

Metabolismus der Phthalate – wichtige Grundlage der Risikobewertung

Astrid Mittermeier*, Hermann Fromme

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit,
München

*Absolventin des Masterstudiengangs Toxikologie

Phthalate (Diester der Phthalsäure) werden haupt- sächlich als Weichmacher in zahlreichen PVC- Produkten eingesetzt und zu diesem Zweck seit über 40 Jahren in großem Umfang erzeugt. Da Phthalate chemisch nicht fest an den Kunststoff gebunden sind, können sie in allen Umweltmedien gefunden werden und eine Belastung der Allgemeinbevölkerung ist unumgänglich.

Toxizität der Phthalate

Der Fokus der toxikologischen Beurteilung der Phthalate liegt auf den negativen Wirkungen auf das Reproduktionssystem, welche in Tierversuchen nachgewiesen wurden. Die Effekte wie reduzierte Spermienzahl oder Beeinflussung des männlichen Phänotyps sind charakteristisch für eine Störung androgen-vermittelter Hormonwirkungen, weshalb Phthalate auch als endokrine Disruptoren bezeichnet werden. Die Einstufung der EU für einige wichtige Phthalate als reproduktionstoxische Stoffe der Kategorie 2 zeigt, dass die im Tierexperiment beobachteten Effekte auch Relevanz für den Menschen haben können.

Da für die toxischen Effekte nicht die Diester selbst, sondern deren Abbauprodukte verantwortlich gemacht werden, ist die Kenntnis des Metabolismus der Phthalate von zentraler Bedeutung. Eine fundierte Abschätzung der internen Belastung mit diesen biologisch aktiven Substanzen ist Grundlage der Risikobewertung.

Metabolismus im Menschen

Phthalate werden nach oraler Aufnahme effizient absorbiert, nach ca. zwei Tagen zum Großteil im Urin ausgeschieden und akkumulieren nicht im menschlichen Körper. Die Diester werden in

mehreren Schritten metabolisiert: Nach Ingestion werden sie zunächst hauptsächlich im Gastrointestinaltrakt durch Lipasen und Esterasen in den zugehörigen Monoester hydrolysiert. Die Alkyl-Seitenkette dieses Primärmetaboliten kann weiterhin eine Phase-I-Oxidation durchlaufen und mit funktionellen Gruppen wie Hydroxy-, Keto- oder einer Carboxy-Gruppe modifiziert werden, beziehungsweise durch eine β -Oxidation verkürzt werden. In einem dritten Metabolismus-Schritt kann dann der einfache Monoester wie auch die oxidativen Sekundärmetaboliten mit Glukuronsäure konjugiert werden. Im Urin finden sich dann sowohl der einfache Monoester wie auch die oxidativen Sekundärmetaboliten in verschiedenen Anteilen, abhängig vom Mutterphthalat, und in mehr oder weniger ausgeprägt vorliegender Konjugierung.

Der einfache Monoester ist umso schlechter wasserlöslich, je länger die Alkyl-Seitenkette ist. Daher werden Phthalate mit geringem Molekulargewicht wie das Di-n-butylphthalat (DnBP) zu relativ hohen Anteilen als ihre einfachen Monoester ausgeschieden, während bei immer länger werdender Alkyl-Seitenkette die oxidativ modifizierten Metaboliten in der Vordergrund treten. So werden 70% einer oralen DnBP-Dosis im Urin als Monoester wiedergefunden, während dieser Anteil beim Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP), einem Phthalat mit hohem Molekulargewicht, nur 5% beträgt. Je länger also die Alkyl-Seitenkette, umso größer ist die Vielfalt an oxidativen Metaboliten.

Für DEHP ist das Verhalten im menschlichen Körper am besten untersucht. Insgesamt sind mehr als 30 verschiedene Metaboliten bekannt. Eine Dosis-Abhängigkeit bezüglich Metabolismus und Ausscheidung wurde bisher nicht beobachtet.

Risikobewertung

Mittlerweile konnten auch die toxikologisch relevanten Monoester des DEHP und DnBP unter anderem in Lebensmitteln nachgewiesen werden. Eine Pilotstudie zu deren Verhalten im menschlichen Körper nach oraler Ingestion einer definierten Menge zeigte, dass die Primärmetaboliten in gleicher Weise wie die Diester aufgenommen und metabolisiert werden¹. Im Rahmen der Expositionsabschätzung sollte daher die von einem Individuum aufgenommene Menge an Monoester und die Dosis des jeweiligen Diesters summiert werden. Da auf Grund der Dosis-Additivität der Phthalate eine kumulative Risikobewertung als sinnvoll betrachtet

wird, ist die Summierung im Hinblick auf Grenzwert-Überschreitungen wichtig.

Bezüglich des DEHP gibt es Hinweise, dass die Sekundärmetaboliten die letztendlich biologisch aktiven Substanzen sind. Da sie die Hauptmetaboliten des DEHP darstellen, werden toxikologische Informationen dringend benötigt. Auch Unterschiede im Metabolismus sind von Bedeutung. So wurde beobachtet, dass Kinder - anders als Erwachsene - im Vergleich zum Monoester höhere Werte an oxidativen Metaboliten ausscheiden².

1. Mittermeier, A. Toxikokinetikstudie zu den Phthalat- metaboliten Mono(2-ethylhexyl)phthalat (MEHP) und Mono-n-butylphthalat (MnBP) im Menschen (Masterarbeit zum Abschluss des Studiums der Toxikologie an der Charité Berlin)
2. Koch H, Drexler H, Angerer J. Internal exposure of nursery-school children and their parents and teachers to di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). Intern. Journal of Hygiene and Environ. Health 207 (2004); 15-22