

Verbraucherschutz

Niedersächsisches Ministerium
für Ernährung, Landwirtschaft
und Forsten

Die Phthalsäureester als eine Gruppe von Umweltchemikalien mit endokrinem Potential

Bericht über eine Auswertung der wissenschaftlichen Literatur sowie Messungen
der Belastung von Lebensmitteln, Textilien und Hausstaub
mit Phthalsäureestern

Dr. Jürgen Pfordt
Dr. Elke Bruns-Weller
Staatliches Lebensmitteluntersuchungsamt Oldenburg

Herausgeber:

Niedersächsisches Ministerium für
Ernährung, Landwirtschaft und Forsten
Calenberger Straße 2
30169 Hannover

Januar 1999

Inhalt

1.	Einleitung	1
2.	Auswertung der wissenschaftlichen Literatur	3
2.1	„Östrogen-Hypothese“ und endokrinwirksame Stoffe	3
2.1.1.	Berichte über Fertilitätsstörungen	3
2.1.1.1	Fortpflanzungsstörungen bei Wildtieren	3
2.1.1.2	Rückgang der Fertilität beim Menschen	3
2.1.2	„Östrogen-Hypothese“	4
2.1.3	Endokrin wirksame Substanzen	5
2.1.3.1	Substanzen mit östrogenen Wirkung	5
2.1.3.2	Substanzen mit antiöstrogenen Wirkung	6
2.1.3.3	Substanzen mit androgenen Wirkung	6
2.1.3.4	Substanzen mit antiandrogenen Wirkung	6
2.1.4	Testsysteme zur Prüfung von Substanzen auf eine endokrine Wirkung	6
2.1.4.1	In-vivo-Methoden (Versuchstiere)	6
2.1.4.1.1	Tests an weiblichen Ratten oder Mäusen	6
2.1.4.1.2	Tests an männlichen Versuchstieren	6
2.1.4.1.3	Vitellogenin-Synthese bei Fischen und andere Tests	7
2.1.4.2	In-vitro-Testsysteme	7
2.1.4.2.1	Bindung an den Östrogenrezeptor	7
2.1.4.2.2	Zellproliferation menschlicher Brustkrebszellen	8
2.1.4.2.3	Tests mit genetisch modifizierten Zellen	8
2.1.4.2.4	Vitellogenin-Test	8
2.1.4.3	Kombination von Testsystemen	8
2.2	Endokrine Wirkungen von Phthalsäureestern	9
2.2.1	Bedeutung der Phthalsäureester	9
2.2.2	Endokrine und reproduktionstoxische Wirkungen von Phthalsäureestern	9
2.2.2.1	Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)	9
2.2.2.2	Di-n-butylphthalat (DBP)	10
2.2.2.3	Benzylbutylphthalat (BBP)	11
2.2.2.4	Sonstige Phthalsäureester	12
2.2.3	Zusammenfassung der Befunde	13
2.3	Belastung des Menschen mit Phthalsäureestern	13
2.3.1	Aufnahme mit der Nahrung	13
2.3.1.1	Phthalester-Gehalte von Lebensmitteln	13
2.3.1.1.1	Milch und Milchprodukte	13
2.3.1.1.2	Eier, Fleisch, Wurst und Fisch	14
2.3.1.1.3	Fette und Öle	14
2.3.1.1.4	Brot und Backwaren, Teigwaren, Reis	14
2.3.1.1.5	Obst und Gemüse, Nüsse	14
2.3.1.1.6	Säuglings- und Kleinkindernahrung	14
2.3.1.1.7	Sonstige Lebensmittel	15
2.3.1.1.8	Migration von Phthalsäureestern aus Verpackungsmaterialien	15
2.3.1.2	Gesamtaufnahme über die Nahrung	16
2.3.2	Aufnahme über die Luft	16
2.3.3	Aufnahme aus anderen Quellen (Dialyse, Transfusion, über die Haut etc.)	17
2.3.4	Gesamtaufnahme	18
2.3.5	Konzentrationen im menschlichen Körper	18
2.3.6	Metabolismus und Ausscheidung	18
2.3.7	Zur Frage der Akkumulation	19
2.3.8	Zusammenfassung der Daten zur Exposition des Menschen	19

3.	Untersuchung von Lebensmitteln, Frauenmilch, Hausstaub und Heimtextilien auf Phthalsäureester	21
3.1	Aufgabenstellung	21
3.2	Analytik	21
3.2.1	Untersuchungsumfang	21
3.2.2	Probenahme	21
3.2.3	Vorbereitende Maßnahmen	22
3.2.4	Probenaufarbeitung	22
3.2.5	GC/MS-Bestimmung	22
3.2.6	Blindwerte	22
3.3	Ergebnisse und Diskussion	22
3.3.1	Milch und Milchprodukte	22
3.3.2	Gemahlene Nüsse, Muskatnuss	23
3.3.3	Babynahrung	23
3.3.4	Frauenmilch	23
3.3.5	Hausstaub	23
3.3.6	Textilien	24
3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse und Schlussfolgerungen	24
4.	Literaturverzeichnis	27
Anhang 1:	Ergebnistabellen	35
Anhang 2:	Verzeichnis der Abkürzungen	47

1. Einleitung

In neuerer Zeit häufen sich die Hinweise, dass hormonell wirksame Stoffe in der Umwelt weit verbreitet sind. Diese Substanzen finden sich auch in der menschlichen Nahrung, sowohl als natürliche Lebensmittelinhaltsstoffe als auch in Form von Kontaminationen anthropogener Herkunft. Die lebenslange Aufnahme durch den Menschen - so wurde befürchtet - könnte zu Störungen der hormonellen Regulation und damit zu gesundheitlichen Risiken führen. Diese Befürchtungen sind nicht nur Gegenstand der wissenschaftlichen, sondern auch der öffentlichen Diskussion [1, 2], wozu das Buch „Our stolen future“ von Colborn, Dumanoski und Myers (deutscher Titel: „Die bedrohte Zukunft“ [3]) nicht unerheblich beigetragen haben dürfte.

Die Debatte wurde ausgelöst durch Beobachtungen an Ökosystemen, bei denen erhebliche Fertilitätsstörungen an Wildtierpopulationen als Folge von Kontaminationen mit Pestiziden oder anderen Chemikalien aufgetreten waren. Auch der epidemiologisch belegte Anstieg bestimmter Krebsarten beim Menschen, wie beispielsweise Hodenkrebs, und Veröffentlichungen, die auf einen Rückgang der männlichen Fertilität hindeuten, haben in diesem Zusammenhang erhebliche Aufmerksamkeit gefunden. Während aber bei der Frau Fertilitätsstörungen in einigen Fällen mit der Belastung durch bestimmte Umweltchemikalien korreliert werden konnten, fehlen entsprechende Studien über Chemika-

lienbelastung und Abnahme der Spermienzahl beim Mann (nach [4]).

Da es aber zahlreiche Indizien für einen Zusammenhang zwischen hormonell wirksamen Chemikalien und einer Beeinträchtigung der Fertilität gibt, stellen sich die Fragen, welchen dieser Umweltchemikalien wir ausgesetzt sind und ob die Expositionen hoch genug sind, um entsprechende endokrine oder reproduktionstoxische Effekte zu induzieren.

Im vorliegenden Bericht soll dieser mögliche Einfluss an einem konkreten Beispiel näher untersucht werden. Hierzu wurden die Phthalsäureester ausgewählt, eine Klasse von Substanzen, die jährlich in der Größenordnung von Millionen von Tonnen produziert werden und die insbesondere als Weichmacher Verwendung finden. Zum einen sollte geklärt werden, was über die Reproduktionstoxizität und endokrinen Wirkungen der Phthalsäureester bekannt ist, zum anderen sollte die Belastung des Menschen mit Phthal-estern festgestellt werden. Zu letzterer Fragestellung wurde nicht nur die wissenschaftliche Fachliteratur ausgewertet, sondern es wurden auch eigene Untersuchungen durchgeführt, die Auskunft über die Belastung von Lebensmitteln geben, aber auch andere Expositionspfade (Staub, Textilien) berücksichtigen sollten.

2. Auswertung der wissenschaftlichen Literatur

2.1 „Östrogen-Hypothese“ und endokrinwirksame Stoffe

2.1.1. Berichte über Fertilitätsstörungen

2.1.1.1 Fortpflanzungsstörungen bei Wildtieren

Bereits seit den vierziger und fünfziger Jahren gibt es Berichte über Fortpflanzungs- und Entwicklungsstörungen bei wildlebenden Tieren, die auf den Einfluss von Umweltchemikalien zurückgeführt wurden.

Die frühesten Mitteilungen dieser Art stammen aus Westaustralien. Dort war bei Schafen ein Rückgang der Fruchtbarkeit beobachtet worden, die Zahl der geworfenen Lämmer fiel im Verlauf mehrerer Jahre auf etwa 30 %. Als Ursache wurde schließlich eine Kleesorte ausgemacht, die besonders hohe Konzentrationen des Pflanzenöstrogens Formononetin enthielt (nach [3]).

In Kalifornien und an den Großen Seen wurden bei Möwen in mehreren Fällen ungewöhnlich viele Gelege beobachtet, die aus Paarungen zwischen Weibchen hervorgegangen sein mussten. Daraus wurde auf eine Verschiebung des Geschlechterverhältnisses, d. h. auf eine ungewöhnliche Zunahme der Zahl der Weibchen, geschlossen. Histologische Untersuchungen führten diesen Befund auf die Induktion einer Feminisierung bei der Entwicklung der männlichen Embryonen zurück. In allen diesen Fällen lebten die Vögel an Standorten, die stark mit anthropogenen Chemikalien, insbesondere mit Organochlorverbindungen, kontaminiert waren (nach [5]).

Bei den Alligatoren im Lake Apopka (Florida) fiel auf, dass sich deren Population nicht stabilisierte oder vermehrte, nachdem sie unter Schutz gestellt worden war, sondern weiter abnahm. Die Gelege zeigten eine ungewöhnlich hohe Embryonensterblichkeit und ein großer Teil der männlichen Nachkommen war aufgrund verkümmelter Reproduktionsorgane zeugungsunfähig oder unfruchtbar. Als Ursache wurde ein (mehrere Jahre zurückliegender) Störfall in einer chemischen Fabrik angesehen, durch den größere Mengen des Pestizids Dicofol in den See gelangt waren [3].

In Großbritannien wurde die Beobachtung gemacht, dass männliche Regenbogenforellen in den Abläufen von Kläranlagen begannen, das Dottersackprotein Vitellogenin zu bilden, welches normalerweise nur von weiblichen Tieren produziert wird. Es wurden Forellen an 28 Kläranlagen untersucht, in allen Fällen war dieser Effekt zu beobachten. Zurückgeführt wurde er auf (in den geklärten Abwässern vorhandene) menschliche Hormonausscheidungen, insbesondere die natürlichen Östrogene Östron und 17 β -Östradiol, zum Teil auch auf das Kontrazeptivum Ethinylöstradiol. In zumindest einem Fall wurden auch Tenside aus

der Klasse der Alkylphenol-polyethoxylate bzw. deren Abbauprodukte für die Verweiblichung verantwortlich gemacht (nach [5] und [113]).

Die genannten und zahlreiche weitere Fälle von Fertilitätsstörungen bei wildlebenden Tieren haben als gemeinsames Charakteristikum eine geographisch eng begrenzte Ausdehnung. Im Gegensatz dazu werden im humanmedizinischen Bereich globale Trends diskutiert.

2.1.1.2 Rückgang der Fertilität beim Menschen

Das Problem des Rückgangs der männlichen Fertilität wurde zuerst durch einen Artikel im SPIEGEL in den Blickpunkt einer breiteren deutschen Öffentlichkeit gerückt [1]. Dort wird ein Vortrag von Skakkebak, gehalten 1992 auf einem Kongress in Caracas, zitiert; einige der von Skakkebak ermittelten Daten stellt der SPIEGEL vor.

Das vom SPIEGEL zitierte Material war in Teilen bereits im Oktober 1991 auf einem WHO-Workshop vorgestellt worden; die Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Zeitschrift erfolgte 1992 [6]. Bei dieser Arbeit handelt es sich im Wesentlichen um die systematische Auswertung der internationalen Literatur seit den 30er Jahren zum Thema „Samenanalyse“. Es wurden insgesamt 61 Publikationen aus den Jahren 1938 bis 1990 berücksichtigt, die Daten von 14947 Männern beinhalten. Nicht in allen Fällen lagen Altersdaten vor, Angaben zur ethnischen Zugehörigkeit nur in Ausnahmefällen. Bezüglich der Fertilität ließ sich eine Einteilung in die zwei großen Gruppen „Männer mit erwiesener Fertilität“ und „normale Männer unbekannter Fertilität“ vornehmen, es erfolgte jedoch eine gemeinsame Auswertung.

Skakkebæks Publikation rief in der Fachpresse eine heftige kontroverse Diskussion hervor. Die häufigsten Vorwürfe betrafen das gewählte statistische Verfahren sowie die Kriterien zur Berücksichtigung oder Nichtberücksichtigung einzelner Studien [7-12]. Grundsätzlich dürfte eine gemeinsame Auswertung aller 61 Studien problematisch sein, da viele Randbedingungen, die einen Einfluss auf das Ergebnis haben, wohl kaum bei allen Untersuchungen gleich gewesen sein dürften - zu nennen wären hier z. B.:

- geographische/regionale Unterschiede in der Fertilität (Ursache unbekannt),
- ethnische Unterschiede (Ursache unklar),
- „Schieflage“ durch nicht repräsentative (z. B. zu kleine) Kollektive,
- Fertilitätsstatus,
- Dauer der sexuellen Enthaltbarkeit,
- Gesundheitszustand,
- das Rauchen,
- Ernährungsgewohnheiten (incl. Alkohol).

Eine ausführliche Diskussion möglicher Störfaktoren bei Spermienstudien findet sich in [13]. Insbesondere die regionalen Unterschiede in der Fertilität scheinen eine gesicherte

2. Auswertung der wissenschaftlichen Literatur

Tatsache zu sein. Besonders gut sind sie in einer Untersuchung aus den USA dokumentiert, wo signifikante Unterschiede zwischen Kalifornien, Minnesota und New York festgestellt wurden [14].

Eine nahe liegende Erklärung für die geographische Variation der Spermienkonzentrationen gibt es offenbar nicht. Es ist keinesfalls so, dass die westlichen Industriestaaten an einem Ende der Skala angesiedelt wären und die weniger entwickelten Nationen am anderen. Nach dem von Skakkebaek ausgewerteten Datenmaterial [6] werden die beiden Extrempositionen vielmehr von Finnland und Dänemark gehalten. Hypothesen zur Deutung dieses Phänomens finden sich in der Literatur nicht, es wird nur vage von Umwelt, Ernährung, sozioökonomischen und anderen unbekanntem Gründen gesprochen [12]. Ansonsten wird betont, dass es keine Erklärung für diese breite Varianz gebe.

Von Anfang an heftig umstritten war der Befund, wonach die Spermienzahlen in den letzten Jahrzehnten zurückgegangen sind. Neben neueren Studien, die für die jeweils untersuchte Region einen Rückgang bestätigen [15-17], gibt es ebensolche, die keinen zeitlichen Abwärtstrend beobachten [14, 18, 19].

Eine Reanalyse der von Skakkebaek und Mitarbeitern zusammengestellten Daten, bei der nur Studien mit mindestens 100 Probanden berücksichtigt wurden [12], kommt zwar ebenfalls zu dem Schluss, dass in den älteren Studien höhere Spermienkonzentrationen gefunden wurden als in den jüngeren, verweist als Erklärung aber darauf, dass New York als eine Region mit sehr hoher Spermienkonzentration bei den früheren Studien stärker vertreten sei als bei den späteren. Der scheinbare zeitliche Verlauf, den Skakkebaek und Mitarbeiter beobachtet haben wollen, sei also in Wirklichkeit einer Verlagerung des geographischen Schwerpunkts zuzuschreiben. In Übereinstimmung hiermit kommt eine Arbeitsgruppe des Robert-Koch-Instituts in Berlin bei ihrer Reanalyse zu dem Ergebnis, dass für den Zeitraum von 1963 bis 1990 keine Verringerung der Spermienkonzentration festzustellen ist [20]. Sogar eine Zunahme der Spermienzahlen seit 1970 wurde aus den Daten Skakkebaeks schon herausgelesen [7].

Auch wenn eine Bewertung der verschiedenen Positionen im Einzelfall schwierig sein mag, so lassen allein Ausmaß und Intensität der kontroversen Diskussion erhebliche Zweifel daran bestehen, dass der Rückgang der männlichen Fertilität als eine gesicherte Tatsache anzusehen ist.

2.1.2 „Östrogen-Hypothese“

Während zum Rückgang der Spermiedichte im Verlauf der letzten Jahrzehnte keine sichere Bewertung möglich erscheint, gibt es doch eine Reihe von Störungen in der Entwicklung und Funktion der männlichen Geschlechtsorgane, bei denen in diesem Zeitraum eine eindeutige Zunahme zu verzeichnen war. Hierzu zählen Hodenkrebs, Kryptorchismus (Hodenhochstand) und Hypospadie, eine angeborene Missbildung der Harnröhre (nach [21] und [22]). Bei all diesen Veränderungen wird angenommen, dass ihr Ursprung in

Störungen während der fetalen Entwicklung begründet liegt.

Ganz ähnliche Effekte waren nach dem Einsatz des synthetischen Östrogens Diethylstilböstrol (DES) beobachtet worden, mit dem zwischen 1945 und 1971 Millionen schwangerer Frauen behandelt wurden. Bei den Söhnen dieser Frauen waren eine erhöhte Häufigkeit von Kryptorchismus und Hypospadie ebenso anzutreffen wie eine Abnahme von Samenvolumen und Spermienzahl. Auch eine Zunahme von Hodenkrebs wurde mit DES in Verbindung gebracht [3, 21].

Die Ähnlichkeit zwischen den Auswirkungen von DES und den Veränderungen in der Fertilität im Verlauf der letzten Jahrzehnte ließ die Vermutung aufkommen, dass letztere mit einer veränderten Östrogen-Exposition während der fetalen Entwicklung zusammenhängen könnten. Da der Mensch ohnehin in einer Umgebung lebe, die als ein „Meer von Östrogenen“ angesehen werden könne, sei eine Veränderung in der Exposition gegenüber Östrogenen, wie sie im letzten halben Jahrhundert stattgefunden habe, als Ursache für die Veränderungen der männlichen Reproduktionsentwicklung und -funktion anzusehen [21]. Diese Theorie wird als „Östrogen-Hypothese“ bezeichnet.

Die Urheber Sharpe und Skakkebaek geben zur Begründung ihrer Hypothese eine Reihe von Faktoren an, die in den letzten Jahrzehnten zu einer Änderung der Östrogen-Exposition beigetragen haben könnten. Dabei berücksichtigen sie neben endogenen und mit der Nahrung aufgenommenen Östrogenen auch synthetische, insbesondere auch Umweltchemikalien mit östrogenen Wirkung. Im Einzelnen nennen sie folgende Pfade der menschlichen Östrogen-Exposition, die sich im letzten halben Jahrhundert geändert haben (aus [21]):

- Änderungen in der Ernährung: Ballaststoffarme Ernährung kann bei Frauen das „Recycling“ ausgeschiedener (endogener) Östrogene erhöhen.
- Zunahme des Körperfetts: Das Körperfett kann gewisse andere Steroide in Östrogene umwandeln; Fettsucht kann über verminderte Sekretion von Sexualhormonbindendem Globulin (SHBG) durch die Leber das bioverfügbare Östrogen erhöhen.
- Gebrauch oraler Empfängnisverhütungsmittel: Bei der Wasseraufbereitung können synthetische Östrogene, die ausgeschieden werden, ihren Weg in das Trinkwasser finden; sie sind besonders wirksam, da sie nicht an SHBG binden.
- Gebrauch oral aktiver anaboler Steroide in der Tiermast: Dies war ein potentiell wichtiger Expositionspfad in den 50er bis 70er Jahren; in Europa wurde die Anwendung 1981 verboten.
- Änderungen in der Ernährung: Viele Nahrungspflanzen enthalten schwache Östrogene, Soja ist eine der reichsten Quellen. Paradoxerweise können Pflanzenöstrogene die Exposition gegenüber endogenen Östrogenen reduzieren, indem sie die SHBGBildung erhöhen.
- Gestiegener Konsum von Milchprodukten (evtl. in Kombination mit ballaststoffarmer Ernährung): Kuhmilch enthält Östrogene.

2. Auswertung der wissenschaftlichen Literatur

- Östrogenwirksame Chemikalien in der Umwelt, einschließlich vieler Organochlorverbindungen wie DDT, PCBs und Verbrennungsprodukte (z. B. aus Benzinmotoren): Produktion begann in der 30er bis 50er Jahren, Verteilung dieser Substanzen ist weit, von Regenwasser bis Frauenmilch reichend.

Ähnlich wie schon Skakkebaeks Studie über den Rückgang der Fertilität rief auch die „Östrogen-Hypothese“ eine kontroverse Debatte hervor [23-26]. Viele Toxikologen halten den postulierten Zusammenhang für nicht gesichert [27].

Unstrittig ist aber, dass viele Substanzen - auch sogenannte Umweltchemikalien - im Tierversuch und gegenüber Zellkulturen ein endokrines Potential zeigen. Die diesbezügliche Aktivität der meisten Umweltchemikalien ist allerdings um mehrere Größenordnungen geringer als die von 17β -Östradiol.

Die an Zellen und in Tierversuchen gewonnenen Erkenntnisse, wonach bestimmte Umweltchemikalien ein hormonales Potential aufweisen, und die Erfahrungen mit DES beim Menschen lassen keinen Zweifel daran, dass es eine ganze Reihe von Substanzen (sowohl natürlichen als auch anthropogenen Ursprungs) gibt, die Prozesse der hormonalen Regulation im menschlichen Körper beeinflussen können, auch wenn eine Bestätigung dieses Kausalzusammenhangs im strengen Sinne noch aussteht.

Kontrovers diskutiert wird allerdings die Frage, in welchem Ausmaß die endokrin wirksamen Substanzen zum Rückgang der Fertilität beim Menschen beigetragen haben und noch beitragen. Auch der Einfluss anderer, bereits erwähnter Faktoren ist in seiner Bedeutung umstritten. Dies sind z. B. die ethnischen Unterschiede, die bisher niemand zu quantifizieren vermochte. Ferner ist der Einfluss der Ernährung nicht klar; hier hat sich im untersuchten Zeitraum unbestreitbar ein erheblicher Wandel vollzogen (Energiegehalt und Zusammensetzung hinsichtlich Ballaststoffen, Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten). Laut Sharpe und Skakkebaek sind Fett und Ballaststoffe allerdings Faktoren, die im Sinne ihrer Hypothese Rückwirkungen auf die Östrogene haben [21]. Auch der gestiegene Alkoholkonsum wird als eine maßgebliche Ursache für Fertilitätsstörungen diskutiert.

2.1.3 Endokrin wirksame Substanzen

Mit der „endokrinen Wirkung“ von Chemikalien bezeichnet man alle Arten von Wirkungen, die in die hormonelle Regulation im Körper von Mensch und Tier eingreifen. Derartige Wirkungen können in allen Lebensphasen eines Organismus auftreten, von besonderer Bedeutung sind sie während der prä- und postnatalen Entwicklung. Da das endokrine System äußerst komplex aufgebaut ist und viele Teilprozesse an der hormonellen Regulation beteiligt sind, gibt es prinzipiell viele Möglichkeiten, wie Xenobiotika (Fremdstoffe) das hormonelle System beeinflussen können.

Zu den körpereigenen endokrin wirksamen Substanzen gehören neben den Sexualhormonen auch andere Hormone, z. B. der Schilddrüse. Im Rahmen dieses Berichts soll das

Augenmerk jedoch speziell auf Substanzen gerichtet werden, die in der Lage sind, den Reproduktionsprozess über eine Wechselwirkung mit dem System der Sexualhormone zu stören.

Diese hormonell wirksamen Substanzen können - wenn sie strukturelle Ähnlichkeit mit den endogenen Liganden besitzen - direkt mit den Rezeptoren dieser Liganden in Wechselwirkung treten. Auf diese Weise können sie die Wirkung der Hormone nachahmen und so eine Stimulation des Rezeptors und nachfolgend biologische Effekte bewirken (agonistische Wirkung); sie können aber auch die Bindung und die biologische Aktivität der natürlicherweise anwesenden Hormone verhindern oder reduzieren (antagonistische Wirkung). Alternativ kann eine Wirkung auch über eine Modifikation der Signalwege hinter dem Rezeptor erfolgen. Indirekte Effekte können ferner über eine Induktion oder eine Hemmung von Enzymen bewirkt werden, was zu Veränderungen bei der Produktion oder dem Abbau endogener Hormone führt oder aber auch Veränderungen bei den Transportproteinen im Blut zur Folge hat. Eine Substanz kann direkt aktiv sein oder aber zuvor eine metabolische Aktivierung benötigen.

Die Störung der endokrinen Sekretion, Bindung, Rückkopplung oder Aktivität kann also durch Einflüsse an verschiedenen Stellen bewirkt werden. Oft ist nicht klar, ob eine beobachtete Veränderung der hormonellen Aktivität das Ergebnis einer direkten Einwirkung auf die Hormonsekretion und die Wechselwirkung mit dem Rezeptor ist oder ob der Effekt auf einen anderen Mechanismus zurückzuführen ist.

Weitere Faktoren, die berücksichtigt werden müssen, betreffen die Art der exponierten Spezies, da die Rollen der spezifischen Steroide zwischen den Spezies variieren können und die zu Grunde liegenden Prozesse der sexuellen Differenzierung beträchtliche Unterschiede aufweisen können. Von besonderer Bedeutung ist die Stufe der Entwicklung, in der die Exposition stattfindet. Besonders empfindliche Perioden sind die embryonale Entwicklung sowie die frühe postnatale Phase (nach [28]).

Im Zusammenhang mit Beeinträchtigungen der Fertilität und Entwicklungsstörungen muss allerdings immer auch daran gedacht werden, dass hier durchaus auch nicht-hormonelle Effekte einen Beitrag leisten können.

2.1.3.1 Substanzen mit östrogenen Wirkung

Im Zusammenhang mit der „Östrogen-Hypothese“ waren bereits einige Substanzen erwähnt worden, die östrogen wirksam sind. So gehört Diethylstilböstrol (DES) zu den synthetischen Östrogenen. Weitere Vertreter dieser Gruppe sind als orale Kontrazeptiva eingesetzte Stoffe wie Ethinylöstradiol oder Mestranol. Diese Substanzen besitzen zum Teil eine stärkere östrogene Wirkung als 17β -Östradiol, das wirksamste körpereigene Östrogen.

Phytoöstrogene, also Östrogene pflanzlicher Herkunft, finden sich nicht nur in Tierfutter, sondern auch in der menschlichen Nahrung. Von besonderer Bedeutung sind hier die in Soja und aus Soja hergestellten Produkten ent-

2. Auswertung der wissenschaftlichen Literatur

haltenen Isoflavone Genistein und Daidzein. Bestimmte Bevölkerungsgruppen, z. B. Menschen in Ostasien, können relativ große Mengen dieser Isoflavone aufnehmen. In neuerer Zeit gibt es Hinweise auf eine endokrine Wirkung von Phytoöstrogenen aus Soja beim Menschen (nach [22] und [29]).

Bereits in den 60er Jahren war die östrogene Aktivität einiger Umweltchemikalien entdeckt worden, beispielsweise von o,p'-DDT und Methoxychlor. Dass man Dicofol und einigen Alkylphenolen gleichfalls eine östrogene Wirkung zuschreibt, war bereits erwähnt worden. Inzwischen umfasst die Liste der möglicherweise östrogen wirksamen Umweltchemikalien weit mehr als 100 Substanzen. Dazu gehören zahlreiche Pflanzenschutzmittel, aber auch polychlorierte Biphenyle (PCBs) und Hydroxy-PCBs, polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe, Siloxane sowie einige Phthalsäureester (für eine Zusammenstellung östrogen wirksamer Umweltchemikalien siehe z. B. [30]). Die östrogene Wirkung dieser Xenobiotika ist aber in aller Regel um mehrere Zehnerpotenzen schwächer als die von 17 β -Östradiol.

2.1.3.2 Substanzen mit antiöstrogener Wirkung

Antiöstrogene hemmen, wie bereits kurz erwähnt, die Wirkung von Östrogenen, in der Regel ohne selbst östrogen wirksam zu sein. Eine Reihe von halogenierten Dibenzodioxinen und Dibenzofuranen sowie von coplanaren PCBs gehört in diese Stoffklasse, darunter auch das „Seveso-Dioxin“ 2,3,7,8-TCDD. Für diese Substanzen gibt es offenbar keinen einheitlichen Wirkungsmechanismus. Während manche antagonistisch an den Östrogenrezeptor binden, entfalten andere Antiöstrogene - darunter die genannten Xenobiotika - ihre Wirkung über eine Bindung an den Ah-Rezeptor (Arylhydrocarbon-Rezeptor). Der Ligand-Rezeptor-Komplex kann dann über eine Induktion von Cytochrom P₄₅₀ den Katabolismus des zellulären Östradiol induzieren oder aber seine Wirkung auf der Ebene der Gentranskription entfalten [31].

2.1.3.3 Substanzen mit androgener Wirkung

Mit Ausnahme von Tributylzinn (TBT) sind keine Umweltchemikalien mit androgener Wirkung bekannt. Tributylzinn wird für die Ausbildung männlicher Geschlechtsorgane bei weiblichen Vorderkiemenschnecken verantwortlich gemacht.

2.1.3.4 Substanzen mit antiandrogener Wirkung

Erst in neuerer Zeit wurde die antiandrogener Wirkung einiger Umweltchemikalien entdeckt. Diese Stoffe hemmen die Wirkung von Androgenen durch kompetitiven Antagonismus am Androgen-Rezeptor. Zu den antiandrogeneren Umweltchemikalien gehören der DDT-Metabolit p,p'-DDE, das Herbizid Linuron und das Fungizid Vinclozolin. Beim Vinclozolin sind offenbar zwei durch Hydrolyse entstehende Metaboliten die eigentlichen aktiven Substanzen.

2.1.4 Testsysteme zur Prüfung von Substanzen auf eine endokrine Wirkung

Im Folgenden werden einige Methoden aufgeführt, mit denen auf endokrine Wirkungen geprüft werden kann. Diese Zusammenstellung ist nicht vollständig; nur die wichtigsten, d. h. besonders häufig eingesetzten Testsysteme (z. B. für Screeningzwecke) werden erläutert, wobei schwerpunktmäßig Tests auf eine östrogene Wirkung Berücksichtigung finden, da diese am weitesten verbreitet sind und auch Phthalsäureester vor allem auf Östrogenität geprüft wurden.

2.1.4.1 In-vivo-Methoden (Versuchstiere)

2.1.4.1.1 Tests an weiblichen Ratten oder Mäusen

Beim klassischen In-vivo-Östrogenitätstest wird in juvenilen bzw. ovariectomierten weiblichen Ratten oder Mäusen durch östrogene Stoffe dosisabhängig ein Uteruswachstum ausgelöst. Zur Auswertung wird das Uterusgewicht bestimmt (z. B. [32]). Als breites Screeningverfahren lässt sich diese Methode jedoch nicht anwenden. Neben der Gewichtszunahme sind auch eine Reihe anderer Wirkungen auf den Uterus geeignet, um eine östrogene Aktivität nachzuweisen, z. B. die Erhöhung der Gefäßpermeabilität, die Stimulation der Zellteilung, die Zunahme des Glykogengehaltes oder eine erhöhte Aktivität des Enzyms Ornithindecaboxylase (nach [30]).

Im sogenannten Allen-Doisy-Test wird die Verhornung des Vaginalepithels zwei bis drei Tage nach Verabreichung der Testsubstanz erfasst (nach [33]). Da hierbei das Vorliegen verhornter Zellen in vaginalen Abstrichen beurteilt wird, kann es zu subjektiven Unterschieden in der Beurteilung kommen, was die Bewertung dieser Ergebnisse erschwert.

Ein anderes Verfahren beruht darauf, dass die ovariellen Produktionsraten der Steroidhormone Progesteron, Östradiol und Testosteron von östrogen wirksamen Stoffen beeinflusst werden. Im Anschluss an die Gabe der Testsubstanz(en) werden die Tiere getötet, die Ovarien isoliert und homogenisiert. Die Homogenate werden inkubiert und mittels Radioimmunoassay auf ihre Produktionsraten von Progesteron, Östradiol und Testosteron geprüft [34]. Bei diesem Test ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Produktion der genannten Steroide immer auch davon abhängig ist, in welcher Phase innerhalb des Zyklus sich das Versuchstier befindet.

2.1.4.1.2 Tests an männlichen Versuchstieren

Wie der folgende Text zeigt, kann die Entwicklung der Sertoli-Zellen in den Hoden während der pränatalen und der frühen postnatalen Phase durch östrogen wirksame Substanzen beeinflusst werden (zitiert aus [35]):

„Für eine normale Spermienentwicklung (Spermatogenese) sind das Hypophysenhormon FSH, Testosteron und funktionsfähige Sertoli-Zellen erforderlich. Die Sertoli-Zellen bil-

2. Auswertung der wissenschaftlichen Literatur

den die Wand der Samenkanälchen. An ihrer Außenseite liegen die undifferenzierten Spermatogonien (Ausgangszellen der Spermien). Wenn der Reifungsprozess beginnt, dringt das Spermatogonium zwischen die Sertoli-Zellen vor. Während des gesamten Entwicklungsprozesses werden die verschiedenen Spermienstufen (Spermatozyten und Spermatozoen) von den Sertoli-Zellen umhüllt. Die Sertoli-Zellen steuern den Prozess der Spermatogenese. Dabei werden sie sowohl von FSH als auch von Testosteron beeinflusst.

Entscheidend für die Kapazität zur Spermienproduktion ist nun, dass eine einzelne Sertoli-Zelle nur eine limitierte Zahl von Keimzellen während ihrer Entwicklung zu Spermatozoen versorgen kann. Somit bestimmt die Gesamtzahl der Sertoli-Zellen die Spermienproduktion. Bei den meisten Säugern wird die Zahl der Sertoli-Zellen während einer bestimmten Periode der Entwicklung definitiv fixiert. Bei der Ratte beispielsweise beginnen sich die Sertoli-Zellen in der zweiten Hälfte der Fetalperiode (19. - 20. Schwangerschaftstag) zu teilen; die Zellvermehrung dauert ungefähr bis zum 15. Tag nach der Geburt. Von da an ist eine Vermehrung der Zahl der Sertoli-Zellen nicht mehr möglich. Werden während der kritischen Entwicklungsperiode zu wenig Sertoli-Zellen gebildet, so bleibt deren Zahl im Erwachsenenalter unter der Norm, und Spermienproduktion sowie Hodengewicht sind entsprechend verringert.

Während der kritischen Entwicklungsperiode kann die Vermehrung der Sertoli-Zellen durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. Experimentelle Studien haben gezeigt, dass FSH für die Regulation der Sertoli-Zellzahl sehr wichtig ist. Wenn die FSH-Sekretion durch experimentelle Maßnahmen herabgesetzt wird, entwickeln sich weniger Sertoli-Zellen. Beim Rattenfetus wie beim Lammfetus steigert FSH die Zellteilungsrate der Sertoli-Zellen. Zwischen Sertoli-Zellen und Hypophyse entwickelt sich ein Feedback-System: In der Vermehrungsphase der Sertoli-Zellen sezernieren sie Östrogen. Dieses kontrolliert in einer negativen Feedback-Schleife die FSH-Sekretion durch die Hypophyse. Auf diese Weise wird der stimulierende Einfluss von FSH auf die Sertoli-Zellvermehrung durch die Sertoli-Zellen selbst reguliert. Wird nun weibliches Sexualhormon (Östradiol) von außen zugeführt, wird die FSH-Sekretion unterdrückt; bei der erwachsenen Ratte stellt man dann eine Reduktion des Hodengewichts sowie der Spermienzahl fest. Auch bei perinataler Verabreichung des synthetischen Östrogens Diethylstilböstrol an Ratten kommt es zu Reproduktionsstörungen mit reduziertem Hodengewicht und einer verringerten Zahl von Spermien. Sharpe vertritt deshalb die Meinung, dass Umweltchemikalien mit östrogenen Aktivität möglicherweise fähig sind, dieses während einer beschränkten Entwicklungsperiode bestehende Feedbacksystem durch Interaktion mit den körpereigenen Östrogenen zu stören. Es käme zu einer übermäßig starken Hemmung der FSH-Sekretion, mit dem Resultat einer verringerten Zahl von Sertoli-Zellen.“

Aus dem Vorstehenden ergibt sich, dass die Entwicklung der Sertoli-Zellen in der prä- bzw. perinatalen Phase als Maß für eine Beeinflussung durch endokrin wirksame Substanzen geeignet ist. Speziell für die Substanzgruppe der Phthalsäu-

reester konnte gezeigt werden, dass verschiedene Tierspezies unterschiedlich empfindlich reagieren; die Befunde zur endokrinen Wirkung von DEHP und MEHP stammen aus Versuchen mit Ratten [36-38].

2.1.4.1.3 Vitellogenin-Synthese bei Fischen und andere Tests

Vitellogenin ist ein Lipoglycophosphoprotein, dessen Produktion in der Leber weiblicher Fische durch endogene Östrogene ausgelöst wird. Von der Leber wird Vitellogenin in die Ovarien transportiert, wo es als wichtiger Dotterbestandteil dem wachsenden Embryo als Futterquelle dient. Unter dem Einfluss exogener Östrogene kann Vitellogenin auch in den Lebern männlicher Fische gebildet werden. So wurde bei männlichen Regenbogenforellen, die im Abwasser von Kläranlagen ausgesetzt wurden, eine (auf die östrogene Wirkung von Alkylphenolen zurückgeführte) Bildung von Vitellogenin beobachtet. Auf diesem Effekt basiert ein Bioassay: Neben Regenbogenforellen werden hier auch Goldorfen und Bitterlinge eingesetzt, der Nachweis des gebildeten Vitellogenins im Plasma kann elektrophoretisch oder immunologisch erfolgen [39].

Neben dem Vitellogenin-Test werden einige weitere Tierversuche als geeignet für Screening-Verfahren angesehen, so der Fischembryontest (Beobachtung der Entwicklung von Eiern der Zebra-Barbe) oder das Längenwachstum der Legeröhre von Bitterling-Weibchen. Tests mit Invertebraten - z. B. der ansonsten sehr beliebte Daphnien-Langzeittest - lassen sich zwar einfach durchführen, sind für diese Zwecke aber ungeeignet, da sie als Testmodell für Wirbeltiere und somit auch für den Menschen nur wenig repräsentativ wären [40].

2.1.4.2 In-vitro-Testsysteme

2.1.4.2.1 Bindung an den Östrogenrezeptor

Beim Rezeptorbindungstest wird bestimmt, inwieweit Substanzen in der Lage sind, an den Östrogenrezeptor zu binden bzw. 17β -Östradiol von diesem Rezeptor zu verdrängen. Der dazu verwendete Östrogenrezeptor kann unterschiedlicher Herkunft sein - das Cytosol von Ratten- und Mäuseuteri wurde ebenso eingesetzt wie menschliche Brustkrebszellen [32] oder Leberextrakte von Forellen [41]; auch eine Expression des menschlichen Östrogenrezeptors in Insektenzellen wurde für diesen Test schon beschrieben.

Zur Durchführung des Tests wird der Rezeptor mit $[^3\text{H}]17\beta$ -Östradiol in Anwesenheit der zu testenden Substanz(en) bzw. von 17β -Östradiol inkubiert, dabei wird üblicherweise in einer Testreihe mit unterschiedlichen Konzentrationen gearbeitet. Nach Ende der Inkubationszeit und dem Stoppen der Reaktion wird freies $[^3\text{H}]17\beta$ -Östradiol mit Aktivkohle/Dextran entfernt und das gebundene $[^3\text{H}]17\beta$ -Östradiol durch Szintillationsmessung bestimmt.

Ein Nachteil der Methode ist sicher, dass die bloße Bindung einer Substanz an den Rezeptor keine endgültige Aus-

2. Auswertung der wissenschaftlichen Literatur

sage über ihre biologische Aktivität zulässt und dass nicht zwischen einer östrogenen und einer antiöstrogenen Wirkung unterschieden werden kann [33].

Als „ERβ“ bezeichnet, wurde kürzlich die erste Isoform des Östrogenrezeptors entdeckt und charakterisiert [42]. Während 17β-Östradiol gleich gut an beide Rezeptoren bindet, sollen sich bei einigen Phytoöstrogenen und östrogenen Umweltchemikalien deutliche Unterschiede ergeben haben. Ob diese Erkenntnis Konsequenzen für den Rezeptorbindungstest haben wird, lässt sich noch nicht absehen.

2.1.4.2.2 Zellproliferation menschlicher Brustkrebszellen

In diesem Test wird der Umstand ausgenutzt, dass bestimmte Zelllinien von Brustkrebszellen, beispielsweise ZR-75- oder MCF-7-Zellen, in ihrer Vermehrung östrogenabhängig sind. Man kann also an Kulturen dieser östrogensensitiven Zellen eine Zunahme der Zellzahl („Proliferation“) in Abhängigkeit von der östrogenen Wirkung einer Substanz bestimmen. Speziell bei der Verwendung von MCF-7-Zellen, einer besonderen Linie menschlicher Brustkrebszellen, wird der Test als „E-Screen-Assay“ bezeichnet [43].

Die Ergebnisse des Tests hängen stark von der Herkunft der Zellen ab, seine Empfindlichkeit für 17β-Östradiol soll schlecht reproduzierbar sein [33]. Die Durchführung des Tests gilt als einfach: Eine bestimmte Zahl von Zellen wird auf Platten angezchtet, in regelmäßigen Abständen wird das Kulturmedium, welches auch die zu prüfende Substanz enthält, erneuert. Nach typischerweise 10 bis 14 Tagen werden die Zellen ausgezählt. Die Zunahme der Zellzahl dient als Maß für die östrogene Aktivität der getesteten Substanz; für eine halbquantitative Abschätzung kann man mit der Zellproliferation vergleichen, die durch Zugabe von 17β-Östradiol erreicht wird.

2.1.4.2.3 Tests mit genetisch modifizierten Zellen

Bei diesen Testsystemen auf molekularbiologischer Basis werden Hefen (oder andere Zellen) transfiziert, d. h. es werden fremde Gene in die Zellen eingeschleust. Über ein Plasmid wird ein Östrogenrezeptor-bindendes Element (ERE = „estrogen-response element“), gekoppelt an ein Reportergen, in die Zelle eingebaut; außerdem wird das Gen des menschlichen Östrogenrezeptors in das Genom integriert. Wird der Östrogenrezeptor nun durch die Bindung eines Liganden (einer östrogen wirksamen Substanz also) aktiviert, kommt es zunächst zur Bindung an das ERE und in deren Folge zur Expression des Reportergens. Die östrogene Wirkung einer Substanz kann dann über die Aktivität des vom Reportergen exprimierten Enzyms bestimmt werden [44].

Als Zellsysteme fanden vor allem Hefestämme Verwendung, doch auch östrogensensitive MCF-7-Zellen wurden schon eingesetzt (in letzterem Fall erübrigt sich eine Transfektion der Zellen mit dem Östrogenrezeptor). Unter den eingesetzten Reportergenen waren solche für die Enzyme β-Galactosidase, Chloramphenicol-Transferase und Luciferase. Die Enzymaktivität ist in der Regel relativ einfach zu messen: Man inkubiert die Zellen eine gewisse Zeit mit 17β-

Östradiol oder den zu testenden Substanzen, gibt dann das Substrat für die Enzymreaktion hinzu (z. B. o-Nitro-phenyl-β-D-galactopyranosid im Falle der β-Galactosidase), und nachdem die Reaktion gestoppt ist, erfolgt eine meist einfache Messung der UV/VIS-Absorption oder der Lumineszenz, aus deren Ergebnis sich die Enzymaktivität berechnen lässt.

Dieses Testprinzip ist nicht auf die Prüfung östrogenen Wirkungen beschränkt: In Analogie zum Östrogenrezeptor wurden auch andere Rezeptoren in Hefezellen exprimiert (z. B. der Androgen- und der Progesteronrezeptor), so dass nach dem gleichen Verfahren auch auf androgen wirksame Substanzen geprüft werden konnte [45].

Obwohl die Tests einfach durchzuführen sind, sobald eine entsprechende Zelllinie etabliert ist, gab es in der Vergangenheit doch Probleme mit der Reproduzierbarkeit: Befunde, die einen überadditiven Synergismus östrogen wirksamer Substanzen ergeben hatten [46], konnten später nicht bestätigt werden [32, 47, 48]; die Arbeit über synergistische Effekte wurde daraufhin von ihren Autoren zurückgezogen [49].

2.1.4.2.4 Vitellogenin-Test

Durch Östrogene können Leberzellen nicht nur in vivo zur Synthese von Vitellogenin angeregt werden (vgl. Abschnitt 2.1.4.1.3), diese Stimulation erfolgt auch in Zellkulturen. Darauf basiert ein In-vitro-Zelltest, der mit Hepatozyten männlicher Regenbogenforellen arbeitet. Die Zellkulturen werden mehrere Tage mit den zu testenden Substanzen inkubiert, das gebildete Vitellogenin kann beispielsweise mittels Radioimmunoassay bestimmt werden [50].

2.1.4.3 Kombination von Testsystemen

Die östrogene Aktivität - von 17β-Östradiol wie von jeder anderen östrogen wirksamen Substanz - kann auf verschiedenen Wirkungsebenen gemessen werden und demzufolge sind die existierenden Testsysteme auch auf verschiedenen Ebenen angesiedelt, wie die folgende beispielhafte Zusammenstellung noch einmal unterstreichen soll:

Wirkungsebene	Test
Rezeptorbindung	Inhibition der Bindung von Östradiol
Genaktivierung bzw. Zellantwort	Enzymaktivität
	Zellproliferation
	Vitellogenin-Bildung
Organveränderung	Sertoli-Zellen
	Gewicht von Keimdrüsen bzw. Uterus
	Legeröhre (Bitterling)

Jeder dieser Tests lässt nur eine Aussage über die jeweils betrachtete Wirkungsebene zu, nicht aber über andere. So bedingt nicht jede Substanz, die an einen Rezeptor bindet, automatisch eine makroskopische Wirkung und umgekehrt

2. Auswertung der wissenschaftlichen Literatur

muss nicht jeder beobachtete Effekt notwendigerweise auf den applizierten Stoff zurückzuführen sein (bekannt ist z. B. der Fall einer vorherigen Metabolisierung zur eigentlichen aktiven Wirksubstanz). Die Aussagekraft von Tierversuchen leidet zudem darunter, dass es bei der Reproduktionstoxizität signifikante Speziesunterschiede gibt; so reagierten in einer vergleichenden Untersuchung Ratten und Meerschweinchen wesentlich stärker auf Dibutylphthalat (DBP) als Mäuse, während sich bei Hamstern gar keine Wirkung zeigte (nach [51]).

Die begrenzte Aussagekraft aller Testsysteme hat zur Folge, dass Befunde zur endokrinen Wirkung einer Substanz widersprüchlich sein können (solche Fälle sind beispielsweise auch bei den Phthalsäureestern aufgetreten). Daher wird es wohl auch kaum jemals einen einzigen Test zur Prüfung auf eine endokrine Wirkung geben. Folgerichtig arbeiten viele Arbeitsgruppen bei ihren Prüfungen auf endokrin wirksame Substanzen von vornherein parallel mit mehreren Testsystemen auf verschiedenen Wirkungsebenen (z. B. [32, 41, 52]).

2.2 Endokrine Wirkungen von Phthalsäureestern

2.2.1 Bedeutung der Phthalsäureester

Phthalsäureester sind in unserer Umwelt ubiquitär verbreitet. Sie werden polymeren Materialien bei der Herstellung als Weichmacher zugesetzt, um deren Verarbeitungseigenschaften zu verbessern. 80 bis 90 % des Weichmacherangebotes gehen in PVC-Anwendungen [53]. Während für Polyvinylchlorid (PVC) überwiegend Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) verwendet wird [54, 55], liegt der Einsatz von Dibutylphthalat (DBP) schwerpunktmäßig bei Lacken und Kunststoffen auf der Basis von Nitrocellulose und Polyvinylacetaten [56]. Die jährliche Phthalester-Produktion beträgt weltweit mehrere Millionen Tonnen jährlich, wovon rund die Hälfte auf DEHP entfällt. Allein in Westeuropa werden jährlich rund 1,4 Millionen Tonnen Phthalsäureester produziert und ca. 1 Million Tonnen verbraucht [53]. Eine Übersicht über den europäischen Verbrauch der wichtigsten Phthalsäureester findet sich bei Harris et al. [52].

Aus den verschiedenen Kunststoffen, in denen sie eingesetzt werden, können die Phthalsäureester in die Umwelt gelangen. Sie wurden in Luft, Wasser und Boden ebenso nachgewiesen wie in Pflanzen und Tieren. Auch Lebensmittel sind mit Phthalestern kontaminiert, so dass der Mensch diese Substanzen regelmäßig mit der Nahrung aufnimmt.

Vor diesem Hintergrund haben Meldungen besonderes Interesse erregt, wonach Phthalsäureester einen schädigenden Einfluss auf die Fortpflanzung von wildlebenden Tieren, aber auch des Menschen haben können. In diesem Zusammenhang muss allerdings stets berücksichtigt werden, dass die Phthalsäureester trotz ihrer chemischen Verwandtschaft durchaus unterschiedliche Eigenschaften haben können - auch hinsichtlich ihrer endokrinen Wirksamkeit und ihrer Reproduktionstoxizität. Aus diesem Grund ist eine substanzbezogene Betrachtungsweise erforderlich und daher

ist die nachfolgende Literaturlauswertung zu diesem Themenkomplex nach Einzelsubstanzen geordnet.

2.2.2 Endokrine und reproduktionstoxische Wirkungen von Phthalsäureestern

Wegen der erheblichen technischen Bedeutung der Phthalester (und den damit verbundenen großen Produktionsmengen) wurden für die wichtigsten Vertreter dieser Substanzklasse schon früh stoffliche Bewertungen vorgenommen. So hat das Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe (BUA) der Gesellschaft Deutscher Chemiker Stoffberichte für DEHP [54] und DBP [56] herausgegeben, für DEHP existiert außerdem eine vergleichbare Zusammenstellung der WHO im Rahmen der Serie „Environmental Health Criteria“ [55].

Diese Berichte sind z. T. bereits zehn oder mehr Jahre alt, sie gehen in ihren toxikologischen Betrachtungen hauptsächlich auf die Aspekte

- akute Toxizität,
- chronische und subchronische Toxizität,
- Kanzerogenität und
- Mutagenität/Gentoxizität

ein. Mögliche endokrine Wirkungen finden nur in Form ihrer makroskopisch zu beobachtenden Effekte Erwähnung. So wird beispielsweise über die bei jungen Ratten beobachtete Keimdrüsenatrophie nach DEHP-Gabe berichtet. Ansonsten bewahrheitet sich auch an diesen Stoffberichten, dass die potentielle Relevanz reproduktionstoxischer Effekte gegenüber der krebserregenden Wirkung für Chemikalien lange Zeit etwas im Hintergrund gestanden hat. Über endokrine Wirkungen findet sich nur wenig in den genannten drei Monographien, die hier zusammengefassten Informationen zu diesem Themenkomplex sind zum ganz überwiegenden Teil neueren Datums.

2.2.2.1 Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)

Inwieweit auch DEHP für Fertilitätsstörungen verantwortlich ist, die in den 70er Jahren bei chronisch mit Phthalestern exponierten russischen Fabrikarbeiterinnen beobachtet wurden, kann nicht sicher beurteilt werden, da der Inhalt der entsprechenden Publikation [57] nur durch Zitate ungefähr bekannt wurde [58].

Fertilitätsstörungen durch DEHP bei Mäusen beschrieben Lamb et al. [51]; sie beobachteten bei Dosierungen ab 0,1 % über das Futter eine geringere Zahl von Würfen, eine kleinere Zahl von Nachkommen pro Wurf sowie eine geringere Überlebensrate der Nachkommen.

Zahlreiche Publikationen befassen sich mit den Wirkungen von DEHP auf Ratten: In männlichen Tieren wurden eine Verringerung von Hoden-, Samenbläschen- und Prostatagewicht ebenso beobachtet wie eine Abnahme der Spermienzahl und morphologische Veränderungen der Samenkanäle [36, 59, 60]. Die gleichen Effekte wie DEHP rief auch dessen primärer Metabolit MEHP hervor [36, 59], MEHP wurde als die eigentlich wirksame Substanz erkannt

2. Auswertung der wissenschaftlichen Literatur

[36]. Mehrere Arbeiten erschienen zum Mechanismus der Wirkung von MEHP auf Sertoli-Zellen [37, 38, 61].

Auch bei weiblichen Ratten traten nach DEHP-Gabe Fertilitätsstörungen auf. Es wurden eine Verlängerung des Ovulationszyklus und eine signifikante Senkung der Östradiol-Produktion beobachtet; die verringerten Serum-Östradiol-Spiegel führten in der Folge zu erhöhten FSH-Konzentrationen, sie stimulierten das Luteinisierende Hormon (LH) nicht in dem für die Ovulation nötigen Maß. Man beobachtete bei diesen Ratten ein Ausbleiben der Ovulation („Anovulation“) als Folge eines Hypoöstrogenismus. Es konnte gezeigt werden, dass die Wirkungsmechanismen in männlichen und weiblichen Ratten ähnlich sind: Auch in weiblichen Tieren ist MEHP wirksam, Zielorgan sind hier die Granulosa-Zellen in den Ovarien [62].

Bei In-vitro-Untersuchungen fanden Jobling et al. [41], dass DEHP zwar in der Lage war, an den Östrogen-Rezeptor zu binden, doch selbst bei der höchsten getesteten Konzentration von 10^{-3} M wurden nur weniger als 50 % des markierten 17β -Östradiol vom Rezeptor verdrängt. Im Test mit transfizierten Zellen und auch gegenüber östrogensensitiven Brustkrebszellen (MCF-7 und ZR-75) zeigte DEHP keine östrogene Wirkung.

Harris et al. [52] testeten DEHP im Zelltest mit rekombinanter Hefe sowie mit ZR-75- und MCF-7-Zellen. Bei Konzentrationen bis 10^{-5} M war DEHP in keinem dieser Tests östrogen wirksam. Auch vier Metaboliten von DEHP, darunter MEHP, wurden im Hefezelltest geprüft, wobei die Konzentrationen sogar bis 10^{-3} M gingen; die Metaboliten zeigten gleichfalls keine östrogene Aktivität.

Milligan et al. [63] testeten unter anderem ein Diethylphthalat an ovariectomierten Mäusen und fanden dabei keine östrogene Wirkung. Wie später verlautete, soll es sich bei der geprüften Substanz um DEHP gehandelt haben [114].

Zacharewski et al. [115] prüften DEHP in vitro und in vivo auf seine östrogene Aktivität. Im Rezeptorbindungstest (mit dem Östrogenrezeptor aus Rattenuteri) war DEHP ebenso ohne Wirkung wie in verschiedenen Tests mit genetisch modifizierten Zellen. In vivo führte DEHP an weiblichen Ratten bei Gabe an vier aufeinanderfolgenden Tagen weder zu einem Effekt auf das Uterusgewicht noch kam es (an ovariectomierten Tieren) zu einem Verhornungseffekt der Vaginalzellen. Bei keinem dieser Experimente zeigte DEHP also eine östrogene Wirkung.

2.2.2.2 Di-n-butylphthalat (DBP)

Bei einer Gruppe von russischen Fabrikarbeiterinnen wurde die chronische berufliche Exposition mit hohen Konzentrationen von Di-n-butylphthalat und Di-n-octylphthalat mit einer verringerten Rate an Schwangerschaften und höheren Raten an Fehlgeburten in Verbindung gebracht. 34 bis 40 Jahre alte Frauen waren über einen Zeitraum von 7 bis 9 Jahren mit Phthalestern exponiert; in dieser Gruppe entwickelten 10 von 19 Frauen im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollpersonen abweichende gynäkologische Profile (Hypoöstrogenismus und Anovulation) [57]. Da diese Arbeit aus

den 70er Jahren nicht im Original verfügbar war, lässt sich das reproduktionstoxische Potential von DBP aus den bekannt gewordenen Daten allerdings nicht abschätzen.

Orale Gabe von DBP führte zu Keimdrüschädigungen bei Ratten (nach [59]). Diese bestanden in einer Abnahme des Keimdrüsen Gewichts und in histologischen Veränderungen der Samenkanäle. Durch den Halbesteher Monobutylphthalat, den Primärmetaboliten von DBP, kam es sogar zu einem noch deutlicheren Rückgang des Keimdrüsen Gewichts als durch DBP.

Lamb et al. [51] untersuchten an Mäusen die reproduktionstoxischen Eigenschaften verschiedener Phthalsäureester, die sie - zum Teil in Konzentrationen im Prozentbereich - über das Futter applizierten. DBP führte nur in der höchsten Dosierung (1 %) zu Fertilitätsstörungen in Form von geringerer Zahl der Würfe, kleinerer Zahl von Nachkommen pro Wurf und geringerer Überlebensrate der Nachkommen. Aus Kontrollexperimenten ergab sich, dass die Wirkung von DBP über die weiblichen (Mutter-)Tiere erfolgt.

Jobling et al. [41] testeten 20 wichtige Umweltchemikalien auf ihre östrogene Wirksamkeit in vitro, darunter auch DBP. Im Rezeptorbindungstest stellten sie fest, dass DBP in der Lage ist, an den Östrogenrezeptor aus dem Cytosol von Forellenlebern zu binden. Im Anschluss daran wurde der mitogene Effekt auf menschliche Brustkrebszellen (ZR-75- und MCF-7-Zellen) getestet. In beiden Fällen zeigte DBP in 10^{-5} -molarer Konzentration eine östrogene Wirkung. In einem Test mit genetisch modifizierten Krebszellen wurde bestimmt, inwieweit DBP in der Lage ist, die Transkriptionsaktivität zu stimulieren. Auch hier war DBP wirksam, aus den Experimenten zur Transkriptionsaktivität konnte zusätzlich abgeleitet werden, dass die Phthalester in Gegenwart von Östradiol als Agonisten und nicht als Antagonisten wirken.

Anders als gegenüber den MCF-7-Zellen von Jobling et al. zeigte DBP im „E-Screen-Assay“ von Soto et al. [43] keine östrogene Wirkung an MCF-7-Brustkrebszellen.

In der Phthalsäureester-Studie von Harris et al. [52] war DBP im Zelltest mit rekombinanter Hefe östrogen-positiv; Monobutylphthalat, der Metabolit von DBP, erwies sich dagegen als negativ. Im Hefezelltest wurde auch die Kombination DBP/BBP auf mögliche additive oder synergistische Effekte geprüft. Die Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit einer rein additiven Wirkung, es ergab sich kein Hinweis auf einen überadditiven Synergismus. Ferner untersuchten Harris et al. DBP auch in Tests mit MCF-7- und ZR-75-Brustkrebszellen. In einer Konzentration von 10^{-5} M erwies sich DBP in beiden Fällen als östrogen wirksam.

In einem „Continuous Breeding Protocol“ untersuchten Wine et al. die Reproduktionstoxizität von DBP in Ratten [64]. Geprüft wurde der Effekt von 0,1 %, 0,5 % und 1 % DBP in der Nahrung auf die F_1 - und insbesondere die F_2 -Generation. Wenn die Befunde aus den anderen Tests zutreffen, wonach DBP östrogen wirksam sein kann, würde man erwarten, dass in der F_2 -Generation die größeren Effekte auftreten. Tatsächlich wurde beobachtet, dass die Nachkommen der F_1 -Generation stärker beeinträchtigt sind als die der F_0 -Generation. Dies äußerte sich sowohl in der Zahl der Nachkommen als auch in stärkeren strukturellen

2. Auswertung der wissenschaftlichen Literatur

Defekten des männlichen Reproduktionssystems (z. B. Degeneration der Samenkanäle). Da die F₁-Generation von der Zeugung an exponiert war, lässt sich aus diesen Experimenten nicht ableiten, in welcher Periode der Entwicklung die Ratten am empfindlichsten auf DBP reagieren.

Milligan et al. [63] arbeiteten mit einem In-vivo-Assay, bei dem die Erhöhung der Permeabilität der Uterusgefäße in ovariectomierten Mäusen als Indikator für eine östrogene Wirkung diente. DBP war in diesem Test ohne Effekt.

Zacharewski et al. [115] prüften DBP in vitro und in vivo auf seine östrogene Aktivität. Im Rezeptorbindungstest (mit dem Östrogenrezeptor aus Rattenuteri) war DBP ebenso wirksam wie in einem Test mit genetisch modifizierten MCF-7-Zellen. In beiden Fällen waren die erforderlichen DBP-Konzentrationen um den Faktor 10⁴ bis 10⁵ höher die für einen vergleichbaren Effekt benötigten Östradiol-Konzentrationen. In zwei weiteren Experimenten mit genetisch modifizierten Zellen (andere Zelltypen) war DBP ohne Wirkung. In vivo führte DBP an weiblichen Ratten bei Gabe an vier aufeinanderfolgenden Tagen weder zu einem Effekt auf das Nassgewicht des Uterus noch kam es (an ovariectomierten Tieren) zu einem Verhornungseffekt der Vaginalzellen. Hier zeigte DBP also keine östrogene Wirkung.

In einer Studie mit dem Halbester Monobutylphthalat [116] wurde die Substanz an drei aufeinander folgenden Tagen oral an nicht geschlechtsreife weibliche Ratten verabreicht (Dosisbereich bis 1000 mg/kg KG/d). 24 Stunden nach der letzten Dosis wurden die Uterusgewichte bestimmt. In keinem Fall wurde eine statistisch signifikante Abnahme des Uterusgewichts festgestellt. Monobutylphthalat zeigte bei diesem In-vivo-Test also keine östrogene Aktivität.

Mylchreest et al. [117] verabreichten DBP oral an weibliche Ratten während der Schwangerschaft und der Laktation, um den Einfluss dieser Substanz auf die pränatale und frühe postnatale Entwicklung des Reproduktionstrakts zu studieren. Bei den männlichen Nachkommen traten verschiedene reproduktionstoxische Effekte wie Hypospadie, Keimdrüsenatrophie etc. auf; dagegen waren bei den weiblichen Nachkommen typische östrogenabhängige Veränderungen nicht zu beobachten. Aus der Tatsache, dass DBP bei den männlichen Tieren das gleiche Spektrum von Effekten hervorrief wie Antiandrogene, folgerten die Autoren, dass DBP in den Ratten bei den getesteten Dosen nicht östrogen, sondern vielmehr antiandrogen wirksam ist.

2.2.2.3 Benzylbutylphthalat (BBP)

Die erste Mitteilung über eine endokrine Wirkung von BBP stammt von Jobling et al. [41]. Dieses britische Autorenteam hatte 20 wichtige Umweltchemikalien auf ihre östrogene Wirksamkeit getestet, darunter auch BBP. Zunächst stellten sie im Rezeptorbindungstest fest, dass BBP in der Lage ist, an den Östrogenrezeptor aus dem Cytosol von Forellenlebern zu binden. Im Anschluss daran wurde der mitogene Effekt auf menschliche Brustkrebszellen (ZR-75- und MCF-7-Zellen) getestet. Auch hier zeigte BBP eine östrogene Wirkung. In einem dritten Test mit genetisch modifizierten Krebszellen wurde bestimmt, inwieweit BBP in der Lage ist,

die Transkriptionsaktivität zu stimulieren. In Konzentrationen von 10⁻⁶ M bis 10⁻⁴ M war BBP auch hier wirksam, aus den Experimenten zur Transkriptionsaktivität konnte zusätzlich abgeleitet werden, dass BBP in Gegenwart von Östradiol als Agonist und nicht als Antagonist wirkt.

Diese In-vitro-Befunde wurden ergänzt durch Experimente von Sharpe et al. [65], die an Ratten testeten, welchen Einfluss BBP bei perinataler Exposition auf Keimdrüsengröße und Spermatogenese hat. Dazu wurden weibliche Ratten über das Trinkwasser exponiert (BBP-Konzentration 1 mg/l). Die BBP-Gabe begann zwei Wochen vor der Paarung der Tiere und endete mit der Entwöhnung 22 Tage nach der Geburt der Jungen. Die Exposition der jungen Tiere erfolgte also nur indirekt über die Plazenta oder Milch der Mütter. Die männlichen Nachkommen lebten dann unter Standardbedingungen, im Alter von 90 - 95 Tagen wurden sie getötet. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten die BBP-exponierten Tiere unverändertes Körpergewicht und Gewicht der Nieren, aber ein um etwa 10 % verringertes Gewicht der Keimdrüsen. Die tägliche Spermienproduktion war bei den BBP-exponierten Ratten sogar um rund 20 % geringer als bei den Tieren der Kontrollgruppe. Morphologische Veränderungen der Keimdrüsen konnten nicht festgestellt werden. Wie die Autoren dieser Arbeit später mitteilten, gelang es ihnen nicht, diese Ergebnisse zu reproduzieren. Dennoch betonten sie, dass sie ihre ursprünglichen Befunde nicht zurückziehen [118].

Auch Soto et al. [43] untersuchten den Einfluss von BBP auf MCF-7-Brustkrebszellen („E-Screen-Assay“) und wie bei Jobling et al. erwies sich BBP in diesem Test als östrogen wirksam.

Bei der systematischen Prüfung der Phthalsäureester, die Harris et al. durchführten [52], zeigte BBP gegenüber rekombinanten Hefezellen eine östrogene Wirkung. Die beiden Halbester Monobenzylphthalat und Monobutylphthalat (als primäre Metaboliten von BBP) erwiesen sich dagegen als nicht wirksam. Gleichfalls im Hefezelltest wurde die Kombination BBP/DBP auf mögliche additive oder synergistische Effekte geprüft. Die Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit einer rein additiven Wirkung, es ergab sich kein Hinweis auf einen überadditiven Synergismus.

Ferner untersuchten Harris et al. BBP auch in Tests mit zwei unterschiedlichen Arten östrogensensitiver Brustkrebszellen (MCF-7 und ZR-75). In beiden Fällen erwies sich BBP in 10⁻⁵-molarer Konzentration als positiv, im MCF-7-Test zeigte BBP eine stärkere östrogene Wirkung als jeder andere geprüfte Phthalsäureester.

Gaido et al. entwickelten einen Hefezelltest zur Prüfung auf endokrine Wirkungen, der ihnen erlaubte, die Wechselwirkungen mit dem Östrogen-, dem Androgen- und dem Progesteron-Rezeptor zu untersuchen [45]. Mit diesem Test bestimmten sie unter anderem für eine Reihe von Umweltchemikalien die Fähigkeit zur Bindung an die genannten Rezeptoren. Unter den geprüften Substanzen war mit BBP auch ein Phthalester. Für diesen Stoff waren die Befunde allerdings sämtlich negativ, d. h. in keinem der Tests zeigte BBP eine endokrine Wirkung.

2. Auswertung der wissenschaftlichen Literatur

Ashby et al. [66] untersuchten die Wirkung von BBP in vivo, indem sie wie Sharpe et al. [65] weibliche Ratten über das Trinkwasser mit BBP in einer Konzentration von 1 mg/l exponierten und die Entwicklung der Nachkommen untersuchten. Anders als Sharpe et al. stellten sie jedoch zwischen exponierten Tieren und der Kontrollgruppe keine Unterschiede in Keimdrüsenengewicht und Spermienzahl fest.

In ovariektomierten Mäusen kann eine erhöhte Gefäßpermeabilität des Uterus als spezifischer Effekt östrogen wirksamer Substanzen angesehen werden. Milligan et al. [63] führten einen entsprechenden Test unter anderem mit BBP durch, das sich dabei allerdings als nicht wirksam erwies.

Zacharewski et al. [115] stellten fest, dass BBP bei In-vitro-Experimenten sowohl an den Östrogenrezeptor (aus Rattenuteri) bindet als auch in einer Konzentration von 10 µM gegenüber verschiedenen Zelltypen genetisch modifizierter Zellen eine östrogene Wirkung zeigte. In vivo führte BBP an weiblichen Ratten bei Gabe an vier aufeinanderfolgenden Tagen weder zu einem Effekt auf das Nassgewicht des Uterus noch kam es (an ovariektomierten Tieren) zu einem Verhornungseffekt der Vaginalzellen. Hier war BBP also nicht östrogen wirksam.

Bei einer weiteren Serie von In-vivo-Experimenten wurden BBP sowie die beiden zugehörigen Halbestere Monobutylphthalat und Monobenzylphthalat geprüft [116, 119-121]. Dazu wurden die Testsubstanzen an drei aufeinanderfolgenden Tagen oral an weibliche Ratten verabreicht, für BBP gab es zusätzlich ein Experiment mit subkutaner Applikation. 24 Stunden nach der letzten Dosis wurden die Uterusgewichte bestimmt. In keinem Fall wurde eine statistisch signifikante Gewichtszunahme festgestellt, so dass sich keine Hinweise auf eine östrogene Wirkung von BBP, Monobutylphthalat oder Monobenzylphthalat ergaben.

2.2.2.4 Sonstige Phthalsäureester

Di-n-pentylphthalat und Di-n-hexylphthalat sowie die korrespondierenden Monoester (die in vivo durch unspezifische Esterasen gebildet werden) führten bei oraler Gabe an Ratten zu Keimdrüsenbeschädigungen, insbesondere einer Verringerung des Gewichts sowie zu histologischen Veränderungen der Samenkanäle [59].

Ähnliche Schäden an jungen Ratten durch Di-n-pentylphthalat beschrieben auch Gray und Gangolli [36]. Sie beobachteten verringertes Hoden-, Samenbläschen- und Prostatagewicht; dabei stellen sie Unterschiede im Ausmaß der Wirkung hinsichtlich des Alters der Tiere fest. Aus morphologischen Untersuchungen an Zellkulturen schlossen sie, dass die Phthalester zunächst durch eine Schädigung der Sertoli-Zellen wirken, was einen Verlust an Keimzellen zur Folge hat.

Lamb et al. [51] untersuchten an Mäusen die reproduktionstoxischen Eigenschaften verschiedener Phthalsäureester, die sie über das Futter applizierten. Diethylphthalat zeigte keinen sichtbaren Effekt auf die Reproduktionsfunktionen; allerdings waren in der Versuchsgruppe, die mit 2,5 % die höchsten Diethylphthalat-Mengen erhalten hatte, die

Spermienkonzentrationen bei den männlichen Nachkommen signifikant verringert. Di-n-hexylphthalat führte ab Dosierungen in Höhe von 0,3 % zu Fertilitätsstörungen in Form von geringerer Zahl der Würfe, kleinerer Zahl von Nachkommen pro Wurf und geringerer Überlebensrate der Nachkommen. Durch Di-n-hexylphthalat wurde die Fertilität beider Geschlechter deutlich beeinträchtigt.

Im „E-Screen-Assay“ an östrogensensitiven Brustkrebszellen zeigten Diäthylphthalat und Dinonylphthalat keine östrogene Aktivität [43].

Harris et al. untersuchten in einer systematischen Studie 32 Phthalsäureester, 3 Ester der Isophthalsäure sowie 9 Monoester der Phthalsäure (als Phthalester-Metaboliten) mit In-vivo-Methoden auf ihre östrogene Aktivität [52]. Zunächst wurden alle Substanzen im Zelltest mit rekombinanter Hefe geprüft. Dabei ergab sich für 7 Phthalester eindeutig ein positiver Befund, neben den bereits genannten Dibutylphthalat und Benzylbutylphthalat waren dies Diethylphthalat, Diisobutylphthalat, Butylcyclohexylphthalat, Diphenylphthalat und Isohexylbenzylphthalat. Für Diisononylphthalat waren die Befunde widersprüchlich: Von 7 Ansätzen waren 4 positiv und 3 negativ, so dass keine eindeutige Aussage möglich war. Ditridecylphthalat war nur als analytischer Standard positiv, dagegen in der kommerziellen Zubereitung negativ. Der positive Effekt wurde vermutlich durch die Kontaminante o,p'-Bisphenol A hervorgerufen, Ditridecylphthalat selbst ist wohl nicht aktiv. Alle anderen getesteten Phthalsäureester, Phthalsäurehalbestere und Isophthalsäureester zeigten im Hefezelltest keine östrogene Wirkung.

Die im Hefezelltest positiven sowie die in größeren Mengen produzierten Phthalester wurden von Harris et al. anschließend in Tests mit zwei verschiedenen Arten östrogensensitiver Brustkrebszellen (MCF-7 und ZR-75) untersucht. Gegenüber den ZR-75-Zellen erwiesen sich Diisobutyl- und Diisononylphthalat als positiv, wogegen Diethylphthalat, Ditridecylphthalat, Diisodecylphthalat und Di-n-hexylphthalat ohne Effekt blieben. Im MCF-7-Test waren Ditridecylphthalat und Diisobutylphthalat aktiv, wogegen die anderen getesteten Phthalate (Diisononylphthalat, Diisodecylphthalat und Diethylphthalat) nur eine äußerst geringe bis praktisch keine Wirkung zeigten.

Zacharewski et al. [115] untersuchten die Effekte von Di-n-hexylphthalat, Diisoheptylphthalat, Di-n-octylphthalat, Diisononylphthalat und Diisodecylphthalat in vitro und in vivo. Im Rezeptorbindungstest (mit dem Östrogenrezeptor aus Rattenuteri) war Di-n-hexylphthalat wirksam, allerdings wurde das markierte 17β-Östradiol nur zu knapp 50 % vom Rezeptor verdrängt. Die anderen getesteten Phthalsäureester banden nicht an den Rezeptor. In Tests mit verschiedenen Stämmen genetisch modifizierter Zellen zeigte keine der genannten Substanzen einen Effekt. Bei In-vivo-Versuchen mit weiblichen Ratten führte bei keinem dieser Phthalester eine Gabe an vier aufeinanderfolgenden Tagen zu einem Effekt auf das Nassgewicht des Uterus oder (an ovariektomierten Tieren) zu einem Verhornungseffekt der Vaginalzellen. Hier zeigten sich also keine östrogenen Wirkungen.

2. Auswertung der wissenschaftlichen Literatur

2.2.3 Zusammenfassung der Befunde

DEHP erwies sich bei einer Reihe von In-vivo-Experimenten als reproduktionstoxisch. Es konnte gezeigt werden, dass die beobachteten Fertilitätsstörungen wohl nicht auf DEHP selbst, sondern auf dessen Metaboliten MEHP zurückzuführen sind. In-vivo-Tests auf eine östrogene Wirkung von DEHP verliefen stets negativ. Auch bei den In-vitro-Tests (transfizierte Hefezellen und östrogensensitive Brustkrebszellen) war DEHP ohne endokrine Wirkung, obwohl es in der Lage war, an den Östrogenrezeptor zu binden. MEHP war in vitro (transfizierte Hefezellen) gleichfalls nicht aktiv. Die Datenlage lässt also den Schluss zu, dass DEHP zwar reproduktionstoxisch ist, es aber keine Anhaltspunkte für einen östrogenen Wirkungsmechanismus gibt.

In vitro war DBP in der Lage, an den Östrogenrezeptor zu binden; gegenüber östrogensensitiven Brustkrebszellen und transfizierten Hefezellen war DBP in einigen Tests wirksam, in anderen dagegen ohne östrogene Wirkung. Der Halbester Monobutylphthalat war in einem In-vitro-Experiment nicht aktiv. Die Befunde sind also insgesamt widersprüchlich. In vivo erwies sich DBP in mehreren Tests als reproduktionstoxisch und auch der Halbester zeigte diesen Effekt. Ein Hinweis auf einen östrogenen Wirkungsmechanismus von DBP fand sich bei keinem der In-vivo-Experimente. Allerdings ergaben sich in jüngster Zeit Anzeichen dafür, dass die reproduktionstoxische Wirkung von DBP (wie auch die von DEHP) nach einem antiandrogenen Mechanismus erfolgen könnte.

BBP kann an den Östrogenrezeptor binden und war in drei verschiedenen Tests gegenüber östrogensensitiven Brustkrebszellen endokrin wirksam. Bei Tests mit transgenen Zellen wurden neben positiven auch negative Ergebnisse erhalten (die BBP-Metaboliten waren in einem dieser Tests ohne Wirkung). In vivo führte BBP bei Ratten in einem Fall zu Fertilitätsstörungen, dieser Befund war allerdings nicht reproduzierbar. Bei In-vivo-Experimenten an Mäusen und Ratten zur Prüfung auf Östrogenität zeigte BBP keinen Effekt.

Andere Phthalsäureester sind noch nicht umfassend untersucht. Fertilitätsstörungen in vivo wurden für Dipentylphthalat und Dihexylphthalat berichtet, bei Ratten führte Diethylphthalat in sehr hohen Dosen zu einer Verringerung der Spermiedichte. In-vivo-Experimente, bei denen auf Östrogenität geprüft wurde, verliefen aber ausnahmslos negativ. In vitro gibt es einzelne positive Befunde, z. B. für Dihexylphthalat im Rezeptorbindungstest oder für Diisobutylphthalat in Experimenten mit östrogensensitiven Brustkrebszellen und transfizierten Hefezellen. Insgesamt ist die Datenlage für eine Bewertung dieser anderen Phthalsäureester aber noch nicht ausreichend.

2.3 Belastung des Menschen mit Phthalsäureestern

Aufgrund der großen Produktionsmengen und des breiten Einsatzes sind Phthalsäureester inzwischen ubiquitär verbreitet, sie finden sich gleichermaßen in Pflanzen und Tieren, Wasser, Boden und Luft. Aus allen diesen Quellen kön-

nen Phthalester auf den Menschen übergehen; bei Lebensmitteln ist zudem eine Kontamination durch Verpackungsmaterial möglich und auch eine Anreicherung in der Nahrungskette wird diskutiert.

2.3.1 Aufnahme mit der Nahrung

2.3.1.1 Phthalester-Gehalte von Lebensmitteln

2.3.1.1.1 Milch und Milchprodukte

Castle et al. [67] untersuchten die Migration von DEHP in Milch während des Verarbeitungsprozesses. In Kontrollproben, die durch Melken mit der Hand erhalten wurden, waren die DEHP-Konzentrationen durchgehend niedrig (<5 - 10 µg/kg); bei Proben, die mit Kunststoffschläuchen in Berührung gekommen waren (Melkmaschinen, Sammel tanks etc.), ließ sich ein Anstieg der Werte feststellen. Der höchste Einzelwert betrug 125 µg/kg, für Tankmilch lagen die Konzentrationen im Bereich von 30 - 80 µg/kg.

Gruber et al. [68] stellten keinen derartigen Anstieg fest, maßen aber generell höhere Konzentrationen: Sie fanden in einer handgemolkenen Kuhmilchprobe 29 µg DBP/kg und 130 µg DEHP/kg, in einer maschinengemolkenen Kuhmilchprobe 34 µg DBP/kg und 120 µg DEHP/kg.

Petersen [69] untersuchte Milch aus dem dänischen Einzelhandel, 6 Monate nachdem dort die Verwendung DEHP-haltiger Rohrleitungen bzw. Schläuche für Milch verboten worden war. In allen Fällen war DEHP entweder nicht nachweisbar oder bewegte sich im Bereich der Nachweisgrenze; die mittlere Belastung der untersuchten Milchproben wurde zu weniger als 50 µg/l abgeschätzt.

Eine Untersuchung von Milch-, Sahne-, Butter- und Käseproben aus Großbritannien, Norwegen und Spanien [70] betraf die Gehalte an DEHP sowie Gesamtphtalat (letzteres wurde nach Umesterung als Dimethylphthalat bestimmt, aber in DEHP-Äquivalenten angegeben). Milchproben aus Norwegen hatten DEHP-Gehalte von 0,06 - 0,38 mg/kg. Bei der Verarbeitung der Milch zu Sahne wurde DEHP aufkonzentriert, wobei Werte bis 1,67 mg/kg erreicht wurden. Fettarme Milch enthielt im allgemeinen nicht mehr als 0,05 mg/kg. Spanische Milch und Sahne wiesen DEHP-Konzentrationen von <0,01 - 0,55 mg/kg auf, der höchste Gesamtphtalat-Gehalt betrug 3,0 mg/kg in einer Sahneprobe. Britische Milchproben enthielten wenig DEHP (<0,01 - 0,09 mg/kg) und Gesamtphtalat (0,06 - 0,32 mg/kg). Käse, Butter und andere Fettproben aus Großbritannien variierten beträchtlich in ihrer Konzentration, am höchsten belastet waren zwei Käseproben mit 17 mg/kg DEHP bzw. 114 mg/kg Gesamtphtalat. Die Mehrzahl der Proben enthielt jedoch 0,2 - 2,7 mg/kg DEHP und 1,8 - 19,0 mg/kg Gesamtphtalat. Die Konzentrationen, die in den Milchprodukten gefunden wurden, waren zu hoch, um allein (durch Aufkonzentrieren der Fettphase) aus der Milch zu stammen, so dass hier noch andere Kontaminationswege eine Rolle spielen müssen.

2. Auswertung der wissenschaftlichen Literatur

In Milch und Milchprodukten aus Österreich konnte DEHP in allen untersuchten Proben nachgewiesen werden. Die DEHP-Konzentrationen lagen im Bereich von 0,010 bis 0,680 mg/kg, am höchsten belastet war ein Schmelzkäse. In etwa der Hälfte der Proben war auch DBP nachweisbar, die Werte variierten zwischen <0,01 und 0,114 mg/kg. Der Nachweis von Dimethylphthalat, Diethylphthalat, Diisobutylphthalat und BBP gelang in jeweils einer Probe; alle anderen Phthalsäureester, auf die geprüft wurde, fanden sich in keinem Fall [71].

In Großbritannien wurde bei Milch und Milchprodukten ein mittlerer Gesamtphtalat-Gehalt (ausgedrückt als Dimethylphthalat) von 0,5 mg/kg gefunden. In zwei Milchproben, die auf individuelle Phthalsäureester untersucht wurden, lag dagegen allein die Summe der Dioctylphthalate (DEHP und andere Isomere) deutlich über diesem Wert [72].

In kanadischen Milchproben ließ sich DEHP in Konzentrationen von 0,01 - 0,13 mg/kg nachweisen, der größte Einzelwert stammte von Kondensmilch. DBP und BBP waren in diesen Milchproben nicht nachweisbar. Für Sahne, Joghurt, Käse und Butter berichtet die kanadische Studie Werte zwischen 0,1 und 5,5 mg/kg (Summe von DBP, BBP und DEHP). Am höchsten belastet war hier die Butter [73].

2.3.1.1.2 Eier, Fleisch, Wurst und Fisch

Der WHO-Bericht über DEHP [55] zitiert eine Studie aus Japan über die DEHP-Belastung von Hühnereiern; danach wurden im Eiweiß 0,05 - 0,4 mg/kg gefunden, während DEHP im Eigelb nicht nachweisbar war. Für kommerziellen Fisch aus Nordamerika nennt der WHO-Bericht DEHP-Konzentrationen von 2 - 7 mg/kg.

Die österreichische Studie [71] fand bei Fischproben geringere Phthalester-Konzentrationen als die im WHO-Bericht angegebenen. Spitzenreiter waren Sardinen in Öl mit einem DEHP-Gehalt von 1,40 mg/kg. Bei Fleisch und Wurst wurde das Augenmerk vor allem auf in Kunststoff verpackte Produkte gerichtet. Der höchste Einzelwert betrug hier 1,028 mg DEHP/kg. In einer Eiprobe fanden sich 0,283 mg DEHP/kg, 0,034 mg DBP/kg und 0,010 mg BBP/kg.

Die aus Großbritannien berichteten Mittelwerte für die Gesamtphtalat-Konzentrationen (jeweils als Dimethylphthalat gemessen und berechnet) lagen höher als die Ergebnisse aus Österreich: So fand man im Fleisch von Schlachttieren 3,5 mg/kg, in Innereien 1,3 mg/kg, in Fleischprodukten 1,1 mg/kg, bei Geflügel 8,8 mg/kg, in Eiern 4,4 mg/kg und in Fisch 0,5 mg/kg [72].

Auch in Kanada enthielt Geflügel größere Phthalester-Mengen als andere Fleischsorten: Während die DEHP-Gehalte von Fleisch im Allgemeinen unter 1 mg/kg lagen, wird für Geflügel ein Wert von 2,6 mg/kg angegeben [73].

2.3.1.1.3 Fette und Öle

Abgesehen von Migrationsversuchen, bei denen in Sonnenblumenöl nach 30 Tagen DEHP-Gehalte bis 150 mg/kg auftraten [55], wurden keine auffälligen Befunde bekannt. So waren Fette und Öle laut Phthalat-Bericht aus Österreich

[71] mit Werten bis 3 mg/kg verhältnismäßig gering belastet. Zu ähnlichen Resultaten kommt die Studie des britischen Landwirtschaftsministeriums, die einen Mittelwert von 1,7 mg/kg angibt (Gesamtphtalat-Konzentration, berechnet als Dimethylphthalat) [72]. Auch aus Japan werden ganz überwiegend Werte unter 3 mg/kg berichtet [74].

Sharman et al. [70] fanden in zwei Margarineproben deutlich höhere Phthalester-Mengen: Während der DEHP-Gehalt bei 1,2 bzw. 2,0 mg/kg lag, ergaben sich für Gesamtphtalat Konzentrationen von 12,8 und 23,6 mg/kg.

2.3.1.1.4 Brot und Backwaren, Teigwaren, Reis

In Österreich fand man für diese Produktgruppen im Allgemeinen Phthalat-Konzentrationen unter 3 mg/kg. Bei in Kunststoff verpackten Proben ergaben sich teilweise höhere Werte (bis 7,5 mg/kg). Eine Ausnahme bildete nur eine Probe Backerbsen, die mit 17,2 mg/kg eine unerwartet hohe Belastung aufwies, wobei der Hauptbeitrag mit 14,83 mg/kg von DBP stammte [71].

Brot und Backwaren aus Kanada waren in der Regel mit weniger als 3 mg/kg (Summe aus Diethylphthalat, DBP, BBP und DEHP) belastet, nur in einer Probe Feingebäck fand sich eine DEHP-Konzentration von 3,4 mg/kg [73].

2.3.1.1.5 Obst und Gemüse, Nüsse

Während Weißkraut, Rotkraut, Tomaten und Apfelsmus in Österreich mit durchschnittlich etwa 0,1 mg/kg niedrig belastet waren, fanden sich in Nüssen zum Teil sehr hohe Phthalester-Konzentrationen. Die größten Gehalte hatten eine Probe Erdnüsse mit 37,9 mg/kg (wovon 29,9 mg/kg auf DBP entfielen) und geriebene Haselnüsse mit 32 mg/kg (hiervon entfielen 29,65 mg/kg auf DEHP) [71].

In kanadischem Obst und Gemüse waren Phthalsäureester nur in Einzelfällen nachweisbar. In keinem Fall wurden Konzentrationen über 1 mg/kg erreicht. Auch Erdnüsse waren nicht belastet [73].

2.3.1.1.6 Säuglings- und Kleinkindernahrung

Sharman et al. [70] berichten für drei Milchpulverproben DEHP-Gehalte von 0,2 - 0,4 mg/kg sowie eine Gesamtphtalat-Belastung im Bereich von 0,4 - 3,0 mg/kg. Mit 0,1 - 0,6 mg/kg fanden Page und Lacroix ganz ähnliche DEHP-Konzentrationen in Säuglingsnahrung [73].

Österreichische Babynahrung (Gläschnahrung) war praktisch nicht belastet. DEHP konnte zwar in fast allen Proben nachgewiesen werden, der höchste Einzelwert betrug aber lediglich 0,047 mg/kg. DBP war in etwa der Hälfte aller untersuchten Proben nachweisbar, die maximale Konzentration lag mit 0,046 mg/kg ebenfalls sehr niedrig. Andere Phthalsäureester fanden sich in diesen Proben nicht [71].

Bei der Untersuchung von Säuglingsnahrung im Auftrag des britischen Landwirtschaftsministeriums [75] wurden jeweils mehrere Proben auf Kasein-, Milchpulver- und Sojabasis zusammengefasst, sofern sie von der gleichen Marke stammten, und als Mischproben analysiert. Der Phthalester

2. Auswertung der wissenschaftlichen Literatur

mit der höchsten Konzentrationen war DEHP. Daneben fanden sich auch Diisobutylphthalat, DBP und BBP in allen Proben, vereinzelt traten noch weitere Phthalester auf. Gesamt-Phthalat wurde als Dimethylphthalat angegeben. Hier reichten die Werte von 1,2 bis 10,2 mg/kg (Mittelwert 4,8 mg/kg), jeweils bezogen auf das nicht rekonstituierte Lebensmittel.

Gruber et al. [68] untersuchten 5 Muttermilch-Proben auf Phthalsäureester; sie fanden DBP in Konzentrationen von <0,02 - 0,05 mg/kg und DEHP in Konzentrationen von 0,07 - 0,16 mg/kg. Milchfertiernahrung (Pulver) enthielt <0,02 - 0,085 mg DBP/kg und <0,05 - 0,2 mg DEHP/kg, wobei nicht klar ist, ob sich diese Angaben auf das Pulver oder das rekonstituierte Lebensmittel beziehen. In Gläschenkost (Gemüse mit Nudeln oder Reis, teils mit Fleisch) lagen die DBP-Gehalte zwischen 0,01 und 0,055 mg/kg, die DEHP-Gehalte im Bereich 0,05 - 0,21 mg/kg. Neben DBP und DEHP fanden sich keine weiteren Phthalester in den untersuchten Proben.

2.3.1.1.7 Sonstige Lebensmittel

In Gewürzen (Pfeffer, Majoran, Kümmel, Thymian), die in Verbundmaterialien verpackt waren, konnten zum Teil erhebliche Phthalester-Konzentrationen nachgewiesen werden. Die Werte reichten bis 19 mg/kg, wobei in allen Fällen die DBP-Konzentration höher war als die von DEHP. Auch in Salz und Zucker fand sich mehr DBP als DEHP, doch waren die Konzentrationen insgesamt wesentlich geringer - der größte Einzelwert lag bei 0,21 mg/kg [71].

Apfel- und Orangensaft sowie andere Getränke, insbesondere in Kunststoffflaschen verpackte, wurden in Österreich untersucht [71] und erwiesen sich als praktisch nicht belastet. In einer Probe fand sich DEHP in einer Konzentration von 0,02 mg/kg, ansonsten waren alle Befunde negativ.

Ähnliche Untersuchungen wurden auch in Kanada durchgeführt, wobei sich zum Teil deutlich höhere Belastungen ergaben. Die größte DEHP-Konzentration fand sich mit 1,7 mg/kg in einem Grapefruit-Getränk. In Tafelwasser, Softdrinks, Bier und Wein lagen die DEHP-Gehalte aber fast durchweg unter 0,1 mg/kg [73].

Zur Belastung von Trinkwasser mit DEHP zitieren Meek und Chan [76] unveröffentlichte Ergebnisse aus Kanada. Danach betragen die durchschnittlichen DEHP-Konzentrationen 3,0 µg/l in Oberflächenwasser und 2,0 µg/l in Grundwasser, in einer anderen kanadischen Studie lag DEHP bei oder unter der Nachweisgrenze von 1 µg/l.

Eher als Kuriosum am Rande ist eine Arbeit anzusehen, in der Wodka und andere Spirituosen auf Phthalester untersucht wurden [77]. Zumindest DEHP konnte in fast allen Wodkaproben nachgewiesen werden, wobei sich die Gehalte im Bereich von 0,1 - 0,5 µg/l bewegten.

2.3.1.1.8 Migration von Phthalsäureestern aus Verpackungsmaterialien

Zur DEHP-Migration aus PVC-Materialien in Lebensmittel wird im WHO-Report [55] eine Studie zitiert, derzufolge nach 7 Tagen Kontakt in Käse, Wurst, Fleisch, Mehl und Reis

Gehalte von 4 - 16 mg/kg nachgewiesen wurden, in Sonnenblumenöl fanden sich nach 30 Tagen Werte von 30 - 150 mg/kg. Milchproben, die mehrere Stunden in Kontakt mit PVC-Schläuchen (z. B. von Melkmaschinen) gestanden hatten, enthielten ähnlich hohe Phthalester-Konzentrationen [78].

Tomita et al. [74] bestimmten die Phthalat-Gehalte in Lebensmitteln, die in Phthalester-haltige Materialien verpackt waren. Zum einen stellten sie eine Zunahme der Belastung mit zunehmender Dauer der Lagerung fest, zum anderen fanden sie eine enge Korrelation zwischen den Phthalester-Konzentrationen in Verpackungsmaterial und Lebensmitteln. Auffällig bei ihren Untersuchungen war, dass derartig verpackte Lebensmittel in Pulver- oder Granulatform (Mehl, Stärke, Fertigsuppen etc.) höhere Phthalester-Kontaminationen aufwiesen als fetthaltige Lebensmittel.

Page und Lacroix [79] untersuchten Butter- und Margarineproben, die in Lamine aus Aluminiumfolie und Papier verpackt waren. In unbenutzten Laminaten fanden sich die Phthalester vor allem an der (äußeren) Oberfläche der Aluminiumfolie als Bestandteil der Schutzbeschichtung. Die Autoren nehmen an, dass bei der Lagerung des Verpackungsmaterials in Rollen ein Transfer auf das Papier stattfindet, von wo die Phthalester später in das verpackte Lebensmittel übergehen. Dass eine solche Migration stattfindet, ergibt sich aus einem Konzentrationsgefälle von außen nach innen, wie es für DBP in Butter gefunden wurde (Mittelwerte aus 3 Messungen):

Schichttiefe	DBP-Konzentration
0 - 1 cm	4,7 mg/kg
1 - 2 cm	0,4 mg/kg
2 - 3 cm	0,15 mg/kg

Im Auftrag des britischen Landwirtschaftsministeriums wurden 100 Papier- und Kartonverpackungen für verschiedene Lebensmittel auf ihren Gehalt an Phthalaten untersucht [80]. Es stellte sich heraus, dass DBP und DEHP in nahezu allen Proben nachgewiesen werden konnten. Dabei fand sich DBP in Konzentrationen von 5 bis 5860 mg/kg und DEHP von 5 bis 3030 mg/kg. In 31 Fällen wurden ferner die in Papier bzw. Karton verpackten Lebensmittel auf DBP und DEHP untersucht. Auch hier gelang der Nachweis fast immer; DBP lag im Bereich von 0,04 - 62 mg/kg, DEHP von 0,1 - 25 mg/kg. Zur Prüfung der Migration wurden verpackte Fette in eine äußere (1 cm dicke Schicht an der Außenseite bzw. Verpackung) und eine innere Probe unterteilt und getrennt analysiert. Es wäre zu erwarten, dass die Phthalester-Konzentrationen - wie bei Page und Lacroix [79] - im Inneren niedriger als an der Oberfläche sind, falls die Migration aus der Verpackung die Hauptquelle der Kontamination darstellt. Bei über der Hälfte der Proben war jedoch die Konzentration der Phthalate im Inneren ungefähr gleich oder höher als an der Oberfläche nahe der Verpackung. Diese Befunde legen nahe, dass DBP und DEHP in den Lebensmitteln aus zusätzlichen Quellen stammen.

2. Auswertung der wissenschaftlichen Literatur

2.3.1.2 Gesamtaufnahme über die Nahrung

Auf der Basis der Gehalte in verschiedenen Lebensmitteln wurden für die Bevölkerung der USA die durchschnittliche DEHP-Exposition über die Nahrung zu etwa 0,3 mg/d und das Maximum zu rund 2 mg/d abgeschätzt [55].

In Österreich wurden bei einer „Duplicate Diet Study“ eine Woche lang die Tagesrationen von 10 Personen gesammelt und auf Phthalester untersucht [71]. Dabei fanden sich deutliche Unterschiede zwischen den Probanden. Während der mit Abstand geringste Phthalatgehalt bei 0,174 mg/kg Nahrung (Mittelwert über eine Woche) lag, war die Nahrung einiger Probanden um den Faktor 2 bis 3 höher belastet. Für die Gesamtaufnahme aller Phthalate pro Person und Tag ergibt sich aus den Untersuchungen der Tagesrationen ein Bereich von 0,32 - 1,48 mg/d, der Mittelwert liegt bei 0,8 mg/d. Bezogen auf das Körpergewicht lauten die Zahlen: Mittelwert 0,013 mg/kg KG/d, Bereich 0,007 - 0,02 mg/kg KG/d.

Bei einer Studie des britischen Landwirtschaftsministeriums wurde die Gesamtaufnahme von Phthalestern mit der Nahrung als Dimethylphthalat bestimmt und angegeben [72]. Der Mittelwert für die britischen Konsumenten betrug 0,8 mg/d, als hoher Wert (97,5 %-Perzentil) wurde 1,6 mg/d angegeben. Zu dieser Belastung tragen vor allem Geflügel (ca. 35 %), anderes Fleisch (ca. 25 %), Eier (ca. 15 %) und Milch (ca. 10 %) bei. Aus der Untersuchung von Säuglingsnahrung leitete das britische Landwirtschaftsministerium für die Gesamtphtalat-Aufnahme mit der Nahrung einen Mittelwert von 0,13 mg/kg KG/d bei Neugeborenen und einen Mittelwert von 0,10 mg/kg KG/d für 6 Monate alte Säuglinge ab [75].

Meek und Chan [76] schätzten die Gesamtaufnahme an DEHP ab (Exposition aus allen Quellen). Für die Aufnahme mit der Nahrung verwendeten sie unveröffentlichte Ergebnisse des kanadischen NHW (National Health and Welfare) aus einer Studie, die 1986 in Halifax durchgeführt worden war. Danach beträgt die geschätzte tägliche DEHP-Aufnahme mit der Nahrung bei Kindern und Jugendlichen je nach Alter 7,2 - 18 µg/kg KG/d und bei Erwachsenen 4,9 µg/kg KG/d. Letzteres bedeutet, da sie bei Erwachsenen ein Körpergewicht von 70 kg annehmen, eine Aufnahme über die Nahrung von rund 0,34 mg/d.

Bei Wams [81] findet sich der Hinweis auf eine Studie aus den Niederlanden, wonach dort täglich zwischen 0,5 und 0,8 mg DEHP mit der Nahrung aufgenommen werden.

2.3.2 Aufnahme über die Luft

Der WHO-Report über DEHP [55] nennt sehr unterschiedliche Luftkonzentrationen für verschieden belastete Regionen: Über Meeren und in ländlichen Gebieten reichten die Werte von nicht nachweisbar bis etwa 5 ng/m³, in Großstädten waren sie mindestens eine Größenordnung höher. Der höchste Wert, der für verschmutzte Luft berichtet wurde (aus Japan), betrug danach 790 ng/m³. Angaben über Phthalester-Konzentrationen in Raumluft finden sich in [55] allerdings nicht.

Zur Belastung der Raumluft zitieren Meek und Chan [76] Werte einer kanadischen Studie, die bei neun Messungen eine maximale DEHP-Konzentration von 3,1 µg/m³ ergeben hatte.

Allgemein wird davon ausgegangen, dass in Innenräumen immer dann mit einer hohen Phthalester-Belastung zu rechnen ist, wenn Phthalsäureester aus Kunststoffen freigesetzt werden - als Paradebeispiel hierfür gelten die Innenräume neuer Autos. Graham [82] fand in der Innenluft eines neuen Pkw „organisches Material“ in einer Konzentration von ca. 12 µg/l. Der Anteil der Phthalsäureester lag dabei im Bereich von 0 bis 6 %, abhängig von den Temperaturbedingungen. Aus diesen Angaben berechnet sich die Phthalester-Konzentration zu maximal 0,72 mg/m³. Wams [81] gibt für die Luft in Autos an, dass die DEHP-Konzentrationen bis 1 mg/m³ gehen können. Peakall [83] zitiert eine sowjetische Arbeit (Loranskii et al., Gig. Sanit. 35 (1970) 51), wonach für Räume mit einem neuen PVC-Fußbodenbelag Phthalat-Konzentrationen von 0,15 bis 0,26 mg/m³ angegeben wurden; nach 1,5 bis 2 Monaten seien die Phthalester nicht mehr in der Luft nachweisbar gewesen. Diese Konzentrationen liegen also deutlich über dem Maximalwert von Meek und Chan.

Gut untersucht sind dagegen die Raumluft-Konzentrationen der Phthalester in solchen Bereichen, wo sie von arbeitsmedizinischer Bedeutung sind (der MAK-Wert für DEHP beträgt übrigens 10 mg/m³ Luft). Entsprechende Publikationen befassen sich mit Anlagen zur Herstellung von Phthalsäureestern [82] sowie der Verarbeitung von PVC [84-86]. Liss et al. [82] berichten für Konzentrationen über der Nachweisgrenze einen Bereich von 20 bis 4110 µg/m³ und eine mittlere Konzentration von 71 µg/m³. Nielsen et al. [85] bestimmten Phthalsäureester als Summenparameter (es sollen vor allem DEHP, Diisodecylphthalat und BBP vorgelegen haben). Die von ihnen gefundenen mittleren Konzentrationen variierten je nach Arbeitsplatz um zwei Größenordnungen. Der höchste gemessene Einzelwert war 2,8 mg/m³, doch im Mittel dürften die Konzentrationen in ihrer Studie wohl eher bei 0,1 mg/m³ gelegen haben. Vainiotalo und Pfäffli [86] fanden etwas geringere Werte: 0,02 - 0,5 mg/m³ als mittlere DEHP-Konzentrationen und 1,1 mg/m³ als größter Einzelwert. Bei Dirven et al. [84] lagen die mittleren Konzentrationen um 0,2 mg/m³, als höchster Einzelwert wird 1,266 mg/m³ genannt. Aus dem Rahmen fällt in diesem Zusammenhang nur der Bericht über eine italienische Fabrik zur Phthalester-Herstellung, in der Gesamtphtalat-Konzentrationen zwischen 1 und 60 mg/m³ (mit einem Mittelwert von 5 mg/m³) gemessen worden waren (zitiert nach [55]).

Ausgehend von den genannten Luftkonzentrationen für DEHP lässt sich die inhalative Aufnahme abschätzen. Meek und Chan [76] geben eine Modellrechnung für einen Erwachsenen mit einem täglichen Atemvolumen von 23 m³ an; für ihn berechnen sie unter der Annahme, dass er sich täglich 20 Stunden in Räumen mit 3,1 µg/m³ und 4 Stunden im Freien (0,5 - 5 ng/m³) aufhält, eine DEHP-Aufnahme von etwa 60 µg/d. Dabei beträgt der Beitrag der Innenraumluft übrigens mehr als 99,9 %.

2. Auswertung der wissenschaftlichen Literatur

Führt man eine analoge Abschätzung für eine Person durch, die sich regelmäßig in höher belasteten Räumen, neuen Autos, PVC-verarbeitenden Fabriken etc. aufhält, so erhöht sich die DEHP-Aufnahme über die Atemluft auf rund 1 mg/d (siehe nachfolgende Rechnung; Annahme: täglich durchschnittlich 5 Stunden Aufenthalt in einer Umgebungsluft mit 0,2 mg/m³, sonst gleiche Parameter).

$$X_{\text{außen}} = \frac{0,005 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot 4 \text{ h} \cdot 23 \text{ m}^3/\text{d}}{24 \text{ h}} = 0,02 \mu\text{g}/\text{d}$$

$$X_{\text{innen}} = \frac{3,1 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot 15 \text{ h} \cdot 23 \text{ m}^3/\text{d}}{24 \text{ h}} = 44,6 \mu\text{g}/\text{d}$$

$$X_{\text{occup}} = \frac{0,2 \text{ mg}/\text{m}^3 \cdot 5 \text{ h} \cdot 23 \text{ m}^3/\text{d}}{24 \text{ h}} = 958 \mu\text{g}/\text{d}$$

2.3.3 Aufnahme aus anderen Quellen (Dialyse, Transfusion, über die Haut etc.)

Phthalsäureester sind zwar weitgehend unlöslich in Wasser, doch Blut und Blutplasma sind aufgrund ihres Gehaltes an Lipiden in der Lage, Weichmacher aus Kunststoffmaterialien herauszulösen, mit denen sie in Berührung kommen. Kunststoffbeutel und -schläuche aus PVC, die beim Umgang mit Blutkonserven verwendet werden, enthalten etwa 40 Gew.-% DEHP. Bei der Lagerung kann sich DEHP im Plasma bis zu Konzentrationen im Bereich von 100 mg/l anreichern, und es wurde abgeschätzt, dass bei Infusion von 2 - 3 l gelagertem Blut bis zu 200 mg DEHP auf die Patienten übertragen werden können (nach [87]). Bei der Hämodialyse, die wesentlich öfter wiederholt wird und sich häufig über längere Zeiträume erstreckt, können noch deutlich größere DEHP-Mengen übertragen werden [87].

Während der Lagerung von Blutkonserven findet in beschränktem Ausmaß auch ein Abbau von DEHP statt [88], der unter Katalyse von Plasma-Lipasen verläuft und im ersten Schritt zur Bildung des Halbesters MEHP führt. Daher wird bei Transfusionen in aller Regel auch MEHP übertragen.

Die doch sehr hohe Phthalester-Belastung durch Bluttransfusionen und Dialyse - ein Vielfaches der Aufnahme aus anderen Quellen - betrifft nur einen eher kleinen Personenkreis; akute toxische Probleme, die auf Phthalsäureester zurückzuführen wären, sind in diesem Zusammenhang offenbar noch nicht beobachtet worden.

Zu der Frage, in welchem Ausmaß beim Menschen eine Aufnahme von Phthalestern über die Haut stattfindet

(durch Kosmetika oder Körperkontakt mit weichmacherhaltigen Gegenständen), liegen keine Angaben vor. An Kaninchen wurde beobachtet, dass die höhermolekularen Phthalsäureester eine geringe dermale Absorption zeigten, wogegen beispielsweise Diethylphthalat schneller absorbiert wurde als ursprünglich erwartet [89]. Auch aus Versuchen mit Ratten ist bekannt, dass die dermale Absorption stark von der Länge der Alkylkette abhängt - maximale Absorption wurde für Diethylphthalat beobachtet, mit steigender Kettenlänge nahm sie ab [90]. In einer anderen Studie war dagegen die Absorption bei einer Kettenlänge von 4 C-Atomen am höchsten [91]. Inwieweit diese Befunde auf den Menschen übertragen werden können, ist allerdings unklar.

Mögliche Quellen für eine Aufnahme von Phthalsäureestern über die Haut können neben Kosmetika vor allem Textilien sein, bei denen DBP als Färbebeschleuniger Verwendung findet [92]. Aus den Textilien können die Phthalsäureester wohl nicht nur dermal absorbiert, sondern auch über Faserabrieb und Staub inhalativ aufgenommen werden.

Eine orale Aufnahme von Phthalsäureestern kann in bestimmten Fällen auch anders als nur über die Nahrung erfolgen. Bei Säuglingen und Kleinkindern ist damit zu rechnen, dass Beißringe und Spielzeug aus PVC Weichmacher abgeben. Durch Lutschen oder Kauen kommt es zu einem Übergang in den Speichel und anschließender Resorption. Laut ÖKO-TEST-Magazin enthielten Beißringe bis zu 47 % Phthalester, die Phthalat-Aufnahme wurde daraus zu 5 - 10 mg/d abgeschätzt [93]. Ähnliche Befunde gibt es aus Dänemark; dort wurde ermittelt, dass Säuglinge und Kleinkinder durch dreistündiges Kauen an dem Beißring mit dem höchsten Weichmacheranteil eine Phthalatmenge von 2,2 mg/kg KG aufnehmen [94].

Damit ist es möglich, dass die tolerierbaren täglichen Aufnahmemengen (TDI-Werte), die im Lebensmittelbereich für Phthalester bestehen, durch Beißringe und Spielzeug aus phthalathaltigem Weich-PVC überschritten werden [93, 95]. Die Kommission der Europäischen Gemeinschaften hat inzwischen eine Empfehlung erlassen, in der für sechs Phthalsäureester Grenzwerte für die Freisetzung aus Baby- und Spielzeugartikeln festgelegt werden [96].

Einen vergleichbaren Aufnahmeweg wie bei Säuglingen und Kleinkindern kann es auch für Gebissträger geben, da sich Phthalsäureester wie DBP unter den Additiven befinden, die bei der Herstellung künstlicher Gebisse Verwendung finden und aus diesen herausgelöst werden können ([97], zitiert nach [64]).

Eine direkte Aufnahme von Phthalestern aus dem Boden dürfte nur eine sehr untergeordnete Rolle spielen. Meek und Chan schätzen - nach unveröffentlichten Daten des kanadischen Environmental Health Directorate von 1992, wonach Kleinkinder etwa 50 mg und Erwachsene rund 20 mg Erde pro Tag verschlucken - die DEHP-Belastung über diesen Aufnahmeweg zu weniger als 1 ng/d ab [76].

2. Auswertung der wissenschaftlichen Literatur

2.3.4 Gesamtaufnahme

Aus Japan wurde für die DEHP-Aufnahme ein Wert von 2,1 mg/d bzw. 0,03 mg/kg KG/d berichtet [98]. Im Jahr 1985 kam das U.S. Department of Health And Human Services für die tägliche Gesamtaufnahme von DEHP durch den Menschen (alle Expositionsquellen) zu einem Wert von 5,8 mg (nach [70] und [99]).

Meek und Chan [76] berechneten 1994 die tägliche DEHP-Aufnahme in Kanada, wobei sie die Aufnahmewege Außen- und Innenraumluft, Trinkwasser, Lebensmittel und Boden berücksichtigten. Sie fanden eine deutliche Altersabhängigkeit der DEHP-Gesamtaufnahme; ihre Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Altersgruppe	geschätzte Aufnahme [µg/kg KG/d]	geschätzte Aufnahme [mg/d]
0 - 0,5 Jahre	8,9 - 9,1	0,05 - 0,06
0,5 - 4 Jahre	19	0,25
5 - 11 Jahre	14	0,38
12 - 19 Jahre	8,2	0,47
20 - 70 Jahre	5,8	0,41

2.3.5 Konzentrationen im menschlichen Körper

Die meisten Untersuchungen zu Phthalsäureestern im menschlichen Körper wurden unter dem Gesichtspunkt einer Übertragung bei der Bluttransfusion (vgl. Abschnitt 2.3.3) durchgeführt. In diesem Zusammenhang wurden die Konzentrationen, insbesondere von DEHP, im Blut (z. B. [100, 101]) sowie in Organen wie Leber, Lunge, Milz etc. bestimmt.

Bei der Untersuchung von insgesamt 17 Nieren [102] waren DBP und DEHP in 13 normalen Fällen nicht im Fett nachweisbar. In den zwei anderen gesunden Nieren fanden sich diese beiden Phthalester ebenso wie in zwei pathologisch veränderten (Nephrosklerose). Die Werte für DBP reichten von 0,6 bis 144 µg/mg Triglyceride, die für DEHP von 1,6 bis 102 µg/mg Triglyceride. Angaben zum Fettgehalt (für die Umrechnung auf das Gesamtgewicht) fehlten leider. Metaboliten von DBP und DEHP fanden sich bei diesen Untersuchungen nicht.

In einer kanadischen Studie aus dem Jahr 1974 wurden ca. 45 Fettgewebsproben auf DBP und DEHP untersucht [103]. Die DBP-Konzentrationen variierten von Werten unter der Nachweisgrenze bis 1 ppm, die meisten Werte lagen zwischen 0,1 und 0,3 ppm. Für DEHP ergab sich ein Bereich von 0,01 bis 4 ppm, am häufigsten fanden sich Konzentrationen zwischen 0,3 und 1 ppm.

Bei einer Untersuchung der Phthalat-Konzentrationen in Sperma [104] wurden 11 sub- und infertile Männer, die chronisch geringen Dosen verschiedener Phthalsäureester ausgesetzt waren, mit 5 normalen, nicht exponierten fertilen Männern verglichen. Zwischen den beiden Gruppen be-

standen statistisch signifikante Unterschiede:

	exponierte Gruppe	Kontrollgruppe
Dipropylphthalat	0,4 - 4,2 ppm	0,7 - 2,8 ppm
DBP	1,0 - 8,9 ppm	1,0 - 3,0 ppm
DEHP	0,4 - 10,0 ppm	0,9 - 1,8 ppm

Eine Abhängigkeit der Phthalester-Konzentrationen im Blut von der Nahrungsaufnahme fanden Tomita et al. [74]. Vor den Mahlzeiten betrug die Konzentrationen von DBP 0,02 ppm und von DEHP 0,01 ppm, nach den Mahlzeiten stiegen die Werte auf 0,10 und 0,13 ppm an.

2.3.6 Metabolismus und Ausscheidung

Aus Tierversuchen ist bekannt, dass Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung der Phthalsäureester von der Art der Alkylreste abhängen [105-107]. Beim Menschen ist die Situation besonders gut für DEHP untersucht. Hier besteht der erste Schritt der Metabolisierung in einer Hydrolyse zum Halbester MEHP und zu 2-Ethylhexanol. Sogar bei der Lagerung von Blutkonserven wurde beobachtet, dass aus dem Kunststoffmaterial herausgelöstes DEHP durch Plasma-Lipasen zu MEHP abgebaut wird [88, 100, 101].

Verteilung und Abbau von DEHP im menschlichen Plasma erfolgen schnell: Nach Infusion von Blutplättchen-Konzentrationen, welche DEHP enthielten, wurde dieses mit einer Halbwertszeit von 30 ± 12 Minuten aus dem Plasma entfernt [108]. Peck und Albro zeigten auf dieser Basis in einer Modellrechnung, dass bei einer Gabe von 90 mg DEHP schon 4 Stunden nach Infusionsbeginn kein DEHP mehr im Plasma nachweisbar ist [109].

Das zunächst gebildete MEHP kann in der Leber durch Reaktionen, die von Cytochrom P₄₅₀ abhängig sind, oxidiert werden. Man beobachtet vor allem Oxidationen in der ω - und der (ω -1)-Position der Seitenkette [105, 107, 109], daneben sind auch Hydroxylierungen des aromatischen Ringes beschrieben worden (nach [110]). Im menschlichen Urin konnten nach DEHP-Gabe vor allem MEHP und die genannten, in der Seitenkette oxidierten Produkte nachgewiesen werden - die Zahl der gefundenen Metaboliten liegt in den verschiedenen Untersuchungen jeweils bei 8 bis 10 [109, 111]. Unverändertes DEHP fand sich nicht im menschlichen Urin, Phthalsäure nur in Spuren (ca. 0,1 % der applizierten DEHP-Dosis) [105]. Bei verschiedenen Krankheitsbildern, insbesondere bei Urämie, stiegen die Phthalsäure-Mengen im Urin allerdings erheblich an [110].

Der überwiegende Teil der DEHP-Metaboliten liegt im menschlichen Urin in konjugierter Form vor, und zwar als Glucuronide. Sulfate, Glycin- und Taurinkonjugate konnten nicht nachgewiesen werden [105]. Der Anteil der in freier Form ausgeschiedenen Metaboliten wurde mit 20 % [105, 109] bzw. ca. 35 % [111] angegeben.

Schmid und Schlatter [111] untersuchten die Urinausscheidung nach einmaliger oraler Gabe von 30 mg DEHP. Aus dem zeitlichen Verlauf der Konzentrationen schätzten

sie die Halbwertszeit für die Urinelimination von DEHP zu etwa 12 Stunden ab. Da nur 10 - 15 % der Dosis als Metaboliten im Urin eliminiert wurden, nahmen sie für den Rest eine fäkale Ausscheidung an (es ist bekannt, dass das Verhältnis zwischen Urin- und Fäzesausscheidung bei verschiedenen Spezies unterschiedlich ist).

Über eine Infusion von Blutplättchen-Konzentraten verabreichten Peck und Albro 94,7 mg bzw. 174,3 mg DEHP an zwei Krebspatienten [109]. In beiden Fällen war nach 6 Stunden mehr als 50 % der applizierten Dosis als Urinmetaboliten ausgeschieden.

Analog zu DEHP wird auch DBP im Körper zunächst zum Halbestoff metabolisiert. Dieses Monobutylphthalat konnte im Urin von Urämikern nachgewiesen werden (nach [110]).

2.3.7 Zur Frage der Akkumulation

Die bisherigen Anhaltspunkte sprechen für eine schnelle Ausscheidung und gegen eine Speicherung der Phthalester im menschlichen Körper: Im Blut wird DEHP rasch zu MEHP abgebaut, dieses liegt beim physiologischen pH-Wert als Anion, also in polarer Form, vor. Es besteht ein schnelles Gleichgewicht zwischen freiem Anion und albumingebundener Form, es gibt keinen Hinweis auf eine Bindung an Lipoproteine des Plasmas [100]. Zumindest im Fettgewebe ist daher weder für DEHP noch für MEHP eine Anreicherung zu erwarten.

Aus der von ihnen ermittelten Halbwertszeit von ca. 12 Stunden für die Urinelimination von DEHP folgerten Schmid und Schlatter [111], dass eine Akkumulation von DEHP im menschlichen Körper unwahrscheinlich ist. Auch Peck und Albro [109] bezweifeln die Möglichkeit der Akkumulation, da nach ihren Befunden 8 Stunden nach einer Infusion mehr als 50 % des infundierten DEHP eliminiert sind und die Elimination nach 4 - 5 Tagen komplett ist.

Wegen des extensiven Metabolismus und der schnellen Ausscheidung der DEHP-Metaboliten vermuten Peck und Albro [109], dass in menschlichen Geweben gefundenes DEHP nicht das Resultat von Bluttransfusionen oder der Exposition aus Umweltquellen ist; eine Kontamination bei der Vorbereitung und Untersuchung der Proben erscheint ihnen die wahrscheinlichere Erklärung. Umgekehrt folgern dagegen Dirven et al. [84] aus ihren Untersuchungen an beruflich DEHP-exponierten Arbeitern, bei denen auch nach mehr als 48 Stunden ohne Exposition noch Urinmetaboliten nachweisbar waren (und zwar in höheren Konzentrationen als bei nichtexponierten Personen), dass die biologische Halbwertszeit von DEHP beim Menschen wesentlich länger als 12 Stunden sein könnte.

2.3.8 Zusammenfassung der Daten zur Exposition des Menschen

Die hier zusammengestellten Literaturdaten stammen aus verschiedenen Quellen, damit stellt sich automatisch die Frage der Vergleichbarkeit. Zum einen dürften sich immer dann Probleme ergeben, wenn für Summenparameter auch Werte berücksichtigt werden mussten, die unter der Nachweisgrenze lagen. In der österreichischen Phthalat-Studie [71] wurde beispielsweise bei der Berechnung der Gesamtphthalate jeweils die Nachweisgrenze eingerechnet, wenn eine Substanz nicht nachweisbar war. Dieses Vorgehen ist aber weder das einzige mögliche noch das einzige praktizierte.

Weitere Schwierigkeiten dürften in dem ubiquitären Vorhandensein der Phthalester begründet liegen. Nicht immer geht aus den Publikationen hervor, ob sich die Autoren der Kontaminations- und Blindwertproblematik ausreichend bewusst waren und ob mit entsprechenden Kontrollen gearbeitet wurde. Dies ist ein Punkt, der schwer zu bewerten ist, aber möglicherweise eine wichtige Ursache für eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse darstellt.

Erstaunlicherweise stimmen aber die verschiedenen Werte für die Phthalester-Aufnahme mit der Nahrung recht gut überein: Sowohl die österreichische [71] als auch die britische [72] Studie kommen beim Gesamtphthalat auf eine Menge von 0,8 mg/d; für DEHP liegen zwei Werte mit 0,3 mg/d [55] und 0,34 mg/d [76] ähnlich dicht beieinander, während ein dritter mit 0,5 - 0,8 mg/d [81] etwas abweicht.

Bei der Gesamtaufnahme aus allen Quellen (hier waren nur Ergebnisse für DEHP verfügbar) streuten die Werte dann schon wesentlich stärker. Während aus Japan 2,1 mg/d und aus den USA sogar 5,8 mg/d berichtet wurden (nach [70] und [99]), wurde für Jugendliche und Erwachsene aus Kanada nur eine Aufnahme von 0,4 - 0,5 mg DEHP/d publiziert [76]. Die Werte aus Japan und insbesondere den USA stehen dabei in einem gewissen Widerspruch zu den DEHP-Konzentrationen in Lebensmitteln und den Modellbetrachtungen von Meek und Chan [76], wonach üblicherweise die Nahrung den wichtigsten Aufnahmepfad darstellt.

Die Frage, ob Phthalsäureester vom Menschen wieder vollständig ausgeschieden werden oder ob es zu einer Ablagerung und Speicherung kommt, scheint noch nicht explizit untersucht worden zu sein. Nach der in der Literatur vorherrschenden Ansicht [109, 111] ist eine Akkumulation aber wohl nicht zu erwarten.

3. Untersuchung von Lebensmitteln, Frauenmilch, Hausstaub und Heimtextilien auf Phthalsäureester

3. Untersuchung von Lebensmitteln, Frauenmilch, Hausstaub und Heimtextilien auf Phthalsäureester

3.1 Aufgabenstellung

Phthalsäureester besitzen mit weltweiten jährlichen Produktionsraten von mehreren Millionen Tonnen eine große wirtschaftliche Bedeutung. Eingesetzt werden sie in großem Umfang als Weichmacher in Kunststoffen. Sie kommen heute in allen Umweltmedien und damit in allen Bereichen des täglichen Lebens vor, auch in Lebensmitteln sind sie nachweisbar. Das DEHP ist dabei aufgrund der hohen Produktionsmengen besonders relevant, zudem ist es in der Umwelt persistent, man rechnet mit Halbwertszeiten von mehr als 100 Jahren. Durch Ausdampfen oder durch Kontakt mit Verarbeitungs- oder Verpackungsmaterial können die lipophilen Phthalsäureester bevorzugt in fetthaltige Lebensmittel übergehen. Über die Lebensmittel können die Phthalsäureester an den Menschen als Endglied der Nahrungskette gelangen. Daneben spielen auch andere Expositionswege wie z. B. die dermale Resorption (durch Textilien) und Inhalation (durch Stäube) für den Menschen eine Rolle.

Zunächst wurden verschiedene Lebensmittelgruppen auf ihre Belastung mit Phthalsäureestern untersucht. Ausgehend von Rohmilchuntersuchungen wurden Milchprodukte in verschiedenen Verarbeitungsstadien untersucht, die aufgrund des höheren Fettgehaltes und herstellungs- oder verpackungsbedingt stärker mit Phthalsäureestern belastet sein können, z. B. Konsummilch und Sahne.

Weiterhin wurden Lebensmittel, die bekannterweise [71] stärker mit Phthalsäureestern belastet sind, untersucht, z. B. gemahlene Nüsse und Gewürze in Folienverpackungen.

Aufgrund ihrer besonderen Bedeutung für den kindlichen Organismus wurden auch Säuglingsnahrungsmittel in das Untersuchungsprogramm aufgenommen.

Zu einem ersten Überblick der Phthalsäureesterkonzentration in menschlichen Körperfetten wurden in einem weiteren Schritt Frauenmilchproben untersucht.

Um eine erste Abschätzung der in der Innenraumluft vorhandenen Phthalsäureesterkonzentration vornehmen zu können, wurden weiterhin der aus Staubsaugerbeuteln zugängliche Hausstaub und Hausstaub aus Wischproben auf Phthalsäureester untersucht.

In einem weiteren Schritt gelangten Textilien der häuslichen Umgebung zur Untersuchung: Bekleidung, Polsterstoffe und Teppichböden.

3.2 Analytik

Erwartungsgemäß gestaltete sich die Methodenentwicklung hinsichtlich der Blindwerte aufgrund des ubiquitären Vorkommens der Phthalsäureester als sehr problematisch und zeitaufwendig. Als Kontaminationsmöglichkeiten im Labor sind u. a. zu nennen: Verunreinigungen von Lösungsmitteln

und Adsorptionsmitteln, Kontakt mit Kunststoffen und Übergänge aus Dichtungsmaterialien. Auch nach Erreichen einer gewissen Routine traten immer wieder nicht vorhersehbare Kontaminationen auf, denen nur durch restriktive aufwendige Kontrollmechanismen begegnet werden konnte.

3.2.1 Untersuchungsumfang

Auf folgende 16 Phthalsäureesterverbindungen wurde untersucht:

- Dimethylphthalat (DMP)
- Diethylphthalat (DEP)
- Diisobutylphthalat (DIBP)
- Di-n-butylphthalat (DBP)
- Bis(2-methoxyethyl)phthalat (BMEP)
- Bis(4-methyl-2-pentyl)phthalat (BMPP)
- Bis(2-ethoxyethyl)phthalat (BEEP)
- Dipentylphthalat (DPP)
- Dihexylphthalat (DHP)
- Benzylbutylphthalat (BBP)
- Hexyl-2-ethylhexylphthalat (HEHP)
- Bis(2-n-butoxyethyl)phthalat (BBEP)
- Dicyclohexylphthalat (DCP)
- Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)
- Di-n-octylphthalat (DOP)
- Dinonylphthalat (DNP)

3.2.2 Probenahme

Die Rohmilchproben wurden dem Untersuchungsprogramm zur Umsetzung der Milchhygiene-Richtlinie RL 92/46 EWG und dem Programm zu Untersuchungen im Umfeld der ehemaligen Sonderabfalldeponie Münchehagen (SAD) entnommen. Alle weiteren Lebensmittel wurden dem Handel entnommen.

Die Frauenmilchproben stammen aus dem niedersächsischen Untersuchungsprogramm von Frauenmilch auf Umweltschadstoffe.

Bei der Untersuchung von Hausstaubproben wurde einmal auf den Inhalt eines Staubsaugerbeutels und zum anderen auf Wischproben aus Privathaushalten zurückgegriffen.

Die Proben an Bekleidungstextilien stammen größtenteils aus einem Textil-Untersuchungsprogramm des Staatlichen Bedarfsgegenständeuntersuchungsamtes Lüneburg, die Proben an Polsterstoffen aus einem niedersächsischen Betrieb und die Teppichbodenproben aus Privathaushalten. Eine Probe Windeln und eine Probe Bekleidungstextilien wurden vor der Aufarbeitung jeweils dreimal in einem Privathaushalt mit zwei verschiedenen handelsüblichen Waschmitteln (Vollwaschmittel für die Windel, Bunt-

3. Untersuchung von Lebensmitteln, Frauenmilch, Hausstaub und Heimtextilien auf Phthalsäureester

waschmittel für Bekleidungstextilie) in der Waschmaschine gewaschen.

3.2.3 Vorbereitende Maßnahmen

Um die Blindwerte reproduzierbar und möglichst niedrig zu halten, mussten neben der Verwendung hochreiner Chemikalien und deren zusätzlicher Reinigung weitere Maßnahmen für eine valide Analytik getroffen werden. Dies sind z. B. spezielle Reinigungsvorgänge für Glasgeräte und alle sonstigen Geräte und Materialien, auf die hier nicht weiter eingegangen werden soll. Die Glasgeräte wurden zusätzlich bei 400 °C ausgeheizt.

3.2.4 Probenaufarbeitung

Die Arbeitsvorschrift wurde einem Bericht von Pfannhauser et al. "Phthalate in Lebensmitteln" [71] entnommen, die in einigen Details abgeändert wurde.

Eine je nach Probenart unterschiedliche Menge Probenmaterial wird mit Wasser und Aceton vermengt. Nach Zugabe eines internen Standards aus isopenmarkierten Phthalsäureestern wird homogenisiert und schließlich filtriert. Dem Filtrat werden Kochsalz und Dichlormethan zugesetzt und dann wird ausgeschüttelt. Der Dichlormethanextrakt wird eingeeengt, die Fettfraktion wird durch anschließende Gelpermeationschromatographie abgetrennt. Das Eluat wird auf Cyclohexan umgearbeitet und die Phthalsäureester mittels GC/MS bestimmt.

Bei den Untersuchung eines Staubsaugerbeutelinhalt wurde vor der oben beschriebenen Aufarbeitung der Beutelinhalt 3½ h über Siebe mit der Maschenweite a) 1 mm, b) 0,7 mm und c) 0,125 mm gesiebt. Für die weiteren Untersuchungen wurde die Fraktion c (<0,125 mm) eingesetzt.

3.2.5 GC/MS-Bestimmung

Die qualitative und quantitative Bestimmung der Phthalsäureester erfolgte mittels Kombination aus gaschromatographischer Trennung und Detektion durch Hochauflösungsmassenspektrometrie im MID-Mode bei einer Auflösung von ca. 7000. Für die quantitative Bestimmung wurde die Isopenverdünnungsmethode mit vierfach am Ring deuterierten Phthalsäureestern (DBP, DEP, DEHP) verwendet. Zur Überprüfung der Wiederfindung der isopenmarkierten Verbindungen wurde dem Probenextrakt vor der GC/MS-Messung Benzylbenzoat als interner Standard zugesetzt.

3.2.6 Blindwerte

Mit den unter 3.2.3 genannten vorbereitenden Maßnahmen allein ließ sich die besondere Problematik der Analytik der Phthalsäureester nicht befriedend lösen. Die Vielzahl der Kontaminationsquellen führte häufig dazu, dass bei niedrig belasteten Proben die analytischen Blindwerte im Bereich der zu messenden Probenkonzentrationen lagen. Um eine möglichst hohe Sicherheit bei der Ermittlung der Phthalsäureestergehalte besonders in niedrig belasteten Proben zu

erreichen, wurden bei jeder Probe Dreifachbestimmungen durchgeführt, wobei zu jeder Probenreihe jeweils zwei Blindwerte des Gesamtanalysenverfahrens bestimmt wurden. Die so ermittelten Blindwertkonzentrationen wurden von den Analysenwerten der jeweiligen Serie abgezogen.

Folgende Verbindungen wurden häufig als Kontaminationen gefunden:

Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)
Di-n-butylphthalat (DBP)
Dimethylphthalat (DMP)
Diethylphthalat (DEP)
Diisobutylphthalat (DIBP)

Die Blindwertgehalte an diesen Verbindungen waren nicht stabil genug, um Schwankungsbereiche angeben zu können.

3.3 Ergebnisse und Diskussion

Die Phthalsäureester sind in unserer Umwelt ubiquitär vorhanden, die Analytik dieser Verbindungen erwies sich dadurch als extrem schwierig.

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Anhang 1 tabellarisch zusammengestellt. Es wurden nur die Ergebnisse aufgeführt, die eindeutig und reproduzierbar waren. Werte für Phthalsäureester, die unter der Nachweisgrenze von 0,01 mg/kg lagen, wurden für die Ermittlung der Gesamtphtalathalte nicht berücksichtigt. Diese Werte unterhalb der Nachweisgrenze erscheinen daher in den Tabellen als Messwert 0,00 mg/kg.

Auf Vergleiche mit Literaturwerten wurde im Folgenden verzichtet, da diese ausführlich in Abschnitt 2.3 behandelt werden.

3.3.1 Milch und Milchprodukte

Die Ergebnisse der Phthalsäureesteruntersuchungen in Hof- und Tankwagensammelmilch sind in Tabelle 1, die der Konsummilch in Tabelle 2, die Ergebnisse der Sahneuntersuchungen in Tabelle 3 wiedergegeben.

Die Gesamtphtalsäureestergehalte von Roh- und Konsummilch bewegten sich im Bereich von 0,01 - 0,15 mg/kg mit einem Mittelwert von 0,08 mg/kg, wobei das mengenmäßig hervorragende Phthalat das DEHP in einer Konzentration von <0,01 - 0,15 mg/kg ist. Die Hofsaammelmilchproben der Betriebe 1 bis 3 fallen hier auf mit den höchsten DEHP-Werten von 0,10 - 0,15 mg/kg, während die Tankwagensammelmilchproben nur DEHP-Gehalte von <0,01 - 0,04 mg/kg aufwiesen. Die vergleichsweise hohen DEHP-Gehalte der Hofsaammelmilchproben sind vermutlich auf betriebstechnische Maßnahmen zurückzuführen (z. B. durch Kontakte mit PVC-Schläuchen in Melkmaschinen).

DBP war in fast allen Proben in einer Konzentration von 0,02 - 0,05 mg/kg nachzuweisen. Sporadisch und in kleinen Mengen wurden auch DMP, DEP und DIBP nachgewiesen.

Zwischen Roh- und Konsummilch konnten keine Unterschiede im Phthalsäureestergehalt festgestellt werden, die

3. Untersuchung von Lebensmitteln, Frauenmilch, Hausstaub und Heimtextilien auf Phthalsäureester

Migration von Phthalsäureestern aus Kunststoffverpackungen in die Milch scheint demnach gering zu sein.

Die Konsummilch wurde teilweise bis zum Ablauf des Mindesthaltbarkeitsdatums (MHD) gelagert und dann untersucht. Auch in diesen Proben konnte kein Anstieg der Phthalsäureestergehalte festgestellt werden (Konsummilch 1 und 5).

Eine untersuchte Probe fettarme Milch (Konsummilch) enthielt nur Spuren an DBP (0,01 mg/kg).

Bei den Untersuchungen von Sahne ergaben sich Gesamtphtalsäureestergehalte von 0,19 - 0,40 mg/kg mit einem Mittelwert von 0,26 mg/kg, wobei das DEHP wiederum mengenmäßig mit einer Konzentration von 0,18 - 0,32 mg/kg vorherrschte. In Spuren wurden teilweise weiterhin DIBP und DBP, in einem Fall außerdem 0,03 mg/kg BBP gefunden. Die verglichen mit Milch erhöhten Phthalsäuregehalte sind durch die Aufkonzentrierung des Milchfettes in der Sahne zu erklären, weitere Kontaminationen durch die Weiterverarbeitung oder durch die Kunststoffverpackung scheinen keine Rolle zu spielen. Untermauert wird diese Feststellung durch die Ergebnisse der Untersuchung einer Sahne, die in Glasflaschen in den Verkehr gebracht wird: Im Vergleich zu in Kunststoffbechern bzw. Tetrapackverpackungen abgefüllter Sahne ergaben sich ähnlich hohe Gehalte an Phthalsäureestern.

3.3.2 Gemahlenene Nüsse, Muskatnuss

Es wurden verschiedene, in Kunststofffolie verpackte, gemahlene Nussorten untersucht. Die Aufarbeitung dieser Proben wie auch die Aufarbeitung von Gewürzen erwies sich als sehr problematisch, eine Quantifizierung aufgrund von Störungen durch Matrixbestandteile ließ eine GC/MS-Bestimmung nur bedingt zu. Deshalb werden hier nur die Ergebnisse zweier Nussproben und einer Muskatnuss vorgestellt (s. Tabelle 4).

Die Mandelprobe wies mit einem Gesamtphtalalgehalt von 1,54 mg/kg eine relativ hohe Belastung auf, wobei besonders hohe Gehalte an DEHP und DBP und in geringeren Mengen BBP, HEHP, BBEP und DNP nachgewiesen wurden. Die gemahlene Proben Hasel- und Muskatnüsse wiesen mit 0,51 bzw. 0,68 mg/kg geringere Phthalatgehalte auf, wobei die Phthalsäureester DIBP, DBP und DEHP mengenmäßig neben Spuren weiterer Phthalate überwogen.

3.3.3 Babynahrung

Da der kindliche Organismus besonders empfindlich auf Umweltkontaminanten reagieren kann, wurde auch Babynahrung aus Gläschen auf Phthalsäureester untersucht (siehe Tabelle 5). Bei der Babynahrung handelt es sich um Getränke und Kindermenüs aus Gemüse, Reis, Kartoffeln und Fleisch.

Alle Proben wiesen einen sehr geringen Gehalt an Phthalsäureestern auf: Es wurden nur Spuren von DBP (<0,01 - 0,03 mg/kg) und DEHP (0,01 - 0,02 mg/kg) gefunden. Die Gesamtphtalsäureestergehalte lagen zwischen 0,01 und 0,05 mg/kg.

3.3.4 Frauenmilch

Es wurden fünf Proben Frauenmilch untersucht. Die Ergebnisse der Phthalsäureesteruntersuchungen in Frauenmilch sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Die Frauenmilch 3 wurde mit einer nur aus Glas bestehenden Milchpumpe (mit Kunststoff-Blasebalg), alle weiteren Frauenmilchproben wurden mit handelsüblichen Milchpumpen, die mit Kunststoffschläuchen versehen sind, abgenommen.

Der Gesamtphtalsäureestergehalt lag im Bereich von 0,04 - 0,12 mg/kg mit einem Mittelwert von 0,07 mg/kg, wobei die Frauenmilch 3 entgegen den Erwartungen den höchsten Wert mit 0,12 mg/kg aufwies. Eine Erklärung dafür konnte nicht gefunden werden.

Wie in den untersuchten Lebensmitteln fanden sich auch in der Frauenmilch vorrangig DBP und DEHP und zwar in Konzentrationen von 0,01 - 0,05 mg/kg bzw. in Konzentrationen von 0,01 - 0,11 mg/kg, in 2 Proben wurde außerdem DIBP in Spuren nachgewiesen. Verglichen mit den hier untersuchten Lebensmitteln wies Frauenmilch eine geringe Phthalsäureesterbelastung auf, die noch unter den Werten für Rohmilch lag.

3.3.5 Hausstaub

Die untersuchten Hausstäube wurden zum einen gewonnen durch Sieben eines Staubsaugerbeutelinhalt und zum anderen durch Wischproben aus den Innenräumen dreier Privathaushalte.

In allen vier Proben wurden sehr hohe Phthalsäureesterkonzentrationen gefunden (siehe Tabelle 7), wobei die Gehalte aber stark schwankten: Es wurden Konzentrationen von 0,30 - 5,37 g/kg nachgewiesen. Mengenmäßig herrschte eindeutig wieder das DEHP vor, in geringeren Konzentrationen sind aber auch andere Phthalsäureester (DBP, DIBP und BBP) vorhanden.

Der aus dem Staubsaugerbeutel durch Sieben gewonnene Hausstaub enthielt noch sichtbare Fasern. Der hohe Gesamtphtalalgehalt von ca. 5,37 g/kg Hausstaub läßt sich eventuell auf phthalsäureesterhaltige Teppichbodenfasern zurückführen.

Um ein homogeneres Untersuchungsmaterial zu erhalten, das nicht alle auf einem Boden anzutreffende Bestandteile enthält, wurde eine weitere Art der Probenahme von Hausstaub durchgeführt: mittels eines Metallspatels oder Metalllöffels wurden Wischproben genommen. Diese Wischproben wurden in Räumen genommen, in denen keine Teppichböden verlegt sind. Abgewischt wurden glatte Oberflächen wie Regale, Schränke, Heizkörper usw. Aufgrund der geringen Probenmenge konnten die Wischproben nicht gesiebt werden, es wurde der Gesamtstaub eingesetzt.

Die drei Wischproben enthielten ebenfalls hohe Gehalte an Phthalsäureestern: Die Werte schwankten zwischen ca. 0,30 g/kg und 3,49 g/kg. Verglichen mit der durch Staubsaugen gewonnenen Hausstaubprobe wurden geringere Gehalte an Phthalsäureestern festgestellt.

3. Untersuchung von Lebensmitteln, Frauenmilch, Hausstaub und Heimtextilien auf Phthalsäureester

Die erzielten Ergebnisse weichen je nach Probenahme und Haushalt stark voneinander ab. Diese starken Schwankungen sind auf verschiedene Gründe zurückzuführen. Zum einen ist eine repräsentative Probenahme äußerst schwierig, da es sich bei den Wischproben um sehr geringe Mengen Staub handelt. Das gesamte Verfahren, z. B. die Art der Probenahme, die Zeit des Staubsammelns usw., muss noch standardisiert werden, um vergleichbare Werte zu erreichen. Die wissenschaftliche Diskussion um die Art und Weise der Probenahme ist noch nicht abgeschlossen [112]. Zum anderen spielen aber auch kaum beeinflussbare individuelle Verhaltensweisen der Bewohner eine wesentliche Rolle.

Neben verschiedenen organischen und anorganischen Materialien, wie Haaren, Sandkörnchen, Rußpartikeln usw. spielen im niedergeschlagenen Staub vor allem Textilfasern mengenmäßig eine wesentliche Rolle. Um eine Erklärung für die starke Exposition des Hausstaubes zu finden, wurden deshalb verschiedene Textilien auf ihre Belastung mit Phthalsäureestern untersucht. Aus der Literatur [92] ist weiterhin bekannt, daß unter anderem in Polyester/Baumwoll-Mischgeweben DBP als Färbebeschleuniger Anwendung findet.

3.3.6 Textilien

Es wurden neun Bekleidungstextilien und sieben Heimtextilien auf Phthalsäureester untersucht. Zwei Proben Bekleidungstextilien wurden ungewaschen und gewaschen (Tabelle 8), sieben weitere Proben (Tabelle 9) wurden nur ungewaschen untersucht. Die Bekleidungstextilien bestanden aus Baumwollgewebe oder Mischgewebe aus Baumwolle mit Polyester oder Polyamid, eine Feinstrumpfhose bestand aus Polyamid und Elasthan. Bei den ausgewählten Bekleidungstextilien kann von einer großen Kontaktfläche und Kontaktzeit zur menschlichen Haut ausgegangen werden.

Die Bekleidungstextilien zeigten Gesamtphtalsäureestergehalte von 4,06 bis 34,44 mg/kg, wobei die Textilien aus reiner Baumwolle mit 4,06 bis 8,85 mg/kg geringere Gehalte aufwiesen als die Baumwoll-Mischgewebe, deren Gehalte zwischen 10,20 und 16,29 mg/kg schwankten. Als Ausnahme ist eine weiße Baumwollwindel anzusehen, die einen Gesamtphtalsäureestergehalt von 34,44 mg/kg mit einem DBP-Gehalt von allein 30,43 mg/kg aufwies.

Bei der Analytik von Phthalsäureestern in Textilien ist anzumerken, dass die gefundenen Werte oft schlecht reproduzierbar waren: Bei Wiederholungsmessungen wurden häufig schwankende Gehalte festgestellt; dies ist vermutlich auf eine inhomogene Verteilung der Phthalsäureester im Textilgewebe zurückzuführen.

Bei den reinen Baumwollgeweben - ausgenommen die Windel - herrscht mengenmäßig eindeutig das DBP mit Gehalten zwischen 3,42 und 6,36 mg/kg vor, in bedeutsamen Mengen wurden weiterhin DEHP mit bis zu 1,78 mg/kg und teilweise DEP und DIBP gefunden. Bei den Baumwoll-Mischgeweben und der Feinstrumpfhose weist DBP mit Werten zwischen 5,36 und 9,16 mg/kg ebenfalls sehr hohe

Gehalte auf, neben DMP, DEP und DIBP wurden aber auch große DEHP-Gehalte mit bis zu 4,33 mg/kg nachgewiesen.

Durch haushaltsübliches Waschen von Textilien ließ sich der Gesamtphtalsäureestergehalt eindeutig senken (Tabelle 8), bei den einzelnen Verbindungen war jedoch teilweise ein Anstieg der Gehalte zu verzeichnen. Diese Unstimmigkeit läßt sich vermutlich zum einen durch inhomogenes Ausgangsmaterial erklären, eventuell spielen aber auch noch nicht weiter untersuchte Kontaminationen beim Waschvorgang eine Rolle.

Bei den Heimtextilien konnten vier Polsterstoffproben (Tabelle 10) und drei Teppichbodenproben (Tabelle 11) untersucht werden.

Bei den Polsterstoffen handelte es sich um Gewebe verschiedenster Zusammensetzung, die Gesamtphtalathalte lagen zwischen 3,05 und 5,37 mg/kg, wobei auch hier neben anderen Phthalaten (DIHP, DEP und DMP) DBP und DEHP die mengenmäßig wichtigsten Komponenten darstellten.

Bei den Teppichböden wurden jeweils Proben des Flors untersucht, die Gesamtphtalsäureestergehalte lagen zwischen 3,17 und 7,08 mg/kg. Die Zusammensetzung des Teppichbodenflors ist unbekannt. Auch bei den untersuchten Teppichböden überwogen mengenmäßig DBP und DEHP neben geringen Mengen anderer Phthalate.

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse und Schlussfolgerungen

In allen Lebensmittelproben wurden zumindest geringe Gehalte an DEHP und/oder DBP, den am häufigsten eingesetzten Phthalsäureestern, gefunden. Diese geringen Gehalte sind vermutlich auf eine Grundbelastung der Lebensmittel zurückzuführen. Weitere Phthalsäureester wurden nur selten und dann auch nur in geringen Mengen gefunden: DMP, DEP, DIBP und BBP.

In Rohmilch scheint eine geringe Untergrundbelastung an DEHP und in geringerem Umfang auch an weiteren Phthalsäureestern vorhanden zu sein, die entweder aus Umweltquellen oder durch betriebstechnische Maßnahmen bei der Gewinnung (Melkmaschinen, Sammel tanks) in die Milch gelangen.

Konsummilch weist keine höhere Belastung als Rohmilch auf, durch die Kunststoffverpackung scheint keine weitere Kontamination zu erfolgen. Auch bei Lagerversuchen bis zum MHD wurden keine höheren Phthalsäureestergehalte in der Milch festgestellt.

Fettarme Milch enthielt nur geringe Gehalte an DBP und ist damit erwartungsgemäß aufgrund des geringeren Fettgehaltes weniger belastet als Vollmilch.

Die bei Sahne gefundenen höheren DEHP- bzw. Gesamtphtalsäureestergehalte können durch eine Aufkonzentrierung des Milchfettes in diesem Produkt erklärt werden, eine über diesem Konzentrierungseffekt liegende, zusätzliche Phthalsäureesterbelastung durch Verpackungsmittel konnte nicht festgestellt werden. Der Phthalsäureester eintrag in die Lebensmittel erfolgt demnach nur zu einem untergeordneten Teil über Verpackungsmaterial.

Proben gemahlener Nüsse und Muskatnüsse, die in Kunststoffolie verpackt waren, wiesen mit einem Gesamtphthalsäureestergehalt von bis zu 1,54 mg/kg eine vergleichsweise hohe Belastung auf.

Babynahrung war sehr gering mit Phthalsäureestern belastet, es waren nur Spuren von DEHP und DBP zu finden, weitere Phthalsäureester konnten nicht nachgewiesen werden.

Die untersuchte Frauenmilch wies nur geringe Gehalte an Phthalsäureestern auf. Da Phthalsäureester ein lipophiles Verhalten zeigen und man davon ausgehen kann, dass die in Frauenmilch gefundenen Phthalsäureestergehalte in gewissen Maße Rückschlüsse auf die in anderen Körperfetten deponierten Gehalte zulassen, ist von einer nur geringen Belastung in den Körperfetten auszugehen. Eine Bioakkumulation von Phthalsäureestern im menschlichen Körper ist demnach nicht wahrscheinlich. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit dem in der Literatur beschriebenen schnellen Metabolismus der Phthalsäureester im menschlichen Organismus.

Hausstaubproben aus einem Staubsaugerbeutel und aus drei Wischproben wiesen auffällig hohe Gehalte an Phthalsäureestern auf, diese lagen zwischen 0,30 und 5,37 g/kg Staub, wobei das DEHP mengenmäßig eindeutig überwog.

In den untersuchten Bekleidungstextilien, Polsterstoffen und Teppichböden wurden mit Ausnahme einer Probe Windeln Gesamtphthalsäureestergehalte zwischen 3,42 und 16,29 mg/kg festgestellt, wobei Bekleidungstextilien aus reiner Baumwolle, Polsterstoffe und Teppichböden geringere Gehalte zeigten als Bekleidungstextilien aus Baumwollmischgeweben. In allen Textilproben wurden vorrangig DBP und DEHP nachgewiesen. Durch haushaltsübliches Waschen ließ sich der Gesamtphthalsäuregehalt senken.

Alle untersuchten Textilien aus dem häuslichen Bereich zeigten zwar eine nicht unerhebliche Belastung mit Phthalsäureestern, die sehr hohen Gehalte im Hausstaub, die ein Vielfaches der Gehalte in Textilien darstellen, lassen sich aber nicht darüber erklären. Die hohe Staubexposition im häuslichen Umfeld muss demnach über den Luftpfad erfolgen, was wiederum auf eine hohe Belastung der Innenraumluft folgern lässt.

Während über die durch Lebensmittel aufgenommene Belastung inzwischen umfangreiche Abschätzungen vorliegen, ist über die Belastung der Innenraumluft im häuslichen Umfeld wenig bekannt. Die festgestellte Staubexposition lässt aber auf eine verhältnismäßig hohe Belastung des Menschen mit Phthalsäureestern durch inhalierte Stäube oder durch die Innenraumluft schließen. Eine Abschätzung, in welchem Maße eine inhalative oder auch dermale Resorption der an Staub adsorbierten Phthalsäureester stattfindet, ist nicht bekannt.

Weiterhin liegen bisher keine gesicherten wissenschaftlichen Erkenntnisse vor, wieviel Hausstaub täglich oral aufgenommen wird, auch dabei sind individuelle Faktoren zu berücksichtigen.

Eine Expositionsabschätzung ist aus diesen Gründen mit einer erheblichen Unsicherheit behaftet [112].

Modellberechnungen, die aus Gehalten in Stäuben Rückschlüsse auf die Innenraumluftbelastung zulassen, sind hier ebenfalls nicht bekannt.

4. Literaturverzeichnis

- [1] „Nur noch halbe Männer“, DER SPIEGEL 9/1996, S. 226-239
- [2] „Der Fluch der Hormone“, STERN 4/1997, S. 36-41
- [3] Th. Colborn, D. Dumanoski & J. P. Myers, Die bedrohte Zukunft - Gefährden wir unsere Fruchtbarkeit und Überlebensfähigkeit?, München, 1996
- [4] M. Schlumpf & W. Lichtensteiger (Hrsg.), Sinkt die Fertilität?, Kind und Umwelt, Band 4, Zürich, 1996
- [5] A. Vack, Östrogene Wirkung von Xenobiotika – Forschungsstand und Konsequenzen für die Bewertung der Umweltrelevanz von Chemikalien, UWSF - Z. Umweltchem. Ökotox. 8 (1996) 222-226
- [6] E. Carlsen, A. Giwercman, N. Keiding & N. E. Skakkebaek, Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years, Brit. Med. J. 305 (1992) 609-613
- [7] A. Brake & W. Krause, Decreasing quality of sperm, Brit. Med. J. 305 (1992) 1498
- [8] P. Bromwich, J. Cohen, I. Stewart & A. Walker, Decline in sperm counts: an artefact of changed reference range of „normal“?, Brit. Med. J. 309 (1994) 19-22
- [9] A. Lerchl, Evidence for decreasing quality of sperm: Presentation of data on sperm concentration was flawed, Brit. Med. J. 311 (1995) 569-570
- [10] G. W. Olsen, K. M. Bodner, J. M. Ramlow, C. E. Ross & L. I. Lipshultz, Have sperm counts been reduced 50 percent in 50 years? A statistical model revisited, Fertil. Steril. 63 (1995) 887-893
- [11] L. I. Lipshultz, The debate continues - the continuing debate over the possible decline in semen quality, Fertil. Steril. 65 (1996) 909-911
- [12] H. Fisch & E. T. Goluboff, Geographic variations in sperm counts: a potential cause of bias in studies of semen quality, Fertil. Steril. 65 (1996) 1044-1046
- [13] J. P. Bonde, A. Giwercman, E. Ernst & Asclepios, Identifying environmental risk to male reproductive function by occupational sperm studies: logistics and design options, Occup. Environ. Med. 53 (1996) 511-519
- [14] H. Fisch, E. T. Goluboff, J. H. Olsen, J. Feldshuh, S. J. Broder & D. H. Barad, Semen analysis in 1,283 men from the United States over a 25-year period: no decline in quality, Fertil. Steril. 65 (1996) 1009-1014
- [15] J. Auger, J. M. Kunstmann, F. Czyglik & P. Jouannet, Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years, New Engl. J. Med. 332 (1995) 281-285
- [16] K. Van Waeleghem, N. De Clerq, L. Vermeulen, F. Schonnjans & F. Comhaire, Deterioration of sperm quality in young healthy Belgian men, Human Reprod. 11 (1996) 325-329
- [17] S. Irvine, E. Cawood, D. Richardson, E. McDonald & J. Aitken, Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years, Brit. Med. J. 312 (1996) 467-471

4. Literaturverzeichnis

- [18] L. Bujan, A. Mansat, F. Pontonnier & R. Mieusset, Time series analysis of sperm concentration in fertile men in Toulouse, France between 1977 and 1992, *Brit. Med. J.* 312 (1996) 471-472
- [19] C. A. Paulsen, N. G. Berman & C. Wang, Data from men in greater Seattle area reveals no downward trend in semen quality: further evidence that deterioration of semen quality is not geographically uniform, *Fertil. Steril.* 65 (1996) 1015-1020
- [20] W. Thierfelder, W. H. Mehnert, D. Laußmann, D. Arndt & H. H. Reineke, Der Einfluß umweltrelevanter östrogenener oder östrogenartiger Substanzen auf das Reproduktionssystem, *Bundesgesundhbl.* 38 (1995) 338-341
- [21] R. M. Sharpe & N. E. Skakkebaek, Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract?, *Lancet* 341 (1993) 1392-1395
- [22] H. Seibert, Störungen der Entwicklung und Funktion des männlichen Reproduktionssystems, *UWSF - Z. Umweltchem. Ökotox.* 8 (1996) 275-284
- [23] U. Mittwoch, A. M. C. Burgess & P. Baker, Male sexual development in a »sea of oestrogen«, *Lancet* 342 (1993) 123-124
- [24] W. P. London, Male sexual development in a »sea of oestrogen«, *Lancet* 342 (1993) 124
- [25] J. P. Sumpter & S. Jobling, Male sexual development in a »sea of oestrogen«, *Lancet* 342 (1993) 124-125
- [26] M. I. Gurr, Male sexual development in a »sea of oestrogen«, *Lancet* 342 (1993) 125-126
- [27] R. Stone, Environmental estrogens stir debate, *Science* 265 (1994) 308-310
- [28] Environment Directorate, Organisation For Economic Co-operation And Development, Draft Detailed Review Paper: Appraisal of Test Methods for Sex-Hormone Disrupting Chemicals, OECD Environmental Health and Safety Publications, Paris, 1997
- [29] B. Zimmerli & J. Schlatter, Vorkommen und Bedeutung der Isoflavone Daidzein und Genistein in der Säuglingsanfangsnahrung, *Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg.* 88 (1997) 219-232
- [30] M. Gülden, A. Turan & H. Seibert, Substanzen mit endokriner Wirkung in Oberflächengewässern, Umweltbundesamt (Hrsg.), Texte 46/97, Berlin, 1997
- [31] J. M. Navas & H. Segner, Antiestrogenic Activity of Anthropogenic and Natural Chemicals, *ESPR - Environ. Sci. & Pollut. Res.* 5 (1998) 75-82
- [32] K. Ramamoorthy, F. Wang, I-C. Chen, J. D. Norris, D. P. McDonnell, L. S. Leonard, K. W. Gaido, W. P. Bocchinfuso, K. S. Korach & S. Safe, Estrogenic Activity of a Dieldrin/Toxaphene Mixture in the Mouse Uterus, MCF-7 Human Breast Cancer Cells, and Yeast-Based Estrogen Receptor Assays: No Apparent Synergism, *Endocrinology* 138 (1997) 1520-1527
- [33] W. R. Schäfer, H. P. Zahrádnik, N. Frijus-Plessen & K. Schneider, Anthropogene Substanzen mit unerwünschter Östrogenwirkung - Auswahl von expositions-relevanten Stoffen, *Umweltmed. Forsch. Prax.* 1 (1996) 35-42
- [34] J. W. Laskey & E. Berman, Steroidogenic assessment using ovary culture in cycling rats: Effects of bis(2-diethylhexyl) phthalate on ovarian steroid production, *Reprod. Toxicol.* 7 (1993) 25-33
- [35] M. Schlumpf & W. Lichtensteiger, Wirkung von Sexualhormonen auf die Entwicklung des Organismus: Beispiel Säugetierentwicklung, in: M. Schlumpf & W. Lichtensteiger (Hrsg.), *Sinkt die Fertilität?*, Kind und Umwelt, Band 4, Zürich, 1996, S. 225-257

4. Literaturverzeichnis

- [36] T. J. B. Gray & S. D. Gangolli, Aspects of the Testicular Toxicity of Phthalate Esters, *Environ. Health Perspect.* 65 (1986) 229-235
- [37] S. C. Lloyd & P. M. D. Foster, Effect of Mono-(2-ethylhexyl)phthalate on Follicle-Stimulating Hormone Responsiveness of Cultured Rat Sertoli Cells, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 95 (1988) 484-489
- [38] B. Thyssen, P. L. Morris, M. Gatz & E. Bloch, The Effect of Mono-(2-ethylhexyl) Phthalate on Sertoli Cell Transferrin Secretion *in Vitro*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 106 (1990) 154-157
- [39] B. Allner, Einfluß von Fremdstoffen auf die endokrine Kontrolle der Reproduktion bei Fischen - Methoden zur Erfassung der Wirkung, in: Niedersächsisches Umweltministerium (Hrsg.), Schadstoffe mit hormoneller Wirkung - Wie sicher ist unsere Zukunft?, Internationales Hearing zu endokrin wirksamen Stoffen in der Umwelt, 5. und 6. Mai 1997, Hannover, S. 61-68
- [40] Arbeitsgruppe „Biologische Wirktests für endokrine Stoffe“, in: Niedersächsisches Umweltministerium (Hrsg.), Schadstoffe mit hormoneller Wirkung - Wie sicher ist unsere Zukunft?, Internationales Hearing zu endokrin wirksamen Stoffen in der Umwelt, 5. und 6. Mai 1997, Hannover, S. 87-88
- [41] S. Jobling, T. Reynolds, R. White, M. G. Parker & J. P. Sumpter, A Variety of Environmentally Persistent Chemicals, Including Some Phthalate Plasticizers, Are Weakly Estrogenic, *Environ. Health Perspect.* 103 (1995) 582-587
- [42] J.-Å. Gustafsson, Nuclear Receptors and their Interactions with Hormonally Active Agents in Food, in: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Hormonally Active Agents in Food, Symposium, Weinheim, 1998
- [43] A. M. Soto, C. Sonnenschein, K. L. Chung, M. F. Fernandez, N. Olea & F. Olea Serrano, The E-SCREEN Assay as a Tool to Identify Estrogens: An Update on Estrogenic Environmental Pollutants, *Environ. Health Perspect.* 103, Suppl. 7 (1995) 113-122
- [44] E. J. Routledge & J. P. Sumpter, Estrogenic activity of surfactants and some of their degradation products assessed using a recombinant yeast screen, *Environ. Toxicol. Chem.* 15 (1996) 241-248
- [45] K. W. Gaido, L. S. Leonard, S. Lovell, J. C. Gould, D. Babai, C. J. Portier & D. P. McDonnell, Evaluation of Chemicals with Endocrine Modulating Activity in a Yeast-Based Steroid Hormone Receptor Gene Transcription Assay, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 143 (1997) 205-212
- [46] S. F. Arnold, D. M. Klotz, B. M. Collins, P. M. Vonier, L. J. Guillette Jr. & J. A. McLachlan, Synergistic Activation of Estrogen Receptor with Combinations of Environmental Chemicals, *Science* 272 (1996) 1489-1492
- [47] K. Ramamoorthy, F. Wang, I-C. Chen, S. Safe, J. D. Norris, D. P. McDonnell, K. W. Gaido, W. P. Bocchinfuso & K. S. Korach, Potency of Combined Estrogenic Pesticides, *Science* 275 (1997) 405
- [48] J. Ashby, P. A. Lefevre, J. Odum, C. A. Harris, E. J. Routledge & J. P. Sumpter, Synergy between synthetic estrogens?, *Nature* 385 (1997) 494
- [49] J. A. McLachlan, Synergistic Effect of Environmental Estrogens: Report Withdrawn, *Science* 277 (1997) 462-463
- [50] S. Jobling & J. P. Sumpter, Detergent components in sewage effluent are weakly oestrogenic to fish: An in vitro study using rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hepatocytes, *Aquatic Toxicol.* 27 (1993) 361-372

4. Literaturverzeichnis

- [51] J. C. Lamb IV, R. E. Chapin, J. Teague, A. D. Lawton & J. R. Reel, Reproductive Effects of Four Phthalic Acid Esters in the Mouse, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 88 (1987) 255-269
- [52] C. A. Harris, P. Henttu, M. G. Parker & J. P. Sumpter, The Estrogenic Activity of Phthalate Esters *In Vitro*, *Environ. Health Perspect.* 105 (1997) 802-811
- [53] B. Menzel, Weichmacher, *Kunststoffe* 86 (1996) 992-996
- [54] Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe (BUA) der Gesellschaft Deutscher Chemiker (Hrsg.), Di-(2-ethylhexyl)phthalat. BUA-Stoffbericht 4 (Januar 1986), Weinheim, 1986
- [55] World Health Organization (Hrsg.), International Programme on Chemical Safety (IPCS), Environmental Health Criteria 131: Diethylhexyl Phthalate, Genf, 1992
- [56] Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe (BUA) der Gesellschaft Deutscher Chemiker (Hrsg.), Dibutylphthalat. BUA-Stoffbericht 22 (Dezember 1987), Weinheim, 1988
- [57] M. V. Aldyreva et al., *Gi. Trud. Prof. Zaol.* 25 (1975) 25-29
- [58] B. J. Davis, R. R. Maronpot & J. J. Heindel, Di-(2-ethylhexyl) Phthalate Suppresses Estradiol and Ovulation in Cycling Rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 128 (1994) 216-223
- [59] S. D. Gangolli, Testicular Effects of Phthalate Esters, *Environ. Health Perspect.* 45 (1982) 77-84
- [60] A. Siddiqui & S. P. Srivastava, Effect of Di(2-Ethylhexyl)phthalate Administration on Rat Sperm Count and on Sperm Metabolic Enzymes, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 48 (1992) 115-119
- [61] P. Grasso, J. J. Heindel, C. J. Powell & L. E. Reichert, Jr., Effects of Mono(2-Ethylhexyl) Phthalate, a Testicular Toxicant, on Follicle-Stimulating Hormone Binding to Membranes from Cultured Rat Sertoli Cells, *Biol. Reprod.* 48 (1993) 454-459
- [62] K. A. Treinen, W. C. Dodson & J. J. Heindel, Inhibition of FSH-Stimulated cAMP Accumulation and Progesterone Production by Mono(2-ethylhexyl) Phthalate in Rat Granulosa Cell Cultures, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 106 (1990) 334-340
- [63] S. R. Milligan, A. V. Balasubramanian & J. C. Kalita, Relative Potency of Xenobiotic Estrogens in an Acute *in Vivo* Mammalian Assay, *Environ. Health Perspect.* 106 (1998) 23-26
- [64] R. N. Wine, L.-H. Li, L. H. Barnes, D. K. Gulati & R. E. Chapin, Reproductive Toxicity of Di-*n*-butylphthalate in a Continuous Breeding Protocol in Sprague-Dawley Rats, *Environ. Health Perspect.* 105 (1997) 102-107
- [65] R. M. Sharpe, J. S. Fisher, M. M. Millar, S. Jobling & J. P. Sumpter, Gestational and Lactational Exposure of Rats to Xenoestrogens Results in Reduced Testicular Size and Sperm Production, *Environ. Health Perspect.* 103 (1995) 1136-1143
- [66] J. Ashby, H. Tinwell, P. A. Lefevre, J. Odum, D. Paton, S. W. Millward, S. Tittensor & A. N. Brooks, Normal Sexual Development of Rats Exposed to Butyl Benzyl Phthalate from Conception to Weaning, *Regulat. Toxicol. Pharmacol.* 26 (1997) 102-118
- [67] L. Castle, J. Gilbert & T. Eklund, Migration of plasticizer from poly(vinyl chloride) milk tubing, *Food Additives Contam.* 7 (1990) 591-596
- [68] L. Gruber, G. Wolz & O. Piringer, Untersuchung von Phthalaten in Baby-Nahrung, *Dtsch. Lebensm. Rundsch.* 94 (1998) 177-179

4. Literaturverzeichnis

- [69] J. H. Petersen, Survey of di-(2-ethylhexyl)phthalate plasticizer contamination of retail Danish milks, *Food Additives Contam.* 8 (1991) 701-706
- [70] M. Sharman, W. A. Read, L. Castle & J. Gilbert, Levels of di-(2-ethylhexyl)-phthalate and total phthalate esters in milk, cream, butter and cheese, *Food Additives Contam.* 11 (1994) 375-385
- [71] W. Pfannhauser, E. Leitner & H. Siegl, Phthalate in Lebensmitteln, Österreichisches Bundesministerium für Gesundheit und Konsumentenschutz, Sektion III (Hrsg.), Forschungsberichte - Sektion III, Wien, o. J.
- [72] Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, Food Safety Directorate, Phthalates in food, Food Surveillance Information Sheet Number 82, London, 1996
- [73] B. D. Page & G. M. Lacroix, The occurrence of phthalate ester and di-2-ethylhexyl adipate plasticizers in Canadian packaging and food sampled in 1985-1989: a survey, *Food Additives Contam.* 12 (1995) 129-151
- [74] I. Tomita, Y. Nakamura & Y. Yagi, Phthalic Acid Esters in Various Foodstuffs and Biological Materials, *Ecotoxicol. Environ. Safety* 1 (1977) 275-287
- [75] Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, Food Safety Directorate, Phthalates in infant formulae, Food Surveillance Information Sheet Number 83, London, 1996
- [76] M. E. Meek & P. K. L. Chan, Bis(2-ethylhexyl)phthalate: Evaluation of Risks to Health from Environmental Exposure in Canada, *Environ. Carcino. & Ecotox. Revs.* C12 (1994) 179-194
- [77] J. N. Leibowitz, R. Sarmiento, S. M. Dugar & M. W. Ethridge, Determination of Six Common Phthalate Plasticizers in Grain Neutral Spirits and Vodka, *Journal of AOAC International* 78 (1995) 730-735
- [78] G. Wildbrett, Diffusion of Phthalic Acid Esters from PVC Milk Tubing, *Environ. Health Perspect.* 3 (1973) 29-35
- [79] B. D. Page & G. M. Lacroix, Studies into the transfer and migration of phthalate esters from aluminium foil-paper laminates to butter and margarine, *Food Additives Contam.* 9 (1992) 197-212
- [80] Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, Food Safety Directorate, Phthalates in paper and board packaging, Food Surveillance Information Sheet Number 60, London, 1995
- [81] T. J. Wams, Diethylhexylphthalate as an environmental contaminant - a review, *Sci. Total Environ.* 66 (1987) 1-16
- [82] G. M. Liss, P. W. Albro, R. W. Hartle & W. T. Stringer, Urine phthalate determinations as an index of occupational exposure to phthalic anhydride and di(2-ethylhexyl)phthalate, *Scand. J. Work Environ. Health* 11 (1985) 381-387
- [83] D. B. Peakall, Phthalate esters: Occurrence and biological effects, *Residue Rev.* 54 (1975) 1-41
- [84] H. A. A. M. Dirven, P. H. H. van den Broek, A. M. M. Arends, H. H. Nordkamp, A. J. G. M. de Lepper, P. Th. Henderson & F. J. Jongeneelen, Metabolites of the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate in urine samples of workers in polyvinylchloride processing industries, *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 64 (1993) 549-554
- [85] J. Nielsen, B. Åkesson & S. Skerfving, Phthalate Ester Exposure - Air Levels and Health of Workers Processing Polyvinylchloride, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 46 (1985) 643-647

4. Literaturverzeichnis

- [86] S. Vainiotalo & P. Pfäffli, Air impurities in the PVC plastics processing industry, *Ann. occup. Hyg.* 34 (1990) 585-590
- [87] R. W. R. Baker, Diethylhexyl phthalate as a factor in blood transfusion and haemodialysis, *Toxicology* 9 (1978) 319-329
- [88] G. Rock, V. E. Secours, C. A. Franklin, I. Chu & D. C. Villeneuve, The Accumulation of Mono-2-Ethylhexylphthalate (MEHP) During Storage of Whole Blood and Plasma, *Transfusion* 18 (1978) 553-558
- [89] J. Autian, Toxicity and Health Threats of Phthalate Esters: Review of the Literature, *Environ. Health Perspect.* 4 (1973) 3-26
- [90] A. E. Elsis, D. E. Carter & I. G. Sipes, Dermal absorption of phthalate diesters in rats, *Fundam. Appl. Pharmacol.* 12 (1989) 70-77
- [91] A. E. El Sisi, D. E. Carter & I. G. Sipes, Dermal absorption and tissue distribution of phthalate diesters, *Toxicologist* 5 (1985) 246
- [92] Arbeitsgruppe »Textilien« beim BgVV, *Bundesgesundhbl.* 38 (1995) 359-360
- [93] „Ein Beißerle fürs Scheißerle“, *ÖKO-TEST-Magazin* 1/1998, S. 30-37
- [94] D. MacKenzie, Alarm sounds over toxic teething rings, *New Scientist*, Nr. 2086, 14.6.1997, S. 10
- [95] Bundesamt für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, BgVV-Pressedienst, Weichmacher in Spielzeug für Kleinkinder deutlich minimieren oder alternative Materialien einsetzen!, *Pressemitteilung* 30/97 vom 12. Dezember 1997
- [96] Kommission der Europäischen Gemeinschaften, Empfehlung der Kommission vom 1. Juli 1998 betreffend bestimmte Baby- und Spielzeugartikel aus phthalathaltigem Weich-PVC, die dazu bestimmt sind, von Kleinkindern in den Mund genommen zu werden, *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften* L 217 vom 5.8.1998, S. 35-36
- [97] H. Lygre, E. Solheim & N. R. Gjerder, Leaching from denture base materials in vitro, *Acta Odontol. Scand.* 53 (1995) 75-80
- [98] Y. Nakamura, Y. Yagi, I. Tomita & K. Tsuchikawa, Teratogenicity of di-(2-ethyl-hexyl)phthalate in mice, *Toxicol. Lett.* 4 (1979) 113-117
- [99] J. A. Giust, C. T. Seipelt, B. K. Anderson, D. A. Deis & J. D. Hinders, Determination of Bis(2-ethylhexyl) Phthalate in Cow's Milk and Infant Formula by High-Performance Liquid Chromatography, *J. Agric. Food Chem.* 38 (1990) 415-418
- [100] P. W. Albro & J. T. Corbett, Distribution of Di- and Mono-(2-Ethylhexyl) Phthalate in Human Plasma, *Transfusion* 18 (1978) 750-755
- [101] C. C. Peck, D. G. Odom, H. I. Friedman, P. W. Albro, J. R. Hass, J. T. Brady & D. A. Jess, Di-2-Ethylhexyl Phthalate (DEHP) and Mono-2-Ethylhexyl Phthalate (MEHP) Accumulation in Whole Blood and Red Cell Concentrates, *Transfusion* 19 (1979) 137-146
- [102] M. L. Overturf, R. E. Druilhet, J. G. Liehr, W. M. Kirkendall & R. M. Caprioli, Phthalate Esters in Normal and Pathological Human Kidneys, *Bull. Environm. Contam. Toxicol.* 22 (1979) 536-542
- [103] J. Mes, D. E. Coffin & D. S. Campbell, Di-n-butyl and Di-2-Ethylhexyl Phthalate in Human Adipose Tissue, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 12 (1974) 721-725

4. Literaturverzeichnis

- [104] A. Szymczynski, S. M. Waliszewski & G. Haduch, Some phthalate esters in human semen, *J. Androl.* 6 (1985) 62-P
- [105] P. W. Albro, J. T. Corbett, J. L. Schroeder, S. Jordan & H. B. Matthews, Pharmacokinetics, Interactions with Macromolecules and Species Differences in Metabolism of DEHP, *Environ. Health Perspect.* 45 (1982) 19-25
- [106] P. W. Albro, J. R. Hass, C. C. Peck, D. G. Odam, J. T. Corbett, F. J. Bailey, H. E. Blatt & B. B. Barrett, Identification of the metabolites of di-(2-ethylhexyl) phthalate in urine from the African Green monkey, *Drug Metab. Dispos.* 9 (1981) 223-225
- [107] W. M. Kluwe, Overview of Phthalate Ester Pharmacokinetics in Mammalian Species, *Environ. Health Perspect.* 45 (1982) 3-9
- [108] R. J. Rubin & C. A. Schiffer, Fate in humans of the plasticizer, di-2-ethylhexyl phthalate, arising from transfusion of platelets stored in vinyl plastic bags, *Transfusion* 16 (1976) 330-335
- [109] C. C. Peck & P. W. Albro, Toxic Potential of the Plasticizer Di(2-ethylhexyl) Phthalate in the Context of Its Disposition and Metabolism in Primates and Man, *Environ. Health Perspect.* 45 (1982) 11-17
- [110] E. J. Draviam, K. H. Pearson & J. Kerkay, Human metabolism of bis(2-ethylhexyl)-phthalate, *Anal. Lett.* 15 (1982) 1729-1750
- [111] P. Schmid & Ch. Schlatter, Excretion and metabolism of di(2-ethylhexyl)phthalate in man, *Xenobiotica* 15 (1985) 251-256
- [112] B. Seifert, Die Untersuchung von Hausstaub im Hinblick auf Expositionsabschätzungen, *Bundesgesundhbl.* 41 (1998) 383-391
- [113] C. Desbrow, E. Routledge, D. Sheehan, M. Waldock & J. Sumpter, The Identification and Assessment of Oestrogenic Substances in Sewage Treatment Works Effluents, Environmental Agency (Publisher), Research and Development Project Record, Project 490, Bristol, 1996
- [114] G. Gans (BASF), persönliche Mitteilung
- [115] T. R. Zacharewski, J. H. Clemons, M. D. Meek, Z. F. Wu, M. R. Fielden & J. B. Matthews, Examination of the *In Vitro* and *In Vivo* Estrogenic Activities of Eight Commercial Phthalate Esters, *Toxicol. Sci.* (in press)
- [116] G. J. Moffat, Study to evaluate the effect of monobutyl phthalate on uterine growth in immature female rats after oral administration, Zeneca Central Toxicology Laboratory, Report No. CTL/R/1279, Alderley Park, Macclesfield, o. J.
- [117] E. Mylchreest, R. C. Cattley & P. M. D. Foster, Male Reproductive Tract Malformations in Rats Following Gestational and Lactational Exposure to Di(*n*-butyl) Phthalate: An Antiandrogenic Mechanism?, *Toxicol. Sci.* 43 (1998) 47-60
- [118] R. M. Sharpe, K. J. Turner & J. P. Sumpter, Endocrine Disruptors and Testis Development, *Environ. Health Perspect.* 106 (1998) A220-A221
- [119] G. J. Moffat, Study to evaluate the effect of butyl benzyl phthalate on uterine growth in immature female rats after subcutaneous administration, Zeneca Central Toxicology Laboratory, Report No. CTL/R/1278, Alderley Park, Macclesfield, o. J.
- [120] G. J. Moffat, Study to evaluate the effect of butyl benzyl phthalate on uterine growth in immature female rats after oral administration, Zeneca Central Toxicology Laboratory, Report No. CTL/R/1280, Alderley Park, Macclesfield, o. J.

- [121] G. J. Moffat, Study to evaluate the effect of monobenzyl phthalate on uterine growth in immature female rats after oral administration, Zeneca Central Toxicology Laboratory, Report No. CTL/R/1281, Alderley Park, Macclesfield, o. J.

Anhang 1: Ergebnistabellen

Tabelle 1: Ergebnisse der Phthalsäureesteruntersuchungen in Hof- und Tankwagensammelmilch

Probenbezeichnung:	Tankwagen- sammelmilch Milchhygiene- programm Tour 1	Tankwagen- sammelmilch Milchhygiene- programm Tour 2	Tankwagen- sammelmilch Milchhygiene- programm Tour 3	Hof- sammelmilch SAD- Programm Betrieb 1	Hof- sammelmilch SAD- Programm Betrieb 2	Hof- sammelmilch SAD- Programm Betrieb 3
	[mg/kg]	[mg/kg]	[mg/kg]	[mg/kg]	[mg/kg]	[mg/kg]
Dimethylphthalat (DMP)	0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Diethylphthalat (DEP)	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Diisobutylphthalat (DIBP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dibutylphthalat (DBP)	0,02	0,02	0,02	0,00	0,02	0,03
Bismethoxyethylphthalat (BMEP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Bis(4-methyl-2-pentyl)phthalat (BMPP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Bisethoxyethylphthalat (BEEP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dipentylphthalat (DPP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dihexylphthalat (DHP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Butylbenzylphthalat (BBP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Hexyl-2-ethylhexylphthalat (HEHP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Bis(2-n-butoxyethyl)phthalat (BBEP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dicyclohexylphthalat (DCP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)	0,02	0,02	0,02	0,15	0,10	0,11
Di-n-octylphthalat (DOP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dinonylphthalat (DNP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Summe Phthalate [mg/kg]	0,12	0,04	0,04	0,15	0,12	0,14

Tabelle 2: Ergebnisse der Phthalsäureesteruntersuchungen in Konsummilch

Probenbezeichnung:	Konsummilch 1 Vollmilch 3,5% Fett	Konsummilch 2 Frische Vollmilch 3,5% Fett	Konsummilch 3 UHT-Milch 1,5% Fett	Konsummilch 4 UHT-Milch 3,5% Fett	Konsummilch 5 UHT-Milch 3,5% Fett
Verpackung:	Kunststoff- Schlauch MHD abgelaufen	Tetrapack	Tetrapack	Tetrapack	Tetrapack MDH abgelaufen
	[mg/kg]	[mg/kg]	[mg/kg]	[mg/kg]	[mg/kg]
Dimethylphthalat (DMP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Diethylphthalat (DEP)	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
Diisobutylphthalat (DIBP)	0,02	0,00	n.b.	0,00	0,00
Dibutylphthalat (DBP)	0,05	0,00	0,01	0,02	0,02
Bismethoxyethylphthalat (BMEP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Bis(4-methyl-2-pentyl)phthalat (BMPP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Bisethoxyethylphthalat (BEEP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dipentylphthalat (DPP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dihexylphthalat (DHP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Butylbenzylphthalat (BBP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Hexyl-2-ethylhexylphthalat (HEHP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Bis(2-n-butoxyethyl)phthalat (BBEP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dicyclohexylphthalat (DCP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)	0,04	0,03	0,00	0,04	0,01
Di-n-octylphthalat (DOP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dinonylphthalat (DNP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Summe Phthalate [mg/kg]	0,12	0,03	0,01	0,06	0,03

n.b.: nicht bestimmbar aufgrund
von Matrixstörungen

Tabelle 3: Ergebnisse der Phthalsäureesteruntersuchungen in Sahne

Probenbezeichnung: Verpackung:	Sahne Produkt 1 Kunststoff- becher	Sahne Produkt 2 Kunststoff- becher	Sahne Produkt 3 Kunststoff- becher	Sahne Produkt 4 Kunststoff- becher	Sahne Produkt 5 Tetrapack	Sahne Produkt 6 Glasflasche
	[mg/kg]	[mg/kg]	[mg/kg]	[mg/kg]	[mg/kg]	[mg/kg]
Dimethylphthalat (DMP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Diethylphthalat (DEP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Diisobutylphthalat (DIBP)	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dibutylphthalat (DBP)	0,07	0,00	0,05	0,01	0,07	0,02
Bismethoxyethylphthalat (BMEP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Bis(4-methyl-2-pentyl)phthalat (BMPP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Bisethoxyethylphthalat (BEEP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dipentylphthalat (DPP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dihexylphthalat (DHP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Butylbenzylphthalat (BBP)	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00
Hexyl-2-ethylhexylphthalat (HEHP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Bis(2-n-butoxyethyl)phthalat (BBEP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dicyclohexylphthalat (DCP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)	0,18	0,19	0,32	0,19	0,23	0,21
Di-n-octylphthalat (DOP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dinonylphthalat (DNP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Summe Phthalate [mg/kg]	0,26	0,19	0,40	0,20	0,30	0,23

Tabelle 4: Ergebnisse der Phthalsäureesteruntersuchungen in Nüssen

Probenbezeichnung: Verpackung:	Mandeln, gemahlen Kunststofffolie	Haselnüsse, gemahlen Kunststofffolie	Muskatnüsse, gemahlen Kunststofffolie
	[mg/kg]	[mg/kg]	[mg/kg]
Dimethylphthalat (DMP)	0,00	0,03	0,01
Diethylphthalat (DEP)	0,00	0,02	0,02
Diisobutylphthalat (DIBP)	n.b.	0,10	0,24
Dibutylphthalat (DBP)	0,57	0,24	0,12
Bismethoxyethylphthalat (BMEP)	0,00	0,00	0,01
Bis(4-methyl-2-pentyl)phthalat (BMPP)	0,00	0,01	0,00
Bisethoxyethylphthalat (BEEP)	0,00	0,02	0,01
Dipentylphthalat (DPP)	0,00	0,00	0,00
Dihexylphthalat (DHP)	0,00	0,00	0,00
Butylbenzylphthalat (BBP)	0,01	0,00	0,00
Hexyl-2-ethylhexylphthalat (HEHP)	0,01	0,00	0,00
Bis(2-n-butoxyethyl)phthalat (BBEP)	0,09	0,00	0,02
Dicyclohexylphthalat (DCP)	0,00	0,00	0,00
Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)	0,80	0,08	0,22
Di-n-octylphthalat (DOP)	0,00	0,00	0,02
Dinonylphthalat (DNP)	0,06	0,01	n.b.
Summe Phthalate [mg/kg]	1,54	0,51	0,68

n.b.: nicht bestimmbar aufgrund
von Matrixstörungen

Anhang 1: Ergebnistabellen

Tabelle 5: Ergebnisse der Phthalsäureesteruntersuchungen in Babynahrung

Probenbezeichnung:	Produkt 1 Gemüse- Allerlei	Produkt 2 Reiner Karottensaft	Produkt 3 Milder Karottensaft	Produkt 4 Gemüsereis mit Putenfleisch	Produkt 5 Gartengemüse mit Kartoffeln u. Rindfleisch
Verpackung:	Glas	Glas	Glas	Glas	Glas
	[mg/kg]	[mg/kg]	[mg/kg]	[mg/kg]	[mg/kg]
Dimethylphthalat (DMP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Diethylphthalat (DEP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Diisobutylphthalat (DIBP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dibutylphthalat (DBP)	0,03	0,00	0,01	0,02	0,03
Bismethoxyethylphthalat (BMEP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Bis(4-Methyl-2-pentyl)phthalat (BMPP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Bisethoxyethylphthalat (BEEP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dipentylphthalat (DPP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dihexylphthalat (DHP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Butylbenzylphthalat (BBP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Hexyl-2-ethylhexylphthalat (HEHP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Bis(2-n-butoxyethyl)phthalat (BBEP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dicyclohexylphthalat (DCP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)	0,02	0,01	0,02	0,01	0,02
Di-n-octylphthalat (DOP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dinonylphthalat (DNP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Summe Phthalate [mg/kg]	0,05	0,01	0,03	0,03	0,05

Anhang 1: Ergebnistabellen

Tabelle 6: Ergebnisse der Phthalsäureesteruntersuchungen in Frauenmilch

Probenbezeichnung: Verpackung:	Frauenmilch 1 Glasflasche	Frauenmilch 2 Glasflasche	Frauenmilch 3 Glasflasche Gaspumpe	Frauenmilch 4 Glasflasche	Frauenmilch 5 Glasflasche
	[mg/kg]	[mg/kg]	[mg/kg]	[mg/kg]	[mg/kg]
Dimethylphthalat (DMP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Diethylphthalat (DEP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Diisobutylphthalat (DIBP)	0,00	0,01	n.b.	0,00	0,01
Dibutylphthalat (DBP)	0,04	0,01	0,01	0,03	0,05
Bismethoxyethylphthalat (BMEP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Bis(4-methyl-2-pentyl)phthalat (BMPP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Bisethoxyethylphthalat (BEEP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dipentylphthalat (DPP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dihexylphthalat (DHP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Butylbenzylphthalat (BBP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Hexyl-2-ethylhexylphthalat (HEHP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Bis(2-n-butoxyethyl)phthalat (BBEP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dicyclohexylphthalat (DCP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)	0,02	0,02	0,11	0,01	0,01
Di-n-octylphthalat (DOP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dinonylphthalat (DNP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Summe Phthalate [mg/kg]	0,06	0,04	0,12	0,04	0,07

n.b.: nicht bestimmbar aufgrund
von Matrixstörungen

Anhang 1: Ergebnistabellen

Tabelle 7: Ergebnisse der Phthalsäureesteruntersuchungen in Hausstaub

Probenbezeichnung:	Hausstaub, Staubsauger- beutelinhalt	Hausstaub, Wischprobe 1	Hausstaub, Wischprobe 2	Hausstaub, Wischprobe 3
	[g/kg]	[g/kg]	[g/kg]	[g/kg]
Dimethylphthalat (DMP)	0,00	0,00	0,02	0,00
Diethylphthalat (DEP)	0,02	0,00	0,00	0,02
Diisobutylphthalat (DIBP)	0,15	0,03	0,01	0,04
Dibutylphthalat (DBP)	0,25	0,08	0,04	0,04
Bismethoxyethylphthalat (BMEP)	0,00	0,00	0,00	0,00
Bis(4-methyl-2-pentyl)phthalat (BMPP)	0,00	0,00	0,00	0,00
Bisethoxyethylphthalat (BEEP)	0,00	0,00	0,00	0,00
Dipentylphthalat (DPP)	0,00	0,00	0,00	0,00
Dihexylphthalat (DHP)	0,00	0,00	0,00	0,00
Butylbenzylphthalat (BBP)	0,03	0,00	0,49	0,01
Hexyl-2-ethylhexylphthalat (HEHP)	0,01	0,00	0,02	0,00
Bis(2-n-butoxyethyl)phthalat (BBEP)	0,01	0,00	0,06	0,00
Dicyclohexylphthalat (DCP)	0,26	0,00	0,00	0,00
Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)	4,58	0,77	2,84	0,19
Di-n-octylphthalat (DOP)	0,04	0,02	0,00	0,00
Dinonylphthalat (DNP)	0,02	0,00	0,01	0,00
Summe Phthalate [mg/kg]	5,37	0,90	3,49	0,30

Anhang 1: Ergebnistabellen

Tabelle 8: Ergebnisse der Phthalsäureesteruntersuchungen in Bekleidungstextilien

Vergleich gewaschene - ungewaschene
Textilien

Probenbezeichnung:	Windeln, weiß ungewaschen Baumwolle	Windeln, weiß gewaschen Baumwolle	Bademantel blau ungewaschen 90% Baumwolle 10% Polyester	Bademantel blau gewaschen 90% Baumwolle 10% Polyester
Zusammensetzung:	[mg/kg]	[mg/kg]	[mg/kg]	[mg/kg]
Dimethylphthalat (DMP)	0,05	0,01	0,06	0,04
Diethylphthalat (DEP)	0,49	0,18	0,18	0,17
Diisobutylphthalat (DIBP)	1,15	3,28	0,56	0,65
Dibutylphthalat (DBP)	30,43	6,35	5,36	6,26
Bismethoxyethylphthalat (BMEP)	0,01	0,02	0,00	0,00
Bis(4-methyl-2-pentyl)phthalat (BMPP)	0,02	0,00	0,00	0,00
Bisethoxyethylphthalat (BEEP)	0,02	0,00	0,00	n.b.
Dipentylphthalat (DPP)	0,00	0,00	0,00	0,00
Dihexylphthalat (DHP)	0,00	0,00	0,00	0,00
Butylbenzylphthalat (BBP)	0,01	0,02	0,01	0,02
Hexyl-2-ethylhexylphthalat (HEHP)	0,00	0,00	0,00	0,00
Bis(2-n-butoxyethyl)phthalat (BBEP)	0,00	0,00	0,00	0,00
Dicyclohexylphthalat (DCP)	0,05	0,03	0,01	0,00
Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)	2,21	4,21	10,02	3,26
Di-n-octylphthalat (DOP)	0,00	0,01	0,08	0,03
Dinonylphthalat (DNP)	0,00	0,00	0,01	0,00
Summe Phthalate [mg/kg]	34,44	14,11	16,29	10,43

n.b.: nicht bestimmbar aufgrund
von Matrixstörungen

Tabelle 9: Ergebnisse der Phthalsäureesteruntersuchungen in Bekleidungstextilien

Probenbezeichnung:	T-Shirt blau	T-Shirt hellblau	T-Shirt rot	T-Shirt blau	Bademantel weiß	Strandkleid blau	Feinstrumpfhose
Zusammensetzung:	100% Baumwolle	100% Baumwolle	100% Baumwolle	35% Baumwolle, 65% Polyester	17% Baumwolle, 83% Polyester	80% Baumwolle, 20% Polyamid	95% Polyamid, 5% Elastan
	[mg/kg]	[mg/kg]	[mg/kg]	[mg/kg]	[mg/kg]	[mg/kg]	[mg/kg]
Dimethylphthalat (DMP)	0,03	0,00	0,00	1,03	0,22	0,14	0,07
Diethylphthalat (DEP)	0,93	0,05	0,05	0,16	0,10	0,26	0,94
Diisobutylphthalat (DIBP)	0,44	0,06	0,19	1,12	0,36	0,48	2,21
Dibutylphthalat (DBP)	5,62	3,42	6,36	6,98	6,06	7,92	9,16
Bismethoxyethylphthalat (BMEP)	0,03	0,03	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00
Bis(4-methyl-2-pentyl)phthalat (BMPP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Bisethoxyethylphthalat (BEEP)	0,00	n.b.	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dipentylphthalat (DPP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dihexylphthalat (DHP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00
Butylbenzylphthalat (BBP)	0,01	0,01	0,00	0,00	0,02	0,01	0,02
Hexyl-2-ethylhexylphthalat (HEHP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Bis(2-n-butoxyethyl)phthalat (BBEP)	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dicyclohexylphthalat (DCP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)	1,78	0,49	0,98	0,90	4,33	1,67	1,63
Di-n-octylphthalat (DOP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,00
Dinonylphthalat (DNP)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,03	0,00
Summe Phthalate [mg/kg]	8,85	4,06	7,59	10,20	11,11	10,53	14,03

n.b.: nicht bestimmbar aufgrund von Matrixstörungen

Anhang 1: Ergebnistabellen

Tabelle 10: Ergebnisse der Phthalsäureesteruntersuchungen in Polsterstoffen

Probenbezeichnung:	Polsterstoff bunt	Polsterstoff blau/bunt	Polsterstoff weinrot	Polsterstoff graublau/rosa, kariert
Zusammensetzung:	100% Polyacryl- nitril	87% Baumwolle, 13% Viskose	100% Mohair	Flor: 83%Polyacryl, 11%Viskose, 6% Baumw. Grundgewebe: 42% Polyacryl, 29% Baumw., 29% Polyethylen
	[mg/kg]	[mg/kg]	[mg/kg]	[mg/kg]
Dimethylphthalat (DMP)	0,00	0,35	0,36	0,29
Diethylphthalat (DEP)	0,05	0,17	0,23	0,04
Diisobutylphthalat (DIBP)	0,72	1,71	0,91	0,56
Dibutylphthalat (DBP)	1,11	1,68	1,74	2,67
Bismethoxyethylphthalat (BMEP)	0,02	0,02	n.b.	0,02
Bis(4-methyl-2-pentyl)phthalat (BMPP)	0,00	0,00	0,00	0,00
Bisethoxyethylphthalat (BEEP)	0,00	0,00	0,00	n.b.
Dipentylphthalat (DPP)	0,00	0,00	0,00	0,00
Dihexylphthalat (DHP)	0,00	0,00	0,00	0,00
Butylbenzylphthalat (BBP)	0,01	0,00	0,01	0,01
Hexyl-2-ethylhexylphthalat (HEHP)	0,00	0,00	0,00	0,00
Bis(2-n-butoxyethyl)phthalat (BBEP)	0,00	0,01	0,00	0,01
Dicyclohexylphthalat (DCP)	0,00	0,00	0,00	0,00
Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)	1,13	1,03	1,22	1,77
Di-n-octylphthalat (DOP)	0,01	0,00	n.b.	0,00
Dinonylphthalat (DNP)	0,00	0,00	0,00	0,00
Summe Phthalate [mg/kg]	3,05	4,97	4,47	5,37

n.b.: nicht bestimmbar aufgrund
von Matrixstörungen

Anhang 1: Ergebnistabellen

Tabelle 11: Ergebnisse der Phthalsäureesteruntersuchungen in Teppichböden

Probenbezeichnung:	Teppichboden grau/grün	Teppichboden blau/grün/rot	Teppichboden dunkelblau/bunt
Zusammensetzung:	unbekannt	unbekannt	unbekannt
	[mg/kg]	[mg/kg]	[mg/kg]
Dimethylphthalat (DMP)	0,05	0,05	0,04
Diethylphthalat (DEP)	0,17	0,14	0,14
Diisobutylphthalat (DIBP)	1,02	0,39	0,56
Dibutylphthalat (DBP)	2,84	0,66	1,14
Bismethoxyethylphthalat (BMEP)	0,05	0,00	0,01
Bis(4-methyl-2-pentyl)phthalat (BMPP)	0,00	0,00	0,00
Bisethoxyethylphthalat (BEEP)	0,00	0,01	0,00
Dipentylphthalat (DPP)	0,00	0,00	0,00
Dihexylphthalat (DHP)	0,03	0,00	0,01
Butylbenzylphthalat (BBP)	0,23	0,01	0,11
Hexyl-2-ethylhexylphthalat (HEHP)	0,00	0,00	0,00
Bis(2-n-butoxyethyl)phthalat (BBEP)	0,00	0,00	0,00
Dicyclohexylphthalat (DCP)	0,02	0,00	0,01
Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)	2,67	1,91	2,36
Di-n-octylphthalat (DOP)	0,00	0,00	0,01
Dinonylphthalat (DNP)	0,00	0,00	0,00
Summe Phthalate [mg/kg]	7,08	3,17	4,39

Anhang 2: Verzeichnis der Abkürzungen

BBEP	Bis(2-n-butoxyethyl)phthalat
BBP	Benzylbutylphthalat
BEEP	Bisethoxyethylphthalat
BMEP	Bismethoxyethylphthalat
BMPP	Bis(4-methyl-2-pentyl)phthalat
BUA	Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe der Gesellschaft Deutscher Chemiker
DBP	Dibutylphthalat
DCP	Dicyclohexylphthalat
DEHP	Di-(2-ethylhexyl)phthalat
DEP	Diethylphthalat
DES	Diethylstilböstrol
DHP	Dihexylphthalat
DIBP	Diisobutylphthalat
DMP	Dimethylphthalat
DNP	Dinonylphthalat
DOP	Di-n-octylphthalat
DPP	Dipentylphthalat
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
HEHP	Hexyl-2-ethylhexylphthalat
KG	Körpergewicht
MAK	maximale Arbeitsplatz-Konzentration
MEHP	Mono-(2-ethylhexyl)phthalat
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
TDI	tolerierbare tägliche Aufnahmemenge („tolerable daily intake“)