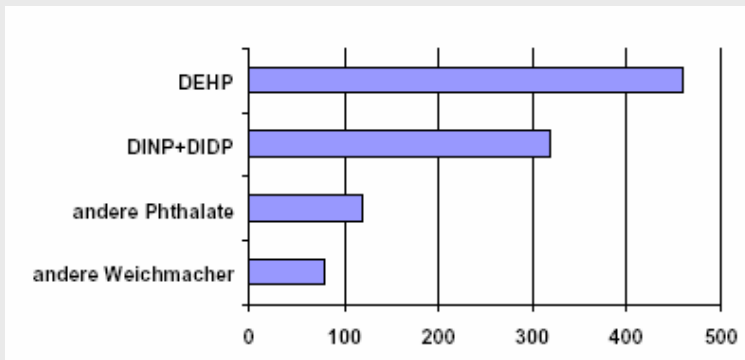


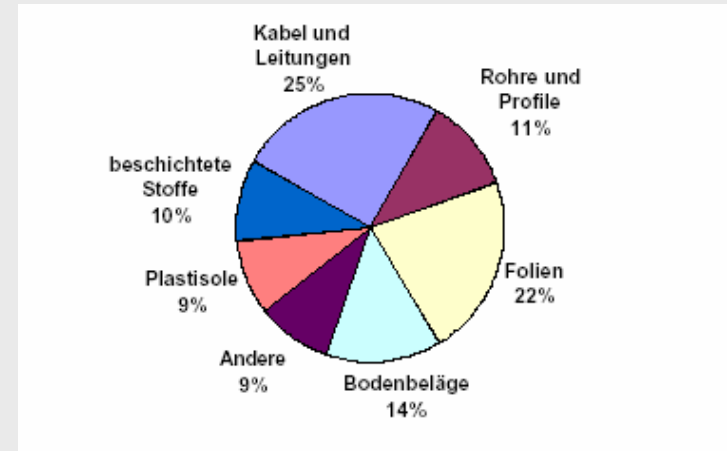
Fruchtbarkeitsschädigende Wirkung von Stoffen am Beispiel des DEHP

Toxikologische Aspekte

Dr. Barbara Heinrich-Hirsch (BfR)



Verbrauch an Weichmachern in der PVC-Industrie in Westeuropa 1999



Hauptanwendungen von Weich-PVC in Westeuropa

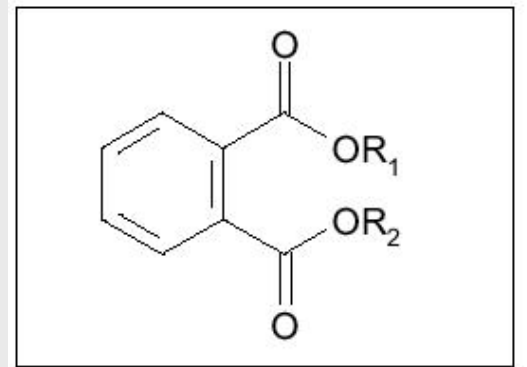
Vorkommen von Phthalaten:

Weich-PVC Produkte (Umgebungs- und Gebrauchsgegenstände)
 (Lebensmittel-)Verpackungen, textile Produkte
 kosmetische Produkte (Körperpflegemittel, Parfums, Deodorants)
 Dispersionsfarben, Lacke, Klebstoffe
 medizinische Produkte (Blut-, Infusions-, Dialyse-, Urinbeutel,
 Katheder, Schlauchsysteme, Handschuhe)

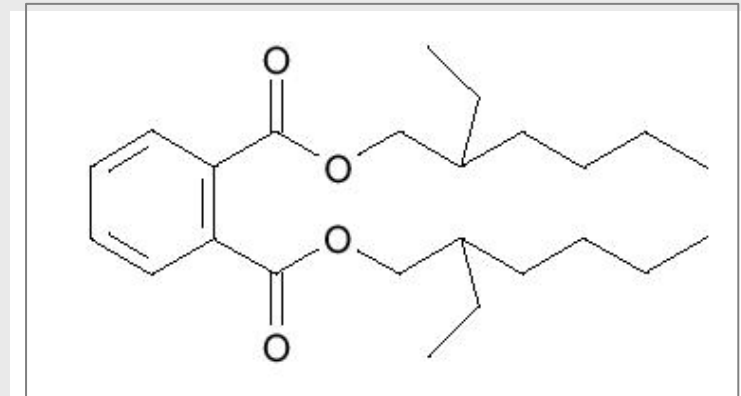
Phthalat-Weichmacher in der EU-Risikobewertung (EWG Nr. 793/93)

- DIDP Di-isodecyl-phthalat
DINP Di-isononyl-phthalat
DBP Di-isobutylphthalat
BBP Butyl-benzyl-phthalat
DEHP Di(2-ethylhexyl)-phthalat

<http://ecb.jrc.it/existing-chemicals/>



Allgemeine Struktur von Phthalatestern



Strukturformel von DEHP

Eckpunkte der Risikobewertung von Chemikalien

Effect Assessment

hazard identification
dose response

Exposure assessment

worker
consumer
via the environment



No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)



NOAEL/ Exposition = Margin of Safety (MoS)

Toxisches Wirkprofil von DEHP (tierexperimentelle Befunde)

niedrige akute Toxizität (LD50/Ratte > 20 g/kg KG)

Haut- und Augenreizungspotential gering

Hautsensibilisierungspotential: kein Anhalt

Zielorgane nach wiederholter Gabe:

Leber: ↑Organgewicht, Peroxisomenproliferation,
hepatozelluläre Tumoren

Niere: ↑Organgewicht, histopathol. Veränderungen,
progressive Nephropathie

Hoden: ↓Organgewicht, Tubulusatrophie, Sertolizell-
vakuolisierung

Reproduktion: Fertilitätsbeeinträchtigung in beiden Geschlechtern
Entwicklungsstörungen bei Nachkommen (embryo-/
fetotoxisch, teratogen)

Mutagenität: negativ

Kanzerogenität: in Labornagern (Aktivierung von PPAR- α)
Wirkmechanismus nicht humanrelevant

Testes-Toxizität DEHP (1)

Ratte, Fütterungsstudie über 90 Tage (Poon et al, 1997)

0 / 0.4 / 3.7 / 37.6 / 375.2 mg DEHP/kg KG/Tag

37.6 mg/kg KG/Tag: histologische Veränderungen in Sertolizellen
(Vakuolisierung)

375.2 mg/kg KG/Tag: vermindertes Hodengewicht,
multifokale bis komplette Atrophie der
Samenkanälchen mit Verlust der Spermatogenese

NOAEL: 3.7 mg/kg KG/Tag

LOAEL : 37.6 mg/kg KG/Tag

Testes-Toxizität DEHP (2)

Ratte, Trinkwasser, peri-postnatal-Studie (Arcadi et al., 1998)

Muttertiere während Schwangerschaft bis postnatal Tag 21:
0 / 3-3.5 / 30-35 mg/kg KG/Tag

Befunde bei den Nachkommen (bis 8 Wochen)
vermindertes Hodengewicht,
Schädigung des Keimepithels,
Störung der Spermatogenese (Fehlen von Spermatozyten)

NOAEL: -

LOAEL : 3.5 mg/kg KG/Tag

Reproduktionstoxizität von DEHP

Ratte, Multigenerationsstudie, Fütterungsstudie (Wolfe et al., 2003)

10, 30, 100, 300, 1.000, 7.500, 1.0000 ppm (Futter) über 3 Generationen

- ≥ 300 ppm: vereinzelt makroskopisch kleine Hoden, Nebenhoden, Samenblase (F1,2)
- ≥ 1.000 ppm: vereinzelt makroskopisch kleine Nebenhoden oder Prostata (F1 oder F2)
- > 7.500 ppm: Hodenatrophie (F1,2), ↓ Hoden-/Nebenhodengewichte (F1-3), Spermienreduktion (F1-3), verminderte Fertilität (F1,2), sexuelle Entwicklung (F1-3),
- >10.000 ppm: F0 Generation: Hodenatrophie, ↓ Hoden-/Nebenhodengewichte, Spermienreduktion, F1 Generation: ohne Nachkommen

NOAEL: 100 ppm (4.8 mg/kg KG/Tag)

LOAEL : 300 ppm (14 mg/kg KG/Tag)

?? Mechanismus der testikulären Schädigung ??

in-vitro tests und

in-vivo bioassays:

Tierexperiment/Ratte:

keine östrogene Aktivität

Störung des Östruszyklus in hohen Dosen
(2000 mg/kg)

Störung der Testosteronproduktion in fetalen
Leydigzellen in hohen Dosen
(750 mg/kg)

Ursache für die Entstehung von Anomalien des Reproduktionstraktes

- Suppression der fetalen Androgenproduktion (?)
- Störung der fetalen Androgen-Östrogen-Balance (?)

EU Risikobewertung DEHP / Stand März 2004

indirekte Exposition über die Umwelt: 17 µg/kg/Tag *)

Kritische Effekte	NOAEL	Margin of Safety
Niere	29 mg/kg/Tag	1 700
Hoden	4.8 mg/kg/Tag	282
Fertilität	20 mg/kg/Tag	1200
Entwicklung	4.8 mg/kg/Tag	282

*) abgeschätzt aus Biomonitoringdaten; Ausscheidung von DEHP-Metaboliten im Urin (Koch et al., 2003)