpunkten in männlichen Ratten deuten auf eine antiandrogene Aktivität hin. Viele in vivo Untersuchungen zur endokrinen Wirkung stehen noch aus und eine sichere Abschätzung des endokrinen Potentials ist noch nicht möglich. Es besteht auch noch Forschungsbedarf bezüglich der quantitativen Aspekte, d.h. Erfassung der biologischen Wirkstätten der Stoffe im Vergleich zu den körpereigenen Hormonen und der im Menschen gefundenen Mengen.

## Diethylhexylphthalat (DEHP)

Eine der wichtigsten Voraussetzungen für eine arbeits- und umweltmedizinische Beurteilung der Belastungs- und Beanspruchungssituation durch Phthalate ist es, die innere Belastung des Menschen objektivieren zu können. Über im Urin ausgeschiedene **spezifische Abbauprodukte** der Phthalate kann die Belastung für jedes Phthalat und jede Person individuell bestimmt werden. Für DEHP wurden von uns dazu unter großem Aufwand die spezifischen Sekundärmetabolite **2-Ethyl-5-hydroxyhexylphthalat (5OH-MEHP)** und **2-Ethyl-5-oxohexylphthalat (5oxo-MEHP)** synthetisiert.

**Grafik: Komplexer Metabolismus von DEHP (hervorgehoben sind das ursprüngliche Phthalat DEHP, das erste Abbauprodukt MEHP und die zwei wichtigsten Sekundärmetabolite 5OH-MEHP und 5oxo-MEHP)**



In einem Forschungsprojekt, gefördert von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG, Projekt AN107/16-1) gelang es über die Bestimmung der spezifischen Sekundärmetabolite 5OH-MEHP und 5oxo-MEHP eine erhebliche Belastung der Allgemeinbevölkerung mit Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) nachzuweisen.

Nach unseren Ergebnissen lagen die täglichen DEHP-Aufnahmemengen der Allgemeinbevölkerung zum Teil deutlich über der von der U.S. amerikanischen EPA (Environmental Protection Agency) festgesetzten Referenzdosis (RfD) von 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht/Tag (EPA 1999) sowie der vom CSTEE (Ausschuss für Toxizität, Ökotoxizität und Umwelt der Europäischen Kommission) festgesetzten TDI (tolerierbare tägliche Aufnahme) von 37  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht/Tag (CSTEE 1998). 31% von 85 untersuchten Personen überschreiten in ihrer täglichen DEHP-Aufnahme die RfD der EPA, 12% liegen über dem TDI des CSTEE. Der Maximalwert der Aufnahme von DEHP von 166  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht/Tag liegt um das 4,5 fache über dem TDI und um mehr als das 8-fache über der RfD. Dieser Wert ist vom NOAEL (no observed adverse effect level) von 3,7  $\text{mg}/\text{kg}$  Körpergewicht/Tag (Poon et al., 1997) nur durch einen Sicherheitsfaktor von 22 getrennt.

Außerdem wurden deutliche Hinweise auf Belastungen mit anderen Phthalaten gefunden.

In Zukunft werden deshalb nicht nur Belastungen gegenüber DEHP sondern auch gegenüber anderen Phthalaten wie DINP und DBP in einer umweltmedizinischen Beurteilung berücksichtigt werden müssen.

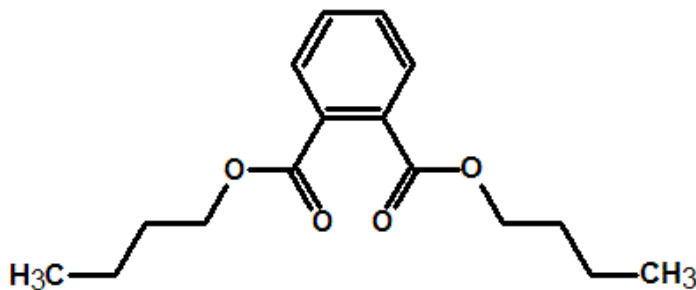
### Dibutylphthalat (DBP) und Di-iso-nonylphthalat (DINP)

Produktion und Verbrauch von **DBP (Di-n-butylphthalat)** liegt in Deutschland gegenwärtig um den Faktor 10 niedriger als von DEHP, also bei einer Produktion von über 20.000 Tonnen (Leisewitz 1999; Lorz et al. 2002). Während aber DEHP und DiNP zu 90% in Polymerprodukten eingesetzt werden, liegt der Anteil für die Butylphthalat dort nur bei 60%. Der restliche Teil kommt in Dispersionen, Lacken und Farben, Klebstoffen und Body-Care-Produkten (Deodorants, Parfums, Haarsprays, ...) sowie Medikamenten zum Einsatz, Produkten also, die eine höhere Exposition des Verbrauchers bewirken können.

Zu aktuellen Produktionszahlen von **Di-iso-nonylphthalat (DiNP)** in Europa bzw. Deutschland liegen keine zuverlässigen Informationen vor. In den USA wurden 1998 178.000 Tonnen DINP verbraucht (Kavlock et al. 2002). Hinweise deuten auf eine steigende Bedeutung und Verwendung dieses Weichmachers hin (ECPI 2002). Von einigen Wissenschaftlern wird deshalb vermutet, dass die Exposition gegenüber DiNP bereits heute im Bereich derjenigen des DEHP liegt (Kavlock et al. 2002; Doul et al. 1999).

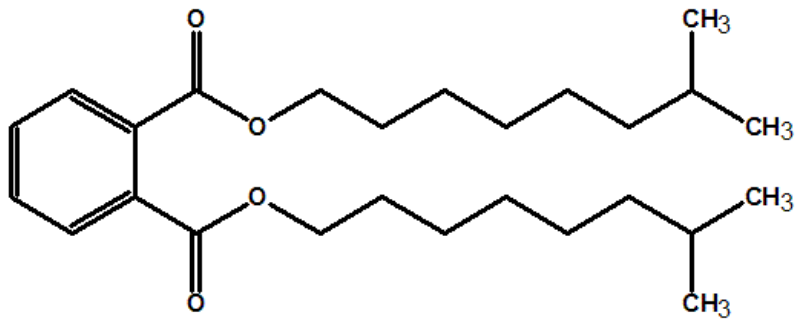
Die chemischen Strukturen von DBP und DiNP sind in Abbildungen 1 und 2 dargestellt.

Abbildung 1: Struktur von Di-n-butylphthalat

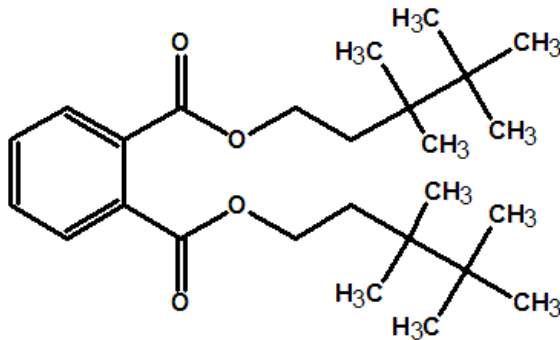


Di-n-butylphthalat

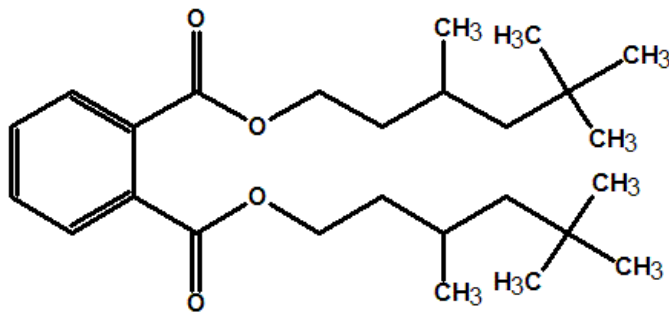
Abbildung 2: Strukturen von Di-iso-nonylphthalat (3 Isomere als Beispiel), aus Kavlock et al., 2002, und Blount et al., 2000.



Di(7-methyloctyl)phthalat



Di(3,4,-dimethylheptyl)phthalat



Di(3-methyl-5-dimethylhexyl)phthalat

DiNP ist ein technisches Gemisch, das auch unter zwei verschiedenen CAS-Nummern geführt wird (CAS 68515-48-0 und CAS 28553-12-0), je nach Herstellungsweise und daraus resultierender Zusammensetzung. Dabei können nicht nur iso-Nonyl-, sondern auch iso-Octyl- und iso-Decylreste entstehen. Dies wird durch die CAS-Bezeichnung verdeutlicht: 1,2-Benzenedicarboxylic acid, Di-C8-10-branched alkyl esters, C9-rich. (CAS Number: 68515-48-0). Technischer Isononylalkohol (INA), wie er zur Herstellung von DiNP verwandt wird, wie z.B. Exxal9® besteht zu 6% aus C8-Isoalkohol, 10-20% C10-Isoalkohol, 2,5% C11-Isoalkohol und nur zu 70% aus dem eigentlichen Isononylalkohol. Dieses Mischungsverhältnis ist dann auch im Endprodukt DiNP wieder zu finden.

Die Allgemeinbevölkerung ist DEHP und DiNP gegenüber vermutlich v.a. durch die Nahrung exponiert (Meek und Chan 1997; Kavlock et al. 2002a/b). Der Eintrag von DEHP und DiNP in die Nahrung erfolgt während der Verarbeitung und durch Verpackung und Lagerung. Die Aufnahme von DEHP und DiNP geschieht so hauptsächlich auf oralen bzw. ingestiven Wegen. In geringerem Maße sind wohl auch Aufnahmen über den Hausstaub denkbar. Das kurzkettige Phthalat DBP kann zusätzlich auch leicht inhalativ und ggf. dermal resorbiert werden, je nach Produkt, z.B. Haarsprays oder Deodorants, in dem es zur Anwendung kommt (NTP-CERHR 2000, Kavlock et al. 2002a/b/c). Die Exposition gegenüber DBP über die Nahrung wird auf 7µg/kg Körpergewicht/Tag geschätzt. Innenraumluft wird bei Erwachsenen für Aufnahmen von 0,12 µg/kg Körpergewicht/Tag verantwortlich gemacht. Bei

Kindern kann dieser Anteil höher liegen (IPCS 1997). Andere Schätzungen gehen von Gesamtaufnahmen von 1,9 bis 5,0 µg/kg Körpergewicht/Tag aus, wobei die am höchsten belastete Altersgruppe die 0,5 bis 4 Jährigen sind (Meek und Chan 1997). Die Datenlage zur umweltbedingten DiNP-Exposition ist dünn, vermutlich auch aufgrund der komplexen Analytik (Isomerenmisch, technisches Produkt). Belastungen von Kindern durch "mouthing" (in den Mund nehmen von Kunststoffgegenständen) werden im Mittel auf 6,5 bis 44 µg/kg Körpergewicht/Tag und im 95. Perzentil auf 20 bis 74 µg/kg Körpergewicht/Tag geschätzt (CPSC 1998, Health Canada 1998; RIVM 1998). Das NTP-CERHR geht von einer Belastung der Allgemeinbevölkerung für DiNP von 3-30 µg/kg Körpergewicht/Tag aus. Es muss jedoch betont werden, dass diese Schätzungen auf dünner und bisweilen anzuzweifelnder Datenlage basieren.

### **Toxikologie - Effekte**

Phthalate stehen unter Verdacht kanzerogen, teratogen und endokrin wirksam zu sein (BUA 1986, 1987, 1993; Gray et al. 2000, Foster 2000, Ema et al. 2001, Kavlock et al. 2002a, 2002b, 2002c). Erst kürzlich wurden signifikante genotoxische Schädigungen in menschlichen Schleimhautzellen durch DBP nachgewiesen (Kleinsasser et al. 2000, 2001). Während man aber die Gefahr kanzerogener Wirkungen für den Menschen über eine hepatische Peroxisomenproliferation mehr und mehr relativiert, treten verstärkt entwicklungs- und reproduktionstoxische Effekte bzw. Effekte als "endocrine disruptor" in den Vordergrund der Diskussion. Studien an Menschen liegen nicht vor, vorwiegend wurden Ratten und Mäuse untersucht.

Entwicklungstoxische Effekte von DBP äußern sich in geringerem Gewicht des Fötus, verlangsamter Knochenbildung und bei hohen Konzentrationen in Missbildungen u.a. von Fortpflanzungsorganen, Nieren und Augen (Ema et al. 1993, 1994, 1998; Shiota et al. 1980; Shiota und Nishimura 1982; Kavlock et al. 2002). Von Wine et al. (1997) und Shiota und Nishimura (1982) werden übereinstimmend ein LOAEL von 80 mg/kg Körpergewicht/Tag festgesetzt. Eine Schlüsselstudie bezüglich reproduktionstoxischer Effekte wurde von Wine et al. (1997) durchgeführt, die Effekte an mehreren Generationen von CD Sprague-Dawley Ratten untersuchte. Dabei wurde bei DBP-Gabe eine erhöhte Unfruchtbarkeit und eine Reduktion der Anzahl und des Gewichts der Nachkommen festgestellt, wobei in der ersten Generation nur die Größe des Wurfes abnahm, in den Folgegenerationen auch das Gewicht der Nachkommen. Außerdem nahm die Spermienanzahl ab. Für männliche Tiere fanden sie einen LOAEL von 52, für weibliche von 80 mg/kg Körpergewicht/Tag. Mylchreest et al. (1998; 1999; 2000) bestätigten die Ergebnisse von Wine et al. innerhalb eines viel kürzeren Dosierungsrahmens und erkannten zusätzlich eine Zunahme von Hyperplasien in testikulären Leyding Zellen sowie Inzidenzen von Adenomen in Leyding Zellen. Sie bestimmten einen NOAEL von 50 mg/kg Körpergewicht/Tag. Das Expertengremium des NTP-CERHR (Kavlock, 2002) kommt zu Schluss, dass DBP ab diesen Dosen in männlichen Ratten eindeutig reproduktionstoxisch und entwicklungstoxisch ist (testikulär pathologische Effekte, verminderte Spermienanzahl, Effekte auf die Entwicklung der Fortpflanzungsorgane).

Für DiNP untersuchte eine auf 2 Jahre angelegte Studie systemische Effekte in Fischer 344 Ratten (Lington et al., 1997). Dabei wurde bei einer Dosis von 152 mg/kg Körpergewicht/Tag bei den männlichen Ratten signifikante Abnahmen des Körpergewichtes beobachtet. Die Sterblichkeitsrate nahm bei den weiblichen Ratten in der Dosisgruppe bei 184 mg/kg Körpergewicht/Tag zu. Generell wurden erhöhte Leber und Nierengewichte beobachtet. Außerdem veränderten sich einige Blutparameter. Die Autoren wählten einen NOAEL von 17 mg/kg Körpergewicht/Tag. Eine Studie von Moore et al. (1998) kam zu ähnlichen Ergebnissen. In anderen Studie wurden diesbezügliche Effekte nur bei Dosen von über 300 mg/kg Körpergewicht beobachtet (Kavlock et al., 2002). Waterman et al. (2000) zeigten in einer 2-Generationen Studie bei Dosen von 143 - 285 mg/kg Körpergewicht/Tag vermindertes Wachstum nach der Geburt, Hellwig et al. (1997) definierten auf ähnlichen Effekten basierend einen NOAEL von 200 mg/kg Körpergewicht/Tag.

### **Toxikologie - Wirkmechanismen**

DBP und DiNP, wie auch das DEHP, zählen zu typischen Vertretern der Peroxisomenproliferatoren

(Huber et al. 1996). Sie rufen v.a. bei Nagetieren eine Vergrößerung der Leber hervor und induzieren peroxisomale Enzymaktivität (Dirven et al. 1993). Generell sind diese Phthalate und ihre Metaboliten als Zellkern-Rezeptor- $\alpha$ - und  $\gamma$ -Stimulatoren zu betrachten (DeLuca et al. 2000). Deshalb ist auch mit all den Wirkungen zu rechnen, die PPAR  $\alpha$ -,  $\gamma$ - und  $\delta$ -Liganden auslösen. Phthalate entfalten bei Nagetieren kanzerogene und cokerogene Eigenschaften und werden als nicht genotoxische Hepatokarzinogene klassifiziert. Kanzerogenität über diesen Mechanismus ist aber für den Menschen nicht wahrscheinlich (Doull et al. 1999). Gewisse Effekte werden zum Teil auf ihre Fähigkeit zur Induktion peroxisomaler Enzyme zurückgeführt (Youssef und Badr 1998). So verstärken Phthalate die kanzerogene Wirkung von N-Nitroso-Verbindungen und die toxischen Effekte von Pestiziden wie z.B. Parathion, womit der chronischen Wirkung eine umso größere Relevanz zukommt (Weidenhoffer 1996). Gründe dafür liegen in der ständigen Zufuhr von Phthalaten, wodurch es zu einer Anreicherung möglicherweise im Fettgewebe ("Pseudo-Persistenz") kommen kann.

Peroxisomenproliferatoren zeigen auch eine Reihe von extraperoxisomalen Effekten in der Leber und anderen Organen im Tierexperiment. Diese Effekte beinhalten sowohl Anregung als auch Hemmung des mitochondrialen und mikrosomalen Metabolismus und Aktivitätsänderungen bei zytosolischen Enzymen (Reddy, 1996, Marsman, 1988). Dass DEHP als hepatischer Tumorpromotor bei Maus und Ratte wirkt, wird mit einer Apoptose-Hemmung in Verbindung gebracht (Huber 1996). Möglicherweise werden auch krebserzeugende Gene aktiviert (Chevalier, 2000). Die Effekte, die sich daraus für den Menschen ergeben, müssen aber noch untersucht werden (Youssef und Badr 1998). Unter Berücksichtigung all dieser unterschiedlichen Wirkungen und Wirkmechanismen hat die Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe DEHP in Kategorie 4 der krebserzeugenden Arbeitsstoffe eingestuft, die ohne genotoxisch zu sein das Krebswachstum fördern (Promotoren) (DFG 2002).

Eine Östrogenaktivität der Phthalat-Diester und auch ihrer Monoester ist umstritten (Zacharevski et al. 1998; Petit 1997; Harris 1997). Dibutylphthalat und Benzylbutylphthalat reduzierten aber die Bindungsaktivität des natürlichen  $17\beta$ -Östradiols an seinem Rezeptor (Jobling 1995). Die Fehlbildungen in den Fortpflanzungsorganen und Effekte bei androgen vermittelten Endpunkten in männlichen Ratten deuten auf eine antiandrogene Aktivität hin (Gray 1999; Mylchreest 1999; Imajima 1997). Viele in vivo Untersuchungen zur endokrinen Wirkung stehen noch aus und eine sichere Abschätzung des endokrinen Potentials ist noch nicht möglich. Es besteht auch noch Forschungsbedarf bezüglich der quantitativen Aspekte, d.h. Erfassung der biologischen Wirkstätten der Stoffe im Vergleich zu den körpereigenen Hormonen und der im Menschen gefundenen Mengen dieser Stoffe (Phthalate) (Greim 1998).

## **Toxikologie - Grenzwerte**

Der wissenschaftlichen Ausschusses für Toxizität, Ökotoxizität und Umwelt der Europäischen Union stellte 1998 die in Tabelle 2 aufgeführten TDIs (tolerierbare tägliche Aufnahmemengen) für die wichtigsten Phthalate, darunter DBP und DiNP zusammen. Für DBP und DiNP wurden, basierend auf den o.g. Studien und den dort ermittelten NOAELs (non observed adverse effect level) TDIs von 100 bzw. 150  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht/Tag festgelegt. Außerdem angegeben sind die Referenzdosen (RfD) der EPA (U.S. Environmental Protection Agency).

Tabelle 2: NOAEL-Werte, TDI-Werte (tolerable daily intakes) und RfD (Referenzdosis der EPA) für einige Phthalate (übernommen von CSTE, 1998)

Phthalat	NOAEL	Tolerable daily intake	RfD (Referenzdosis)
	mg/kg/day	µg/kg/day	µg/kg/day
DINP	15	150	k.A.
DNOP	37	370	k.A.
DEHP	3.7	37	20
DIDP	25	250	k.A.
BBP	20	200	200
DBP	52	100	100

\*LOAEL Wert

k.A.; keine Angabe

### **Innere Belastung**

Nachdem im ersten Projektabschnitt die innere Belastung der Allgemeinbevölkerung gegenüber DEHP ermittelt wurde (weitere Messungen an Risikogruppen und größeren Kollektiven laufen noch), werden im folgenden Projektabschnitt Methoden erarbeitet, um die Belastungen gegenüber DINP und DBP bestimmen zu können.

## Handlungsbedarf aus der Sicht des Umweltbundesamtes:



### Leitfaden zur Anwendung umweltverträglicher Stoffe

#### Hinweise zur Substitution gefährlicher Stoffe

##### Teil 5.1: Funktion "Weichmacher" (Alternativen zu DEHP)

Als Weichmacher werden organische Stoffe bezeichnet, die in eine Kunststoffmatrix eingelagert werden, um die Elastizität zu erhöhen. Haupteinsatzgebiet von Weichmachern ist PVC.

Bislang dominiert DEHP den Weichmachermarkt für PVC-Produkte. In speziellen Anwendungen kommen auch chlorierte Paraffine zum Einsatz. Beide Weichmacher werden weitverbreitet in der Umwelt und in der Muttermilch gefunden. Zudem wurde DEHP 2002 auf EU-Ebene als fortpflanzungsgefährdend (Kategorie II) eingestuft. Für beide Stoffe ist auf EU-Ebene die Notwendigkeit zur Risikominderung festgestellt worden.

Aufgrund ihrer Stoffeigenschaften und hohen Freisetzungspotenziale sollten DEHP und Chlorparaffine als Weichmacher in Kunststoffen nach Möglichkeit substituiert werden. Verschiedene Alternativen sind bereits auf dem Markt verfügbar, wie zum Beispiel langkettige Phthalate, Adipate, Zitate, Phosphorsäureester, Alkylsulfonsäureester und Cyclohexandicarbonsäureester. Auch ein verändertes Produktdesign kann die Freisetzung von Weichmachern verringern (Sperrschichten aus Lacken auf Produktoberflächen, Verwendung von Materialien ohne additive Weichmacher wie z.B. PE oder Linoleum, Verwendung von gänzlich anderen Materialien etc.).

Teil 5.1 des Leitfadens gibt einen Überblick über Substitutionsmöglichkeiten von Phthalaten und Chlorparaffinen als Weichmacher in Kunststoffen. Hierbei werden jeweils Informationen zu i) technischer Eignung und Kosten ii) bereits existierenden Anwendungen in Produkten und durch Firmen sowie iii) ökologisch-gesundheitlichen Vor- und Nachteilen der einzelnen Alternativen vorgestellt. Insbesondere soll der Leitfaden dazu anregen, auch die Alternativen zu DEHP und Chlorparaffinen ausreichend gründlich zu bewerten. Nicht alle Alternativen stellen aus umwelt- und gesundheitsbezogener Sicht eine wirkliche Verbesserung dar.

## Publikationen:

**H. M. Koch**, J. Müller, H. Drexler und J. Angerer:

Dibutylphthalat (DBP) in Arzneimitteln: ein bisher unterschätztes Risiko für Schwangere und Kleinkinder ? [Dibutylphthalate (DBP) in medications: are pregnant women and infants at risk?] Umweltmed. Forsch. Prax., 10(2), 144-146 (2005).

[abstract](#)

<http://www.scientificjournals.com/sj/ufp/abstract/ArtikelId/7336>

**H.M. Koch**, H.M. Bolt, R. Preuss, R. Eckstein, V. Weisbach and J. Angerer:

Intravenous Exposure to Di-(2ethylhexyl)phthalate (DEHP): Metabolites of DEHP in Urine After a Voluntary Platelet Donation.

Archives of Toxicology, accepted for publication.

**H.M. Koch**, J. Angerer, H. Drexler, R. Eckstein and V. Weisbach:

Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) exposure of voluntary plasma and platelet donors.

Int. J. Hyg. Environ. Health, submitted for publication.

**H.M. Koch**, R. Preuss and J. Angerer:

Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): Human Metabolism and Internal Exposure – An Update and Latest Results \*

International Journal of Andrology, submitted for publication.

\* This is a review article for the 3rd Copenhagen Workshop on Environment, Reproductive Health and Fertility, Rigshospitalet, January 15–18, 2005.

**H.M. Koch**, R. Preuss, H. Drexler, J. Angerer:

Exposure of Nursery School Children and their Parents and Teachers to Di-n-Butylphthalate and Butylbenzylphthalate.

Int. Arch. Occup. Environ. Health, 78(3):223-9.

[abstract](#)

**H.M. Koch**, H.M. Bolt, R. Preuss and J. Angerer:

New Metabolites of Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in Human Urine and Serum After Single Oral Doses of Deuterium Labelled DEHP

Archives of Toxicology, published online February 8, 2005 (DOI: 10.1007/s00204-004-0642-4).

<http://springerlink.metapress.com/openurl.asp?genre=article&id=doi:10.1007/s00204-004-0642-4>

**H. M. Koch**, H. Drexler und J. Angerer:

Letter to the Editor, regarding the article by McKee et al. NTP center for the evaluation of risks to human reproduction reports on phthalates: addressing the data gaps. 18(1), 1-22 (2004).

Reproductive Toxicology 18 (6), 759-760 (2004).

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=15279872](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15279872)

K. Becker, M. Seiwert, J. Angerer, W. Heger, **H.M. Koch**, R. Nagorka, E. Roßkamp, C. Schlüter, B. Seifert, D. Ullrich:

DEHP metabolites in urine of children and DEHP in house dust.

Int. J. Hyg. Environ. Health, 207 (5), 409-417 (2004).

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=15575555](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15575555)

R. Preuss, **H.M. Koch**, J. Angerer:

Biological monitoring of the major metabolites of di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in human urine using column-switching liquid chromatography - tandem mass spectrometry.

Journal of Chromatography B, 816 (1-2), 269-280 (2005).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2004.11.048>

**H. M. Koch**, H. Drexler und J. Angerer:

Internal Exposure of Nursery-School Children and their Parents and Teachers to Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP).

Int. J. Hyg. Environ. Health, 207 (1), 15-22 (2004).

<http://www.ingenta.com/isis/searching/ExpandTOC/ingenta.jsessionid=153i3cudg95pg.crescent?issue=infobike>

[//urban/441/2004/00000207/00000001&index=2](http://urban/441/2004/00000207/00000001&index=2)

**H. M. Koch**, H. Drexler und J. Angerer:

Letter to the Editor: Response to the letter of R. M. David. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 207, 75-76 (2004)

*Int. J. Hyg. Environ. Health*, 207 (1), 77-78 (2004).

<http://www.ingenta.com/isis/searching/ExpandTOC/ingenta;jsessionid=1abknq770l7nb.circus?issue=infobike://urban/441/2004/00000207/00000001&index=10>

**H. M. Koch**, H. M. Bolt and J. Angerer:

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 (2004).

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=14576974&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=14576974&dopt=Abstract)

**H. M. Koch**, H. Drexler und J. Angerer:

Stellungnahme zum Leserbrief von R. Otter zu: *Koch et al.: Die innere Belastung der Allgemeinbevölkerung mit*

*Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)*. *Umweltmed. Forsch. Prax.*, 8(1), 15-23 (2003). *Umweltmed. Forsch. Prax.*,

8(6), 308-309 (2003).

[http://www.scientificjournals.com/sj/pdf/ufp/8/ufp8\\_307\\_309.pdf](http://www.scientificjournals.com/sj/pdf/ufp/8/ufp8_307_309.pdf)

**H. M. Koch**, H. Drexler und J. Angerer:

Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)-Belastung von Kindergartenkindern im Vergleich zu Erwachsenen – Biologisches Monitoring spezifischer DEHP-Sekundärmetabolite in Urin. (Meeting Abstract)

*Umweltmed. Forsch. Prax.*, 8(4), 190 (2003).

[http://www.scientificjournals.com/sj/db/pdf/ufp/8/ufp8\\_187\\_191.pdf](http://www.scientificjournals.com/sj/db/pdf/ufp/8/ufp8_187_191.pdf)

**H. M. Koch**, B. Rossbach, H. Drexler und J. Angerer:

Internal Exposure of the General Population to DEHP and other Phthalates – Determination of Secondary and Primary Phthalate Monoester Metabolites in Urine.

*Environ. Res.* 93(2), 177-185 (2003).

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12963402&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12963402&dopt=Abstract)

**H. M. Koch**, H. Drexler und J. Angerer:

Die innere Belastung der Allgemeinbevölkerung mit Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP).

*Umweltmed. Forsch. Prax.*, 8(1), 15-23 (2003).

<http://www.scientificjournals.com/sj/ufp/abstract/ArtikelId/5686>

**H. M. Koch**, H. Drexler und J. Angerer:

An Estimation of the Daily Intake of Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and Other Phthalates in the General Population.

*Int. J. Hyg. Environ. Health*, 206 (2), 77-83 (2003).

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12708228&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12708228&dopt=Abstract)

**H. M. Koch**, L. M. Gonzalez-Reche and J. Angerer:

On-line clean-up by multidimensional liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry for high throughput quantification of primary and secondary phthalate metabolites in human urine.

*J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.*, 784 (1), 169-182 (2003).

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12504195&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12504195&dopt=Abstract)

Gilting H-D, Angerer J, Prescher D (2002): Monophthalates with oxidized C5-carbon in the ester chain: a simple synthetic access to two major metabolites of Bis-(2-ethylhexyl)-phthalate. *Monatshefte für Chemie* 133, 1147-1155

Gilting H-D, Angerer J, Prescher D (2003): (2-Ethyl-5-oxo-hexyl) Methylthiomethyl Phthalate as By-product of the Swern Oxidation: Improved Synthesis of Ring-deuterated Major Metabolites of Bis(2-ethylhexyl) Phthalate *Monatshefte für Chemie* 133, 1207-1213