

Stoffmonographie für Parabene – Referenzwerte für Parabene im Urin von Erwachsenen

Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes

Einleitung

Die Alkyl- und iso-Alkylester sowie den Benzylester der 4-Hydroxy-Benzoesäure (4-HBA) und deren Natriumsalze bezeichnet man als Parabene. Der Methyl- und der Ethylester der 4-Hydroxy-Benzoesäure werden vor allem als Konservierungsmittel in Nahrungsmitteln, Medikamenten und kosmetischen Produkten verwendet. Der Propyl- und der Butylester der 4-HBA dürfen nicht in Nahrungsmitteln eingesetzt werden [1]. Dagegen ist die Verwendung der genannten 4 Alkylester der 4-HBA und ihrer Isoformen einzeln oder im Gemisch in kosmetischen Artikeln bis zu einer Konzentration von 0,8 % erlaubt [2]. Diese Produkte sind als kontinuierliche Expositionsquellen über den Kontakt mit Haaren, Nägeln, Lippen, Augen, Mund und Schleimhäuten einzustufen.

Aufnahme, Verteilung, Metabolismus

Obwohl die Parabene legal in kosmetischen Produkten, Nahrungsmitteln und Medikamenten enthalten sind und obwohl sie so zu einer Belastung aller Bevölkerungsgruppen führen, liegt bisher keine Studie vor, aus der quantitative Angaben zu Aufnahme, Verteilung, Metabolismus und Kinetik dieser Stoffe beim Menschen abgeleitet werden können. Der Aufforderung des Scientific Committee on Consumer Products (SCCP) der EU [4], eine solche Studie durchzuführen, haben die Hersteller kosmetischer Produkte nicht

entsprochen. So ist man im Wesentlichen auf qualitative Ergebnisse zum menschlichen Metabolismus und auf die Ergebnisse aus Tierversuchen angewiesen.

Parabene werden vom Menschen aus kosmetischen Produkten hauptsächlich dermal, aus Nahrungsmitteln und Medikamenten oral aufgenommen. Die über die Haut aufgenommenen Parabenmengen sinken mit wachsender Kettenlänge. Dabei reduzieren Lösungsmittel die aufgenommenen Mengen, während Penetrationsverstärker die Aufnahme von Paraben begünstigen [5]. Dermal und oral aufgenommene Parabene werden durch Esterasen hydrolysiert. Die dabei entstehende 4-Hydroxy-Benzoesäure (4-HBA) wird an Glycin gebunden und als 4-Hydroxy-Hippursäure (4-HHA) über den Urin ausgeschieden. Darüber hinaus finden sich im Urin Paraben-belasteter Personen Konjugate, bei denen die Glucuronsäure an die Hydroxyl- (Etherglucuronid), an die Carboxylgruppe (Esterglucuronid) der freien 4-HBA oder an die Hydroxylgruppe des ursprünglichen Parabens gebunden ist. Außer an Glucuronsäure werden die Parabene im menschlichen Körper auch an Schwefelsäure gebunden und über den Urin ausgeschieden (■ **Abb. 2**).

In *Tierversuchen* finden sich nach subkutaner und oraler Gabe von Paraben nur sehr geringe Mengen der unveränderten Substanzen in Blut bzw. Plasma, was auf eine rasche Umwandlung der Parabene in die oben genannten Metabolite hinweist.

Nach *oralen* Gabe von Methyl-Paraben (Me-PB) fanden Tsukamoto und Terada

[6] zwischen 70 und 94 % der verabreichten Dosis in Form des Parabens und seiner Metabolite im Urin.

Nach *dermalen* Applikation von Butyl-Paraben (Bu-PB) wurde aus den Konzentrationen der im Urin ausgeschiedenen Metaboliten eine Absorptionsrate von 51 % errechnet [7]. In ihrem Review kommen Boberg et al. [3] zu dem Schluss, dass zwischen 46 und 94 % der dermal in vivo applizierten Parabendosis aufgenommen wird.

In vitro Untersuchungen an menschlicher Haut ergaben eine perkutane Penetration von 37 % für Propyl-Paraben (Pr-PB) und Bu-PB [9]. In anderen Studien ergaben sich Werte zwischen 15 und 21 % [10].

Toxizität der Parabene

Seit 1994 wurde eine Reihe von Monographien zur toxikologischen Bewertung von Paraben vorgelegt, die in Verbraucherprodukten eingesetzt werden [2–5, 11, 12]. Diese Berichte werden der folgenden Beschreibung der Toxizität zugrunde gelegt.

Systemische Toxizität

Nur bei sehr hohen Dosierungen der Parabene werden Symptome akuter Toxizität beobachtet. Sie sind für alle Parabene ähnlich: ein schnelles Einsetzen von Ataxie, Lähmungserscheinungen und eine Depression des ZNS, ähnlich wie man es bei Narkosen beobachtet. Diese Symptome sind schnell reversibel. Man nimmt an, dass sie durch die freie 4-Hydroxy-

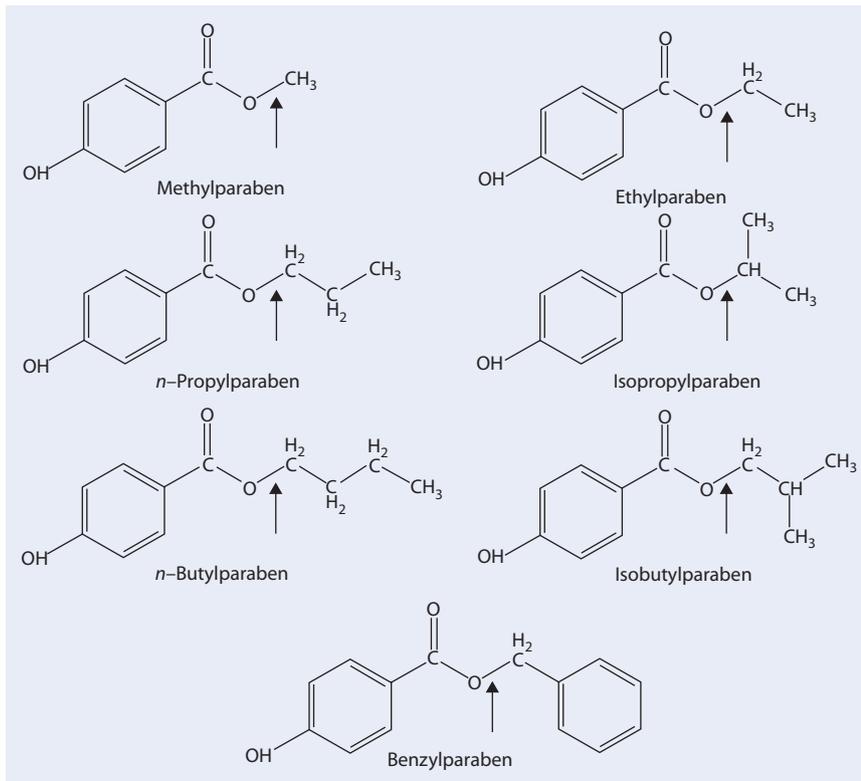


Abb. 1 ▲ Chemische Struktur der Parabene [3]

Benzoessäure hervorgerufen werden, die durch die rasche Hydrolyse der Ester und ihrer Natriumsalze im Körper entsteht.

Die subchronische Toxizität von Me-PB, Ethyl-Paraben (Et-PB), Pr-PB und Bu-PB und die chronische Toxizität von Me-PB, Et-PB, Pr-PB wurden an Ratten untersucht. Der NOEL wurde mit 2% in der Nahrung (0,9–1,2 g/kg KG/Tag) festgelegt. Höhere Konzentrationen verursachen eine Verringerung der Zunahme des Körpergewichtes [2].

Mutagenität und Kanzerogenität

Verschiedene In-vitro-Mutagenitätsstudien zu Punktmutationen und Chromosomenaberrationen erbrachten keinen Hinweis auf eine genotoxische Wirkung von Me-PB, Et-PB und Pr-PB. In-vivo-Untersuchungen, in denen der „Dominant Letal Test“ und der „host mediated assay“ zur Anwendung kamen, führten zum gleichen Ergebnis.

Eine 2-jährige Kanzerogenitätsstudie an Ratten, denen Futter mit einem 0,6%igen Gehalt an Bu-PB verabreicht worden war, erbrachte im Vergleich zu Kontrolltieren keinen Anstieg der Tu-

morraten. Die proliferativen Effekte von Parabenen, die in Vormagenzellen von Ratten beobachtet worden waren, wurden von der EFSA [2] als nicht relevant für die gesundheitliche Bewertung der in Verbraucherprodukten verwendeten Parabene angesehen. Die genannten Effekte traten erst bei Konzentrationen auf, die wesentlich höher waren als die, denen Menschen ausgesetzt sein können.

Parabene und Brustkrebs. Nach einer gründlichen Sichtung der Literatur schloss das SCCP [4], dass die Datenlage nicht ausreicht, um eine Verbindung zwischen der Anwendung parabenhaltiger Körperpflegemittel und dem Auftreten von Brustkrebs herzustellen. Das SCCS hat nach einer erneuten Literaturbewertung seine Position 2011 nochmals bekräftigt [12].

Endokrine Wirkungen

Die endokrinen Wirkungen von Parabenen wurden in einer Vielzahl von In-vitro- und In-vivo-Studien untersucht. Die Ergebnisse dieser Studien wurden u. a. vom Scientific Committee on Consumer

Products (SCCP), dem heutigen SCCS, der EU 2005 zusammengefasst und 2010 und 2011 ergänzt.

In einer Reihe von *In-vitro*-Studien konnte gezeigt werden, dass Parabene an den Östrogenrezeptor binden und auf diese Weise Gene aktivieren, das Zellwachstum stimulieren und den Spiegel des immunreaktiven Östrogenrezeptorproteins anheben. Dabei steigt die östrogene Potenz mit wachsender Kettenlänge an (Me < Et < Pr < Bu < iso-Bu). Es scheint so, als ob die 4-HBA in diesen In-vitro-Assays unwirksam ist [4].

Seit 2005 sind 5 weitere In-vitro-Studien durchgeführt worden, welche den hormonbezogenen Wirkmechanismus der Parabene ebenso wie den Anstieg hormoneller Wirkung mit wachsender Kettenlänge bestätigen. An menschlichen MCF-7-Brustzellen kam es unter dem Einfluss der oben genannten Parabene zu einer Aktivierung von Genen, zu Zellproliferation, aber auch zu einer Inhibition der Aromatase, die für die Umwandlung von Androgenen in Östrogene verantwortlich ist [13, 14]. An jeweils speziellen menschlichen Zellen der Haut, der Leber und der Nieren führten Parabene zu einer Inhibition der Östrogen-sulfotransferase (SULT), die mit einer Erhöhung der Östrogenspiegel einhergeht, zu einer Inhibition der Testosteron induzierten Transkriptionsaktivität sowie zu einer Erhöhung der Progesteronproduktion [15–17].

In-vivo-Untersuchungen mit dem „uterotrophic assay“ an unreifen weiblichen Nagern oder an ovariektomisierten Nagern zeigten ebenfalls, dass die östrogene Potenz der Parabene mit wachsender Kettenlänge ansteigt. Im Gegensatz zu den In-vitro-Untersuchungen zeigte die 4-HBA in einigen In-vivo-Studien endokrine Wirksamkeit [4].

Seit 2005 wurden 6 weitere In-vivo-Studien publiziert, in denen die endokrine Wirkung von Parabenen auf weibliche Ratten und Mäuse sowie deren Nachkommen untersucht worden ist. Kawaguchi et al. [18, 19] zeigten, dass iso-Bu-PB die Plasmakonzentration von Kortikosteron verringert und das Uterusgewicht weiblicher Ratten erhöht. An den männlichen Nachkommen wurde eine Zunahme der Ängstlichkeit beobachtet. Nach der Ga-

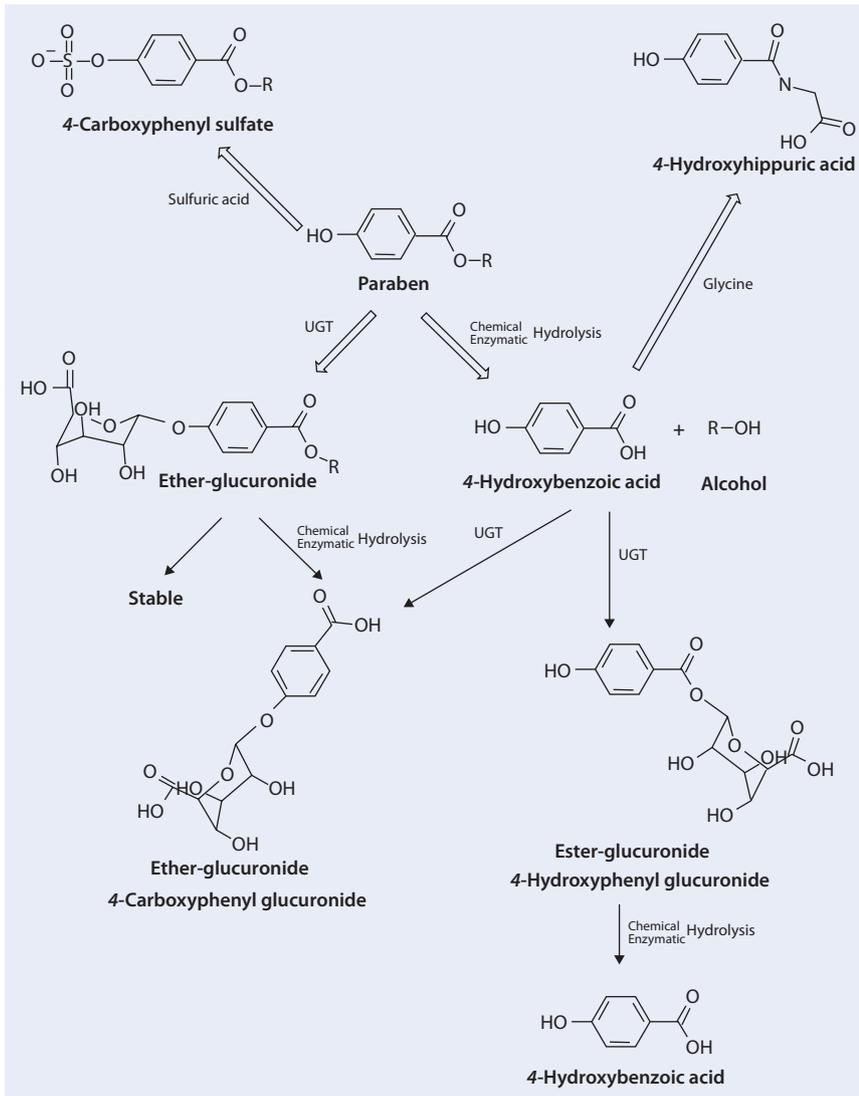


Abb. 2 ▲ Metabolismus (qualitativ) der Parabene in menschlichen Lebermikrosomen und Plasma [8]

be von Et-PB und Bu-PB zeigte sich bei Bu-PB eine Verminderung der mRNA-Expression des Östrogenrezeptors β in fötalen Ovarien sowie eine Verminderung der mRNA-Expression des steroidogenen akuten regulatorischen Proteins und des peripheren Benzodiazepinrezeptors in den Nebennieren [17]. Im „uterotrophic assay“ wurde nach subkutaner Injektion von iso-Pr-PB, Bu-PB und iso-Bu-PB eine Erhöhung des Uterusgewichtes festgestellt [20]. Nach subkutaner Injektion von Pr-PB und Bu-PB fand sich keine Veränderung in der Zahl der Nachkommen und deren Gewichten sowie ihrer Überlebensraten [21]. Nach oraler Gabe der oben genannten Parabene wurden in der höchsten Dosierung (1000 mg/kg KG/Tag) eine Verminderung des Ge-

wichtes der Ovarien und der Nieren sowie eine Verminderung des Serumöstradiolspiegels beobachtet. Daneben zeigte sich eine Erhöhung des Gewichtes der Nebennieren und der Schilddrüse [22].

Das SCCS weist sowohl bei den In-vivo- wie auch bei den In-vitro-Untersuchungen darauf hin, dass 17 β -Östradiol unter den gleichen Versuchsbedingungen eine Wirksamkeit aufweist, die um mehrere Zehnerpotenzen größer ist.

Wirkungen auf das männliche Reproduktionssystem

In verschiedenen Studien wurden Me-, Et-, Pr- und Bu-PB hinsichtlich ihrer Wirkungen auf die Reproduktionsorga-

ne männlicher Nachkommen von Ratten und Mäusen untersucht.

Nach dem Ende der Säugezeit wurde männlichen Ratten 8 Wochen lang Bu-PB mit dem Futter verabreicht (10 mg/kg KG/Tag). Festgestellt wurden Verminderungen der Spermareserve der Nebenhoden, der Anzahl der Spermien, der täglichen Spermaproduktion und des Testosteronspiegels im Serum [23].

Trächtigen Ratten wurde vom sechsten Tage an Bu-PB s.c. injiziert (100 und 200 mg/kg KG). Die Nachkommen zeigten u. a. eine Verringerung der Zahl und der Motilität der Spermien [24]. Mäusen wurde 10 Wochen lang Bu-PB mit dem Futter verabreicht (14,4; 146 und 1504 mg/kg KG/Tag). Unter den beiden höchsten Dosierungen zeigte sich eine Verminderung der Spermienzahl und des Testosteronspiegels im Serum bei gleichzeitiger Steigerung des Gewichtes der Nebenhoden [25].

Nach der Gabe von Pr-PB zeigten Ratten ähnliche Wirkungen wie nach der Gabe von Bu-PB, allerdings erst bei einer Dosierung von 100 mg/kg KG/Tag. Bei einer Dosierung von 10 mg/kg KG/Tag traten nur geringfügige Wirkungen auf [26].

Nach der Verabreichung von Me- und Et-PB an Ratten wurden keine Veränderungen des männlichen Reproduktionssystems und der Ausscheidung der Geschlechtshormone gefunden [27].

Hoberman et al. [28] wiederholten die Studie von Oshi [23]. Sie berichteten, bei keiner der Dosierungen (10, 100 und 1000 mg/kg KG/Tag) adverse Effekte gefunden zu haben. Das SCCS hat diese Studie geprüft und als wissenschaftlich nicht zuverlässig eingestuft [12].

Zusammenfassend ergibt sich, dass es auch in Bezug auf das männliche Reproduktionssystem zu einer Steigerung der Wirksamkeit der Parabene mit wachsender Kettenlänge und deren Verzweigung kommt.

NOEL/ADI

Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit hat für die Ableitung eines ADI für Me- und Et-PB einen NOEL von 1000 mg/kg KG/Tag zugrunde gelegt [2].

Das nationale dänische Institut für Lebensmittel- und Futtermittel-Forschung hat für Pr-PB einen NOEL von 10 mg/kg KG/Tag abgeleitet [29].

Das SCCP/SCCS [12] ging für die Abschätzung einer Sicherheitspanne (Margin of Safety (MoS)) für Bu-PB von einem NOEL von 2 mg/kg KG/Tag aus. Für Pr-PB, die iso-Formen von Pr- und Bu-PB sowie für Phenylparaben sah sich das SCCS aufgrund der ungenügenden Datenlage nicht in der Lage, einen NOEL abzuleiten.

Analytik

Zur Bestimmung der Parabene und einer Reihe anderer umweltrelevanter Phenole wie z. B. Bisphenol A (BPA) im Serum wurde ein automatisches HPLC-MS/MS-Säulenschaltungsverfahren entwickelt, bei dem diese Substanzen zunächst online auf einer C18-Säule angereichert und gleichzeitig von anderen Stoffen abgetrennt werden. Nach der Umkehrung der Laufmittelrichtung werden die Analyte fokussiert und auf die Trennsäule überführt. Nach der Hochdruck-Flüssigkeits-chromatographischen Trennung der Analyte erfolgt ihre quantitative Bestimmung mittels Tandem-Massenspektrometrie. Die quantitative Auswertung wird anhand von Standardlösungen durchgeführt, die in Serum eingesetzt werden. Als interne Standards dienen, was die Parabene anbetrifft, D4-markierte Substanzen. Um sowohl die freien wie auch die an Glucuron- und Schwefelsäure gebundenen Parabene erfassen zu können, werden die Serumproben direkt und nach vorhergehender enzymatischer Hydrolyse dem beschriebenen Analysenverfahren unterworfen. Die Nachweisgrenze für die 5 Parabene im Serum wird mit Werten zwischen 0,1 und 0,2 µg/l angegeben. Für die bei jeder Probenserie mitgezogenen Kontrollproben ergaben sich bei Konzentrationen zwischen 4,8 und 6,7 µg/l relative Standardabweichungen für Me-, Et-, Pr-, Bu- und Bz-PB von 11,5; 7,4; 7,0; 9,5 und 6,8%. In den 15 untersuchten Serumproben konnten nur Me-, Et- und Pr-PB nachgewiesen werden, wobei hervorzuheben ist, dass sich der Medianwert für Et-PB von 0,2 µg/l im Bereich der Nachweisgrenze befindet [30]. Diesem Ergeb-

nis kommt große Bedeutung bei der Beurteilung des mit der Aufnahme von Paraben verbundenen Gesundheitsrisikos zu. Die im Serum auftretenden Konzentrationen liegen zu einem erheblichen Teil im Bereich der Nachweisgrenzen der derzeit angewendeten analytischen Methoden. Die Serumspiegel der Parabene müssen deshalb für ein HBM als zu unempfindlich eingestuft werden. Noch deutlicher zeigt sich die diagnostische Unempfindlichkeit der Parabenspiegel im Serum in der entsprechenden Arbeit von Frederiksen et al. [31], die bei der Anwendung einer ähnlichen analytischen Methode eine noch höhere und damit ungünstigere Nachweisgrenze findet: 0,36; 0,35; 0,02 und 0,33 µg/l (Me-, Et-, Pr- und Bu-PB).

Das oben beschriebene analytische Verfahren zur Bestimmung der Parabene im Serum beruht im Wesentlichen auf dem von denselben Autoren 2006 erarbeiteten und validierten HPLC-MS/MS-Verfahren zur Bestimmung der freien und dekonjugierten Parabene im Urin [32]. Auf eine eingehendere Darstellung dieses Verfahrens kann hier deshalb verzichtet werden. Die Nachweisgrenzen lagen bei 0,13 µg/l (Me-PB); 0,18 µg/l (Pr-PB) und bei 0,1 µg/l für Et-, Bu- und Bz-PB. Moos et al. [33] entwickelten auf dieser Basis eine schnelle, selektive und sensitive online LC/LC-MS/MS-Methode, die für die gleichzeitige Bestimmung von 9 Paraben und 7 umweltrelevanten Phenolen im Urin der Allgemeinbevölkerung geeignet ist. Trotz aller Vorsichtsmaßnahmen konnten immer noch in Spuren Kontaminationen mit einigen Zielanalyten beobachtet werden, welche möglicherweise auf diffuse Hausstaubquellen zurückzuführen sind. Für Me-, Et- und Pr-PB wurden Leerwerte um oder unter 0,1 µg/l geschätzt, die mit einer sauberen Ermittlung der Bestimmungsgrenze interferierten. So wurde die Bestimmungsgrenze konservativ für alle Parabene auf 0,5 µg/l gesetzt.

Obwohl in den meisten der in den **Tab. 1 und 2** aufgeführten Arbeiten Reagenzienleerwerte analysiert wurden, wurden positive Befunde nicht mitgeteilt. Möglicherweise kann dies als Hinweis gewertet werden, dass nennenswerte Kontaminationen nicht beobachtet wurden. Bei den deutschen HBM-Studien (**Tab. 3**) wurden keine „field blanks“ mitgeführt,

sodass bei diesen keine Erfahrung darüber gewonnen werden konnte, ob es während der Probenahme und der restlichen präanalytischen Phase zu einer Kontamination des Probenmaterials kommen kann.

Auswahl der Parameter für ein HBM

Derzeit ist ein HBM auf Parabene über die Bestimmung der Parabenkonzentrationen im Serum/Plasma oder im Urin möglich. Dabei kann mit den zur Verfügung stehenden analytischen Verfahren unterschieden werden zwischen freien und an Glucuron- bzw. Schwefelsäure gebundenen Paraben. Da die Parabene sowohl im Serum/Plasma wie auch im Urin zum weitaus überwiegenden Teil (>90%) in konjugierter Form vorliegen, empfiehlt es sich, die Gesamtkonzentration als Summe von freien und konjugierten Paraben zu bestimmen. Dies ist nach einer enzymatischen Spaltung der im Urin vorliegenden Sulfate und Glucuronide möglich.

Die endgültige Entscheidung, ob zusätzlich die in freier Form ausgeschiedenen Parabene bestimmt werden sollten, ist erst zu treffen, wenn geklärt ist, ob mit exogenen Kontaminationen zu rechnen ist. Daher sollten neben dem Gesamtgehalt auch die freien Parabene bestimmt werden.

Als Parameter einer inneren Parabenbelastung ist den im Urin ausgeschiedenen Substanzen der Vorzug vor den im Serum/Plasma vorliegenden zu geben. Die Parabenkonzentrationen im Urin sind um ein Vielfaches höher als die im Serum/Plasma. Sie sind deshalb analytisch zuverlässiger zu bestimmen als die Konzentrationen im Serum/Plasma, die häufig im Bereich der Nachweisgrenze liegen. Obwohl das bisher nicht belegt ist, dürfte die Halbwertszeit der Elimination der Parabene über den Urin länger sein als die aus dem Serum/Plasma. Eine längere Halbwertszeit kommt der diagnostischen Zuverlässigkeit des betreffenden HBM-Parameters zugute. Schließlich ist auch aus ethischen Gründen die Bestimmung in Urin der in Serum vorzuziehen, da die Sammlung von Urinproben invasive Maßnahmen nicht erfordert.

Tab. 1 Untersuchungen zur Ausscheidung von freien und konjugierten Parabenen im Urin der Allgemeinbevölkerung

Arbeitsgruppe	Probenahme	Anzahl	Alter	Analyt:	Me-PB		Et-PB		Pr-PB		Bu-PB		Bz-PB	
				(µg/l)	Total	Frei	Total	Frei	Total	Frei	Total	Frei	Total	Frei
Ye et al. [32]	2003–2005	100	> 18	LOD	0,13		0,10		0,18		0,10		0,10	
				Median	43,90	0,80	1,00	< LOD	9,10	< LOD	0,50	< LOD	LOD	< LOD
				95th	680,00	27,80	47,50	1,50	279,00	3,40	29,50	0,30	0,50	< LOD
Ye et al. [34]	2004–2005	22	> 18	LOD	0,13		0,10		0,18		0,10		0,10	
				Median	41,40	0,60	2,50	< LOD	10,20	< LOD				
				Maximum	726,0	10,9	89,3	2,4	461,0	2,2	29,1	0,2	0,5	< LOD
Calafat et al. [35]	2005–2006	2548	6 bis ≥ 60	LOD	1,0		1,0		0,2		0,2			
				Median	63,50		< LOD		8,70		< LOD			
				95th	974,00		57,20		299,00		19,60			
U.S. Dep. of Health [36]	2007–2008	2604	6–	LOD	1,00		1,00		0,20		0,20			
				Median	59,70		< LOD		7,50		< LOD			
				95th	901,00		72,10		268,00		20,90			
Meeker et al. [37]	2000–2004	194	18–55	LOD	1,00				0,20		0,20			
				Median	27,40				3,45		< LOD			
				95th	258,00				95,50		4,10			
Frederiksen et al. [31]	2006	60	18–26	LOD	0,26		0,40		0,18		0,07		0,18	
				Median	17,70		1,98		3,60		0,19		< LOD	
				Maximum	2002,0		564,00		256,00		67,60		2,06	
Ye et al. [41]	–	15	> 18	LOD	0,10		0,10		0,20		0,10			
				Median	110,00		12,50		15,10		21,40			
				95th										

LOD limit of detection = Nachweisgrenze, 95th: 95. Perzentil.

Tab. 2 Untersuchungen zur Ausscheidung von freien und konjugierten Parabenen im Plasma/Serum der Allgemeinbevölkerung

Arbeitsgruppe	Probe-nahme	Anzahl	Alter	Analyt:	Me-PB		Et-PB		Pr-PB		Bu-PB		Bz-PB	
				µg/l	Total	Frei	Total	Frei	Total	Frei	Total	Frei	Total	Frei
Ye et al. [30]	1998–2003	15		LOD	0,1		0,1		0,2					
				Median	10,90	0,20	0,20	< LOD	1,40	< LOD				
				Max.	301,0	9,80	5,40	< LOD	67,40	2,30				
Frederiksen et al. [31]	2006	60	18–26	LOD	0,36		0,35		0,02		0,33		0,23	
				Median	1,53		< LOD		0,32		< LOD		< LOD	
				Max.	59,60		20,80		5,50		0,87		0,29	
Sandanger et al. [42]	2005	332 Frauen	54–62	LOD	7,00		3,00		2,00					
				Median	9,4		< LOD		< LOD					
				Max.	142,7		16,8		12,9					

LOD limit of detection, Max. Maximum.

Human Biomonitoring

Zum ersten Mal wurde 2006 versucht, die Belastung der Bevölkerung durch Parabene abzuschätzen [32]. Die Autoren untersuchten eine Gruppe von 100 amerikanischen Männern und Frauen und bestimmten 5 über den Urin ausgeschiedene freie und dekonjugierte Parabene (Me-, Et-, Pr-, Bu- und Bz-PB). Sie verwendeten das von ihnen selbst entwickelte Analysenverfahren. Die freien Parabene

ne fanden sie in 75, 22, 37, 17 und 0% der untersuchten Urinproben. Deutlich höher ist der Prozentsatz jener Urinproben, in denen die Gesamtmenge der freien und konjugierten Parabene nachgewiesen werden konnte: 99, 58, 96, 69 und 39%. Die Medianwerte für die Konzentrationen der Summen der freien und konjugierten sowie der freien Parabene lagen für Me-PB bei 43,9 (0,8), für Et-PB bei 1 (<LOD), für Pr-PB bei 9,1 (<LOD), für Bu-PB bei 0,5 (<LOD) und für Bz-PB

bei <LOD (<LOD) (■ Tab. 1). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Parabene im Urin zum weitaus überwiegenden Teil in konjugierter Form ausgeschieden werden. Das mag zusammen mit dem geringeren Anteil der Proben, in denen freie Parabene im Urin nachgewiesen werden können, als Hinweis darauf gelten, dass die Bestimmung der freien über den Urin ausgeschiedenen Parabene alleine nicht geeignet ist, um die innere Parabenbelastung abzuschätzen.

Tab. 3 Ausscheidung von Parabenmetaboliten in Urinproben aus vorliegenden deutschen Bevölkerungsstichproben; Auswertungsprogramme SPSS und R; wegen der z. T. niedrigen Stichprobenumfänge sind die 95%-Quantile nur eingeschränkt interpretierbar

Arbeitsgruppe	Probenahme	Anzahl	Alter	Me-PB		Et-PB		iso-Pr-PB		Pr-PB		iso-Bu-PB		Bu-PB		H-PB		Pe-PB		Bz-PB			
				Total	Frei	Total	Frei	Total	Frei	Total	Frei	Total	Frei	Total	Frei	Total	Frei	Total	Frei	Total	Frei	Total	
LANUV	2011	97 (95 ♂ 48, ♀ 49)	1,7–6,5	LOQ	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5		
				Median	65,5	0,9	< LOQ	0,9	< LOQ	0,9	< LOQ	0,9	< LOQ	0,9	< LOQ	0,9	< LOQ	0,9	< LOQ	0,9	< LOQ	0,9	< LOQ
				95th	1290,0	19,5	< LOQ	25,9	1,6	< LOQ	25,9	1,6	< LOQ	25,9	1,6	< LOQ	25,9	1,6	< LOQ	25,9	1,6	< LOQ	25,9
IPA [33]	2009–2011	157	6–64	LOQ	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5		
				Median	24,5	1,4	< LOQ	1,3	< LOQ	1,3	< LOQ	1,3	< LOQ	1,3	< LOQ	1,3	< LOQ	1,3	< LOQ	1,3	< LOQ	1,3	< LOQ
				95th	413,5	39,3	< LOQ	70,3	2,3	< LOQ	70,3	2,3	< LOQ	70,3	2,3	< LOQ	70,3	2,3	< LOQ	70,3	2,3	< LOQ	70,3
LANUV	2011	59 Frauen	29–49	LOQ	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5		
				Median	17,0	1,6	< LOQ	1,9	< LOQ	1,9	< LOQ	1,9	< LOQ	1,9	< LOQ	1,9	< LOQ	1,9	< LOQ	1,9	< LOQ	1,9	< LOQ
				95th	592,0	38,8	11,7	76,4	3,8	< LOQ	76,4	3,8	< LOQ	76,4	3,8	< LOQ	76,4	3,8	< LOQ	76,4	3,8	< LOQ	76,4
LANUV	2011	59 Kinder (♂ 32, ♀ 27)	6–8	LOQ	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5		
				Median	41,6	1,0	< LOQ	1,1	< LOQ	1,1	< LOQ	1,1	< LOQ	1,1	< LOQ	1,1	< LOQ	1,1	< LOQ	1,1	< LOQ	1,1	< LOQ
				95th	1710,0	23,0	< LOQ	77,0	2,1	< LOQ	77,0	2,1	< LOQ	77,0	2,1	< LOQ	77,0	2,1	< LOQ	77,0	2,1	< LOQ	77,0
LANUV	2011	39 (38) Männer	18–64	LOQ	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5		
				Median	20,7	1,4	< LOQ	0,8	< LOQ	0,8	< LOQ	0,8	< LOQ	0,8	< LOQ	0,8	< LOQ	0,8	< LOQ	0,8	< LOQ	0,8	< LOQ
				95th	109,8	7,9	< LOQ	5,2	< LOQ	5,2	< LOQ	5,2	< LOQ	5,2	< LOQ	5,2	< LOQ	5,2	< LOQ	5,2	< LOQ	5,2	< LOQ
UBA [39]	1995–2012	660 (♂ 330, ♀ 330)	20–30	LOQ	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5		
				Median	39,8	2,2	< LOQ	5,1	< LOQ	5,1	< LOQ	5,1	< LOQ	5,1	< LOQ	5,1	< LOQ	5,1	< LOQ	5,1	< LOQ	5,1	< LOQ
				95th	318,5	39,6	< LOQ	76,5	3,2	< LOQ	76,5	3,2	< LOQ	76,5	3,2	< LOQ	76,5	3,2	< LOQ	76,5	3,2	< LOQ	76,5

LOQ limit of quantitation = Bestimmungsgrenze; in Klammern gesetzte Fallzahlen geben die im gesamten Substanzspektrum vorliegenden Probandenzahlen an.

Die umfangreichsten und meisten HBM-Studien zur Ausscheidung von Paraben im Urin wurden in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) durchgeführt. Im Rahmen des National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005–2006 und 2007–2008 wurden die Konzentrationen von Me-, Et-, Pr- und Bu-PB in Urinproben von 2548 bzw. 2604 Einwohnern der USA gemessen. In den beiden Studien wurde nach einer Hydrolyse mittels Glucuronidase/Sulfatase die Gesamtmenge (frei + konjugiert) der im Urin ausgeschiedenen Parabene gemessen. Dabei kam ein HPLC-MS/MS-Verfahren zum Einsatz, bei dem die Parabene zunächst online auf einer Festphase angereichert wurden [34]. Auf die Bestimmung der unveränderten (freien) Parabene wurde verzichtet.

Studie 1: Me-PB wurde in fast allen (99,1 %) Urinproben gefunden. Die Konzentrationen lagen zwischen 1 und 17.300 µg/l. In 92,7 % der Urinproben wurde Pr-PB in Konzentrationen zwischen 0,2 und 7210 µg/l nachgewiesen. Geringer waren die entsprechenden Anteile für Et- und Bu-PB über der Nachweisgrenze, die nur in 42,4 und 47 % der Urinproben gefunden werden konnten. Die Konzentrationsbereiche waren 1–1110 und 0,2–1240 µg/l. Die 95. Perzentile für Me-PB und Pr-PB betragen 974 und 299 µg/l. Die entsprechenden Ergebnisse lagen für Et-PB und Bu-PB bei 57,2 und 19,6 µg/l. Die Medianwerte für die 4 Parabene (Me-, Et-, Pr- und Bu-PB) lagen bei 63,5; < 1; 8,7 und < 0,2 µg/l (Tab. 1). Heranwachsende und erwachsene Frauen hatten signifikant höhere Konzentrationen an Me- und Pr-PB im Urin als Männer der gleichen Altersgruppen. Die Medianwerte für Me-PB betragen für Frauen 137, für Männer 23,7 µg/l. Ähnliche Verhältnisse sind bei Pr-PB zu beobachten, hier liegen die Medianwerte bei 29,1 und 2,3 µg/l für Frauen und Männer. Auch zwischen der Bevölkerung afroamerikanischen Ursprungs und der mit heller Hautfarbe zeigen sich signifikante Unterschiede in der Ausscheidung dieser beiden Parabene. Bei Menschen mit dunkler Hautfarbe lagen die Medianwerte für diese beiden Parabene mit 216 und 34,7 µg/l im Vergleich zu Menschen mit heller Hautfarbe mit Werten von 44,3

und 6,0 µg/l (Me-, Pr-PB) rund 5-fach höher. Die Autoren führen die Belastung durch Me- und Pr-PB auf den Gebrauch von Körperpflegeprodukten zurück. Die unterschiedlichen Belastungen von Männern und Frauen sowie die zwischen den verschiedenen Ethnien resultieren aus Unterschieden im Gebrauch der Körperpflegemittel. Bedeutsam erscheint die Beobachtung, dass Frauen und Menschen mit dunkler Hautfarbe eine 3- bis 5-fach höhere Wahrscheinlichkeit aufweisen, mit ihrer Parabenbelastung über dem 95. Perzentil der Gesamtpopulation zu liegen [35].

Studie 2: In Fortführung der NHANES Studie berichten die Centers for Disease Control (CDC) [36] über die Parabenausscheidung von 2604 Einwohnern der USA. Die Proben wurden in den der ersten Untersuchung folgenden beiden Jahren, 2007–2008, gezogen. Die Medianwerte lagen bei 59,7; <1; 7,5 und <0,2 µg/l, die 95. Perzentile bei 901; 72,1; 268 und 20,9 µg/l (Me-; Et-; Pr- und Bu-PB) (■ Tab. 1). Sie sind damit nur unwesentlich niedriger als die in der vorangegangenen 2-Jahres-Periode.

In einer weiteren Studie in den USA untersuchten Meeker et al. [37] 194 Männer im Alter zwischen 18 und 55 Jahren, die sich wegen eines Kinderwunsches untersuchen ließen, bezüglich der im Urin ausgeschiedenen Parabene (Me-PB, Pr-PB, Bu-PB) und Bisphenol A. Et-PB wurde nicht erfasst, weil sich in vorhergehenden Untersuchungen gezeigt hatte, dass in der amerikanischen Bevölkerung die Detektionsraten für Et-PB sehr niedrig sind. Zur Anwendung kam auch hier ein geringfügig modifiziertes Analyseverfahren nach Ye et al. [32, 34], bei dem die Gesamtmenge an Parabenen im Urin bestimmt wurde.

Neben diesen Parametern der inneren Belastung wurde eine Reihe von Geschlechtshormonen im Blut gemessen. Aus den Ergebnissen wurden weitere Parameter abgeleitet, die Aufschluss über die Funktionsfähigkeit der männlichen Geschlechtsorgane geben. In Spermproben wurden die üblichen Parameter wie Spermavolumen, Konzentration der Spermien und deren Motilität gemessen und auch daraus weitere Kennzahlen ermittelt. Darüber hinaus wurde die DNA

der Spermien mittels „Comet Assay“ auf Strangbrüche untersucht.

Während weder die Me-PB- noch die Pr-PB-Konzentration mit den Geschlechtshormonen oder den Parametern der Spermaqualität korrelierte, zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Bu-PB-Konzentration und DNA-Schäden (tail%).

In allen (100 %) Urinproben wurde Me-PB, in 92 % Pr-PB und in 32 % Bu-PB nachgewiesen. Die Nachweisgrenzen für diese 3 Parabene lagen bei 1 (Me-PB) und 0,2 µg/l (Pr-PB, Bu-PB). Die Medianwerte und die 95. Perzentile lagen bei 27,4; 3,45 und < LOD bzw. bei 258; 95,5 und 4,10 µg/l (■ Tab. 1). Die Spitzenwerte betrugen 1080; 294 und 64,5 µg/l. Während die Konzentrationen von Me-PB und Pr-PB sehr gut korrelierten, lagen entsprechende Korrelationen dieser beiden Parameter mit Bu-PB nicht vor.

Außerhalb der USA gibt es nur wenige wissenschaftliche Veröffentlichungen, bei denen die innere Belastung durch Parabene ermittelt wurde. In Dänemark haben Frederiksen und Mitarbeiter [31] die Konzentrationen von Me-, Et-, Pr-, Bu- und Bz-PB im Serum, Urin und in der Samenflüssigkeit von 60 jungen Männern im Alter zwischen 18 und 26 Jahren bestimmt. Das analytische Verfahren, das auf dem von Ye et al. [30, 32, 34] beschriebenen beruht, erfasst, wie auch das in den amerikanischen Arbeiten dargestellte, den gesamten über den Urin ausgeschiedenen Gehalt an freien und konjugierten Parabenen. Bz-PB konnte in wenigen (n=2–4) Proben der Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden. Im Serum lagen die Medianwerte (und Maximalwerte) bei 1,53 (59,6); <0,35 (20,8); 0,32 (5,5) und <0,33 (0,87) µg/l (Me-, Et-, Pr-, Bu-PB) (■ Tab. 2). Im Urin betrugen die entsprechenden Werte 17,7 (2002); 1,98 (564); 3,6 (256) und 0,19 (67,6) µg/l (■ Tab. 1). Damit sind die im Urin auftretenden Parabenkonzentrationen im Durchschnitt rund 10-mal höher als die im Serum. Noch ungünstiger liegen die diesbezüglichen Verhältnisse bei der Samenflüssigkeit, wo sich die hier untersuchten Parabene nur in 30–50 % der Proben nachweisen ließen.

Zur Beurteilung der Hintergrundbelastung der deutschen Allgemeinbevöl-

kerung stehen bisher die Ergebnisse von Parabenanalysen in über 900 Urinproben zur Verfügung (■ Tab. 3). In allen untersuchten Proben sind zunehmende Belastungen mit abnehmender Kettenlänge zu beobachten, d. h. Me-PB > Et-PB > Pr-PB > Bu-PB.

157 Spoturinproben der deutschen Allgemeinbevölkerung (59 Frauen, 39 Männer und 59 Kinder) wurden auf Parabene analysiert [33]. Die höchsten Nachweisraten fanden sich für Me-, Et- und n-Pr-PB (77–98 %), gefolgt von n-Bu-PB (36 %), iso-Bu- (17 %), iso-Pr- (3 %) und Bz-PB (3 %). Es konnte kein Pentyl-(Pe-) oder Heptyl-(H-)Paraben nachgewiesen werden. Die höchsten Urinkonzentrationen fanden sich für Me-PB (Median 24,5 µg/l; 95. Perzentil 413,5 µg/l) gefolgt von Et- (1,4 µg/l; 39,3 µg/l) und n-Pr-PB (1,3 µg/l; 70,3 µg/l). Für die meisten Parabene wurden höhere Uringehalte bei Frauen als bei Männern oder Kindern gefunden. Dies ist vermutlich auf Unterschiede im Gebrauch von Körperpflegeprodukten zurückzuführen.

Zu Kindern liegt neben oben genanntem Datensatz des Institutes für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IPA) ein Datensatz des Landesamtes für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen (LANUV) vor. Das LANUV hat im Rahmen der Länderuntersuchungsprogramme (LUPE) Kinder zwischen 1,7 und 6,5 Jahren untersucht. Die vom IPA untersuchten Kinder waren mit 6 bis 8 Jahren etwas älter und sind der sog. Duisburg-Kohorte zuzuordnen. Details zu dieser Duisburg-Kohorte können der Arbeit von Wilhelm et al. [38] entnommen werden. In den Urinproben der jüngeren Kinder sind die Parabenkonzentrationen höher als in denen der älteren Kinder. Dies ist ein schon bei anderen Umweltkontaminanten (z. B. den Phthalaten) beobachteter Effekt und könnte mit erhöhter Nahrungsaufnahme und anderen Kind-spezifischen Expositionspfaden (z. B. Hand-Mund-Kontakt) zusammenhängen. Möglicherweise ist der Unterschied auch auf eine intensivere Verwendung von Körperpflegeprodukten, besonders bei Kleinkindern, zurückzuführen. Andererseits liegen die Parabenkonzentrationen in den Urinpro-

Tab. 4 Statistische Analyse der Umweltprobenbank-Daten, N = 660, Alter 20 bis 30 Jahre, 24-h-Urin

	Sex	% ≤ LOQ	Median	Nonp. Q95 %	Hinweis auf Mischverteilung
Methyl	M	1	23,3	223,8	++
	W	0	57,2	387,9	+
Ethyl	M	29	1,3	17,4	–
	W	16	4,1	51,5	?
n-Propyl	M	32	1,9	46,2	+
	W	9	9,6	122,2	+
n-Butyl	M	78	0,5	5,4	Unzureichende Datenlage
	W	44	1,0	12,7	Unzureichende Datenlage

M männlich, W weiblich.

ben der 6- bis 8-Jährigen niedriger als in denen von Männern und Frauen.

Im Rahmen eines Forschungsvorhabens des Umweltbundesamtes (UBA) wurden die neuen Analysemethoden zur Bestimmung von Parabenen [33] an Urinproben der Umweltprobenbank für Humanproben (UPB Hum) angewandt [39]. In die Untersuchungen einbezogen waren: Me-, Et-, n-Pr-, iso-Pr-, n-Bu-, iso-Bu-, Pe-, H- und Bz-PB. Es wurden insgesamt 660 Urinproben aus den Jahren 1995, 1997, 1999, 2001, 2003, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009 und 2012 untersucht. Für jedes Jahr wurden 30 Proben von männlichen und 30 Proben von weiblichen Probanden analysiert. Die Proben stammen hauptsächlich von 20 bis 30 Jahre alten Studenten der Universität Münster. Die Proben wurden von der Umweltprobenbank verblindet und randomisiert zur Analyse überstellt. Erst nach Übermittlung der Analyseergebnisse wurde die Probenzugehörigkeit (zum Jahr der Probenahme, Geschlecht etc.) mitgeteilt und das Gesamtkollektiv statistisch ausgewertet (■ Tab. 3 und 4).

Die höchsten Urinkonzentrationen (im Vergleich aller betrachteten Stoffe) wurden für die Substanz Methylparaben bestimmt. Der Medianwert der Konzentration für den gesamten betrachteten Zeitraum liegt bei 39,8 µg/l, wobei der Medianwert für Frauen, über alle Jahre betrachtet, größer ist als der der Männer. Auch bei Betrachtung der jeweiligen Jahre liegen die Medianwerte der Konzentrationen für Me-PB bei Frauen immer über denen der Männer. Fast 100 % aller Proben wiesen Methylparabenzkonzentrationen oberhalb der Bestimmungsgrenze auf. Deutlich niedriger sind die Medianwerte

für Et-PB und Pr-PB, welche jeweils in etwa 80 % aller untersuchten Urine nachgewiesen werden konnten. Der Medianwert für den gesamten Datensatz liegt für Et-PB bei 2,2 µg/l und für Pr-PB bei 5,1 µg/l. Für beide Substanzen zeigten sich ebenfalls tendenziell höhere Werte bei Frauen als bei Männern. In knapp 40 % aller Proben konnte n-Bu-PB in Konzentrationen oberhalb der Bestimmungsgrenze nachgewiesen werden. Iso-Pr-PB konnte in 4 % der Proben, iso-Bu-PB in 24 % der Proben nachgewiesen werden. Die Medianwerte des gesamten Datensatzes sind für die 3 letztgenannten Stoffe < LOQ.

Referenzwerte

Unter anderem wegen des unterschiedlichen Gebrauchs von Körperpflegeprodukten und der damit einhergehenden unterschiedlichen Parabenbelastung sollte versucht werden, für Frauen, Männer und Kinder in Deutschland eigene Referenzwerte abzuleiten. Die 98 Datensätze für Erwachsene, die 660 Datensätze für Studenten/innen und die 59 plus 97 Datensätze für Kinder wurden deshalb auf ihre Eignung für eine Referenzwertableitung geprüft. Es wurde festgestellt, dass der Stichprobenumfang der Datensätze mit Ausnahme der Daten aus der Umweltprobenbank (UPB Hum) für eine belastbare Bestimmung des 95 %-Quantils zu klein ist (s. auch „Kriterien der HBM-Kommission für die Ableitung von Referenzwerten“ [40]).

Die Ableitung von Referenzwerten für Frauen und Männer erfolgte somit anhand der UPB-Daten, und zwar vorläufig, da die Repräsentativität aller Stichproben bezüglich der Auswahl der Proban-

den und bezüglich einer Schichtung nach regionalen und demografischen Merkmalen nicht gegeben ist. Der Datenbestand der UPB umfasst 660 Datensätze (24-h-Urin) mit gleich stark besetzten Geschlechtsgruppen (je N = 330). Das Alter variiert zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf die Ausscheidungskonzentration im 24-h-Urin, die Bezugsgrößen liegen vor. Die Messungen sind den Jahren 1995–2012 zuzuordnen.

Die Exploration der Daten zeigte auf der Grundlage einer Regressionsanalyse mit logarithmierten Methylparabenzkonzentrationen (24-h-Urin) als Zielgröße folgende statistisch signifikante Abhängigkeiten:

- Die Methylparabenzkonzentrationen steigen mit dem Alter der Probanden/innen um ca. 5 % pro Lebensjahr; in der Detailanalyse zeigt sich der Alterseffekt stärker bei den Frauen ($p=0,017$, $b=0,079$); Frauen zeigen unter Kontrolle aller Einflussgrößen eine etwa 2,5-fach höhere Methylparabenzkonzentration im Urin als Männer.
- Einfluss der Zeitperiode: Gegenüber dem Ausgangsjahr 1997 hat die Methylparabenzkonzentration p.a. etwa 3–4 % zugenommen, dieser Effekt ist bei Männern deutlich stärker (Männer $p=0,02$, $b=0,041$; Frauen: $p=0,08$, $b=0,026$). Die Daten weisen auf Inhomogenität der Exposition in der Bevölkerung hin, die vermutlich aus Unterschieden im Gebrauch von Kosmetika und Körperpflegemitteln resultiert.
- Ausscheidung von Urin in 24 h: Je höher die Urinmenge, desto geringer ist die gemessene Methylparabenzkonzentration (etwa Faktor 0,70–0,75 pro 100 ml Urin). Die Urinausscheidung zeigt eine Tendenz zu einer höheren Ausscheidungsmenge in den letzten Untersuchungsjahren.
- Für n-Bu-PB liegen für männliche Studenten 74 von 330 Konzentrationsangaben über der LOQ (22 %), für Studentinnen 185 von 330. In den n-Butyl-Konzentrationen im Urin zeigen sich deutlich höhere Konzentrationen bei den weiblichen Teilnehmerinnen.

Allgemein wird eine Normierung an Kreatininkonzentrationen im Urin nicht empfohlen.

Die Kreatininkonzentration und die insgesamt ausgeschiedene Urinmenge zeigen in nahezu allen statistischen Analysen keinen auf das Gesamtergebnis wesentlich einwirkenden Einfluss auf die Parabenkonzentration, weder im 24-h-Urin noch in den Spontanurinproben. Altersabhängigkeiten sind in ihrer Größenordnung nicht bedeutsam. Wechselwirkungen zwischen Geschlecht und Alter können auf der schwachen Datengrundlage nicht beurteilt werden.

Für Frauen legt die Kommission folgende vorläufige Referenzwerte fest:	
M-PB	400 µg/l
E-PB	50 µg/l
P-PB	100 µg/l
Bu-PB	20 µg/l
iso-Bu-PB	10 µg/l

Für Männer legt die Kommission folgende vorläufige Referenzwerte fest:	
M-PB	240 µg/l
E-PB	25 µg/l
P-PB	50 µg/l
Bu-PB	10 µg/l
iso-Bu-PB	3 µg/l

Danksagung. Die Kommission dankt Herrn Prof. Dr. Jürgen Angerer, Herrn Dr. Michael Schümann und Herrn Dr. Holger M. Koch, IPA Bochum, für die Erarbeitung der Stellungnahme sowie Frau Petra Apel, Umweltbundesamt, und Frau Angela Lehmann, Umweltbundesamt, für die kritischen Hinweise und die redaktionelle Bearbeitung.

Literatur

- EU Verordnung (EU) (2011) Nr. 1129/2011 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11. November 2011 Amtsblatt der Europäischen Union L 295/1 zur Änderung des Anhangs II der Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates im Hinblick auf eine Liste der Lebensmittelzusatzstoffe der Europäischen Union. http://www.kwg-lebensmittelrecht.de/newsletter/2011/neues-zusatzstoffrecht_anlage1.pdf. Zugegriffen: 13. Okt. 2014
- Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) (2004) Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food, question number EFSA-Q-2004-063. EFSA J 83:1–26. (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/83.pdf>)

- Boberg J, Taxvig C, Christiansen S, Hass U (2009) Update on uptake, distribution, metabolism and excretion (ADME) and endocrine disrupting activity of parabens. Department of Toxicology and Risk Assessment, National Food Institute, DTU
- Scientific Committee on Consumer Products (SCCP) (2005) Opinion of the scientific committee on consumer products on parabens. Extended opinion on parabens, underarm cosmetics and breast cancer 0874/05. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_00d.pdf. Zugegriffen: 13. Okt. 2014
- Cosmetic Ingredient Review Expert Panel (CIR) (2008) Final amended report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben, isopropylparaben, butylparaben, isobutylparaben, and benzylparaben as used in cosmetic products. Int J Toxicol 27(Suppl 4):1–82. <http://www.cir-safety.org/sites/default/files/PR427.pdf>
- Tsukamoto H, Terada S (1994) Metabolism of drugs. XLVII. Metabolic fate of p-Hydroxybenzoic acid and its derivatives in rabbit. Chem Pharm Bull (Tokyo) 12(7):765–769. https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb1958/12/7/12_7_765/_article
- Yamashita F, Bando H, Koyama Y, Kitagawa S, Takakura Y, Hashida M (1994) In vivo and in vitro analysis of skin penetration enhancement based on a two-layer diffusion model with polar and non-polar routes in the stratum corneum. Pharm Res 11(2):185–191. <http://link.springer.com/article/10.1023%2FA%3A1018986803958>
- Abbas S, Greige-Gerkes H, Karam N, Piet MH, Netter P, Magdalou J (2010) Metabolism of parabenes (4-hydroxybenzoic acid esters) by hepatic esterases and UDP-glucuronyltransferases in man. Drug Metab Pharmacokinet 25(6):568–577. https://www.jstage.jst.go.jp/article/dmpk/25/6/25_DMPK-10-RG-013/_article
- Jewell C, Prusakiewicz JJ, Ackermann C, Payne NA, Fate G, Voorman R, Williams FM (2007) Hydrolysis of a series of parabens by skin microsomes and cytosol from human and minipigs and in whole skin in short-term culture. Toxicol Appl Pharmacol 225(2):221–228. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X07003547>
- Fasano WJ (2005) Butylparaben: in vitro kinetics and metabolism using full thickness human skin. Study Number 14795, DuPont Haskell Laboratory, Newark, Delaware, US, 29 August. (unpublished, summarised in CIR, 2008 or SCCS, 2010)
- Scientific Committee on Food (SCF) (1994) Opinion on p-hydroxybenzoic acid alkyl esters and their sodium salts European Commission, Reports, Thirty-fifth Series (1996) Cat. N° CO-91-95-253, 9–12. http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/reports/scf_reports_35.pdf. Zugegriffen: 13. Okt. 2014
- Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) (2011) Opinion of the scientific committee on consumer safety on parabens. COLIPA n° P82, SCCS/1348/10. http://ec.europa.eu/health/scientific_committees_consumer_safety/docs/sccs_o_041.pdf. Zugegriffen: 13. Okt. 2014
- Terasaka S, Inoue A, Tanji M, Kiyama R (2006) Expression profiling of estrogen-responsive genes in breast cancer cells treated with alkylphenols, chlorinated phenols, parabens, or bis- and benzoylphenols for evaluation of estrogenic activity. Toxicol Lett 163(2):130–141. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378427405003206>
- Van Meeuwen JA, van Son O, Piersma AH, de Jong PC, van den Berg M (2008) Aromatase inhibiting and combined estrogenic effects of parabens and estrogenic effects of other additives in cosmetics. Toxicol Appl Pharmacol 230(3):372–382. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X08001208>
- Prusakiewicz JJ, Harville HM, Zhang Y, Ackermann C, Voorman RL (2007) Parabens inhibit human skin estrogen sulfotransferase activity: possible link to paraben estrogenic effects. Toxicol 232 (3):248–256. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X07000340>
- Chen J, Ahn KC, Gee NA, Gee SJ, Hammock BD, Lasley BL (2007) Antiandrogenic properties of parabens and other phenolic containing small molecules in personal care products. Toxicol Appl Pharmacol 221(3):278–284. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X07001329>
- Taxvig C, Vinggaard AM, Hass U, Axelstad M, Boberg J, Hansen PR, Frederiksen H, Nellemann C (2008) Do parabens have the ability to interfere with steroidogenesis? Toxicol Sci 106(1):206–213. <http://toxsci.oxfordjournals.org/content/106/1/206.full>
- Kawaguchi M, Morohoshi K, Masuda J, Watanabe G, Morita M, Imai H, Taya K, Himi T (2009) Maternal isobutyl-paraben exposure decreases the plasma corticosterone level in dams and sensitivity to estrogen in female offspring rats. J Vet Med Sci 71(8):1027–1033. https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/71/8/71_8_1027/_article
- Kawaguchi M, Irie K, Morohoshi K, Watanabe G, Taya K, Morita M, Kondo Y, Imai H, Himi T (2009) Maternal isobutyl-paraben exposure alters anxiety and passive avoidance test performance in adult male rats. Neurosci Res 65(2):136–140. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168010209001977>
- Vo TT, Jeung E-B (2009) An evaluation of estrogenic activity of parabens using uterine Calbindin-D9k Gene in an Immature Rat Model. Toxicol Sci 112(1):68–77. <http://toxsci.oxfordjournals.org/content/112/1/68.long>
- Shaw J, de Catanzaro D (2009) Estrogenicity of parabens revisited: impact of parabens on early pregnancy and an uterotrophic assay in mice. Reprod Toxicol 28(1):26–31. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890623809000458>
- Vo TT, Yoo YM, Choi KC, Jeung EB (2010) Potential estrogenic effect(s) of parabens at the prepubertal stage of a postnatal female rat model. Reprod Toxicol 29(3):306–316. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890623810000158>
- Oishi S (2001) Effects of butylparaben on the male reproductive system in rats. Toxicol Ind Health 17(1):31–39. <http://tih.sagepub.com/content/17/1/31.long>
- Kang KS, Che JH, Ryu DY, Kim TW, Li GX, Lee YS (2002) Decreased sperm number and motile activity on the F1 offspring maternally exposed to butyl p-hydroxybenzoic acid (butyl paraben). J Vet Med Sci 64(3):227–235. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11999442>
- Oishi S (2002a) Effects of propyl paraben on the male reproductive system. Food Chem Toxicol 40(12):1807–1813. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691502002041>
- Oishi S (2002b) Effects of butyl paraben on the male reproductive system in mice. Arch Toxicol 76(7):423–429. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00204-002-0360-8>

27. Oishi S (2004) Lack of spermatotoxic effects of methyl and ethyl esters of p1'-hydroxybenzoic acid in rats. *Food Chem Toxicol* 42(11):1845–1849. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027869150400211X>
28. Hoberman AM, Schreuer DK, Leazer T, Daston GP, Carthew P, Re T, Loretz L, Mann P (2008) Lack of effect of butylparaben and methylparaben on the reproductive system in male rats. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 83(2):123–133. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bdrb.20153/abstract;jsessionid=3A1C2E60A862C5C47A415856747D037E.f04t03>
29. Danish Institute of Food and Veterinary Research (DFVF) (2004) The report „Note on Parabens in Food, Cosmetics and Consumer Products“ from the Danish Institute of Food and Veterinary Research was published in September 2004. With regard to the oral intake of parabens the document refers to the conclusions of the EFSA report
30. Ye X, Tao LJ, Needham LL, Calafat AM (2008) Automated on-line columns switching HPLC-MS/MS method for measuring environmental phenols and parabens in serum. *Talanta* 76(4):865–871. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039914008003160>
31. Frederiksen H, Jørgensen N, Andersson A-M (2011) Parabens in urine, serum and seminal plasma from healthy Danish men determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). *J Expo Sci Environ Epidemiol* 21(3):262–271. <http://www.nature.com/jes/journal/v21/n3/abs/jes20106a.html>
32. Ye X, Bishop AM, Reidy JA, Needham LL, Calafat AM (2006a) Parabens as urinary biomarkers of exposure in humans. *Environ Health Perspect* 114(12):1843–1846. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17185273>
33. Moos RK, Angerer J, Wittsiepe J, Wilhelm M, Brüning T, Koch HM (2014) Rapid determination of nine parabens and seven other environmental phenols in urine samples of German children and adults. *Int J Hyg Environ Health*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2014.06.003>
34. Ye X, Kuklenyik Z, Bishop AM, Needham LL, Calafat AM (2006b) Quantification of the urinary concentrations of parabens in humans by online solid phase extraction-high performance liquid chromatography-isotope dilution tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 844(1):53–59. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1570023206005368>
35. Calafat AM, Ye X, Wong I-J, Bishop AM, Needham LL (2010) Urinary concentrations of four parabens in the U.S. population: NHANES2005–2006. *Environ Health Perspect* 118(5):679–685. <http://ehp.niehs.nih.gov/wp-content/uploads/118/5/ehp.0901560.pdf>
36. U.S. Department of Health and Human Services (2014) Centers for Disease Control and Prevention National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals updated tables. www.cdc.gov/exposurereport.
37. Meeker JD, Yang T, Ye X, Calafat AM, Hauser R (2011) Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels, semen quality parameters, and sperm DNA Damage. *Environ Health Perspect* 211(2):252–257. <http://ehp.niehs.nih.gov/1002238/>
38. Wilhelm M, Wittsiepe J, Lemm F, Ranft U, Krämer U, Fürst P, Röseler SC, Greshake M, Imöhl M, Eberwein G, Rauchfuss K, Kraft M, Winneke G (2008) The Duisburg birth cohort study: influence of the prenatal exposure to PCDD/Fs and dioxin-like PCBs on thyroid hormone status in newborns and neurodevelopment of infants until the age of 24 months. *Mutat Res* 659(1–2):83–92. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383574207000658>
39. Moos R, Angerer J, Pälmeke C, Apel P, Schröter-Kermani C, Brüning T, Koch HM, Kolossa-Gehring M (in Vorbereitung) Parabens in 24 h urine samples of the German Environmental Specimen Bank from 1995 to 2012. *IJHEH*
40. Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes (1996) Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-(HBM-) Werte in der Umweltmedizin. *Bundesgesundheitsbl* 39(6):221–224. <https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/377/dokumente/konzept.pdf>
41. Ye X, Bishop AM, Reidy JA, Needham LL, Calafat AM (2007) Temporal stability of the conjugated species of bisphenol A, parabens, and other environmental phenols in human urine. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 17:567–572. <http://www.nature.com/jes/journal/v17/n6/full/7500566a.html>
42. Sandanger TM, Huber S, Moe MK, Braathen T, Leknes H, Lund E (2011) Plasma concentrations of parabens in postmenopausal women and self-reported use of personal care products: the NOWAC postgenome study. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 21(6):595–600