

UMWELTFORSCHUNGSPLAN DES
BUNDESMINISTERIUMS FÜR UMWELT,
NATURSCHUTZ UND REAKTORSICHERHEIT

Forschungskennzahl 3707 61 201
UBA-FB 001637

Phthalat-Belastung der Bevölkerung in Deutschland: Expositionsrelevante Quellen, Aufnahmepfade und Toxiko- kinetik am Beispiel von DEHP und DINP

Kurzfassung & Summary

von

**PD Dr. Gerhard Heinemeyer, Dr. Astrid Heiland, Christine
Sommerfeld, Andrea Springer, Dr. Sabrina Hausdörfer,
Martina Treutz, Oliver Lindtner, Dr. Thomas Rüdiger, Dr.
Karla Pfaff, Dr. Oliver Kappenstein, Dr. Alexander Würtz,
Dr. Ingo Ebner**

Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin, Fachgruppe
„Expositionsschätzung und -standardisierung“

PD Dr. Wolfgang Völkel, Prof. Dr. Hermann Fromme
Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Sachgebiet Chemikaliensicherheit und
Toxikologie/Biomonitoring

Prof. Dr. Johannes G. Filser, Dr. Winfried Kessler
Helmholtz Zentrum München, Institut für Toxikologie

Im Auftrag des Umweltbundesamtes

UMWELTBUNDESAMT

Diese Publikation ist ausschließlich als Download unter <http://www.uba.de/uba-info-medien/4326.html> verfügbar.
Hier finden Sie auch die vollständigen vier Bände zum Forschungsprojekt.

Die in der Studie geäußerten Ansichten
und Meinungen müssen nicht mit denen der
Herausgeber übereinstimmen.

Abschlussdatum: April 2012

Herausgeber: Umweltbundesamt
Wörlitzer Platz 1
06844 Dessau-Roßlau
Tel.: 0340/2103-0
Telefax: 0340/2103 2285
E-Mail: info@umweltbundesamt.de
Internet: <http://www.umweltbundesamt.de>
<http://fuer-mensch-und-umwelt.de/>

Bundesinstitut für Risikobewertung
Max-Dohrn-Str. 8-10
10589 Berlin
Tel.: 030 1 8412-0
Telefax: 030 1 8412-4970
E-Mail: pressestelle@bfr.bund.de
Internet: <http://www.bfr.bund.de/>

Redaktion: Umweltbundesamt, Fachgebiet II 1.6 Expositions-
schätzung, gesundheitsbezogene Indikatoren
André Conrad, Dirk Wintermeyer

Dessau-Roßlau, Dezember 2012

Vorwort

Weichmacher sind Stoffe, die aus dem täglichen Leben nicht wegzudenken sind. Durch ihre Eigenschaften, Kunststoff flexibel zu machen, haben sie eine breite Anwendung erlangt. Diesem für die moderne Industriegesellschaft nicht mehr verzichtbaren Vorteil dieser Stoffe steht die wachsende Erkenntnis gegenüber, dass viele Weichmacher gesundheitlich bedenklich sind. Insbesondere der am weitesten verbreitete Weichmacher DEHP ist als so genannter endokriner Disruptor identifiziert worden. Diese Eigenschaft ist besonders deshalb von Bedeutung, weil DEHP und viele andere ähnlich wirkende Stoffe nicht nur durch die direkte Verwendung in verbrauchernahen Produkten weit verbreitet sind, sondern generell ubiquitär vorkommen und somit über die Umwelt und die Nahrungskette zum Menschen zurückkehren.

Erkenntnisse aus Untersuchungen, die im Rahmen des Kinder-Umwelt-Survey durchgeführt wurden, lassen vermuten, dass insbesondere Kinder gefährdet sein können. Von den repräsentativ gemessenen Proben wurden in einigen (1,5 %) Überschreitungen der HBM I-Grenzwerte gefunden. Auch wenn es sich nur um eine kleine Zahl von Überschreitungen handelt, so ist dies doch Anlass zur Besorgnis. In einer Studie aus dem Jahre 2008 wurde die Lebensmittelkette als die wichtigste Quelle für die Exposition bei Erwachsenen identifiziert. Bei Kindern wurden daneben auch der Hausstaub und das so genannte Mouthing-Verhalten als bedeutsam für die Aufnahme von DEHP beschrieben. Allerdings bestehen noch erhebliche Unsicherheiten bei der Schätzung der Exposition.

Es bestehen daher ausreichende Gründe, die Exposition in einer systematisch aufgebauten Studie und auf der Basis neuer nationaler Daten zu beschreiben. Dies gilt insbesondere für die Aufnahme über den Lebensmittelverzehr, bei der auf die neue Nationale Verzehrsstudie zurückgegriffen werden kann. Mit der ESKIMO-Studie liegen ebenfalls aktuelle Daten für Schulkinder und Jugendliche vor. Für jüngere Kinder muss auf Daten zurückgegriffen werden, die im Auftrag des BfR zur Verbesserung der regulativen Aufgaben der Pestizidzulassung erhoben wurden.

Mit dieser Studie legt das BfR eine aktuelle Betrachtung der Exposition mit DEHP vor. Die Tatsache, dass das im Auftrag ebenfalls zu untersuchende DINP wegen unzureichender analytischer Datenlage nicht systematisch untersucht werden konnte,

zeigt umso mehr, dass die Messverfahren in der Lebensmittelsicherheit verbessert werden müssen. Interessanterweise liegt die Nachweisgrenze so hoch, dass zwar einige Lebensmittel mit sehr hohen Konzentrationen gefunden wurden, aber alle anderen unterhalb dieses Wertes lagen. Damit war eine systematische Betrachtung nur für das DEHP möglich.

Ein Anliegen des Projektes war der Abgleich zwischen interner und externer Exposition. Die Ausscheidung der Stoffe und/oder ihrer Metaboliten geben ein genaues Bild von der aktuellen Belastung eines Menschen, sofern genaue Kenntnisse zum Metabolismus des Stoffes vorliegen. Daher wurde auch eine Toxikokinetik-Studie mit vier freiwilligen, männlichen Probanden durchgeführt, um die bisherigen Untersuchungsergebnisse zu erweitern und die quantitative Wiederfindungsrate einer gegebenen Dosis abzusichern.

Preface

Plasticizers play an important role in everyday life. Due to their properties to make plastic flexible, they have gained a wide application. These essential advantages for the modern industrial society may be outweighed by their hazardous properties. In particular, the most widely used plasticizer DEHP has been identified as an endocrine disruptor. This property is in particular important as exposure by DEHP and many other substances with similar effects occurs not only through the direct use in consumer-oriented products. As these substances are ubiquitous in the environment they return via the food chain back to humans.

Findings from investigations that have been carried out within the German Environmental Survey for Children (GerES IV), suggest that children may be particularly at risk. From the representatively measured samples in some cases (1.5 %) exceedance of the German HBM I value has been found. Even if it applies only for a small number of children, it is still a cause for concern. In a study carried out in 2008, the food chain has been identified as the main source of exposure in adults. In addition, house dust and the so-called mouthing behaviour was described as an important path for the uptake of DEHP in children. However, considerable uncertainties exist in estimating exposure.

There are therefore enough reasons to describe the exposure in the German population in a systematic and structured study on the basis of new national data. This holds true in particular for the food consumption, where new data are available from the new National Food Consumption Survey. With the ESKIMO study also, there are current data for school children and adolescents. For younger children data are available from a study that was commissioned by BfR for improving the regulatory functions of the pesticide registration made (VELS).

In the present study the BfR describes the current view of the exposure to DEHP. In case of DINP which was also planned to be examined, a systematic estimation turned out to be impossible due to the lack of sound analytical data. The little data available often were obtained on the basis of very high detection limits. Only in a few number of foods very high levels of DINP could be identified. On the whole a systematic description of exposure was only possible in case of DEHP.

One main objective of the project is to balance intern with external exposure. The excretion of the substances and their metabolites describes the situation more exactly than external exposure analysis and gives hints for the burden of people if metabolism is exactly known. For that reason, a toxicokinetic study has been performed to extent the known results and to confirm the known recovery rates of given doses.

Zusammenfassung

In dem vorliegenden Bericht wurde die Schätzung der externen und der internen Exposition für die Weichmacher DEHP und (exemplarisch) für DINP vorgenommen, um die Belastung der deutschen Bevölkerung zu beschreiben und um Hinweise auf mögliche chronische toxische Effekte durch Langzeitexposition zu bekommen. Dabei wurden mögliche Quellen identifiziert, beschrieben und quantifiziert.

Die externe Exposition wurde für die Eintragspfade Lebensmittel, Verbraucherprodukte und Hausstaub geschätzt. Für die Schätzung der Exposition wurden, sofern möglich, parallel deterministische und probabilistische Schätzungen vorgenommen. Aufgrund der Schiefe der Verteilung der Gehaltsangaben wurden für die deterministischen Schätzungen Mediane und arithmetische Mittelwerte verwendet.

Die Datenbasis der Gehalte von DEHP und DINP in Lebensmittel- und Verbraucherprodukten erwies sich als heterogen, nicht repräsentativ und unvollständig. Mit der Nationalen Verzehrsstudie II (NVS II) liegen dagegen repräsentative Daten vor. Hinsichtlich des Verbraucherverhaltens ist die Datenlage als unzureichend einzustufen. Für bestimmte Verhaltensmuster, wie das bei Kleinkindern häufig beobachtete Lutschen und Kauen an Gegenständen, sind Studien verfügbar. Für viele andere Aktivitätsmuster fehlen diese dagegen, so dass dann auf Standard-Werte (Defaults) zurückgegriffen wurde, wie sie üblicherweise im regulativen Bereich der Risikobewertung zur Anwendung kommen. Als Folge hiervon sind die Aufnahmeschätzwerte gegenüber der „realen“ Verteilung zu höheren Werten verschoben, da Defaults konservative Annahmen darstellen, die im Sinne des Vorsorgeprinzips zu einer Überschätzung der Exposition führen sollen. Der Beschreibung der aus der Datenlage und den verschiedenen angewendeten Modellen resultierenden Unsicherheiten der Schätzungen ist eine zentrale Bedeutung beigemessen. Sie wurde nach dem Leitfaden zur Unsicherheitsanalyse des „International Programmes for Chemical Safety“ (IPCS) durchgeführt und ist für die verschiedenen Szenarien dem Bericht zu entnehmen.

Exposition durch Lebensmittel

Der lebensmittelbedingte Beitrag zur Gesamtexposition durch DEHP wurde für vier Altersgruppen geschätzt: für die 0,5 bis 2 und die 2 bis 5 Jahre alten Kinder auf der

Grundlage der Verzehrsdaten der VELS-Studie, für die 6 bis 17-Jährigen auf der Grundlage der Verzehrsdaten der EsKiMo-Studie und für die Bevölkerungsgruppe ab 14 Jahren auf der Datengrundlage der NVS II.

Die Schätzungen wurden meist probabilistisch (z. B. bei Verwendung der NVS II-Daten), teils deterministisch (mit den VELS- und EsKiMo-Daten) durchgeführt. Die Aggregation der Lebensmittelgruppen variiert in Abhängigkeit von der Studie. Die Expositionsschätzungen auf der Basis der NVS II wurden dabei einmal für 10 und einmal für 37 aggregierte Lebensmittelgruppen durchgeführt. Die VELS-Studie arbeitet mit 19 Lebensmittelgruppen basierend auf den unverarbeiteten Lebensmitteln, die EsKiMo-Studie mit 25 Gruppen.

Die Aggregation von verschiedenen Lebensmitteln zu einer Gruppe kann dazu führen, dass hohe Verzehrsmengen eines Lebensmittels mit hohen Konzentrationen eines anderen Lebensmittels multipliziert werden, was zu einem hohen Schätzwert der aggregierten Gruppe führt (Überschätzung). So konnte als ein Teilergebnis festgehalten werden, dass die Aggregation auf dem niedrigsten Niveau und so weit erfolgen sollte, wie es die äußeren Rahmenbedingungen (Datenlage, technische und personelle Kapazitäten) unbedingt erforderlich machen („so viel Aggregation wie nötig, so wenig wie möglich“).

Die zur Expositionsschätzung herangezogenen Gehalte in Lebensmitteln stammen aus der amtlichen Überwachung, aus wissenschaftlichen Publikationen und BfR-Messungen im Rahmen des Projektes. Die Ergebnisse zur DEHP-Aufnahme ausgedrückt in $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht und Tag können der Tabelle 1 entnommen werden.

Die auf das Körpergewicht bezogenen Verzehrsmengen der NVS II schwanken lediglich geringfügig zwischen den betrachteten Gruppen, was sich in den nahe beieinander liegenden DEHP-Aufnahmewerten niederschlägt. Somit konnte innerhalb der Bevölkerung im Alter zwischen 14 und 80 Jahren keine dieser Gruppen als besondere Risikogruppe identifiziert werden.

Die probabilistischen Berechnungen unter Zugrundelegung von 37 Lebensmittelgruppen ergeben eine realitätsnahe Schätzung des Beitrages des Lebensmittelverzehr zur Gesamtbelastung von DEHP bei über 14-jährigen Personen. Demnach liegt der Median im Bereich von 10,1 bis 10,4 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht und Tag und der Mittel-

wert im Bereich von 13,3 bis 21,3 µg/kg Körpergewicht und Tag. Die mittleren Aufnahmewerte können dabei als die durchschnittliche Aufnahme in der breiten Bevölkerung gewertet werden. Vier kritische Lebensmittelgruppen konnten identifiziert werden, die im Wesentlichen zur Aufnahme von DEHP entweder durch hohe Gehalte oder durch hohen Verzehr beitragen: Fette, Getreide und Getreideprodukte, Milch und Milchprodukte sowie Obst und Gemüse. In extremen Fällen, wie sie beim hohen Verzehr von hoch kontaminierten Lebensmitteln vorliegen, können auch Aufnahmewerte bis zu 32,4 µg/kg Körpergewicht und Tag erreicht werden.

Population Alter [Jahre]	Medianbasierte Schätzung [µg/kg KG d]		MW-basierte Schätzung [µg/(kg KG d)]		Anmerkung
Deterministische Schätzung der Exposition über Lebensmittelverzehr					
0,5-2 Jahre	6,48		15,14		VELS
2-5 Jahre	6,76		14,47		VELS
	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	
6 Jahre	6,83	6,19	32,61	26,96	EsKiMo
7-9 Jahre	5,88	5,34	26,06	24,06	EsKiMo
10-11 Jahre	4,45	4,11	21,29	18,78	EsKiMo
12 Jahre	5,40	5,01	28,74	29,25	EsKiMo
13-14 Jahre	4,90	4,35	25,90	23,66	EsKiMo
15-17 Jahre	4,91	4,26	24,67	21,45	EsKiMo
14-18 Jahre	4,33	3,72	11,60	9,86	NVS II
14-80 Jahre	3,61	3,54	9,50	9,12	NVS II
14-80 Jahre	3,57		9,30		NVS II (37 LM-Gruppen)
14-80 Jahre	2,76		21,89		NVS II (10 LM-Gruppen)
Probabilistische Schätzung der Exposition über Lebensmittelverzehr					
	P5	P95	P5	P95	
14-80 Jahre	10,12	10,38	13,33	21,31	NVS II (37 LM-Gruppen)
14-80 Jahre	18,82	22,10	32,90	48,44	NVS II (10 LM-Gruppen)

Tabelle 1: Ergebnisse der Schätzung der Aufnahme von DEHP bei verschiedenen Personengruppen

Für die 0,5-2 Jahre alten Kinder ergab die deterministische Schätzung der Exposition durch Lebensmittel auf der Basis der VELS-Daten einen Medianwert von 6,5 und für die 2-5 Jahre alten Kinder 6,8 µg/kg Körpergewicht und Tag. Der mittlere Wert liegt für die 0,5 bis 2-Jährigen bei 15,1 und für die 2 bis 5-Jährigen bei 14,5 µg/kg Körperge-

wicht und Tag. Als konservativer Ansatz wurde ein Verfahren angewandt, bei dem zunächst die mittleren Verzehrswerte und dann die mittleren Gehaltswerte der zwei Lebensmittelgruppen mit dem höchsten DEHP-Beitrag – nämlich Getreide und Obst – durch die jeweiligen 95. Perzentilen ersetzt werden. Die so vorgenommene Aufnahmeschätzung ergab 18,60 bzw. 37,35 µg/kg Körpergewicht und Tag.

Es zeigte sich auch, dass die auf der Basis der EsKiMo- und NVS II-Studie durchgeführten Schätzungen, bei denen es Überschneidungen in den Altersgruppen gibt und die mit der gleichen Methode („Dietary History“) erhoben wurden, vergleichbare Werte ergaben.

Ein weiterer Faktor, der die Ergebnisse der deterministischen Expositionsschätzung beeinflusst, ist die Schwankungsbreite der Nachweisgrenzen bei den Konzentrationsmessungen in den Lebensmitteln. Dieser Effekt ist am stärksten bei Lebensmittelgruppen mit einem hohen Verzehr, bei denen viele Messergebnisse unterhalb der Nachweisgrenze liegen. Er kann bei Anwendung eines „Middle Bound“-Ansatzes mit ca. 0,5 µg/kg Körpergewicht und Tag zur Gesamtaufnahme beitragen. Dies gilt für die probabilistischen Schätzungen nicht, da für den Bereich unterhalb der Nachweisgrenze eine Gleichverteilung angenommen und diese mit der Verteilung der Messwerte kombiniert wurde.

Nur wenige Informationen existieren zu Gehalten von DINP in Lebensmitteln. Eine zum DEHP analoge systematische Betrachtung konnte daher nicht durchgeführt werden. Die meisten Ergebnisse liegen unterhalb der Nachweisgrenze, die allerdings in vielen Fällen deutlich höher ist als die für DEHP. Eine Ausnahme stellen ölhaltige Konserven dar, in denen vor wenigen Jahren im Rahmen der Lebensmittelüberwachung zum Teil erhebliche Konzentrationen gefunden wurden. Aus den offiziell durchgeführten Untersuchungen im Rahmen des Lebensmittel-Monitorings oder des nationalen Überwachungsplanes liegen zurzeit allerdings noch keine neuen Messergebnisse vor.

Exposition durch Verbraucherprodukte und Hausstaub

Bei der Schätzung des Beitrages von DEHP/DINP durch die Verbraucherprodukte sind die vielfältigen Aktivitäten des Verbrauchers zu berücksichtigen, die eine orale, dermale und/oder inhalative Exposition verursachen können. Die Schätzungen erfolgten wiederum teils deterministisch, teils probabilistisch.

Die orale Exposition mit DEHP oder DINP durch die bestimmungsgemäße Anwendung von Verbraucherprodukten kommt nur für wenige Produkttypen infrage, z. B. Zahnbürsten, Sauger und Beißringe. Diese werden den sogenannten Bedarfsgegenständen zugeordnet. Einen größeren Raum stellt der nicht-bestimmungsgemäße Kontakt dar. Er spielt vor allem im Kindesalter eine Rolle und wird durch das sog. „Mouthing“ bedingt. Darunter versteht man in der Fachliteratur eine Verhaltensweise, die das „in den Mund nehmen“ von Gegenständen oder Körperteilen beschreibt und daher nicht die Funktion der Nahrungsaufnahme hat. Sie ist besonders bei Babys und Kleinkindern anzutreffen und spielt mit steigendem Lebensalter eine eher untergeordnete Rolle. Die Aufnahme kann dabei direkt durch das in den Mund nehmen von DEHP/DINP-haltigen Gegenständen oder aber auch indirekt über den Hausstaub erfolgen, mit denen die Finger kontaminiert sind.

Die orale Aufnahme wurde beispielhaft für Kinder, die aus oben genannten Gründen ein besonderes Risiko haben, bestimmt. Wichtige Parameter in dem Berechnungsmodell sind dabei die Migration und die Mouthing-Zeit. Die in dem Projekt verwendeten Mouthing-Zeiten waren das Ergebnis einer Analyse verschiedener publizierter Studien.

Die Daten wurden der Literatur (Fachjournalen, Projekt- und Behördenberichte verschiedener Länder), der RAPEX-Liste und der amtlichen Überwachung entnommen. Ergänzt wurden diese durch BfR-Messungen für die Produktgruppen „Puppen“, „Badespielzeuge“, „Beißringe für Babys“ sowie „Kunststoffschuhe“, die ohne Socken getragen werden können. Die Konzentrations-/Migrationsmessungen wurden mit etablierten Methoden (GC-MS, LC-MS/MS, Head-over-Heels) durchgeführt. Für einen Großteil der Produkte konnte DEHP/DINP nicht nachgewiesen werden. Man findet aber auch immer wieder Proben (z. B. Spielzeug), bei denen trotz des Verbotes DEHP und/oder DINP enthalten ist. Für die Schätzung der Exposition ist die Angabe zur Freisetzung aus dem Produkt entscheidend. Jedoch sind Migrationsangaben selten verfügbar.

Für den deterministischen Ansatz wurden alle Messungen herangezogen, bei denen sowohl Gehaltsangaben als auch Migrationsmessungen für DEHP und DINP vorlagen. Die Produkte wurden hierarchisch gruppiert (z. B. „alle“ Produkte → Spielzeuge → Puppen) und die Schätzungen für die verschiedenen Aggregationsstufen durchgeführt. Zudem wurde jede Produktkategorie in Konzentrationsintervalle eingeteilt (kleiner Nachweisgrenze bis 20 %, größer 20 %). Für die Schätzungen wurden die mittleren

Migrationsraten für jede betrachtete Gruppe verwendet und das Ergebnis für die Anpassung an die Verteilung der Gesamtstichprobe mit einem Gewichtungsfaktor multipliziert. Während bei Produkten bis ca. 20 % Phthalat-Gehalt eine annähernd lineare Beziehung zwischen Konzentration und Migration angenommen werden kann, weisen die Messungen bei Gehalten über 20 % sowohl hohe als auch geringe Migrationswerte in Form einer bimodalen Verteilung auf. Letzteres kann eventuell als das Ergebnis von Anstrengungen in die Entwicklung neuer Kunststoffe mit geringer Phthalat-Freisetzung gewertet werden.

Die mittleren Aufnahmewerte der deterministischen Schätzungen für Kinder unter 18 Monate liegen für DEHP bei 3,9 und für DINP bei 4,2 µg/kg Körpergewicht und Tag. Ein konservativer Ansatz, bei der die Mouthing-Zeit dem von der CSTEE vorgeschlagenen Wert von 3 Stunden entspricht, resultiert in einem Schätzwert von ca. 8 µg/kg Körpergewicht und Tag.

Bei der probabilistischen Modellierung wurde der DEHP-Eintrag für jedes Produkt berechnet und aus den statistischen Kenngrößen Verteilungen für den Median, Mittelwert und 5. bzw. 95. Perzentile generiert. Dabei wurde für die Produkte mit einem DEHP-Gehalt größer 20 % eine bimodale Verteilung angenommen. Es ergibt sich so ein mittlerer DEHP-Aufnahmewert von 0,9 bei den unter 18 Monate alten Kindern und 0,6 µg/kg Körpergewicht und Tag bei über 18 Monate alten Kindern. Als konservative Schätzung können 10,8 µg/kg Körpergewicht und Tag zugrunde gelegt werden.

In den für das bestimmungsgemäße Mouthing vorgesehenen Spielzeugen neueren Datums (Beißringe, Rasseln) wurde kein DEHP oder DINP gefunden. Man kann daher davon ausgehen, dass diese Produktkategorie nicht mehr als Expositionsquelle in Frage kommt.

Hausstaubuntersuchungen wurden in den letzten Jahren sowohl von behördlicher Seite (z. B. dem Kinder-Umwelt-Survey des Umweltbundesamtes) als auch von privaten Laboratorien in Deutschland und anderen Ländern durchgeführt. Dabei wurden zum Teil sehr hohe Gehalte an DEHP gemessen. Die Freisetzung ist in erster Linie durch mechanischen Abrieb zu erwarten. Als schwer flüchtige Stoffe können DEHP und DINP nur zu einem verschwindend geringen Teil in die gasförmige Phase übergehen, wobei es sich verteilt und an verschiedene Oberflächen adsorbieren kann.

Der Hausstaub, ob als Schweb- oder Sinkstaub, stellt eine solche Matrix dar. Aufgrund des besonderen „Hand zu Mund“-Verhaltens bei Kindern wird der Hausstaub derzeit neben den Lebensmitteln als ein Haupteintragspfad für DEHP bei Kleinkindern bewertet. Eine wissenschaftlich begründete Aufnahmemenge von Hausstaub existiert allerdings nicht. Alle Standardwerte sind an der Aufnahme von Boden ausgerichtet, der mit Hausstaub nicht vergleichbar ist und die aus Tracer-Studien abgeleitet wurden. Hier besteht unabhängig von den Ergebnissen der vorliegenden Studie ein erheblicher Forschungsbedarf.

Auch der oral über den Hausstaub aufgenommene Anteil an DEHP bzw. DINP wurde deterministisch und probabilistisch geschätzt. Die durchschnittliche Aufnahme von DEHP über Hausstaub liegt dabei zwischen 2,26 und 2,71 µg/kg Körpergewicht und Tag. Als konservativer Schätzer sollte die hohe Konzentration mit einer durchschnittlichen Aufnahme gewertet werden. Hier ergibt sich eine Aufnahme von 5,4 bis 6,84 µg/kg Körpergewicht und Tag, je nachdem ob der Median oder der arithmetische Mittelwert für die Schätzung und ein mittleres Körpergewicht von 10 kg verwendet wird. Eine Schätzung, bei der die beiden oberen Perzentilen von Aufnahme und Gehalt verwendet werden, erscheint für langfristige Aufnahmen nicht wahrscheinlich, ist aber kurzfristig durchaus realistisch. So können einmalig auch Aufnahmen von bis zu 18 µg/kg Körpergewicht und Tag vorkommen. Die durchschnittliche Aufnahme von DINP über Hausstaub liegt zwischen 0,2 und 0,35 µg/kg Körpergewicht und Tag. Für den konservativen Schätzer ergibt sich, in Analogie zu DEHP, eine Aufnahme von 1,1 bis 1,7 µg/kg Körpergewicht und Tag.

Die partikelgetragene inhalative Exposition von DEHP wurde deterministisch zu 0,052 (medianbasiert) bzw. 0,075 µg/kg Körpergewicht und Tag (mittelwertsbasiert) für den 60 kg schweren Erwachsenen und zu 0,078 bzw. 0,112 µg/kg Körpergewicht und Tag für das 10 kg schwere Kind geschätzt.

Die inhalative Exposition durch gasförmiges DEHP kann unter üblichen Wohnbedingungen vernachlässigt werden. In Modellrechnungen wurde ermittelt, dass sich bei Berücksichtigung einer konstanten Ventilation eine Konzentration mit gasförmigem DEHP von 0,15 µg/m³ aufbaut, die nach etwa 400 Tagen im geschlossenen System ihr Gleichgewicht erreicht. Diese rein hypothetische Annahme hat mit realen Bedingungen nichts zu tun.

Da DEHP als Weichmacher auch in Kunststoffen eingesetzt wird, die im Autoinnenraum verwendet werden, wurde dieses Szenario einer besonderen Betrachtung unterzogen. Für Autoinnenräume können bei Festsetzung konservativer Annahmen Expositionen bis zu 2 µg/kg Körpergewicht und Tag erzielt werden. Dieses Szenario ist saisonbedingt und basiert auf einer zwei- bis vierstündigen Autofahrt bei Konzentrationen, die nur bei massiver Erhitzung des Autoinnenraumes entstehen.

Bei den Erwachsenen und Kindern wird die dermale Exposition durch das Tragen von Textilien, Verwendung von Körperpflegeprodukten/Kosmetika und dem anwendungsbedingten dermalen Kontakt mit Verbraucherprodukten wie z. B. Luftmatratzen, Schwimmhilfen, Kunststoffschuhen, Handgriffen etc. betrachtet. Für diese wie auch für die Anwendungsdauer und -häufigkeit wurden in Ermangelung gemessener Werte konservative Schätzwerte verwendet. Unter Berücksichtigung der exponierten Hautoberfläche und der Hautpenetration kann bei einer täglichen Anwendungsdauer von zwei Stunden der mittlere Wert bei Kindern auf 4,6 und bei Erwachsenen auf 2,4 µg/kg Körpergewicht und Tag geschätzt werden. Aufgrund des Vorkommens von Produkten mit hohen Gehalten an Weichmachern können auch bei hoher Produkttreue und häufiger Anwendung hohe Expositionen (bis zu 38 µg/kg KG und Tag) zustande kommen.

Für die Kosmetika wurde sowohl auf Daten aus verschiedenen Studien zu Untersuchungen in den kosmetischen Produkten als auch in den Verpackungen zurückgegriffen. Eine aktuelle Studie (Amberg-Müller et al. 2010) zeigt, dass trotz des Verbots DEHP und DINP in einigen Dusch- und Badegels nachgewiesen werden konnten. Die Kontamination erfolgte durch die Migration aus dem Verpackungsmaterial. Die konservative Schätzung auf Grundlage dieser Daten ergab eine Exposition von 3,5 bei Kindern und 4,6 µg/kg Körpergewicht und Tag bei Erwachsenen. Unter der Verwendung aller vorliegenden Studien dürfte aber ein Bereich von 0,006 bis 2,4 µg/kg Körpergewicht und Tag als wahrscheinlich angesehen werden.

Die Schätzung für den dermalen Expositionspfad durch Textilien wurde mit Hilfe von Standardschätzmodellen, die im regulatorischen Zusammenhang entwickelt wurden, durchgeführt, und zwar durch das ECETOC TRA-Modell, das ECHA-Modell und das sog. BfR-Modell, um die Schwankungsbreite aufzuzeigen. Alle Modelle arbeiten mit „Default“-Werten, die Migration wird unterschiedlich charakterisiert. Aufgrund des identischen Modellkonstruktes kommen die Berechnungen nach ECETOC und ECHA zum

selben Ergebnis, während das des BfR etwa doppelt so hohe Ergebnisse liefert. Alle Modelle gleichen sich jedoch darin, dass eine fiktive Textilmasse formuliert wird, aus der die Migration erfolgt. Die mittlere Aufnahme liegt bei ca. 0,3 µg/kg Körpergewicht und Tag.

Aggregierte Exposition

Die in der unten stehenden Tabelle 2 aufgeführten Schätzwerte der Exposition wurden mit unterschiedlichen Methoden bestimmt. Daher ist ihre Vergleichbarkeit eingeschränkt. Wurde deterministisch und probabilistisch gerechnet, so wurden hier nur die probabilistischen Ergebnisse dargestellt. Aufgrund der natürlichen Variabilität in der deutschen Bevölkerung ergeben sich die in Tabelle 2 angegebenen Expositionsbereiche:

	Quelle	„Realistische“ Schätzung [µg/(kg KG d)]			Konserv. Schätzung	Unsicherheit
		Kinder	Jugendliche	Erwachsene	Einzelereignisse	
Oral (inkl. Mouthing)	Lebensmittel	6,5-15,1	6-25	10,1-21,3	30	Gering
	Spielzeuge	0,6-7,0	x	x	10	Gering
	„andere“ Verbraucherprodukte	0,3-3,8	x	x	6	Gering
	Hausstaub	2,3-4,7	x	x	8	Mittel
Inhalativ	Schwebstaub	0,08-0,11	0,1	0,05-0,08	0,3	Gering
	Gasförmig, Spezialfall: Autoinnenraum	0,2	0,2	0,1	0,2	Mittel
Dermal	Textilien	0,4	0,4	0,3	0,7	Hoch
	Kosmetika	0,006-2,4	0,006-2,4	0,006-2,4	5	Hoch
	Kunststoffprodukte Spezialfall: Schuhe	4,6-10,3	3,4-9,2	2,4-6,7	20-38	Hoch
		15-44,0	10-37	13-31	–	

Tabelle 2: Aggregierte Exposition mit DEHP in der deutschen Bevölkerung

x = Exposition unwahrscheinlich oder sehr gering

Als Einzelereignis können auch höhere Aufnahmewerte erreicht werden. Diese wurden unter Verwendung konservativer Annahmen ermittelt. Sie geben aber keine Hinweise auf eine tägliche sich wiederholende Aufnahme, d. h. sie bilden wirklich nur ein

spezielles Szenario mit einem Produkttyp ab und können daher auch nicht additiv betrachtet werden.

Es sollte festgehalten werden, dass Kinder die wichtigste betroffene Population sind. Ferner erfolgt der Hauptbeitrag durch DEHP über Produkte, die inzwischen reguliert wurden. Daher ist zu erwarten, dass neuere Messungen die Werte nach unten korrigieren. Lebensmittel sind immer noch die entscheidende Quelle für die Aufnahme. Es konnte jedoch nicht verifiziert werden, ob der Eintrag von DEHP über die Umwelt oder über die Produktion/Verpackung erfolgte. Hier besteht noch weiterer Forschungsbedarf.

Toxikokinetik

Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) erwies sich bei Ratten als toxisch mit den Testes als empfindlichstem Organ. DEHP wird im ersten metabolischen Schritt hydrolytisch zu Mono(2-ethylhexyl)phthalat (MEHP) abgebaut, das als der wirksame Metabolit von DEHP angesehen wird. MEHP wird durch Oxidationen am verbliebenen 2-Ethylhexylrest weiter metabolisiert. MEHP und die sekundären Metaboliten Mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)phthalat (5OH-MEHP), Mono(2-ethyl-5-oxohexyl)phthalat (5oxo-MEHP), Mono(2-carboxymethylhexyl)phthalat (2cx-MMHP) sowie Mono(2-ethyl-5-carboxypentyl)phthalat (5cx-MEPP) werden in Blut und Urin gefunden. Urinproben werden daher zum Biomonitoring von DEHP-Expositionen verwendet. Bisher werden, basierend auf einer einzigen Urinprobe pro Person, die täglichen DEHP-Aufnahmen berechnet. Als Grundlage für die Berechnung dient dabei die experimentell bei einem einzigen Probanden nach DEHP-Einnahme ermittelte Ausscheidungskinetik. Es wurde bisher noch nicht überprüft, wie valide diese Vorgehensweise ist. Ein Ziel der vorliegenden Studie war deshalb, an mehreren Freiwilligen die Ausscheidungskinetik der DEHP-Metaboliten MEHP, 5OH-MEHP, 5oxo-MEHP, 2cx-MMHP und 5cx-MEPP nach Einnahme einer DEHP-Dosis zu untersuchen. Des Weiteren sollte die systemische Belastung durch DEHP und diese Metaboliten durch Messungen im Blut ermittelt werden, da sie als Basis für eine Risikoabschätzung herangezogen werden kann.

Vier männliche erwachsene Probanden nahmen am Ring deuteriertes DEHP (DEHP-d4) in einer Dosis von etwa 640 µg/kg einmalig oral ein. Vor und bis zu 24 h nach Einnahme wurden Blutproben entnommen, die mittels Gaschromatographie mit

massenselektiver Detektion auf die Konzentrationen von DEHP-d4 und MEHP-d4 im Vollblut (Helmholtz Zentrum München) untersucht wurden. MEHP-d4- β -Glukuronid wurde nach Glukuronidabspaltung mit β -Glukuronidase als Differenz zwischen Gesamt-MEHP-d4 und zuvor gemessenem, freiem MEHP-d4 berechnet. Unter Verwendung eines Flüssigchromatographen mit Tandem-Massenspektrometer wurden im Blutplasma die Konzentrationen von MEHP-d4, 5OH-MEHP-d4, 5oxo-MEHP-d4 und 2cx-MMHP-d4 + 5cx-MEPP-d4 bestimmt (Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit). Urinproben wurden ebenfalls vor der Einnahme und bis zu 46 h danach gesammelt. Sie dienen zur Bestimmung der Ausscheidungskinetik von MEHP-d4, 5OH-MEHP-d4, 5oxo-MEHP-d4 und 2cx-MMHP-d4 + 5cx-MEPP-d4 (Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit).

Im Blut ergaben sich sowohl für DEHP-d4 als auch für die gemessenen Metaboliten probanden-charakteristische, mehrgipflige Konzentrations-Zeitkurven. Diese Kurvenformen lassen sich durch Transport, Metabolismus und Absorption von DEHP-d4 und MEHP-d4 im Gastrointestinaltrakt erklären. Als Parameter für die systemischen Belastungen dienten die Flächen unter diesen Konzentrations-Zeitkurven bis 24 h bezogen auf die DEHP-d4-Dosis pro kg Körpergewicht ($AUC_{0-24\text{ h}}$). Die gemittelten $AUC_{0-24\text{ h}}$ -Werte zeigen, dass die systemische Belastung durch DEHP-d4 immerhin ein Drittel derjenigen durch Gesamt-MEHP-d4 betrug. Gesamt-MEHP-d4 setzte sich aus 64 % freiem und 36 % glukuronidiertem MEHP-d4 zusammen. Die systemische Belastung durch 5OH-MEHP-d4 und 5oxo-MEHP-d4 betrug etwas weniger als ein Drittel derjenigen durch MEHP-d4. Im Vergleich zu MEHP-d4 lag die systemische Belastung durch 2cx-MMHP-d4 + 5cx-MEPP-d4 fast doppelt so hoch. Zusammenhänge zwischen den $AUC_{0-24\text{ h}}$ der einzelnen Stoffe und dem Alter (28 bis 61 Jahre) oder dem Körpergewicht (59 bis 105 kg) der Probanden wurden nicht gefunden. Die jeweiligen $AUC_{0-24\text{ h}}$ -Werte wiesen relativ geringe Variationskoeffizienten von 10-30 % auf. Dagegen resultierten zu den einzelnen Zeitpunkten große, über den gesamten Zeitbereich gemittelte Variationskoeffizienten von etwa 70 %. Aus den bei den Probanden gefundenen, großen Schwankungen der Zeitverläufe im Blut muss geschlossen werden, dass sich die individuelle, systemische Belastung aus einer Einzelmessung nicht zuverlässig ermitteln lässt.

Die gemittelten Konzentrations-Zeitkurven im Blut zeigten für DEHP-d4 eine einphasige und für Gesamt-MEHP-d4 eine zweiphasige Elimination. Die für die Eliminationsphasen erhaltenen Halbwertszeiten ($t_{1/2}$) bedeuten, dass die schnellere Elimination von Gesamt-MEHP-d4 ($t_{1/2} = 1,9$ h) unabhängig, die langsamere ($t_{1/2} = 4,4$ h) abhängig von der Elimination des metabolischen Vorläufers DEHP-d4 war. Bei der einphasigen Elimination von 5OH-MEHP-d4 ($t_{1/2} = 5,3$ h) und 5oxo-MEHP-d4 ($t_{1/2} = 5,7$ h) waren die Halbwertszeiten ähnlich wie diejenige von MEHP-d4, aber nur halb so lang wie diejenige von 2cx-MMHP-d4 + 5cx-MEPP-d4 ($t_{1/2} = 11,9$ h). Der Verlauf der Gesamt-MEHP-d4-Kurve deutete auf einen enterohepatischen Kreislauf für glukuronidiertes MEHP-d4 hin.

Im Vergleich zu Ratte und Marmoset in einer eigenen, früheren Studie war die systemische Belastung durch unverändertes DEHP-d4 bei den Probanden relativ hoch. Die $AUC_{0-24\text{ h}}$ -Werte von DEHP-d4 betrugen bei den Probanden 35-60 % derjenigen von freiem MEHP-d4, während bei weiblichen Ratten bzw. Marmosets nach oraler Gabe von 30 mg DEHP-d4/kg entsprechende Prozentsätze von nur 1,4-3,2 % bzw. 2-5,5 % resultierten. Die systemische Belastung mit freiem MEHP-d4, normiert auf die DEHP-d4-Dosis, lag beim Menschen etwa doppelt so hoch wie bei der Ratte als empfindlicher Spezies und achtmal so hoch wie beim Marmoset als unempfindlicher Spezies.

Die Zeitverläufe der Ausscheidung der DEHP-d4-Metaboliten im Urin spiegelten zeitverzögert die entsprechenden Konzentrations-Zeitverläufe im Blut wieder. Die insgesamt ausgeschiedene, über alle Probanden gemittelte Metabolitenmenge entsprach $56,5\% \pm 4,2\%$ der DEHP-d4-Dosis, wobei MEHP-d4 nur ein Zwanzigstel, 5OH-MEHP-d4 und 5oxo-MEHP-d4 jeweils etwas mehr als ein Viertel und 2cx-MMHP-d4 + 5cx-MEPP-d4 etwas weniger als die Hälfte zur Ausscheidungsmenge beitrugen. Innerhalb von 22 h waren mit Ausnahme von 2cx-MMHP-d4 + 5cx-MEPP-d4 mehr als 90 % der Gesamtmenge eines Metaboliten ausgeschieden. Die Variationskoeffizienten der jeweiligen Metabolitenmengen lagen unterhalb von 20 %, während die Variationskoeffizienten zu den einzelnen Zeitpunkten über den gesamten Zeitbereich gemittelt zwischen 50 und 70 % betrugen. Die mittleren Halbwertszeiten der Urinausscheidung (MEHP-d4: $t_{1/2} = 5,3$ h; 5OH-MEHP-d4: $t_{1/2} = 6,8$ h; 5oxo-MEHP-d4:

$t_{1/2} = 6,5 \text{ h}$; 2cx-MMHP-d4 + 5cx-MEPP-d4: $t_{1/2} = 9,3 \text{ h}$) waren ähnlich lang wie diejenigen der Elimination im Blut.

Die systemische Belastung durch freies MEHP-d4 und die jeweiligen im Urin ausgeschiedenen Metabolitenmengen waren linear korreliert, wobei die Bestimmungsmaße für 5OH-MEHP-d4 und 5oxo-MEHP-d4 die höchsten Werte aufwiesen. Daher kann die individuelle, systemische Belastung durch das toxikologisch relevante, freie MEHP aus der innerhalb von 24 h im Urin ausgeschiedenen Menge an 5OH-MEHP oder 5oxo-MEHP geschätzt werden.

Unter Zugrundelegung einer linearen Beziehung zwischen der DEHP-Dosis und der innerhalb von 24 h im Urin ausgeschiedenen Metabolitenmenge ergeben sich Quotienten „DEHP-Dosis/ausgeschiedene Metabolitenmenge“ von $11 \pm 2,5$ für 5OH-MEHP und von $9,6 \pm 1,6$ für 5oxo-MEHP. Diese Quotienten können direkt verwendet werden, um aus der innerhalb von 24 h im Urin ausgeschiedenen, jeweiligen Metabolitenmenge die individuelle, tägliche DEHP-Aufnahme valide zu schätzen. Die Metabolitenausscheidung in einzelnen Urinproben sollte lediglich auf der Basis umfangreicherer Studien zur Ermittlung einer z. B. mittleren und oberen (auf der Basis höherer Perzentile) täglichen Exposition der Bevölkerung herangezogen werden.

Der mittlere Gesamtschätzer der externen Exposition mit DEHP liegt zwischen 10 bis $47 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht und Tag. Die entsprechende Verteilung hat eine starke Rechtsschiefe. Die Ergebnisse haben eine hohe Übereinstimmung mit Daten aus der Toxikokinetikstudie und aus anderen Biomonitoring-Studien. Das bedeutet, dass die Belastung mit DEHP beim Großteil der Bevölkerung unterhalb des TDI liegt. In Einzelfällen kann es auch zu Überschreitungen kommen. Inwieweit diese anhaltend und von längerer Dauer sind, kann nicht gesagt werden, muss aber wegen der speziellen Kinetik von DEHP und seiner Metaboliten bezweifelt werden.

Anmerkung:

Im Zuge des Projektes wurde vom Umweltbundesamt der Wunsch geäußert, den neu entwickelten Weichmacher DINCH mit in die Analytik einzubeziehen. Aus diesem Grunde wird der Name dieses Stoffes in einigen Passagen dieses Berichtes erwähnt. Eine Expositionsschätzung wurde aber nicht vorgenommen.

Summary

This report presents an estimate which has been made of the external and internal exposure to the plasticizers DEHP and DINP as an example to describe the burden of the German population and thereby to get information on possible chronic toxic effects of long-term contact.

Exposure from food intake and use of consumer products has been considered for external exposure estimation. In particular, the house dust path has been evaluated as a special aggregated exposure pathway, as well as the mouthing behaviour in children. The estimation of exposure has been performed, if possible, in parallel by deterministic and probabilistic approaches. In the deterministic estimations medians and arithmetic means were used to get an impression on the skewness of the distribution of the results.

The database of the levels of DEHP and DINP in food and consumer products proved to be heterogeneous, incomplete and not representative. Knowledge about consumer behaviour, with the exception of the consumption data from the National Food Consumption Survey II (NVS II), is also insufficient and poor. Thus, according to so-called "default" values, which are used frequently in the regulatory area of risk assessment, conservative expert judgments have been made. As a result, the consumption estimates compared with the "realistic" distribution are shifted to higher values because "defaults" represent conservative assumptions that lead in the context of the precautionary principle to an overestimation of exposure. The uncertainties of the estimates resulting from the description of the data and the various models are therefore given particular attention. Uncertainty analysis was conducted according to the guidelines of the IPCS and the different scenarios in the report.

Exposure from food intake

To estimate the proportion of dietary intake in the total exposure to DEHP three age groups were considered: the 0.5-5 year old children, based on the consumption data of the VELS-study, the 6-17 year olds on the basis of the consumption data of the EsKiMo study, and the population aged greater than 14 years on the basis of data from the NVS II.

The estimation was usually performed probabilistically (e.g. when using the NVS II data), and partly deterministic (with the VELS, EsKiMo data). The aggregation of food groups varies depending on the study. The exposure estimates based on the NVS II have been performed for 10 and for 37 aggregated food groups. The VELS-study is based on 19 groups of unprocessed food, and the Eskimo study on 25 food groups similar to the NVS II.

Increasing aggregation leads to a shift in the statistical parameters of the distribution to higher values, i.e. to an increase in the estimated exposure values (overestimate). The reason for this overestimation is a combination of different distributions. Aggregating of several food to one group may result for instance in high levels of consumption of one food to be multiplied with high concentration levels of another food in the same food group, thus resulting in high estimates of the aggregated group. It could be concluded as one partial result of the project, that the aggregation should be done on the lowest level of aggregation and only as far as needed due to the external conditions (data, technical and personal capacity, "as much as needed and as little as possible").

Contamination data used for exposure estimation in foodstuffs were derived from official surveillance programmes, from scientific publications and BfR measurements made in the frame of the project. The results for the DEHP intake expressed in $\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight and day can be found in table 1.

The consumption based on body weight of the NVS II quantities vary only slightly between the groups, which is reflected in the very close DEHP intake values. Consequently, no sub-group in the population aged between 14 and 80 years could be identified as a particular risk group.

The probabilistic calculations based on 37 food groups provide a realistic estimation of the contribution of food groups to the total load of DEHP in the over 14-year-old. Accordingly, the median ranges from 10.1 to 10.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight and day and the average value between 13.3 and 21.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight and day. The mean intake values can be interpreted as the average intake in the general population. Four critical food groups could be identified, contributing substantially to the intake of DEHP by either high levels or by high consumption: fats, cereals and cereal products, milk and milk products, fruits and vegetables. In extreme cases, characterized by the high

consumption of highly contaminated foods, estimates up to 32.4 µg/kg body weight and day can be achieved.

Population Age group	Median Based Estimate [µg/kg BW d]		Mean based Estimate [µg/kg BW d]		Remarks
Deterministic estimation of exposure consumption of food					
0.5-2 years	6.48		15.14		VELS
2-5 years	6.76		14.47		VELS
	Male	Female	Male	Female	
6 years	6.83	6.19	32.61	26.96	EsKiMo
7-9 years	5.88	5.34	26.06	24.06	EsKiMo
10-11 years	4.45	4.11	21.29	18.78	EsKiMo
12 years	5.40	5.01	28.74	29.25	EsKiMo
13-14 years	4.90	4.35	25.90	23.66	EsKiMo
15-17 years	4.91	4.26	24.67	21.45	EsKiMo
14-18 years	4.33	3.72	11.60	9.86	NVS II
14-80 years	3.61	3.54	9.50	9.12	NVS II
14-80 years	3.57		9.30		NVS II (37 food groups)
14-80 years	2.76		21.89		NVS II (10 food groups)
Probabilistic Estimation of exposure from intake of food					
	P5	P95	P5	P95	
14-80 years	10.12	10.38	13.33	21.31	NVS II (37 food groups)
14-80 years	18.82	22.10	32.90	48.44	NVS II (10 food groups)

Table 1: Results of the estimation of dietary exposure of DEHP in different population groups

The deterministic calculation of the exposure in the 0.5 to 2 years old children, based on the VELS data revealed a median value of 6.5 and in the 2 to 5 year old children of 6.8 µg/kg body weight and day. The mean values 15.1 and 14.5 µg/kg body weight and day, respectively. A conservative approach was applied which took into account at first the mean intake values and the two food groups with the highest DEHP-contribution - namely cereals and fruit - by the respective 95th percentiles replacing the mean/median values. The resulting estimate revealed 18.60 and 37.35 µg/kg body weight and day.

It also appeared that the estimates based on the EsKiMo and NVS II data revealed comparable results in the age groups overlapping between the two surveys which were performed by means of the same methodology ("Dietary History").

The variation of detection limits of the concentration measurements must be considered as an important additional factor that influences the results of the deterministic exposure estimation. This effect is strongest at highly consumed food groups where the majority of the values are below the detection limit. This can contribute considerably by applying a "middle bound" approach by taking about 0.5 µg/kg body weight and day to the total intake. This does not apply to the probabilistic estimates, as the values below the detection limit were included by the use of random numbers in the calculation.

The database of DINP in food is poor. A similar systematic approach compared to DEHP could not be performed. Most results are below the detection limit which however is in many cases considerably higher than for DEHP. An exception is oil-containing preserved food. In these foods, a few years ago substantial high concentrations have been found within the surveillance programmes for foodstuffs. There are currently no new results from the official investigations conducted.

Exposure from use of consumer products and house dust

Estimating the contribution of DEHP/DINP by use of consumer products the diverse activities of the consumer causing oral, dermal and/or inhalation exposure must be taken into account. The estimates were performed partly deterministic, partly probabilistic.

Oral exposure to DEHP or DINP from the intended use of consumer products is relevant for only a few types of articles of daily use products such as toothbrushes, cups and teething rings. The non-intended contact is of greater importance, in particular in childhood by the so-called "Mouthing" behaviour, which is characterised in the literature by putting things or part of the body (fingers) into the mouth. It therefore does not have the function of food intake. It is found particularly in babies and young children and loses importance with increasing age. The contact is possible by putting the DEHP/DINP-containing objects directly into the mouth and also indirectly through the house dust contaminated fingers.

The oral intake has been estimated for children who are particular at risk by this pathway. The migration rate and mouthing time are the important parameters in the

calculation of this model. The mouthing times used in this project have been derived from an analysis of various published studies.

The data used for exposure analysis have been taken from the literature (journals, project reports and authorities of different countries), the RAPEX-list and the official surveillance surveys. These were complemented by BfR measurements for the product groups "dolls", "bath toys", "teething rings for babies" and "plastic shoes", which can be worn without socks. The concentration measurements were obtained by means of established methods (GC-MS, LC-MS/MS, Head Over Heels). In a lot of products DEHP/DINP could not be detected. However, some samples DEHP and/or DINP could be tested positively in spite of the ban. To estimate the exposure, data characterising the release of the substance from the products are essential. However, migration data are rarely available.

All samples where concentration and migration data were available have been considered for deterministic estimations of DEHP and DINP exposure. The products were grouped hierarchically (e.g. "all" Products → Toys → Dolls) and the estimates were attributed to the various aggregation levels. In addition, each product category was attributed to the ranges of concentrations (below detection limit, detection limit to 20 %, greater than 20 %). The average migration rates for each group have been considered. The estimation result has been corrected by use of a weighing factor to adjust it to the distribution of the total sample. An approximately linear relationship has been assumed for concentrations and migration rate in products having contents up to 20 %. At higher levels, both high and low migration rates could be measured as well as a bimodal distribution. This latter can be interpreted as the result of efforts in the development of new synthetic materials with low phthalate release.

The mean intake values derived from the deterministic estimates for children younger than 18 months are 3.9 µg/kg body weight and day for DEHP and 4.2 µg/kg body weight and day for DINP. A conservative approach, taking the mouthing time of 3 hours as proposed by the CSTEE, results in an estimated value of about 8 µg/kg body weight and day.

The probabilistic modelling of DEHP takes in account every product by referring the migrations rates to the ranges of concentrations and thus constructing distributions of

the exposure for every product as described in the section above. From these distributions, the median, mean, and 5th or 95th percentiles were calculated. From this calculation, a mean DEHP intake value of 0.9 for the children younger than 18 months and 0.6 µg/kg bodyweight and day older than 18 months of age were derived. 10.8 µg/kg body weight and day has been revealed as a conservative result.

In teethingers or rattles which are toys intended for mouthing no DEHP or DINP was found. One can therefore assume that this category of products does not lead to exposure.

House dust investigations in recent years have been carried out by the authorities (e.g. the German Environmental Survey for Children of the Federal Environment Agency) and private laboratories in Germany and other institutions. In some cases, very high levels of DEHP have been found. Mechanical abrasion might be one important reason for the occurrence of phthalates in house dust, while only a negligible part is in the gaseous phase, due to low vapour pressure. However, the distribution and adsorption to all surfaces are possible. House dust provides such a matrix for adsorption, in the form of "sink" and fine particle dust as well. Because of the special "hand to mouth" behaviour of children house dust is thought to represent one of the main exposure pathways for DEHP in children. There is no scientifically justified intake value for house dust existing. All defaults used for house dust intake are taken from intake values of soil which have been derived from tracer studies. Independently from the results of this study, there is a significant need for research.

The estimate of oral intake of DEHP or DINP by house dust has been estimated deterministically and probabilistically. The average intake of DEHP from house dust lies in a range of 2.26 to 2.71 µg/kg body weight and day. As a conservative estimate, the high concentration of this estimate should be considered as an average intake, which is 5.4 to 6.84 µg/kg body weight and day, due to the use of the median or the arithmetic mean of the estimate and a mean body weight of 10 kg. The estimate, taking the two upper percentiles of intake and content into account for long-term recordings is only likely for short term exposures rather than for long term exposures. This can explain why values up to 18 µg/kg body weight and day is possible. The average intake of DINP via house dust lies between 0.2 and 0.35 µg/kg body weight and day. The

conservative estimate which is obtained in analogy to DEHP, amounts 1.1 to 1.7 µg/kg body weight and day.

The particle-borne inhalation exposure of DEHP has been estimated deterministically to 0.052 and 0.075 µg/kg body weight and day for the 60 kg adult and 0.078 and 0.112 µg/kg body weight and day for the 10 kg child appreciated (both median and mean based, resp.).

Inhalation exposure from gaseous DEHP in residences can be neglected under usual conditions. In model calculations it was determined that under constant conditions, a concentration of 0.15 µg/m³ is reached after about 400 days in a closed system its balance. This purely hypothetical assumption does not have any relation to real conditions.

Because DEHP is also used as plasticizer in various materials in car interiors, this scenario was given special attention. In the car interior, under unfavourable conditions, concentrations up to 2 µg/kg of body weight and day can be achieved. This scenario is seasonal and based on a two to four hour car ride at concentrations only arising out of massive heat in the car interior, e.g. after the car has been parked for several hours under direct solar irradiation.

In adults and children the dermal exposure by wearing fabrics, use of personal care products/cosmetics and application-related dermal exposure from consumer products such as air mattress, swimming aids, plastic shoes, grips, etc. has been estimated. In these cases, conservative default values have been used to characterise the duration and frequency of use in the absence of published data. Regarding the exposed skin surface and skin penetration with a daily application period of two hours, the average estimated value for children is 4.6 and for adults 2.4 µg/kg body weight and day. Due to products containing high levels of plasticizers, high product loyalty and frequent use high exposures up to 38 µg/kg and day can occur.

Exposure estimates for cosmetic products were based on studies concerning cosmetics and packaging materials. A recent study (Amberg-Müller et al., 2010) shows that in spite of the ban, DEHP and DINP could be detected in some shower and bath gels. The contamination was due to migration from the packaging-material. The conservative estimate based on these data resulted in an exposure estimate of 3.5 in

children and of 4.6 µg/kg body weight and day in adults. Taking into account all available studies, however, a range from 0.006 to 2.4 µg/kg body weight and day is considered likely.

The estimate for the dermal route of exposure through textiles was conducted using standard estimation models that were developed in the regulatory context, by the ECETOC TRA model, the ECHA model and the so-called BfR model to demonstrate the range of variation. All models work with "default" values, the migration varies. Due to the identical model construct, the ECETOC and ECHA models reveal the same results, whereas the BfR model delivers slightly higher values. All models operate with the formulation of a fictitious textile material that evokes the migration. The mean intake is about 0.3 µg/kg body weight and day.

Aggregate exposure

The exposure estimates listed in the table 2 below were obtained with different methods. Therefore, their comparability is restricted. If calculated deterministically AND probabilistically, so only probabilistic results are presented. Thus exposure is indicated as a range including the true but unknown (uncertain) estimate.

As a single event also higher values of exposure can be reached. These estimates can be obtained using conservative assumptions. However, they do not provide evidence for day-to-day intake. They are indicative for a particular scenario with a particular product type and should not be seen as additive.

It should be noted that the population of primary interest are children. Also, a major contribution of DEHP to exposure is due to products which have been regulated. Therefore it can be expected that in new measurements the values will decrease. Food is still the major source for intake. It could not be verified whether the environment or the production/packaging is the primary source of DEHP. There is still need for further research.

	Source	„Realistic“ Estimate [µg/kg BW d]			Conservative Estimate	Uncer- tainty
		Children	Adolescents	Adults		
oral (incl. mouthing)	Food	6.5-15.1	6-25	10.1-21.3	30	low
	Toys	0.6-7.0	x	x	10	low
	„Other“ consumer products	0.3-3.8	x	x	6	low
	House dust	2.3-4.7	x	x	8	medium
inhalation	Fine particles	0.08-0.11	0.1	0.05-0.08	0.3	low
	Gaseous, special case: car interior	0.2	0.2	0.1	0.2	medium
dermal	Textiles	0.4	0.4	0.3	0.7	high
	Cosmetics	0.006-2.4	0.006-2.4	0.006-2.4	5	high
	Plastic products special case: shoes	4.6-10.3	3.4-9.2	2.4-6.7	20-38	high
		15-44.0	10-37	13-31	–	

Table 2: Aggregated exposure of DEHP in the German population
x = Exposure unlikely

Toxicokinetics

Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) was toxic in rats with testes as the most sensitive organ. In the first metabolic step, DEHP is hydrolysed to mono(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP) which is regarded as the effective metabolite of DEHP. MEHP is further oxidised at the remaining 2-ethylhexyl chain. MEHP as well as the secondary metabolites mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate (5OH-MEHP), mono(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate (5oxo-MEHP), mono(2-carboxymethylhexyl) phthalate (2cx-MMHP) and Mono(2-ethyl-5-carboxypentyl) phthalate (5cx-MEPP) are found in blood and urine. Urine samples are therefore used for the biomonitoring of DEHP exposures. Until now, the daily DEHP intake is calculated using the analysis of a single urine sample per person. Excretion kinetics determined experimentally in a single volunteer after ingestion of DEHP serves as a basis for the calculation. The validity of this approach has, however, not yet been checked. The goal of the present study was therefore to investigate the excretion kinetics of the DEHP metabolites MEHP, 5OH-MEHP, 5oxo-MEHP, 2cx-MMHP and 5cx-MEPP in several volunteers after ingestion of

a single DEHP dose. Furthermore, the systemic burden of DEHP and those metabolites should be determined in blood as a basis for risk estimation.

Four male adult volunteers ingested ring-deuterated DEHP (DEHP-d4) at a single oral dose of about 640 µg/kg. Blood samples were taken before and up to 24 h after ingestion. Concentrations of DEHP-d4 and MEHP-d4 in total blood were determined by gas chromatography with mass-selective detection (Helmholtz Zentrum München). MEHP-d4-β-glucuronide was calculated as difference between total MEHP-d4, measured after splitting the glucuronide by β-glucuronidase, and free MEHP-d4 measured before. Concentrations of MEHP-d4, 5OH-MEHP-d4, 5oxo-MEHP-d4 und 2cx-MMHP-d4 + 5cx-MEPP-d4 in blood plasma were determined by means of a liquid chromatograph equipped with a tandem mass spectrometer (Bavarian Health and Food Safety Authority). Urine samples were collected before and up to 46 h after ingestion in order to investigate the excretion kinetics of MEHP-d4, 5OH-MEHP-d4, 5oxo-MEHP-d4 und 2cx-MMHP-d4 + 5cx-MEPP-d4 (Bavarian Health and Food Safety Authority).

Concentration-time curves of DEHP-d4 and the metabolites measured were multimodal and characteristic for each volunteer. The shapes of the curves can be explained by transport, metabolism and absorption of DEHP-d4 and MEHP-d4 in the gastrointestinal tract. Areas under these concentration-time curves until 24 h related to the DEHP-d4 dose per kg body weight ($AUC_{0-24\text{ h}}$) served as parameters of the systemic burden. The mean $AUC_{0-24\text{ h}}$ values demonstrated that the systemic burden of DEHP-d4 accounted for a third of the burden of total MEHP-d4. Total MEHP-d4 consisted of 64 % free MEHP-d4 and 36 % MEHP-d4-β-glucuronide. The systemic burdens of 5OH-MEHP-d4 and 5oxo-MEHP-d4 were somewhat less than one third of the total MEHP-d4 burden. In comparison to total MEHP-d4, the systemic burden of 2cx-MMHP-d4 + 5cx-MEPP-d4 was nearly twice as high. There were no relationships between the $AUC_{0-24\text{ h}}$ values of the compounds and the age (28-61 years) or the body weight (59-105 kg) of the volunteers. The respective $AUC_{0-24\text{ h}}$ values had relatively small coefficients of variation ranging from 10 to 30 %. At the single time points, however, large coefficients of variation were observed, being about 70 % when averaged over the whole time period. Due to the large oscillations of the concentration-time curves in blood it must be concluded that the systemic burdens in an individual cannot be determined reliably from a single measurement.

The averaged concentration-time curves in blood showed a single-phase elimination of DEHP-d4 and a two-phase elimination of total MEHP-d4. The half-lives ($t_{1/2}$) of the elimination phases mean, that the faster elimination of total MEHP-d4 ($t_{1/2} = 1.9$ h) was independent and the slower one ($t_{1/2} = 4.4$ h) was dependent on the elimination of the metabolic precursor DEHP-d4. The half-lives of the single-phase eliminations of 5OH-MEHP-d4 ($t_{1/2} = 5.3$ h) und 5oxo-MEHP-d4 ($t_{1/2} = 5.7$ h) were similar to that of total MEHP-d4 but only half that of 2cx-MMHP-d4 + 5cx-MEPP-d4 ($t_{1/2} = 11.9$ h). The variation in time of total MEHP-d4 hinted to an enterohepatic circulation of MEHP-d4- β -glucuronide.

Compared to rats and marmosets investigated earlier in an own study, the systemic burden of unchanged DEHP-d4 in the volunteers was relatively high. The $AUC_{0-24\text{ h}}$ values of DEHP-d4 in the volunteers were 35-60 % of those of free MEHP-d4 whereas the corresponding percentages in female rats and marmosets upon an oral administration of 30 mg DEHP-d4/kg were only 1.4-3.2 % and 2-5.5 %, respectively. The mean $AUC_{0-24\text{ h}}$ value of free MEHP-d4 in the volunteers was about twice the value in the rat as a sensitive species and eightfold the value in the marmoset as an insensitive species.

The time curves of the urinary excretion of DEHP-d4 metabolites in the volunteers reflected temporally delayed the corresponding concentration-time curves in blood. The totally excreted, averaged amount of metabolites equalled $56.5\% \pm 4.2\%$ of the DEHP-d4 dose. MEHP-d4 contributed only one twentieth, 5OH-MEHP-d4 and 5oxo-MEHP-d4 each something more than one fourth and 2cx-MMHP-d4 + 5cx-MEPP-d4 something less than one half to the excreted amount. Within 22 h, more than 90 % of the total amount of a metabolite was excreted with the exception of 2cx-MMHP-d4 + 5cx-MEPP-d4. The coefficients of variation of the total amounts of the respective metabolites were below 20 %, whereas coefficients of variation at single time points, averaged over the whole period, accounted for 50 - 70 %. The mean half-lives of the urinary excretions (MEHP-d4: $t_{1/2} = 5.3$ h; 5OH-MEHP-d4: $t_{1/2} = 6.8$ h; 5oxo-MEHP-d4: $t_{1/2} = 6.5$ h; 2cx-MMHP-d4 + 5cx-MEPP-d4: $t_{1/2} = 9.3$ h) were similar to those of the eliminations in blood.

The systemic burden of free MEHP-d4 was linearly correlated with the respective amount of metabolites excreted in urine, 5OH-MEHP-d4 and 5oxo-MEHP-d4 having

the highest coefficients of determination. Therefore, the individual systemic burden of the toxicological relevant, free MEHP can be estimated from the amount of 5OH-MEHP or 5oxo-MEHP excreted within 24 h in urine.

Postulating a linear relationship between DEHP dose and the amount of metabolite excreted within 24 h in urine, quotients, DEHP dose/excreted amount of metabolite of 11 ± 2.5 and of 9.6 ± 1.6 are obtained for 5OH-MEHP and 5oxo-MEHP, respectively. These quotients can be directly used to estimate reasonably the daily DEHP intake from the respective amount of metabolite excreted within 24 h in urine. The amounts of metabolites excreted in single urine samples should be used only on the basis of larger studies to determine e.g. the mean and upper (on the basis of higher percentiles) daily exposure of the general population.

The average estimate of the external exposure is between 10 and 47 $\mu\text{g/kg}$ body weight and day. This result matches quite well with the results of the toxicokinetic study and with other biomonitoring results. The respective distribution has its mode on the left side and a strong skewness on the right. This means that the majority of the population is markedly below the ADI, and a lower part slightly below. In some cases having low frequency of occurrence the ADI can be exceeded. It remains unclear, whether this exceedance is of longer duration and higher frequency; the toxicokinetics, however, indicate that this situation is more the exception than the normal case.

Note:

In the course of the project the Federal Environmental Agency asked for evaluation of the newly developed plasticizer DINCH within this analysis. For this reason, the name of this substance is mentioned in some sections of this report. An exposure estimate was not made.