



**Umweltmedizinische Hintergrundinformationen zu
Phthalaten**

Erstellt vom

Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit,
Sachgebiet Umweltmedizin
Veterinärstr. 2; D-85764 Oberschleißheim

in Zusammenarbeit mit dem Bayerischen Landesamt für Umweltschutz

Stand Dezember 2004

Einführung und Problemstellung

Die Phthalate sind Ester der 1,2-Benzoldicarbonsäure (ortho-Phthalsäure) und seit über 40 Jahren im großtechnischen Einsatz. Bei ihrer chemischen Struktur handelt es sich um einen planaren aromatischen Ring, an den zwei Seitenketten mit unterschiedlichen Gruppen – im wesentlichen Alkylgruppen – angehängt sind. Außer beim Butylbenzylphthalat (BBP), bei dem in der einen Seitenkette ein zusätzlicher aromatischer Ring vorliegt, besitzen alle industriell bedeutenden Phthalsäureester zwei identische Seitenketten [Staples et al. 1997]. Darüber hinaus sind bei den Alkylphthalaten noch verzweigte und unverzweigte Seitenketten möglich. Nicht zuletzt aufgrund der toxikologischen Bedenken, die zunehmend gegenüber den derzeit eingesetzten Phthalaten (insbesondere DEHP) vorgebracht werden, ist derzeit eine verstärkte Substitution dieser Produkte durch Gemische verschiedener Weichmacher (z.B. DINP) zu beobachten [ECB 2003a und b].

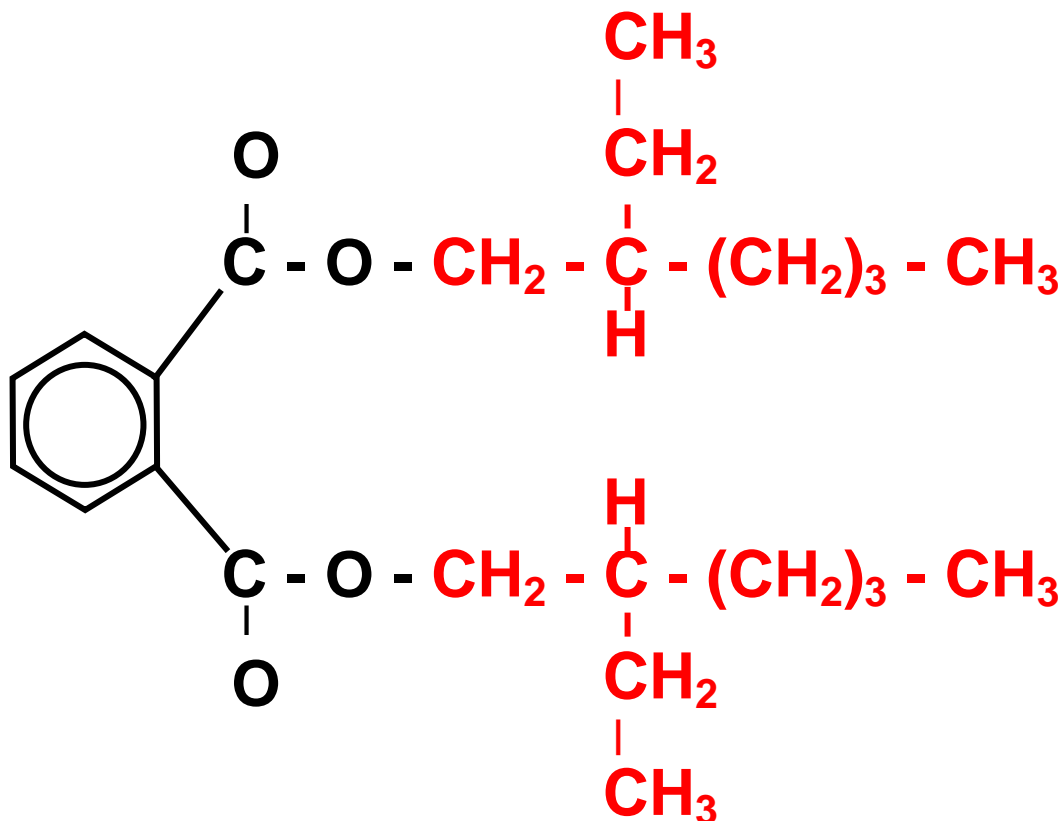


Abb. 1: Chemische Struktur des DEHP (rot: variable Seitenketten)

Tab. 1: Name und Abkürzungen einiger wichtiger Phthalate

Name	Akronym	CAS Nr.
Dimethylphthalat	DMP	131-11-3
Diethylphthalat	DEP	84-66-2
Dibutylphthalat	DBP	84-74-2
Butylbenzylphthalat	BBP	85-68-7
Di(2-ethylhexyl)phthalat	DEHP	117-81-7
Di-n-octylphthalat	DOP (DNOP)	117-84-0
Di-iso-nonylphthalat	DINP	68515-48-0 / 28553-12-0
Di-iso-decylphthalat	DIDP	26761-40-0 / 68515-49-1

n.a. = nicht angegeben

Tab. 2: Produktion und Verbrauch der wichtigsten Phthalate in Deutschland 1994/95
[CSTEE 1998, Leisewitz 1997]

	DEHP	DBP	BBP	Phthalate insgesamt
Produktion	251.506	21.636	9.000	408.376
Import	30.043	1.501	8.000	99.286
Export	167.581	12.382	5.000	242.692
Verbrauch	113.968	10.755	12.000	264.970

In Deutschland wurden in den Jahren 1994 und 1995 ca. 400.000 Tonnen an Phthalaten produziert (DEHP: 250.000 t; DBP: 21.000 t, BBP: 9.000 t), weltweit sind es mehrere Millionen Tonnen pro Jahr [Leisewitz 1997]. In Deutschland selbst werden jährlich etwa 260.000 t der bedeutendsten Phthalate verbraucht. Aufgrund ihrer chemisch-physikalischen Charakteristika werden Phthalate zu ungefähr 90 % als Weichmacher, insbesondere bei der Herstellung von Weich-PVC und anderen Polymerisaten, eingesetzt [Gülden et al. 1997]. Deshalb finden sie derzeit Anwendung in vielen Produkten der Medizin wie Infusions- und Dialysebeuteln, Handschuhen und Kontaktlinsen. Weitere Anwendungsbereiche sind der Einsatz als Dielektrikum in Kondensatoren, Entschäumer bei der Papierherstellung, Emulgatoren für Kosmetika, Hilfsstoffe in Pharmaka, Textilhilfsstoffe, Beschichtungssysteme, Formulierungsmittel in Pestiziden, Betonzusatzstoffe, in Klebstoffen, Farben/Lacken und Dichtungsmassen [Leisewitz 1997]. Bei den Phthalaten handelt es sich um so genannte äußere Weichmacher, da sie mit dem Kunststoff – zum Beispiel dem PVC – keine feste chemische Bindung eingehen, sondern lediglich eine Mischung vorliegt, die durch Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zusammengehalten wird. Durch Vergrößerung der Abstände der PVC-Molekülketten wird überhaupt erst die

Flexibilität des Kunststoffes erreicht, denn ohne Weichmacherzugabe wäre das PVC bei Raumtemperatur spröde und nicht zu verarbeiten. Von Weich-PVC wird im Allgemeinen gesprochen, wenn der Massenanteil an Weichmachern 20% übersteigt.

Grundsätzlich ist der Eintrag in die Umwelt im Rahmen von Produktion und Verteilung, während der Herstellung der Endprodukte, ihrem Gebrauch und ihrer Entsorgung gegeben, wobei Herstellung und Verwendung der Endprodukte den größten Mengenanteil stellen.

Insbesondere aufgrund des Einsatzes als Weichmacher in einer Vielzahl von Produkten können Phthalate mittlerweile in allen Umweltkompartimenten und im menschlichen Organismus nachgewiesen werden. Mengenmäßig treten Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP), Dibutylphthalat (DBP) und Butylbenzylphthalat (BBP) am häufigsten auf. Während zu diesen Phthalsäureestern Expositionsdaten und Kenntnisse zur Toxikologie in befriedigendem Umfang vorliegen, sind sie für die anderen Phthalate äußerst lückenhaft beziehungsweise fehlen bisher vollständig.

Toxikologie

Alle Phthalsäureester zeigen bei Versuchstieren eine geringe akute Toxizität mit LD₅₀-Werten von einigen g/kg Körpergewicht. Für DEHP und BBP bewegen sich die Werte z.B., je nach Tierart, zwischen 26 und 34 bzw. zwischen 2 und 20 g/kg Körpergewicht [*Effting et al. 1998; ECB 2001*]. Bei einem menschlichen Probanden bewirkte eine einmalige Dosis von bis zu 10 g DEHP lediglich milde gastrointestinale Beschwerden [*Schmid & Schlatter 1985*].

Erfahrungen zu chronischen Wirkungen beim Menschen liegen nur sehr begrenzt vor. In einer epidemiologischen Untersuchung an 168 Männern ließ sich erstmals ein statistisch bedeutsamer Zusammenhang zwischen Spermiengehalt, -motilität und -morphologie und den Gehalten an Phthalatmetaboliten im Urin beobachten [*Duty et al. 2003*]. Andere epidemiologische Studien beschreiben zudem einen Zusammenhang mit einer verkürzten Schwangerschaftsdauer, der Ausprägung einer Endometriose und der frühzeitigen Brustentwicklung bei jungen Frauen [*Latini et al. 2003; Corbellis et al. 2003; Colon et al. 2000*].

Die Phthalsäureester zeigen im Tierexperiment bei subchronischen und chronischen Fütterungsversuchen Veränderungen an den Organen Leber, Niere und Testes

sowie ein vermindertes Körpergewicht. An Nagern wurden verschiedene Effekte, wie zum Beispiel Leberhyperplasien und -hypertrophien, Peroxisomenproliferationen, Enzyminduktionen, verminderte Cholesterolsynthese und reduzierter Glykogengehalt beobachtet.

Verschiedene Untersuchungen konnten für DEHP, DBP und BBP bei Nagern adverse Effekte auf den sich entwickelnden Fetus nachweisen [Richburg et al. 1996; Wine et al. 1997; Arcadi et al. 1998; Tanaka 2003]. Insbesondere wurden Veränderungen im Sinne eines geringeren Geburtsgewichts, eine verminderte Nachkommenzahl und verschiedene Missbildungen (Enzephalien, Augen- und Knochenmissbildungen) gesehen. Es wird angenommen, dass für die beobachteten teratogenen Wirkungen nach Zufuhr von DEHP wesentlich seine Metabolite verantwortlich gemacht werden müssen. DEHP scheint dabei unter den Phthalsäureestern das größte reproduktionstoxische Potential zu besitzen, während sehr kurzkettige Phthalate (wie Diethylphthalat, DEP) und sehr langkettige (wie Di-iso-octylphthalat, DIOP) an diesem Endpunkt kaum mehr Wirkungen zeigen.

Nach oraler Zufuhr von DEHP, DBP und BBP konnten Testesatrophien bei Ratten und Mäusen nachgewiesen werden. Die Wirkungen waren dabei abhängig von der Dosis und dem Alter der Versuchstiere, wobei sich juvenile Tiere am empfindlichsten zeigten [Wine et al. 1997]. Endpunkt der Wirkung auf dieses Organsystem, die in erster Linie dem Metabolit MEHP zugeschrieben wird, sind biochemische und morphologische Veränderungen der Sertolizellen. Der genaue Wirkmechanismus der testikulären Toxizität ist jedoch noch nicht bekannt. Es wird angenommen, dass die Phthalatmetabolite die Wirkungen des follikelstimulierenden Hormons (FSH) auf die Sertolizellen und damit die hormonelle Steuerung der Spermatogenese beeinflussen können.

In Langzeituntersuchungen wurde nach oraler Zufuhr von DEHP bei Ratten und Mäusen eine Zunahme der Inzidenz von Lebertumoren beschrieben. Es wird vermutet, dass die durch das DEHP verursachte Proliferation der Peroxisomen zu einer Zunahme an Wasserstoffperoxid führt, die über Radikale mit der DNA reagieren und im Weiteren eine Tumorentwicklung initiieren. Man geht heute davon aus, dass dieser Mechanismus von der Dichte und Funktionalität des PPAR α (Peroxisomen-Proliferator-aktivierender-Rezeptor) abhängt, der in Ratten und Mäusen in besonderem Maße und in vollständiger Form expremiert wird, während die menschliche Leber im Vergleich nur ca. 1-10 % der funktionalen Rezeptordichte

aufweist. Verschiedene methodische Probleme der vorgenannten Studien sowie die Tatsache, dass Nicht-Nager eine weitgehende Resistenz gegenüber dem Phänomen der Peroxisomenproliferation zeigen, haben zu einer kontroversen Diskussion bezüglich der kanzerogenen Potenz des DEHP für höhere Säugetiere geführt [Melnick 2001; DGPT 2003].

Humanbiomonitoring

Der Nachweis von Phthalaten bzw. deren Stoffwechselprodukten ist in verschiedenen menschlichen Organen beziehungsweise Körperflüssigkeiten, wie Blut, Urin, Samenflüssigkeit und Fettgewebe, geführt worden. Diese Daten sind allerdings bei humanen Proben oft auf DEHP und DBP beschränkt.

In den letzten Jahren sind verschiedene Studien veröffentlicht worden, in denen die Phthalatmetabolite im Urin der allgemeinen Bevölkerung bestimmt wurden, wobei im Wesentlichen nur Ergebnisse zum MEHP vorliegen (siehe Tabelle 3). Die umfangreichsten Erhebungen sind Untersuchungen einer repräsentativen amerikanischen Bevölkerungsstichprobe, dem National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000 (NHANES), mit insgesamt 9282 Probanden. Bei einer Untergruppe von 2536 Probanden wurde ein Humanbiomonitoring durchgeführt. Für MEHP und MBP ergaben sich im Urin Gehalte von 3,08 µg/g Kreatinin (Median) bzw. 21,9 µg/g Kreatinin (Median), mit einem 95. Perzentil von 18,5 µg/g Kreatinin bzw. 97,5 µg/g Kreatinin [Silva et al. 2004]. Als besonders auffällig zeigte sich die Altersabhängigkeit der MEHP-Ausscheidung (siehe Abbildung 2), mit statistisch signifikant höheren Konzentrationen im Urin von Kindern. Im Rahmen der Untersuchungen zum NHANES III, die 1988-1994 an einer amerikanischen Referenzbevölkerung (n = 289; Alter 20-60 Jahre) durchgeführt worden ist, wurden folgende Konzentration an MEHP und MBP im Urin gemessen: 2,7 µg/g Kreatinin (Median) bzw. 33,4 µg/g Kreatinin (Median), mit einem 95. Perzentil von 15,2 µg/g Kreatinin bzw. 162 µg/g Kreatinin [Blount et al. 2000].

Urinproben von 254 Kinder, die im Rahmen der Pilotphase zum Umweltsurvey 2001/2002 genommen wurden, zeigten MEHP-Gehalte zwischen 0,7 und 233 µg/g Kreatinin (Median: 5,6 µg/g Kreatinin) [Becker et al. 2004]. In einer Studie in einem ländlichen Gebiet Süddeutschlands, an der 36 Kinder und 19 Eltern bzw. Lehrer

beteiligt waren, ergaben sich Medianwerte von 8,7 µg/g Kreatinin für Kinder und von 8,6 µg/g Kreatinin für die Gruppe der Erwachsenen [Koch et al. 2004]. Im Gegensatz zum NHANES konnten in dieser Untersuchung keine Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen beobachtet werden. Darüber hinaus ist auffällig, dass die Maximalwerte mit 26,6 µg/g Kreatinin (Erwachsene) deutlich niedriger liegen als die in der vergleichbaren Gruppe des NHANES III (192 µg/g Kreatinin). Bei der in der Tabelle 3 darüber hinaus aufgeführten Studie an 85 Personen [Koch et al. 2003a] wurden signifikante höhere Gehalte an MEHP im Urin der weiblichen Probanden gemessen. Die Daten des NHANES 1999/2000 ließen hingegen keine geschlechtsbezogenen Differenzen erkennen.

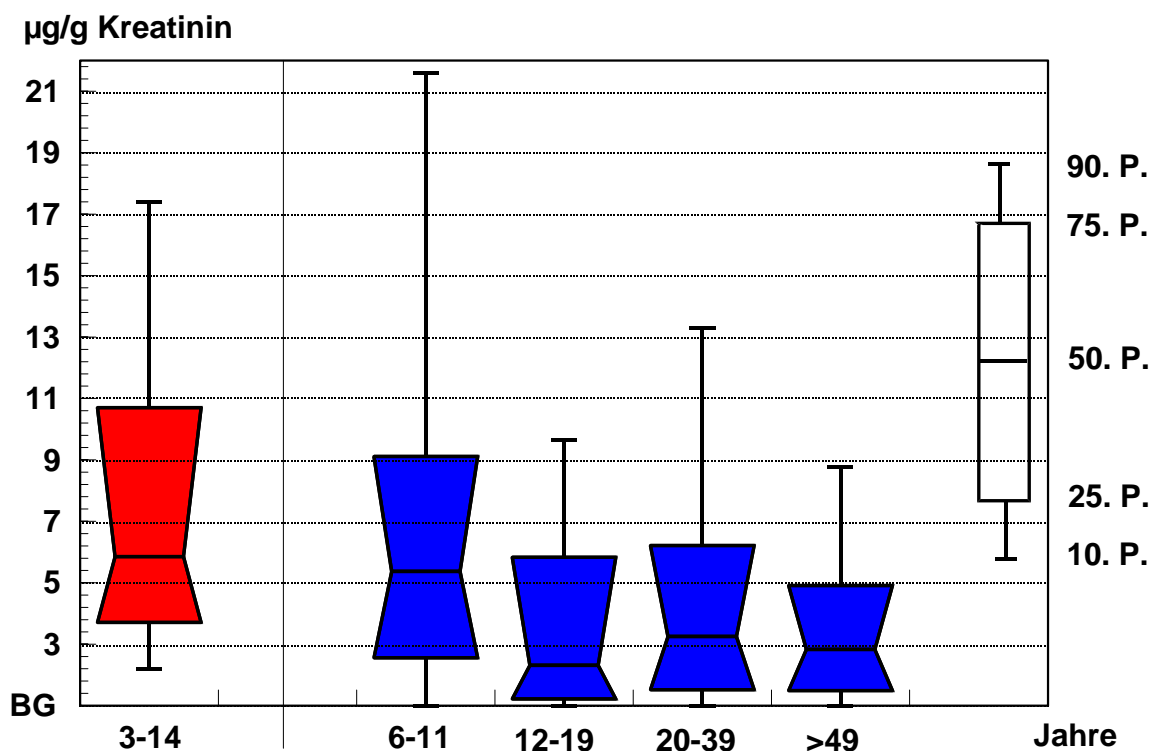


Abb. 2: Altersabhängige Ausscheidung von Mono(2-ethylhexyl)phthalat (MEHP) (links rot: Deutschland [Becker et al. 2004]; rechts blau: USA [Silva et al. 2004])

Tab. 3: Ausscheidung von Phthalatmetaboliten im Urin (in µg/g Kreatinin)

Quelle	Anzahl	Alter (Jahre)	Median		95. Perzentil		Bemerkungen
			MEHP	MBP	MEHP	MBP	
Blount et al. 2000	289	20-60	2,7	33,4	15,2	162	1988-1994, NHANES III
Silva et al. 2004	2541	>6	3,1	21,9	18,5	97,5	1999-2000, NHANES 1999/2000
Becker et al. 2004	254	3-14	5,6	-	23,7	-	2001/2002, Umweltsurvey
Koch et al. 2003a	85	7-64	9,2	157	34,7	531	2002, Süddeutschland
Koch et al. 2004	36 19	2,6-6,5 20-59	8,7 8,6	- -	27,5 24,7	- -	2003, ländl. Region in Süddeutschland

MEHP: Mono(2-ethylhexyl)phthalat; MBP: Monobutylphthalat; NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

Insbesondere auf Grund der Kontaminationsproblematik – so kann MEHP auch außerhalb des Organismus eventuell leicht durch hydrolytische Prozesse aus DEHP gebildet werden – hat eine deutsche Arbeitsgruppe der Universität Erlangen-Nürnberg eine Methode zur Messung der sekundären Metabolite (Mono-2-Ethyl-5-hydroxyhexylphthalat [5OH-MEHP, Metabolit IX]; Mono-2-Ethyl-5-oxohexylphthalat [5oxo-MEHP, Metabolit VI]) im Urin entwickelt [Koch et al. 2003b]. In Ergänzung der MEHP-Bestimmung scheinen mit den vorgenannten sekundären Metaboliten sensitive und nicht kontaminationsanfällige Biomarker zur Belastungsabschätzung zur Verfügung zu stehen. In zwei Untersuchungen der Nürnberger Arbeitsmediziner konnte ein statistisch signifikanter Unterschied in der Metabolitenausscheidung zwischen Männer und Frauen bzw. zwischen der Kinder- und Erwachsenengruppe gefunden werden [Koch et al. 2003a, Koch et al. 2004]. Frauen zwischen 18 und 40 Jahren und Kinder schieden dabei deutlich höhere Gehalte an sekundären Metaboliten aus.

Innenraumbelastung

Zur Belastung des Innenraumbereiches liegen derzeit, wahrscheinlich auch auf Grund der sehr kontaminationsanfälligen Probennahme und Analytik, nur äußerst begrenzt aussagekräftige Untersuchungsergebnisse vor [Butte et al. 2001; Fromme et al. 2004, Fromme 2005]. Diese zeigen insgesamt (siehe auch Tabelle 3 und Abbildung 3), dass insbesondere im Hausstaub mit hohen Gehalten gerechnet werden muss. Eine Zusammenstellung findet sich in der folgenden Abbildung und Tabelle.

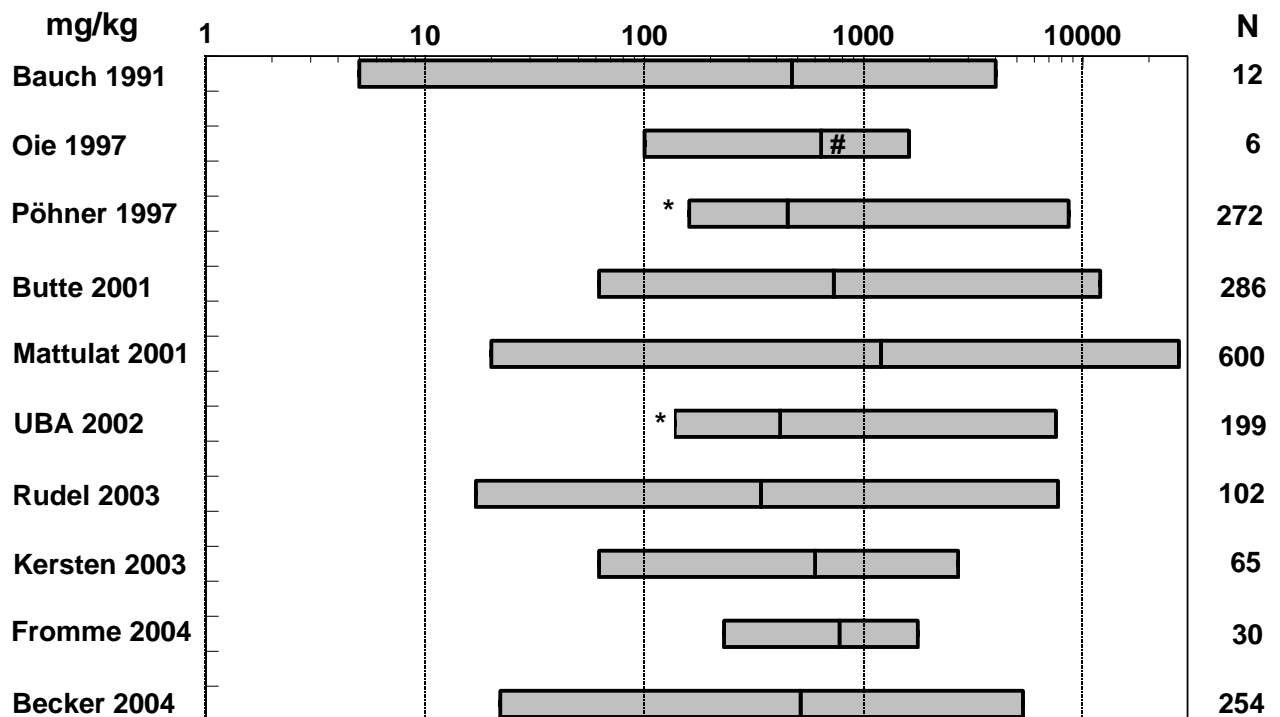


Abb. 3: DEHP-Gehalte im Hausstaub von Wohnungen (Minimum / Bestimmungsgrenze, Median und Maximum; *: 10.Perzentil; #: Mittelwert)

Tab. 3: Phthalate im Hausstaub und in der Innenraumluft (aus [Fromme 2005])

	Anzahl	DEHP		DBP	
		Median	95. Perzentil	Median	95. Perzentil
Hausstaub in mg/kg					
BAUCH 1991	12	470	3065	30	301
Oie et al. 1997	38	640*	-	100*	-
Pöhner et al. 1997	272	450	2000	87	370
Butte et al. 1999/2001	286	730	2500	49	230
Mattulat 2001	600	699	3470	48	311
UBA 2002	199	416	1190	42	160
Rudel et al. 2003	102 [#]	340	-	20	-
Wilson et al. 2003	9	-	-	1,2*	-
Kersten & Reich 2003	65	600	1600	47	180
Becker et al. 2004	252	515	1840	-	-
Bornehag et al. 2004	346	770	-	150	-
Fromme et al. 2004	30	703	1542	47	130
Innenraumluft in ng/m³					
BAUCH 1991	40	482	1647	2994	11201
Sheldon et al. 1994	125	140	-	630	-
Rudel et al. 2003	102 [#]	77	-	220	-
Adibi et al. 2003 ¹	30	370	-	2300	-
Adibi et al. 2003 ²	25	220	-	400	-
Wilson et al. 2003	9	-	-	288*	-
Otake et al. 2004	27	111	-	390	-
Fromme et al. 2004 (Wohnungen)	59	156	390	1083	2453
Fromme et al. 2004 (Kindergärten)	74	458	1510	1180	7376

*: Arithmetisches Mittel; #: für DBP ist n = 120; ¹: Krakau; ²: New York

Aufnahmesituation der Bevölkerung

Es wird angenommen, dass die Aufnahmesituation des Menschen im Allgemeinen wesentlich durch die Zufuhr über Nahrungsmittel geprägt ist. Die aus den Umweltmedien resultierende Aufnahme wird als weniger bedeutend eingeschätzt. Lediglich bei besonderen Immissionssituationen beziehungsweise Innenraumluft- oder Hausstaubbelastungen können diese neben dem Lebensmittelpfad zu einer deutlichen Zusatzbelastung führen. Auch hierzu liegen jedoch nur wenige Daten zur Exposition der allgemeinen Bevölkerung vor.

Aufgrund der großen Variabilität der Phthalatgehalte in Lebensmitteln können Abschätzungen zur täglichen Aufnahme über diesen Pfad nur sehr bedingt getroffen

werden [Bärwinkel et al. 2000]. In der wissenschaftlichen Literatur sind bezüglich DEHP nur einzelne, z.T. länger zurückliegende, Gesamtverzehrstudien und lediglich eine, nicht in einer wiss. Zeitschrift veröffentlichte, Duplikatstudie verfügbar [Pfannhauser et al. 1995]. Es ergab sich danach eine mittlere tägliche Aufnahme in einem Bereich von ca. 1,9 bis 5 µg/kg Körpergewicht.

Neben diesen Betrachtungen zur Aufnahme über den Belastungspfad Nahrungsmittel gibt es die Möglichkeit, durch Rückrechnungen aus den ausgeschiedenen Metabolitengehalten, die Aufnahme der allgemeinen Bevölkerung zu quantifizieren.

Zusammenfassend zeichnet sich z.B. für das DEHP aus den bisher vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnissen noch kein vollständiges Bild ab. Es deutet sich jedoch an, dass die Gesamtaufnahme des Menschen wahrscheinlich höher liegen wird als bisher angenommen. Erste Untersuchungen insbesondere der Erlanger Arbeitsmediziner deuten darauf hin, dass für einen größeren Anteil der Bevölkerung die aus toxikologischer Sicht duldbare tägliche Aufnahme erreicht bzw. überschritten sein könnte.

Literaturzusammenstellung

- Adibi, J.J., Perera, F.P., Jedrychowski, W., Camann, D.E., Barr, D., Jacek, R., Whyatt, R.M. (2003) Prenatal exposure to phthalates among women in New York City and Krakow, Poland. *Environ. Health Perspect.* 111, 1719-1722.
- Arcadi, F.A., Costa, C., Imperatore, C., Marchese, A., Papisarda, A., Salemi, M., Trimarchi, G.R., Costa, G. (1998) Oral toxicity of bis(2-ethylhexyl)phthalate during pregnancy and suckling in the Long-Evans-rat. *Food Chem. Toxicol.* 36, 963-970.
- BAUCH (Beratung und Analyse – Verein für Umweltchemie e.V.) (1991) Analyse und Bewertung der in Raumluft und Hausstaub vorhandenen Konzentrationen der Weichmacherbestandteile Diethylhexylphthalat (DEHP) und Dibutylphthalat (DBP). Bericht, Berlin, Germany.
- Bauer, M.J., Herrmann, R. (1997) Estimation of the environmental contamination by phthalic acid esters leaching from household wastes. *Sci. Total Environ.* 3, 49-57.
- Bärwinkel, D., Haufe, J., Kroh, L.W. (2000) Methoden zur Routineanalytik von Phthalaten in Trinkwasser und Lebensmitteln sowie aus der Umwelt mittels Passagewässer. *Deutsche Lebensmittel-Rundschau* 96, 411-417.
- Becker, K., Seiwert, M., Angerer, J., Heger, W., Koch, H.M., Nagorka, R., Roßkamp, E., Schlüter, C., Seifert, B., Ullrich, D. (2004) DEHP metabolites in urine of children and DEHP in house dust. *Int. J. Hyg. Environ. Health* (submitted).

- Blount, B.C., Silva, M.J., Caudill, S.P., Needham, L.L., Pirkle, J.L., Sampson, E.J., Lucier, G.W., Jackson, R.J., Brock, J.W. (2000) Levels of seven urinary phthalate metabolites in a human reference population. *Environ. Health Perspect.* 108, 979-982.
- Bornehag, C.-G., Sundell, J., Weschler, C.J., Sigsgaard, T., Lundgren, B., Hasselgren, M., Hägerhed-Engman, L. (2004) The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust: a nested case-control study. *Environ. Health Perspect.* (online doi:10.1289/ehp.7187).
- Butte, W., Hostrup, O. (1999) Konzentrationen von endokrin wirksamen Xenobiotika in Hausstäuben. Studie im Auftrag des Niedersächsischen Ministeriums für Frauen, Arbeit und Soziales. INTOX an der Universität Oldenburg.
- Butte, W., Hoffmann, W., Hostrup, O., Schmidt, A., Walker, G. (2001) Endokrin wirksame Substanzen im Hausstaub: Ergebnisse eines repräsentativen Monitorings. *Gefahrstoffe-Reinhaltung der Luft* 61, 19-23.
- Colon, I., Caro, D., Bourdony, C.J., Rosario, O. (2000) Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ. Health Perspect.* 108, 895-900.
- Corbellis, L., Latini, G., DeFelice, C., Razzi, S., Paris, I., Ruggieri, F., Mazzeo, P., Petraglia, F. (2003) High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 18, 1512-1515.
- CSTEE (Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and Environment) (1998) Phthalate migration from soft PVC toys and child-care articles. Opinion expressed at the 3rd plenary meeting. Brussels, Belgium.
- DGPT (2003) Stellungnahme der Beratungskommission der Sektion Toxikologie der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT) zu möglichen Gesundheitsgefahren durch Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) aus Medizinprodukten in neonatologischen Intensivstationen. Fassung vom 18.10.2002. *Umweltmed. Forsch. Prax.* 8, 2003, 25-30.
- Duty, S.M., Silva, M.J., Barr, D.B., Brock, J.W., Ryan, L., Chen, Z., Herrick, R.F., Christiani, D.C., Hauser, R. (2003) Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology* 14, 269-277.
- ECB (European Chemicals Bureau), Institute for Health and Consumer Protection (2001) European Union Risk Assessment Report. Bis(2-ethylhexyl) phthalate. Ispra, Italy.
- ECB (European Chemicals Bureau), Institute for Health and Consumer Protection (2003a) European Union Risk Assessment Report. Dibutyl phthalate. Vol. 29. Final report. Ispra, Italy.
- ECB (European Chemicals Bureau), Institute for Health and Consumer Protection (2003b) European Union Risk Assessment Report. 1,2-Benzenedicarboxylic acid, DI-C8-10-branched alkylesters, C9-rich and Di-isononyl phthalate. Vol. 30. Final report. Ispra, Italy.
- Effting, S.E., van Veen, M.P. (1998) Human exposure to butylbenzyl phthalate. A source-effect chain approach. RIVM-Report No. 630040002.
- Fromme, H., Lahrz, T., Piloty, M., Gebhart, H., Oddoy, A., Rüden, H. (2004) Occurrence of phthalates and musk fragrances in indoor air and dust from apartments and kindergartens in Berlin (Germany). *Indoor Air* 14, 188-195.
- Fromme, H. (2005) Phthalate. In: Beyer, A. & Eis, D.: *Loseblattsammlung Praktische Umweltmedizin*. Springer Verlag.

- Gülden, M., Turan, A., Seibert, H. (1997) Substanzen mit endokriner Wirkung in Oberflächengewässern. Forschungsbericht 10204279. UBA Texte 46/97.
- Kersten, W., Reich, T. (2003) Schwer flüchtige organische Umweltchemikalien in Hamburger Hausstäuben. Gefahrstoffe-Reinh. Luft 63, 85-91.
- Koch, H.M., Rossbach, B., Drexler, H., Angerer, J. (2003a) Internal Exposure of the general population to DEHP and other phthalates – determination of secondary and primary phthalate monoester metabolites in urine. Environ. Res. 93, 177-185.
- Koch, H.M., Gonzalez-Reche, L.M., Angerer, J. (2003b) On-line clean-up by multidimensional liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry for high throughput quantification of primary and secondary phthalate metabolites in human urine. J. Chromatogr. B 784, 169-182.
- Koch, H.M., Drexler, H., Angerer, J. (2004) Internal exposure of nursery-school children and their parents and teachers to di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). Int. J. Hyg. Environ. Health 207, 15-22.
- Latini, G., De Felice, C., Presta, G., Del Vecchio, A., Paris, I., Ruggirei, F., Mazzeo, P. (2003) In utero exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate and duration of human pregnancy. Environ. Health Perspect. 111, 1783-1785.
- Leisewitz, A. (1997) Stoffströme wichtiger hormonell wirkender Substanzen. UBA-Projekt Nr. 10601076. Im Auftrag des Umweltbundesamtes.
- Mattulat, A. (SOFIA GmbH Berlin) (2001) Konzentration von mittel- und schwerflüchtigen organischen Verbindungen in Staub aus Innenräumen - Belastungssituation im Jahr 2001. Bericht, Berlin.
- Melnick, R.L. (2001) Is peroxisome proliferation an obligatory precursor step in the carcinogenicity of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP)? Environ. Health Perspect. 109, 437-442.
- Pfannhauser, W., Leitner, E., Siegl, H. (1995) Phthalate in Lebensmitteln. Forschungsbericht Sektion III, Österreichisches Bundesministerium für Gesundheit und Konsumentenschutz. Wien.
- Øie, L., Hersoug, L.-G., Øgaard Madsen, J. (1997) Residential exposure to plasticizers and its possible role in the pathogenesis of asthma. Environ. Health Perspect. 105, 972-978.
- Otake, T., Yoshinaga, J., Yanagisawa, Y. (2004) Exposure to phthalate esters from indoor environment. J. Expo. Anal. Epidemiol. Online publication doi: 10.1038/sj.jea.7500352.
- Pöhner, A., Simrock, S., Thumulla, J., Weber, S., Wirkner, T. (1997) Hintergrundbelastung des Hausstaubes von Privathaltungen mit mittel- und schwerflüchtigen organischen Schadstoffen. Bericht von AnBUS e.V. Fürth.
- Richburg, J.H., Boekelheide, K. (1996) Mono(2-ethylhexyl)phthalate rapidly alters both sertoli cell vimentin filaments and germ cell apoptosis in young rat testes. Toxicol. Appl. Pharmacol. 137, 42-50.
- Rudel R.A., Camann, D.E., Spengler, J.D., Korn, L.R., Brody, J.G. (2003) Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust. Environ. Sci. Technol. 37, 4543-4553.
- Schmid, P., Schlatter, C. (1985) Excretion and metabolism of di(2-ethylhexyl)phthalate in man. Xenobiotica 15, 251-256.
- Sheldon, L., Clayton, A., Keever, J., Perritt, R., Whitaker, D. (1994) PTEAM: Monitoring of phthalates and PAHs in indoor and outdoor air. Samples in Riverside California. Research Note No. 94-10, California Environmental Protection Agency, Air Resources Board, Sacramento.

- Silva, M.J., Barr, D.B., Reidy, J.A., Malek, N.A., Hodge, C.C., Caudill, S.P., Brock, J.W., Needham, L.L., Calafat, A.M. (2004) Urinary levels of seven phthalate metabolites in the U.S. population from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2000. *Environ. Health Perspect.* 112, 331-338.
- Staples, C.A., Peterson, D.R., Parkerton, T.F., Adams, W.J. (1997) The environmental fate of phthalate esters: a literature review. *Chemosphere* 35, 667-749.
- Tanaka, T. (2003) Effects of bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on secondary sex ratio of mice in a cross-mating study. *Food Chem. Toxicol.* 41, 1429-1432.
- UBA (Umweltbundesamt) (2002) Biozide und andere Schadstoffe im Hausstaub. Ergebnisse des Umwelt-Survey 1998. (Internet) Berlin, Germany
- Wilson, N.K., Chuang, J.C., Lyu, C., Menton, R., Morgan, M.K. (2003) Aggregate exposure of nine preschool children to persistent organic pollutants at day care and at home. *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.* 13, 187-202.
- Wine R.N., Li, L.-H., Barnes, L.H., Gulati, D.K., Chapin, R.E. (1997) Reproductive toxicity of di-n-butylphthalate in a continuous breeding protocol in Sprague-Dawley Rats. *Environ. Health Perspect.* 105, 102-107.