

Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM-)Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen – Teil III: HBM-Werte für Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)

Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes

1 Einleitung

Phthalate (Phthalsäurediester) werden in vielen Bereichen des täglichen Lebens verwendet, als Weichmacher in Dispersionen, Lacken, Farben, als Emulgator, als Repellent, als Trägerflüssigkeit in Biozidformulierungen und in Kosmetika, Parfums etc. DEHP zählt zu den am häufigsten verwendeten Phthalaten [1].

In Tierexperimenten zur chronischen Toxizität wurden bereits bei sehr niedrigen Dosierungen Effekte an Hoden, Niere und Leber beobachtet. Neben einer ausgeprägten Reproduktionstoxizität sind embryo- und fetotoxische sowie teratogene Wirkungen bei Nachkommen exponierter Nager nachgewiesen. In-vitro- und In-vivo-Studien zeigten, dass DEHP in die hormonelle Regulation eingreifen kann, mit einer östrogenen/antiandrogenen Wirkung und einer Verzögerung der geschlechtlichen Reifung [2, 3]. Phthalate werden auch deshalb in der aktuellen umweltmedizinischen Diskussion als eine prioritäre Substanzgruppe für das Human-Biomonitoring angesehen, weil inzwischen zuverlässige Analysenverfahren vorhanden sind [4] und Daten zur Höhe der Exposition der Allgemeinbevölkerung

vorliegen [5, 6], die eine toxikologische Bewertung individuell gemessener Expositionen erfordern.

Das zuvor vorgestellte Verfahren [7] zur Ableitung von HBM-Werten auf der Basis anerkannter tolerabler Aufnahmemengen wird im Folgenden erstmals für Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) angewandt. Zu diesem Stoff hat die Kommission kürzlich eine Stoffmonographie publiziert [8], auf die hier ausdrücklich Bezug genommen wird.

Zunächst wird überprüft, ob die Voraussetzungen für die Ableitung eines HBM-Wertes auf der Basis tolerierbarer Aufnahmemengen (TDI/ADI) erfüllt sind, und im Anschluss ein Vorschlag für einen HBM-I-Wert unterbreitet. Die zu überprüfenden Voraussetzungen [7] sind im Einzelnen:

2 Prüfung der Voraussetzungen zur Ableitung eines HBM-Wertes

2.1 TDI/ADI-Wert

Auf der Grundlage der aktuellen Literatur über die testikuläre Toxizität von DEHP wurde von verschiedenen Organisati-

onen ein TDI-Wert für DEHP abgeleitet. Grundlage dieser Ableitungen ist ein NOAEL-Wert von 4,8 mg DEHP/kg Körpergewicht/d von Wolfe und Layton [2], der in einer Mehrgenerationenstudie mit Sprague-Dawley-Ratten bestimmt wurde. Beobachtet wurde speziell die Reproduktionstoxizität, die sich in einer geringeren Anzahl an Nachkommen, einem verringerten Geburtsgewicht, Fehlbildungen der Geschlechtsorgane bei männlichen und weiblichen Nachkommen und Infertilität äußerte. Generell wird diese Studie als valider eingestuft als z. B. die Arbeit von Poon et al. [9], die in einer klassischen Toxizitätsstudie an Ratten, bei der die Hodentoxizität (Vakuolisierung der Sertolizellen, Atrophie der samenführenden Tubuli) und die Hepatotoxizität (Peroxisomenproliferation) im Vordergrund standen, einen NOAEL von 3,7 mg/kg KG/d ermittelte.

Auf der Basis des NOAEL von Wolfe und Layton [2] hat das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) in Übereinstimmung mit der European Food Safety Authority (EFSA) einen TDI-Wert von 0,05 mg/kg KG/d festgelegt [10, 11]. Im Auftrag des Umweltbundesamtes (UBA) wurde ein TRD-Wert in entsprechender

Höhe abgeleitet (TRD: Tolerierbare resorbierte Dosis, 0,03 mg/kg KG/d, entspricht zugeführt 0,05 mg/kg KG/d), der auch bei der Diskussion in einem Fachgespräch für sinnvoll gehalten wurde [12]. Die Studie von Wolfe und Layton [2] mit einem NOAEL von 4,8 mg/kg KG/d war auch die Grundlage für den vom Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE) abgeleiteten TDI-Wert von 0,048 mg/kg KG/d [13, 14]. Bei diesen Ableitungen wurde jeweils ein Extrapolationsfaktor von insgesamt 100 eingerechnet [12, 13, 14].

Weitere von anderen Organisationen abgeleitete tolerierbare Aufnahmemengen an DEHP sind in **■ Tabelle 1** zusammengestellt.

Als Grundlage einer HBM-Wert-Ableitung wird in Übereinstimmung mit der aktuellen europäischen und deutschen Bewertung ein TDI von 20 µg/kg KG/d für Frauen im gebärfähigen Alter und ein TDI von 50 µg/kg KG/d für Kinder und die restliche Allgemeinbevölkerung herangezogen.

Fazit: Ein national/international anerkannter TDI/ADI-Wert liegt vor.

2.2 Exposition der Allgemeinbevölkerung und kinetische Basisdaten

In den letzten Jahren wurden in mehreren Ländern Untersuchungen zur Ausscheidung von DEHP-Metaboliten in verschiedenen Bevölkerungsgruppen durchgeführt (vgl. 2.3 „Analytik“). Die meisten Untersuchungen liegen aus Deutschland vor; dort wurden sowohl Erwachsene als auch Kinder untersucht (**■ Tabelle 2**). In praktisch allen untersuchten Morgenurinproben wurden die DEHP-Metabolite 5oxo-MEHP und 5OH-MEHP gefunden; die Medianwerte für 5oxo-MEHP lagen im Bereich von 20–40 µg/l, die von 5OH-MEHP im Bereich von ca. 30–50 µg/l. Die Maximalwerte betragen 544 µg 5oxo-MEHP/l Urin und 818 µg 5OH-MEHP/l Urin.

DEHP wird von Säugetieren rasch in eine Vielzahl von Metaboliten umgewandelt. Der erste Schritt, die Hydrolyse von DEHP zu MEHP und 2-Ethylhexanol, setzt bereits im Mundraum durch Spei-

Tabelle 1

Übersicht über tolerierbare Aufnahmemengen an DEHP		
Bezeichnung, Institution, Jahr [Lit.]	Wert (µg/kg KG/d)	Zugrunde liegender NOAEL (mg/kg KG/d); Jahr [Lit.]
TDI ^a (MPR ^b) NL-RIVM, 2002 [27]	4	3,7; 1997 [9]
RfD ^c US-EPA, 1991 [28]	20	20; 1953 [29]
TDI ^a WHO 2003 [30]	25	2,5; 2003 [30]
TDI ^a EU-CSTEE, 1998 [13]	37	3,7; 1997 [9] und ca. 3,5 LOAEL; 1998 [31]
TDI ^a ECB/EU (RAR-DEHP), 2004 [32]	20 (Säuglinge 0–3 Monate und Frauen im gebärfähigen Alter) 25 (Säuglinge >3–12 Monate) 48 (restliche Allgemeinbevölkerung)	4,8; 2003 [2]
TDI ^a Health Canada, 1994 [33]	44	44 ; 1984 [34]
TRD ^d D-UBA, 2003 [12]	50	2,9 (zugeführt=4,8); 2003 [2]
TDI ^a BfR, 2005 [10] und EFSA, 2005 [11]	50	4,8; 2003 [2]
MRL ^e US-ATSDR, 2002 [35]	60	5,8; 2000 [36]

^a Tolerable Daily Intake, ^b Maximum Permissible Risk Level, ^c Reference Dose (for chronic exposure), ^d Tolerierbare resorbierte Dosis, ^e Minimal Risk Level (for chronic exposure duration).

Tabelle 2

Konzentrationen an DEHP-Metaboliten in Urinproben aus der Allgemeinbevölkerung				
Autor [Lit.]	Alter der Probanden in Jahren	Anzahl der Probanden	5oxo-MEHP (µg/l) Median (P 95)	5OH-MEHP (µg/l) Median (P 95)
Koch et al. [37] Koch et al. [6]	7–64	85	36,5 (156)	46,8 (224)
Koch et al. [38]	20–59 2–6	19 36	19,6 (36,7) 33,8 (71,0)	32,1 (64,0) 49,1 (107,0)
Becker et al. [39]	3–14	254	41,4 (138)	52,1 (185)

P 95 95. Perzentil.

chelenzyme ein. 2-Ethylhexanol wird über verschiedene Zwischenschritte komplett abgebaut.

Der oxidative Metabolismus von MEHP beginnt mit einer Hydroxylierung der Ethylhexylseitenkette an 5 verschiedenen Positionen unter Bildung primärer

und sekundärer Alkohole. Diese werden weiter zu Ketonen oder Carboxylsäuren oxidiert.

Beim Menschen wurden nach oraler Aufnahme von 30 mg DEHP 12 Metabolite analysiert, deren Relationen und Mengen je nach Aufnahmeweg (oral, in-

travenös) variierten. Als Hauptmetabolite von DEHP sind – neben MEHP – 5oxo-MEHP und 5OH-MEHP hervorzuheben. Letztere machen 50–66 % der DEHP-Metaboliten im Urin aus [15, 16, 17].

In einer Humanstudie mit isotonen-markiertem DEHP wurden 47% der applizierten Dosis im Urin nachgewiesen, davon ca. 7 % als MEHP, 15 % als 5oxo-MEHP und 25 % als 5OH-MEHP. Insgesamt wurden also 40 % der applizierten DEHP-Dosis als 5oxo-MEHP und 5OH-MEHP ausgeschieden [16].

Wie beim Nager muss auch für den Menschen ein gewisser Anteil biliärer Ausscheidung angenommen werden.

Die Ausscheidung der oben genannten DEHP-Metabolite im Urin erfolgt mit einer Halbwertszeit von ca. 12 h. Die Sekundärmetabolite des DEHP kommen im Vergleich zu MEHP nicht nur in wesentlich höheren Konzentrationen im Urin vor, sie weisen auch längere Halbwertszeiten auf.

Fazit: Toxikokinetische Basisdaten beim Menschen liegen vor. Das Verhältnis zwischen Aufnahme und Ausscheidung im Urin ist bekannt.

2.3 Analytik

Als Analysemethoden für MEHP und weitere Sekundärmetabolite im Urin werden sowohl die Gaschromatographie-Massenspektrometrie [15] als auch die Hochdruckflüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie [4, 18] eingesetzt. Dabei ist zu betonen, dass nur die Sekundärmetabolite des DEHP im Urin (und auch im Blut) störungsfrei gemessen werden können, da MEHP durch diverse hydrolytische Prozesse bereits in der präanalytischen Phase oder unter Umweltbedingungen leicht aus DEHP gebildet werden kann. Dies trifft für die Sekundärmetabolite nicht zu.

Fazit: Die geforderte etablierte Analytik für eine leicht zugängliche humanbiologische Matrix liegt vor.

Tabelle 3

Ableitung der HBM-I-Werte für die Summe der 2 DEHP-Metaboliten 5oxo- und 5OH-MEHP

Population	TDI (ug/kg KG/d)	Urinvolumen (l/kg KG/d)	HBM-I-Wert (µg/l) Morgenurin ^a
Kinder (6–13 Jahre)	50	0,030	500
Frauen im gebärfähigen Alter	20	0,020	300
Restliche Allgemeinbevölkerung	50	0,020	750

^a Rechengrundlage: $TDI \times \text{Anteil im Urin} (f=0,4) \times \text{Verhältnis der Molekulargewichte} (0,75) / \text{Urinvolumen} (ml/kg KG)$.

3 Ableitung eines HBM-I-Wertes für DEHP

Die Ableitung von HBM-Werten für die Ausscheidung von DEHP-Metaboliten im Urin erfolgt auf Basis der Metaboliten 5oxo-MEHP und 5OH-MEHP. Hierbei wird stets der Summenwert dieser beiden Metaboliten gebildet. Vom oral aufgenommenen DEHP werden ca. 40 % in Form dieser beiden Metaboliten im Urin ausgeschieden [16, 17].

Da die Konzentrationsangaben in der Regel massebezogen erfolgen, ist eine Umrechnung anhand der Molekulargewichte (MG) erforderlich. Das MG von DEHP beträgt 390, die MG der beiden Metaboliten betragen: 5-oxo-MEHP=292 g/mol und 5-OH-MEHP=294 g/mol. Vereinfachend kann ein mittleres MG von 293 g/mol für die Metabolite verwendet werden.

Für die Ableitung des HBM-Wertes wird zunächst angenommen, dass ein Erwachsener genauso viel DEHP zu sich nimmt, wie es dem TDI-Wert (50 µg/kg KG/d) entspricht, d. h., es würden von ihm 50 µg an DEHP pro Kilogramm Körpergewicht aufgenommen. 40 % der aufgenommenen Dosis werden in Form der beiden Metaboliten 5oxo- und 5OH-MEHP wieder ausgeschieden (1 mol DEHP ~ 0,4 mol Summe 5-oxo- und 5-OH-MEHP). Zur Umrechnung auf Gewichtsanteile (µg/l) muss das Verhältnis der Molmassen von DEHP und seiner Metaboliten berücksichtigt werden. Das MG von DEHP beträgt 390, das mittlere MG von 5-oxo- und 5-OH-DEHP beträgt 293, das Verhältnis der MG beträgt somit 0,75.

$$\text{Summe [5oxo- und 5OH-MEHP] im Urin} = TDI \times \frac{\text{Molekulargewicht Metaboliten}}{\text{Molekulargewicht DEHP}} \times 0,4$$

Summe [5oxo- und 5OH-MEHP] im 24-Stunden-Urin = 50 µg/kg KG/d × 293/390 × 0,4 = 15 µg/kg KG/d.

Somit werden von den 50 µg an DEHP, die hypothetisch von Erwachsenen pro kg Körpergewicht als TDI-Wert aufgenommen wurden, in 24 Stunden 15 µg × kg KG in Form der beiden betrachteten DEHP-Metaboliten wieder ausgeschieden. Diese Ausscheidung ergibt den HBM-I-Wert für Erwachsene. Für Personen mit anderen TDI-Werten (z. B. Frauen) resultieren bei dieser Ableitung entsprechend niedrigere tolerierbare Ausscheidungswerte. Dieser so abgeleitete HBM-Wert entspricht einem HBM-I-Wert, da er aus einem NOAEL abgeleitet wurde (bei Unterschreitung nach derzeitiger Bewertung unbedenklich) [19].

Idealerweise sollte der HBM-Wert sich auf den kompletten 24-Stunden-Urin als Menge (µg/Tag) beziehen. Entsprechend der in Teil II [7] beschriebenen Vorgehensweise wird die oben errechnete Ausscheidung vereinfachend auf eine körpergewichtsproportionale Urinmenge von 30 ml/kg KG/d bei Kindern und 20 ml/kg KG/d für die restlichen Personengruppen [20] bezogen und als HBM-I-Wert für die Konzentration (Summe 5oxo-+5OH-MEHP) im Morgenurin empfohlen (■ **Tabelle 3**). Da nicht bekannt ist, wie sich die renale Elimination der DEHP-Metaboliten im Vergleich zu Kreatinin verhält, wird von einer Normierung über den Kreatiningehalt des Urins abgesehen (s. auch [21, 22]).

Tabelle 4

Vergleich der HBM-I-Werte mit der Summe der aktuellen Referenzwerte für die DEHP-Metaboliten 5oxo- und 5OH-MEHP

Population	HBM-I-Wert (µg/l)	Referenzwert (µg/l) [8]
Kinder 6–13 Jahre	500	5oxo-MEHP: 150
Frauen im gebärfähigen Alter	300	5OH-MEHP: 220
Männer ab 14 Jahre und restliche Allgemeinbevölkerung	750	Σ: 370

Die Kommission sieht in Anbetracht der Tatsache, dass sich die Physiologie von Kindern von der von Erwachsenen unterscheidet, für die Personengruppe der Kinder unter 6 Jahren von der Ableitung eines HBM-Wertes ab, solange nicht sicher ist, ob das Metabolitenverhältnis das gleiche bei Kleinkindern wie bei Erwachsenen ist.

Zum Vergleich sind in der folgenden **■ Tabelle 4** diese HBM-I-Werte den von der HBM-Kommission [8] veröffentlichten Referenzwerten für DEHP-Metabolite im Urin gegenübergestellt.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Um eine Belastung mit DEHP zu erfassen und zu bewerten, wird empfohlen, die Summe der DEHP-Metaboliten 5oxo- und 5OH-MEHP im Morgenurin (µg/l) zu bestimmen und die oben genannten HBM-I-Werte zu verwenden.

Neuere Arbeiten [23, 24] zur Wirkung von Phthalaten bei schwangeren Frauen deuten an, dass möglicherweise bei deutlich geringerer Exposition als der US-EPA Referenzdosis von 20 µg/kg KG für DEHP Verminderungen der anogenitalen Distanz bei männlichen Nachkommen im Alter von 2–36 Monaten auftreten. Diese Arbeiten haben aber bislang noch keine Berücksichtigung in der Risikobewertung gefunden [25]. Sollten sich aufgrund neuerer Erkenntnisse die Bewertungen für DEHP und damit die TDI-Werte ändern, so wäre der HBM-I-Wert entsprechend den Berechnungsgrundlagen anzugleichen.

Erste Studien zeigen, dass die Bevölkerung auch gegenüber weiteren endokrinen aktiven Phthalaten wie DnBP, DiBP, BBzP oder DiNP exponiert ist [26]. Es ist wünschenswert, diese in eine Gesamtbeurteilung der Expositionssituation gegenüber

Phthalaten mit einzubeziehen. Es ist aber derzeit aufgrund unterschiedlicher Effektstärken und mangelnden Wissens über den genauen Wirkmechanismus nicht möglich, einen gemeinsamen HBM-Wert für die Summe aller endokrinen wirksamen Phthalate abzuleiten.

Danksagung

Herrn Dr. HM Koch, BGFA, Bochum, wird für die Mitwirkung an der Stellungnahme gedankt.

Literatur

- Butte W (2005) Organische Verbindungen/Phthalate (Weichmacher). In: Wichmann HE, Schlipkötter HW, Fülgraff G (Hrsg) Handbuch der Umweltmedizin. VI-4, 31. Erg. Lfg. 04/05
- Wolfe GW, Layton KA (2003) Multigeneration reproductive toxicity study in rats (unaudited draft): Diethylhexylphthalate: Multigenerational reproductive assessment by continuous breeding when administered to Sprague-Dawley rats in the diet. TherImmune Research Corporation (Gaithersburg, Maryland), TRC Study No 7244-200
- Wichert Grande S, Andrade AJM, Talsness CE et al. (2006) A dose-response study following in utero and lactational exposure to Di(2-ethylhexyl)phthalate: Effects on female rat, reproductive development. Toxicol Sci 91(1): 247–254
- Koch HM, Gonzalez-Reche LM, Angerer J (2003) On-line cleanup by multidimensional LC-ESI-MS/MS for high throughput quantification of primary and secondary phthalate metabolites in human urine. J Chromatogr B 784: 169–182
- Koch HM, Drexler H, Angerer J (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: 1–17
- Koch HM, Drexler H, Angerer J (2003) Die innere Belastung der Allgemeinbevölkerung mit Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP). Umweltmed Forsch Prax 8: 15–23
- Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (2007) Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM)-Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen – Teil II: Grundlagen und Ableitungsweg. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 50

- Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (2005) Stoffmonographie Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) – Referenzwerte für 5oxo-MEHP und 5OH-MEHP im Urin. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 48: 706–722
- Poon R, Lecavallier P, Mueller P et al. (1997) Subchronic oral toxicity of di-n-octylphthalate and di(2-ethylhexyl)phthalate in the rat. Food Chem Toxicol 35: 225–239
- Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) (2005) Übergang von Phthalaten aus Twist-off-Deckeln in Lebensmittel. Gesundheitliche Bewertung Nr. 042/2005 des BfR vom 11. Oktober 2005. Internet: http://www.bfr.bund.de/cm/208/uebergang_von_phthalaten_aus_twist_off_deckeln_in_lebensmit.pdf
- European Food Safety Authority (EFSA) (2005) Opinion of the scientific panel on food additives, flavorings, processing aids and material in contact with food (AFC) on request from the Commission related to Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) for use in contact materials. Adopted 23 June 2005. EFSA J, 243
- Hassauer M, Schneider K, Schuhmacher-Wolz U (2003) Bericht zum F+E-Vorhaben 201 61 214 „Aktualisierung von TRD (Tolerierbare Resorbierbare Dosis)-Werte- und Prüfwertebelegungen für den Direktpfad Boden/Mensch gemäß der Bundesbodenschutz- und Altlastenverordnung“. Im Auftrag des Umweltbundesamtes – Umweltforschungsplan des Bundesministers für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit. Eigenverlag, Berlin
- Scientific Committee for Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE) (1998) Opinion on Phthalate migration from soft PVC toys and child-care articles – Data made available since the 16th of June 1998, opinion expressed at the 6th CSTEE plenary meeting, Brussels, 26/27 November 1998. Internet: http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sct/out19_en.html
- Scientific Committee for Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE) (2004) Opinion on results of a second risk assessment of bis(2-ethylhexyl)phthalate. Human Health Part. Brussels, C7/GF/csteeop/DEHP/080 104 D (04). Internet: http://europa.eu.int/comm/health/ph_risk/committees/sct/documents/out214_en.pdf
- Dirven HA, van den Broek PH, Jongeneelen FJ (1993) Determination of four metabolites of the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate in human urine samples. Int Arch Occup Environ Health 64(8): 555–560
- Koch HM, Bolt HM, Angerer J (2004) Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) metabolites in human urine and serum after a single dose of deuterium-labelled DEHP. Arch Toxicol 78: 123–130
- Koch HM, Bolt HM, Preuss R, Angerer J (2005) New metabolites of Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in human urine and serum after single oral doses of deuterium labelled DEHP. Arch Toxicol 79: 367–376
- Blount BC, Milgram KE, Silva MJ et al. (2000) Quantitative detection of eight phthalate metabolites in human urine using HPLC-APCI-MS/MS. Anal Chem 72: 4127–4134
- Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes (1996) Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM) in der Umweltmedizin. Bundesgesundheitsblatt 39: 221–224
- Wissenschaftliche Tabellen (1977) Teilband Körperflüssigkeiten, 8. Aufl. Geigy, Basel

21. Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (2005) Normierung von Stoffgehalten im Urin – Kreatinin. Bundesgesundhbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 48: 616–718
22. Remer T, Neubert A, Maser-Gluth C (2002) Anthropometry-based reference values for 24-h urinary creatinine excretion during growth and their use in endocrine and nutritional research. *Am J Clin Nutr* 75: 561–569
23. Swan SH, Main KM, Liu F et al. (2005) Study for Future Families Research Team. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect* 113(8): 1056–1061
24. Marsee K, Woodruff TJ, Axelrad DA et al. (2006) Estimated daily Phthalate exposures in a population of mothers of male infants exhibiting reduced anogenital distance. *Environ Health Perspect* 114(6): 805–809
25. Centre for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (2005) NTP-CERHR EXPERT PANEL. Update on the Reproductive and developmental toxicity of Di(2-ETHYLHEXYL) PHTHALATE. Internet: http://cerhr.niehs.nih.gov/oderhttp://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/dehp/DEHP_Report_final.pdf
26. Koch HM, Preuss R, Drexler H, Angerer J (2005) Exposure of nursery school children and their parents and teachers to di-n-butylphthalate and butylbenzylphthalate. *Int Arch Occup Environ Health* 78: 223–229
27. Baars AJ, Theelen RMC, Janssen PJCM et al. (2001) Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM-Report 711 701 025. RIVM Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (National Institute of Public Health and the Environment), Bilthoven, Niederlande. Internet: <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.html>
28. US-EPA - IRIS (Integrated Risk Information System) (1991) Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP); Last Revised – 05/01/1991. Internet: <http://www.epa.gov/iris/subst/0014.htm>
29. Carpenter CP, Weil CS, Smyth HF (1953) Chronic oral toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate for rats, guinea pigs, and dogs. *Arch Indust Hyg Occup Med* 8: 219–226
30. World Health Organization (WHO) (2003) Draft third edition of the WHO Guidelines for Drinking-Water Quality. Chapter 8 – Chemical aspects. Internet: http://www.who.int/docstore/water_sanitation_health/GDWQ/Updating/draftguidel/draftchap87.htm#8.7.2
31. Arcadi FA, Costa C, Imperatore C et al. (1998) Oral toxicity of bis(2-ethylhexyl)phthalate during pregnancy and suckling in the Long-Evans rat. *Food Chem Toxicol* 36: 963–970
32. European Chemicals Bureau (ECB) (2004) Risk assessment report for Bis(2-ethylhexyl)phthalate (consolidated final report: February 2004). Doc. No. R042_0402_env_hh_4-6
33. Health Canada (1994) Priority substances list. Assessment report: Bis(2-ethylhexyl) Phthalate, Government of Canada, Environment Canada, Health Canada. Internet: http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/exsd/pdf/bis_2_ethylhexyl_phthalate.pdf
34. Wolkowski-Tyl R, Jones-Price C, Marr MC, Kinmel CA (1984) Teratologic evaluation of Diethylhexyl Phthalate in CD-1 Mice, Final Report, National Center for Toxicological Research, Jefferson, AR, PB85-105674
35. US-ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service) (2002) Toxicological profile for di(2-ethylhexyl)phthalate. Internet: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp9.pdf>
36. David RM, Moore MR, Finney DC, Guest D (2000) Chronic toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate in rats. *Toxicol Sci* 55: 433–444
37. Koch HM, Rossbach B, Dexler H, Angerer J (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: 117–185
38. Koch HM, 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(1): 15–22
39. Becker K, Seiwert M, Angerer J et al. (2004) DEHP metabolites in urine of children and DEHP in house dust. *Int J Hyg Environ Health* 207: 409–417