



Endbericht zum Forschungsvorhaben

**„Interne Belastung der allgemeinen Bevölkerung
gegenüber Weichmachern (Phthalaten)
im Rahmen von Medikamenteneinnahmen“**

(Kurzbericht)

Mai 2011

Sachgebiet Chemikaliensicherheit und Toxikologie

Herausgeber: Bayerisches Landesamt für
Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL)
Eggenreuther Weg 43, 91058 Erlangen

Telefon: 09131 6808-0
Telefax: 09131 6808-2102
E-Mail: poststelle@lgl.bayern.de
Internet: www.lgl.bayern.de
Bildnachweis: Bayerisches Landesamt für
Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL)

Stand: Mai 2011

Autoren: W. Völkel, E. Seckin, H. Fromme

Sachgebiet: Chemikaliensicherheit und Toxikologie

© Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
alle Rechte vorbehalten

**Bayerisches Landesamt für
Gesundheit und Lebensmittelsicherheit**



Inhaltsverzeichnis

1	Einführung und Problemstellung	4
1.1	Vorkommen.....	4
1.2	Toxikologie.....	4
1.3	Exposition des Menschen.....	6
2	Zielsetzung des Projektes	7
3	Ergebnisse.....	8
3.1	Bestimmung von MnBP und MiBP in Urinproben von Probanden, die einen Arzneistoff einmalig (1 Kapsel) eingenommen haben, der als zugelassener Hilfsstoff DnBP enthielt.....	8
3.2	Bestimmung von MnBP und MiBP in Urinproben von Probanden, die einen Arzneistoff über 3 Tage in der im Beipackzettel beschriebenen Dosierung eingenommen haben.	9
4	Zusammenfassung	12
5	Literaturverzeichnis.....	13

1 Einführung und Problemstellung

1.1 Vorkommen

Phthalate (Ester der 1,2-Benzoldicarbonsäure (ortho-Phthalsäure)) werden überwiegend als Weichmacher in Polyvinylchlorid (PVC) und anderen Kunststoffen eingesetzt, kommen aber auch in vielen anderen Bereichen zum Einsatz. Sie dienen z.B. als Trägersubstanzen für Duftstoffe in Parfums, Deodorants und anderen Körperpflegemitteln, sind Komponenten in Nagellacken und Haarsprays oder werden als Formulierungsmittel in Pestizidanwendungen, als industrielle Löse- und Schmiermittel und als Additive in der Textilindustrie verwendet.

Nicht zuletzt aufgrund der toxikologischen Bedenken, die zunehmend gegenüber den derzeit eingesetzten Phthalaten (insbesondere Di(2-ethylhexyl)phthalat, DEHP) vorgebracht werden, ist eine verstärkte Substitution dieser Produkte durch Gemische verschiedener Weichmacher wie Di-iso-nonylphthalat (DINP) oder Diisononylcyclohexan-1,2-dicarboxylat (DINCH) zu beobachten.

Aufgrund des Einsatzes als Weichmacher in einer Vielzahl von Produkten können Phthalate mittlerweile in allen Umweltkompartimenten und im menschlichen Organismus nachgewiesen werden. Mengenmäßig haben DEHP, Dibutylphthalat (DBP) und Butylbenzylphthalat (BBP) den größten Anteil am Verbrauch. Während zu diesen Phthalsäureestern Expositionsdaten und Kenntnisse zur Toxikologie in befriedigendem Umfang vorliegen, sind sie für die anderen Phthalate lückenhaft beziehungsweise fehlen bisher vollständig.

1.2 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).

Die Phthalsäureester zeigen im Tierexperiment bei subchronischen und chronischen Fütterungsversuchen Veränderungen an Leber, Niere und Hoden 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). Es wurden Effekte wie ein verringertes Geburtsgewicht, eine verminderte Nachkommenzahl und verschiedene Missbildungen (Enzephalien, Augen- und Knochenmissbildungen) beobachtet. Speziell bei DEHP wird angenommen, dass für die beobachteten teratogenen Wirkungen im Wesentlichen seine Metabolite verantwortlich sind. Das 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) kaum Wirkungen auf diesen Endpunkt zeigen.

Eine Reproduktionsstudie (2 Generationen, Ratten) zu DEHP ergab dokumentierte Wirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit und Fruchtbarkeit der F0- und F1-Elterntiere. Ab einer Aufnahmemenge von 340 mg/kg Körpergewicht/Tag wurde bei den Nachkommen der F0- und F1-Eltern als Nebenwirkung eine Entwicklungstoxizität festgestellt. Der NOAEL-Wert (no observed adverse effect level – höchste Dosis eines Schadstoffes, bei der noch keine schädliche Wirkung beobachtet wird) betrug 340 mg/kg Körpergewicht/Tag für die Fortpflanzungsfähigkeit und Fruchtbarkeit bzw. 113 mg/kg Körpergewicht/Tag für die Entwicklungstoxizität.

Außerdem wurde eine Studie zur Beurteilung der Fortpflanzungsfähigkeit durchgeführt, bei der Ratten über mehrere Generationen mit DEHP-haltiger Nahrung gefüttert wurden. Aus dieser Studie lässt sich ein NOAEL-Wert von 4,8 mg/kg Körpergewicht/Tag für die testikuläre und Entwicklungstoxizität ableiten.

Auf dieser Grundlage legte die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) einen TDI-Wert von 0,05 mg/kg Körpergewicht fest

(<http://www.efsa.europa.eu/de/scdocs/doc/243.pdf>).

Für Di-n-butylphthalat (DnBP) wurde entsprechend ein TDI von 0,01 mg/kg Körpergewicht/Tag abgeleitet (<http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/242.htm>).

1.3 Exposition des Menschen

Um die Gesamtexposition gegenüber Phthalaten erfassen zu können, sind prinzipiell zwei Vorgehensweisen möglich.

- Bestimmung der Gehalte an Phthalaten in Lebensmitteln, die üblicherweise durchschnittlich verzehrt werden (Warenkorb-System)
- Berechnung der Aufnahme aufgrund von Biomonitoringstudien

Die Bestimmung der Exposition via Warenkorb ist sehr aufwendig, da eine Vielzahl an Lebensmittel untersucht werden muss und andere Aufnahmewege (z.B. Innenraumluft) unberücksichtigt bleiben. Daher ist der zweite Weg über Humanbiomonitoring der einfachere Weg, wenn einige Voraussetzungen erfüllt sind. Dazu zählen die Kenntnisse zur Toxikokinetik für die jeweilige Substanz und damit verbunden eine relative schnelle Elimination der Substanz und/oder ihrer Metabolite über die Nieren in den Harn.

Sind diese Voraussetzungen erfüllt, kann die tägliche Aufnahme relativ exakt bestimmt werden, was für einige Phthalate zutrifft.

In den letzten Jahren wurden verschiedene Studien veröffentlicht, in denen die Phthalatmetabolite im Urin der allgemeinen Bevölkerung bestimmt wurden. Am umfangreichsten sind Untersuchungen einer repräsentativen amerikanischen Bevölkerungsstichprobe, dem National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000 (NHANES). Dabei wurden insgesamt 9282 Probanden beobachtet. Bei einer Untergruppe von 2536 Probanden wurde ein Humanbiomonitoring durchgeführt. Für Monoethylhexylphthalat (MEHP) und Mono-n-butylphthalat (MnBP) ergaben sich im Urin Gehalte von 3,1 µg/g Kreatinin (Median) bzw. 21,9 µg/g Kreatinin (Median) bei einem 95. Perzentil von 18,5 µg/g Kreatinin bzw. 97,5 µg/g Kreatinin (Silva et al. 2004). Als besonders auffällig zeigte sich eine Altersabhängigkeit der MEHP-Ausscheidung mit statistisch signifikant höheren Konzentrationen im Urin von Kindern.

In mehreren bayerischen Studien konnten ähnliche Werte gemessen werden (Koch, Drexler et al. 2003; Koch, Rossbach et al. 2003; Koch et al. 2004; Koch, Preuss et al. 2006; Fromme et al. 2007; Koch, Becker et al. 2007; Koch, Muller et al. 2007).

Eine weitere wichtige Quelle für die Belastung des Menschen mit Phthalaten ergibt sich im Rahmen medizinischer Anwendungen, z.B. durch Migration der Phthalate

aus Infusionsschläuchen oder während der Hämodialyse (Mettang et al. 1999; Mettang et al. 2000; Calafat et al. 2004).

Die Aufnahme von Phthalaten direkt aus Medikamenten scheint eine weitere Expositionsquelle darzustellen. Erste Hinweise darauf ergaben einzelne sehr hohe Metabolitenkonzentrationen in den vorher genannten Biomonitoringstudien. Erstmals gezielt untersucht wurde dieses Expositionsszenario von Hauser et al. (2004) nach Gabe eines Medikamentes zur Behandlung von Colitis ulcerosa.

Tatsächlich ist beispielsweise DnBP ein zugelassener Hilfsstoff in Arzneimitteln. Weit verbreitete Anwendung findet DnBP v.a. in der magensaftresistenten Verkapselung von hoch dosierten etherischen Ölen, pflanzlichen Extrakten, Enzymen, Vitaminen und Eisenverbindungen. DnBP steuert dabei die Freisetzung des enthaltenen Wirkstoffes nach der Magenpassage im Dünndarm oder Kolon. Derartige Präparate werden u.a. zur Therapie von Erkrankungen der Atemwege, Entzündungen der Nasennebenhöhlen und der Bronchien, von Reizdarm und vielen weiterer Anwendungen eingesetzt. Viele dieser Arzneimittel werden besonders zur Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit, bei Kindern- und Kleinkindern und zur Behandlung chronischer Beschwerden empfohlen. Nach der Roten Liste 2005 (Arzneimittelverzeichnis für Deutschland, einschließlich EU-Zulassungen) wurde DnBP 2005 und in den Jahren vorher in mehr als 60 Präparaten verwendet.

2 Zielsetzung des Projektes

Bisher wird davon ausgegangen, dass die Aufnahmesituation des Menschen im Allgemeinen wesentlich durch die Zufuhr über Nahrungsmittel geprägt ist. Die aus den Umweltmedien resultierende Aufnahme wird demgegenüber als weniger bedeutend eingeschätzt.

Erheblich höhere Aufnahmen sind zu erwarten, wenn Phthalate als Hilfsstoffe von Arzneimitteln oder Nahrungsergänzungsmitteln eingesetzt werden und diese insbesondere im Falle von Nahrungsergänzungsmitteln längere Zeit aufgenommen werden.

In der Studie von Koch et al. (2005) wurde die Ausscheidung von Metaboliten des DnBP im Urin bei einer Versuchsperson nach einmaliger Gabe von zwei Kapseln eines rezeptfreien Medikamentes untersucht. Rückrechnungen bezüglich der Zufuhr-

mengen ergaben, dass dabei mit einer Aufnahme deutlich oberhalb der toxikologisch duldbaren täglichen Aufnahmemenge (tolerable daily intake, TDI) gerechnet werden muss. Da in einer Vielzahl von verkapselten Medikamenten Phthalate (insbesondere DnBP) enthalten sein können, muss eventuell mit einer bedeutsamen Zusatzbelastung der Bevölkerung über diesen Pfad gerechnet werden. Da die bisherigen Berichte sich lediglich auf die Untersuchung einer Person beziehen, erschienen weitere Studien sinnvoll.

Folgende Punkte waren zur Durchführung der Studie erforderlich:

- Entwicklung und Etablierung eines analytischen Nachweisverfahrens
- Exposition von Personen mit entsprechenden Phthalat-haltigen Medikamenten
- Analyse der Urinproben und Bewertung der Ergebnisse

Die Untersuchungen wurden nach der Erklärung von Helsinki und nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung der Freiwilligen durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Bestimmung von MnBP und MiBP in Urinproben von Probanden, die einen Arzneistoff einmalig (1 Kapsel) eingenommen haben, der als zugelassener Hilfsstoff DnBP enthielt.

Nach Etablierung des Analysenverfahrens im Labor des Bayerischen Landesamtes für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) wurden Experimente zur Validierung durchgeführt. Im Rahmen einer erfolgreichen Laborvergleichsuntersuchung mit insgesamt 4 Laboren, die alle im Arbeitskreis „Analysen im biologischen Bereich“ der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission) der Deutschen Forschungsgemeinschaft tätig sind, wurde dieser Validierungsprozess abgeschlossen. Details zur Validierung finden sich bei Seckin et al. (2009). Anschließend wurde das Experiment zur Bestimmung von MnBP und MiBP in Urinproben von Probanden konzipiert (Arzneistoff einmalig 1 Kapsel). Die Kapsel enthielt nach Herstellerangaben 3,6 mg an DnBP. Das Experiment wurde mit 17

freiwilligen Probanden durchgeführt. Die gemessenen Werte an MiBP entsprechen dabei der Hintergrundbelastung des jeweiligen Probanden.

Die Ergebnisse dieser Studie wurden 2009 publiziert (Seckin et al., 2009).

3.2 Bestimmung von MnBP und MiBP in Urinproben von Probanden, die einen Arzneistoff über 3 Tage in der im Beipackzettel beschriebenen Dosierung eingenommen haben.

Das Projekt wurde mit einer männlichen und vier weiblichen Personen im Alter zwischen 26 bis 41 Jahre durchgeführt. Die Urinproben wurden über 5 Tage hinweg vollständig gesammelt, d.h. 24 h vor der Einnahme der ersten Kapsel und bis 36 h nach der Einnahme der letzten Kapsel. Die Teilnehmer nahmen am Tag 2, Tag 3 und Tag 4 die erste Kapsel mit 3,6 mg DnBP ca. um 8.00 Uhr und die zweite Kapsel etwa um 20.00 Uhr ein. Die Urinproben wurden bei -20 °C bis zur Analyse gelagert, das Analyseverfahren wird in der Publikation von Seckin et al. (2009) beschrieben.

Das verabreichte Medikament enthielt wiederum 3600 µg an DnBP. Die tägliche Dosis (2-Kapseln) entspricht damit 7200 µg DnBP, d.h. bei einer 60 kg schweren Person bei 120 µg/kg Körpergewicht. Über die MnBP-Konzentration im Urin (Tabelle 1) wurden DnBP-Aufnahmen von durchschnittlich 5146 µg (Tag 2), 4921 µg (Tag 3) und 5074 µg (Tag 4) ermittelt. Es kommt erwartungsgemäß zu keiner Anreicherung trotz wiederholter Gabe. Dennoch liegen die ermittelten Werte von ca. 5000 µg mit über 80 µg/kg Körpergewicht/Tag 8-fach über dem für DnBP abgeleiteten TDI von 10 µg/kg Körpergewicht/Tag.

Das Experiment zeigt, dass DnBP auch nach wiederholter Gabe sehr effizient vom Körper aufgenommen wird und damit eindeutig eine Überschreitung des TDI nach Einnahme von Medikamenten erfolgt, die entsprechend formuliert sind.

Problematisch ist hierbei vor allem, dass es sich um ein nicht apothekenpflichtiges Medikament handelt und befürchtet werden muss, dass auch Kinder damit eventuell über einen längeren Zeitraum hinweg behandelt werden.

Wie bereits vorher beschrieben werden Phthalate umfangreich metabolisiert und reichern sich daher nicht im Organismus an. Dies zeigt auch das schnelle Abflachen der Konzentrations-Zeitkurven (Abb. 1). Die Umwandlung in ein sogenanntes Mono-

ester-Derivat ist bei fast allen Phthalaten als erster Metabolisierungsschritt zu beobachten. Im Fall von DnBP und DiBP sind dies MnBP und MiBP. Säure- oder Hydroxylgruppen werden aber in aller Regel weiter verstoffwechselt, wobei Glukuronsäure- und eventuell Sulfat-Derivate entstehen. Je nach Phthalatmonoester sind diese mehr oder weniger Hydrolyse-empfindlich.

Nach den hier berichteten Ergebnissen (Tab. 1) sind die Konjugate von MnBP und MiBP relativ stabil, da nur ca. 5 % der ausgeschiedenen MnBP-Metaboliten als unkonjugiertes, freies MnBP nachweisbar war.

Tabelle 1 MnBP im 24-h-Urin nach Aufnahme von 7,2 mg DnBP/Tag (BG: Bestimmungsgrenze).

	MnBP [$\mu\text{g}/24 \text{ h}$]									
	Tag 1 (Spotprobe)		Tag 2		Tag 3		Tag 4		Tag 5	
	Total	Frei	Total	Frei	Total	Frei	Total	Frei	Total	Frei
Mittelwert	2	< BG	4043	239	3896	154	3938	191	239	4
Median	2	< BG	4109	202	3930	163	4052	168	222	< BG
75. Perzentil	2	< BG	4168	244	4525	177	4434	178	265	3
90. Perzentil	2	< BG	4638	339	5000	203	4487	271	450	14
Max	2	< BG	4755	363	5119	210	4500	295	496	16
Min	1	< BG	3192	191	2776	107	3323	157	105	< BG

Ähnliche Ergebnisse erhält man auch für MiBP, den Metaboliten des DiBP. Da DiBP nicht in den Kapseln verwendet wird und die Exposition des Menschen gegenüber DiBP hauptsächlich über die Nahrungsaufnahme erfolgt, sind die gemessenen Konzentrationen um den Faktor 50 bis 100 niedriger (siehe oben genannte Publikation) und liegen für das unkonjugierte MiBP häufig unterhalb der analytischen Nachweisgrenze.

Hinsichtlich der häufig für Phthalate diskutierten hormonartigen Wirkungen könnte dies ein wichtiger Hinweis sein, da für vergleichbare Substanzen wie Bisphenol A

gezeigt ist, dass diese Wirkung nur von der unkonjugierten, nicht aber von den entsprechenden Glukuronsäure-Metaboliten ausgeht. Als Erklärung für diese Beobachtung wird diskutiert, dass diese hydrophilen und voluminösen Konjugate nicht an die entsprechenden Östrogen-Rezeptoren binden können. Dies würde einer effektiven Entgiftung dieser Phthalate entsprechen. Um hier eine abschließende Bewertung abgeben zu können, sind weitere Experimente zur Rezeptorbindung der Konjugate nötig, die derzeit im Rahmen eines anderen Projektes durchgeführt werden.

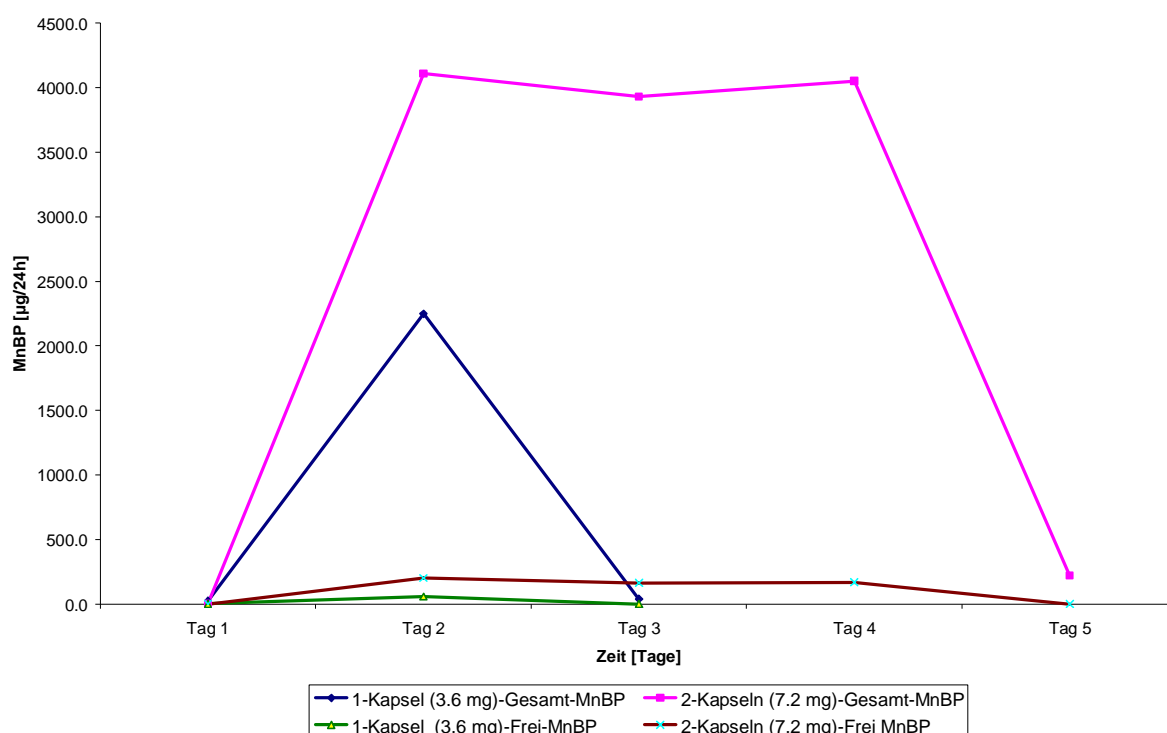


Abb. 1 Konzentrations-Zeitkurven für MnBP im Urin nach einmalig einer Kapsel bzw. je zwei Kapseln an drei aufeinander folgenden Tagen.

4 Zusammenfassung

Am Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit wurde ein online-LC-MS-MS-Verfahren zur Quantifizierung von verschiedenen Phthalatmetaboliten entwickelt und etabliert.

In zwei Studien wurden im Urin freiwilliger Probanden die Metabolite MnBP und MiBP quantifiziert. Die Probanden nahmen dazu 1 bzw. 6 Kapseln eines Medikamentes zu sich, das DnBP als Füllstoff mit einem Gehalt von 3,6 mg pro Kapsel enthielt. Es zeigte sich, dass MnBP als Hauptmetabolit bereits nach wenigen Stunden im Urin nachgewiesen werden kann und die Ausscheidung nach ca. 48 h vollständig abgeschlossen ist. Auch bei Mehrfachmedikation (2 Kapseln an 3 aufeinander folgenden Tagen) wird das DnBP effektiv aufgenommen und anhand der Ausscheidungskinetik kann eine Sättigung der Metabolisierung, die eventuell zu einer Akkumulation von DnBP führen würde, ausgeschlossen werden.

Allerdings wird durch die gute Bioverfügbarkeit des DnBP der TDI von 10 µg/kg Körpergewicht/Tag deutlich überschritten. Dies ist besonders dann ein Problem, wenn ein Medikament wie im vorliegenden Falle nicht apothekenpflichtig ist und damit relativ unkontrolliert Verwendung finden kann.

Da Phthalate insbesondere auch wegen ihrer hormonartigen Wirkung in der Diskussion stehen, ist ein unkontrollierter Gebrauch insbesondere bei Kindern von besonderer Bedeutung.

Da besonders Kinder aufgrund des noch nicht abgeschlossenen Entwicklungsprozesses als besonders empfindlich hinsichtlich der hormonellen Schädigungen durch Fremdstoffe eingestuft werden, wurde das zunächst auf ein Biomonitoring nach Medikamentengabe konzipierte Projekt auch auf Muttermilchuntersuchungen ausgedehnt (siehe Projekt „Prä- und postnatale Exposition gegenüber Phthalaten“, http://www.lgl.bayern.de/gesundheit/arbeitsplatz_umwelt/projekte_a_z/hbm_phtalate_bevoelkerung.htm).

5 Literaturverzeichnis

- 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.
- ECB (European Chemicals Bureau), Institute for Health and Consumer Protection (2001) European Union Risk Assessment Report. Bis(2-ethylhexyl) phthalate. Ispra, Italy.
- Calafat, A. M., L. L. Needham et al. (2004) Exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate among premature neonates in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 113(5): e429-34.
- Effting, S.E., van Veen, M.P. (1998) Human exposure to butylbenzyl phthalate. A source-effect chain approach. RIVM-Report No. 630040002.
- Fromme, H., G. Bolte et al. (2007) Occurrence and daily variation of phthalate metabolites in the urine of an adult population. *Int J Hyg Environ Health* 210(1): 21-33.
- Hauser, R., S. Duty et al. (2004) Medications as a source of human exposure to phthalates. *Environ Health Perspect* 112(6): 751-3.
- Koch, H. M., H. Drexler et al. (2003) An estimation of the daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and other phthalates in the general population. *Int J Hyg Environ Health* 206(2): 77-83.
- Koch, H. M., B. Rossbach et al. (2003) Internal exposure of the general population to DEHP and other phthalates--determination of secondary and primary phthalate monoester metabolites in urine. *Environ Res* 93(2): 177-85.
- Koch, H. M., H. Drexler et al. (2004) Internal exposure of nursery-school children and their parents and teachers to di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). *Int J Hyg Environ Health* 207(1): 15-22.
- Koch, H. M., J. Müller et al. (2005) DBP in Arzneimitteln: kritische Belastung für Schwangere und Kleinkinder. *Umweltmed. Forsch. Prax.* 10 (5): 318.
- Koch, H. M., R. Preuss et al. (2006) Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): human metabolism and internal exposure--an update and latest results. *Int J Androl* 29(1): 155-65; discussion 181-5.

- Koch, H. M., J. Muller et al. (2007) Determination of secondary, oxidised di-isobutylphthalate (DINP) metabolites in human urine representative for the exposure to commercial DINP plasticizers. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 847(2): 114-25.
- Koch, H. M., K. Becker et al. (2007) Di-n-butylphthalate and butylbenzylphthalate - urinary metabolite levels and estimated daily intakes: pilot study for the German Environmental Survey on children. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 17(4): 378-87.
- Mettang, T., D. M. Alscher et al. (1999) Phthalic acid is the main metabolite of the plasticizer di(2-ethylhexyl) phthalate in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 15: 229-33.
- Mettang, T., C. Pauli-Magnus et al. (2000) Influence of plasticizer-free CAPD bags and tubings on serum, urine, and dialysate levels of phthalic acid esters in CAPD patients. *Perit Dial Int* 20(1): 80-4.
- 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.
- Schmid, P., Schlatter, C. (1985) Excretion and metabolism of di(2-ethylhexyl)phthalate in man. *Xenobiotica* 15, 251-256.
- Seckin, E., Fromme, H., Völkel, W. (2009) Determination of total and free mono-n-butyl phthalate in human urine samples after medication of a di-n-butyl phthalate containing capsule. *Toxicology Letters* 188, 33-37, 2009 (Publikation zu Teil 1 der Studie)
- 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.
- 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.
- 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.