

Bursch W

**Kunststoffweichmacher (Phthalate) und Süßstoffe (Aspartam):
Wie unsicher sind Lebensmittel?**

Journal für Ernährungsmedizin 2007; 9 (3), 14-22

Homepage:

www.aerzteverlagshaus.at

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

MIT NACHRICHTEN DER



**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Kunststoffweichmacher (Phthalate) und Süßstoffe (Aspartam)

Wie (un)sicher sind unsere Lebensmittel?

Aufgrund der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage ist eine weitere Begrenzung der Belastung durch Phthalate zu fordern, eine Herabsetzung der Grenzwerte für Aspartam erscheint jedoch nicht gerechtfertigt. ► WILFRIED BURSCH*

■ ABSTRACTS

Human exposure to phthalates released from twist-off caps involves, in particular for children, the risk of health damage beyond an avoidable extent. Encouraged by market surveys, health authorities in Austria, Denmark, Germany and Swiss stipulated legal provisions to minimize/reduce phthalate pollution of food. This goal has been reached, since 2007 twist-off caps are subjected to the EU-regulations on plastic materials (Commission Directive 2007/19/EC of 30 March 2007 amending Directive 2002/72/EC relating to plastic materials and articles intended to come into contact with food). In 2005 the results of a long term animal study on aspartame was published. The authors concluded that aspartame, at doses corresponding to 50% of the ADI, is a „multipotential carcinogenic agent“ and consequently, the ADI should be revised. This task was completed by the European Food Safety Authority (EFSA), coming to the conclusion that the ADI of 0–40 mg/kg can be maintained. This example illustrates, how experimental evidence giving raise to concern about human health should be revised by means of scientific criteria to provide a factual base for the information of consumers.

Keywords: Phthalate, aspartame, product safety, health risk, plasticizer

Die Phthalat-Expositionen durch Schraubdeckel (Twist off)-Verschlüsse bergen, insbesondere für Kinder, ein über ein vermeidbares Maß hinausgehendes Gesundheitsrisiko. Behörden in Österreich, Dänemark, Deutschland und der Schweiz fordern deshalb gesetzliche Maßnahmen zur Minimierung/Begrenzung der Phthalatbelastung von Lebensmitteln, ein Entwurf für eine EU-Regelung wird erwartet. Der ADI-Wert für Aspartam von 0–40 mg/kg kann beibehalten werden. Die jüngste Diskussion um Aspartam zeigt, dass auch die Bewertung der Stichhaltigkeit (Validität) von Untersuchungen eine *conditio sine qua non* für die wissenschaftliche Einstufung eines möglichen Gefährdungspo-

tentials ist. Dieses Beispiel illustriert, wie Hinweise, die zu Besorgnis um die Gesundheit des Menschen Anlass geben, anhand von wissenschaftlichen Kriterien überprüft gehören, um so eine sachliche Grundlage für die Aufklärung des Verbrauchers zu schaffen.

Schlüsselwörter: Phthalat, Aspartam, Gesundheitsrisiko, Produktsicherheit, Weichmacher

Europäer haben beim Gedanken an Lebensmittel im Allgemeinen positive Assoziationen (Eurobarometer 2006). So werden Lebensmittel in erster Linie mit Geschmack und Genuss in Zusammenhang gebracht, beim Einkauf stehen für den europäischen Konsumenten eher Qualität und Preis im Vordergrund denn Gesundheit und Sicherheitsbedenken. Dennoch glauben mehr als 40 Prozent der Bevölkerung, dass die Gesundheit durch Lebensmittel oder andere Konsumprodukte Schaden nehmen kann; bezüglich spezifischer Gefahrenquellen denken 16 Prozent der Befragten zuerst an Lebensmittelvergiftungen, gefolgt von Chemikalien (14 Prozent) und Übergewicht (13 Prozent).

Die Gründe für solche Befürchtungen können vielfältig sein: Skandale wie Umetikettierung von Lebensmitteln („Gammelfleisch“, Deutschland und Österreich, September 2006); mikrobiologische Risiken durch Salmonellen; Bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE); PCB/Dioxin-Verunreinigungen von Geflügelfleisch und Eiern; „Spermienkrise“ durch hormon-wirksame Industriechemikalien („Umweltöstrogene“); Meldungen über Pestizidrückstände in Obst und Gemüse sind viel diskutierte Themen des Konsumalltags. Auch an Verunreinigungen von Lebensmitteln durch Inhaltsstoffe aus Verpackungen (zum Beispiel Phthalate) ist zu denken. Darüber hinaus werden zahlreiche Zusatzstoffe in der Lebensmittelindustrie eingesetzt, um die Qualität und Haltbarkeit der Nahrungsmittel zu verbessern; Süßstoffe finden breite Anwendung zur Herstellung kalorienarmer („Light“)-Produkte. In diversen Broschüren, Informationsblättern und im Internet wird oft vor gesundheitsschädlichen einschließ-

lich krebserregenden Eigenschaften einzelner Zusatzstoffe gewarnt. Dies hat bei den Verbrauchern Verunsicherung und Ängste ausgelöst.

Eine wichtige Aufgabe der Toxikologie liegt darin, eine sachliche Information des Konsumenten zu gewährleisten (Risikokommunikation). Voraussetzung hierfür ist die Feststellung möglicher gesundheitlicher Risiken gemäß dem aktuellen Stand der Wissenschaft. Hierzu sind folgende Untersuchungen und Informationen notwendig:

1. **Exposition:** analytischer Nachweis sowie die Bestimmung der Konzentration eines Schadstoffs in Lebensmitteln, aus der die aufgenommene Dosis abzuleiten ist.
2. **Kenntnis der Toxikokinetik** (Einflüsse des Organismus auf den Schadstoff: Resorption, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung). Für das Eintreten eines toxischen Effektes ist letztlich entscheidend, in welcher Konzentration und für welche Dauer die wirksame Substanz sich am Zielort im Organismus (Organ, Rezeptor) befindet (interne Dosis, Zielorgan-Dosis).
3. **Kenntnis der Toxikodynamik** (Einflüsse des Schadstoffes auf den Organismus: mögliche Gesundheitsschäden und zugrunde liegende Mechanismen).
4. **Ermittlung der Wirkungsstärke:** Hierzu sind Dosis-Wirkungs-Beziehungen zu untersuchen, das heißt der Zusammenhang zwischen Ausmaß der Exposition /Dosis und Ausmaß der Schädigung. Insbesondere sind diejenigen Dosen zu ermitteln, bei denen keine negativen Effekte beobachtet werden (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL). Das Gefährdungspotential (Risiko) wird durch den Vergleich einer gegebenen Expositionshöhe mit Wirkungskriterien abgeleitet.

Für die notwendigen toxikologischen Untersuchungen wurden in den letzten Jahrzehnten eine Vielzahl von Standardexperimenten etabliert, beispielsweise arbeitet die OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) seit 1981 Richtlinien zum Test von Chemikalien aus, die laufend ergänzt werden. Diese Richtlinien beschreiben für die jeweilige Fragestellung – zum Beispiel akute, gentoxische, krebserzeugende Wirkung – dem Stand der Wissenschaft entsprechend geeignete Studienprotokolle einschließlich detaillierter Angaben betreff Testorganismen, -durchführung, -bedingungen, und -auswertung. Die Standardisierung der Untersuchungsverfahren ist für die Vergleichbarkeit von Daten und die daraus resultierende Bewertung der Ergebnisse unverzichtbar. Darüber hinaus wurden so genannte Gute Laborpraxis (GLP)-Richtlinien eingeführt. Ziel ist, die organisatorischen Prozesse und Bedingungen für die Laborexperimente bezüglich Planung, Durchführung, Datengewinnung und Berichterstattung zu standardisieren.

Die Erfüllung der behördlich kontrollierten GLP-Vorschriften ist eine Gewähr für die Qualität der Durchführung und der Daten. Diese Normenwerke sind auch Grundlage für die Bewertung der Stichhaltigkeit (Validität) von Daten, ein für die toxikologische Risikobewertung äußerst wichtiges Beurteilungskriterium. Es orientiert sich im Wesentlichen an der

1. Eignung der verwendeten Tests zur Erfassung spezifischer Schädigungen der jeweiligen Substanz („relevance“);
2. Qualität hinsichtlich der verwendeten Methoden und deren Durchführung sowie der Beschreibung der Ergebnisse in der jeweiligen Veröffentlichung („reliability“).

Aus aktuellem Anlass werden zwei Themen erörtert:

1. Kunststoffweichmacher (Phthalate, können aus der Dichtung von Schraubdeckel (Twist-off)-Verschlüssen in fett-haltige Lebensmittel übergehen) und
2. das Süßungsmittel Aspartam, dem in einer im Juni 2005 veröffentlichten Studie eine Wirkung als „multipotential carcinogenic agent“ zugeschrieben wurde.

Kunststoffweichmacher (Phthalate) in Schraubdeckelverschlüssen

Weichmacher werden Kunststoffen zugesetzt, um sie geschmeidig und biegsam zu machen. Zu den am häufigsten verwendeten Weichmachern gehören Phthalate (Phthalsäureester) wie Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP). Auf Grund des breiten Anwendungsspektrums von Kunststoffen (vor allem Weich-PVC) können Phthalate in Kabelisierungen, Rohren, Teppichen, Tapeten, Farben, Medizinprodukten, kosmetischen Produkten, Textilien oder Spielzeug enthalten sein – in unserem Alltag sind sie praktisch allgegenwärtig. Besonders wichtig für die Exposition des Menschen gegenüber Phthalaten ist – neben ihrem ubiquitären Vorkommen in der Umwelt –, dass sie in den Kunststoffen nicht chemisch gebunden sind. Phthalate sind lipophil (fettlöslich) und können beispielsweise deshalb während Verarbeitung, Behandlung, Transport oder durch Verpackungsmaterial leicht in fett-haltige Lebensmittel gelangen.

So geben Phthalate seit vielen Jahren immer wieder Anlass zur Besorgnis um die Gesundheit von Ökosystemen und Mensch, jüngere Schlagzeilen rücken Medizinprodukte und Lebensmittel ins Zentrum der Aufmerksamkeit: „Zweifel-halte Kapseln“ (Phthalate in Medikamenten), DIE ZEIT, 8.3.2006; „Chemiecocktail im Weihnachtsskarpfen“, Kurier-Wien, 24.11.2005; „Nach test-Qualitätsurteil „mangelhaft“ – Biozentrale ruft Olivenöl zurück“, Stiftung Warentest 22.09.2005 und 27.09.2005; „Giftige Weichmacher in Lebensmitteln“, Esslinger Zeitung 25.08.2005; „Are these sperm doomed?“, The Daily Telegraph, 15.06.2005; „Common chemical may cause defects in baby boys“ (Phthalat-Nachweis im Urin schwangerer Frauen), USA Today, 26.05.2005.

Seit Januar 2007 dürfen die Substanzen DEHP, DBP und BBP (Di-2-ethylhexyl-, Dibutyl- und Butylbenzylphthalat) bei der Herstellung von Spielwaren und Babyartikeln grundsätzlich nicht mehr verwendet werden^[a]. Die Weichmacher DINP, DIDP und DNOP (Di-iso-nonyl-, Di-iso-decyl- und Di-n-octylphthalat) sind vorsorglich künftig für alle jene Babyartikel und Spielwaren verboten, die Kinder in den Mund nehmen können. Ansonsten ist die Verwendung von Phthalaten als Weichmacher nicht grundsätzlich verboten. Auch Kinder können deshalb unter anderem über Lebensmittel nach wie vor Phthalate aufnehmen (CVUA 2005, BfR 2005, EFSA 2005 a–e).

Toxikologie von Phthalaten

In den 1990er-Jahren bewertete der Wissenschaftliche Lebensmittelausschuss (Scientific Committee on Food, SCF) eine Reihe von Phthalaten wie BBP, DBP, DEHP, DINP und DIDP im Hinblick auf ihre Verwendung in Materialien, die mit Lebensmitteln in Kontakt kommen. Gemäß damaligem Wissensstand wurde die Peroxisomenproliferation (PP)^[b] in der Leber von Nagetieren als empfindlichster Indikator für eine Schädigung eingestuft; die Induktion der PP in der Zielzelle erfolgt über einen Signalweg, der durch den „Peroxisome-proliferator-activated-receptor-alpha“ aktiviert wird (PPAR α ; Übersicht: Klaunig et al. 2003). Damals war allerdings unklar, ob die bei niedrigen Dosen induzierte PP ursächlich mit der Entwicklung von Lebertumoren, die bei lebenslanger Verabreichung von höheren Dosen in Nagetieren auftreten, zusammenhängt. Darüber hinaus lagen zu dieser Zeit zwar begrenzte Hinweise vor, dass die Leberzellen des Menschen im Vergleich zum Nagetier relativ unempfindlich gegenüber Phthalaten sind, ein kanzerogenes Risiko für den Menschen konnte jedoch nicht ausgeschlossen werden. Vor diesem Hintergrund leitete das SCF auf Basis des PPAR α -Rezeptor-

mechanismus eine tolerierbare tägliche Aufnahmemenge^[c] (Tolerable Daily Intake, TDI) für DEHP, DBP, DIDP, DINP ab.

Die wissenschaftliche Diskussion um die Relevanz der Tumordaten aus Tierexperimenten für die Bewertung der Gesundheitsgefährdung des Menschen – nicht zuletzt ausgelöst durch die Phthalatproblematik – führte zur der Entwicklung eines „Human Relevance Framework Concept“ mit dem zentralen Ziel, einen „mode of action (MOA)“ zu identifizieren (Klaunig et al 2003, Holsapple et al 2006). Im Prinzip handelt es sich um einen Entscheidungsbaum für die Chemikalienbewertung, wobei drei Schlüsselfragen zu beantworten sind:

1. Sind die experimentellen Ergebnisse hinreichend gesichert („weight of evidence“), um eine gegebene Schädigung im Tier durch einen oder mehrere „mode(s) of action“ zu erklären?
2. Sind die im Tier beobachteten Schlüsselmechanismen prinzipiell auch im Menschen wirksam? Bei dieser Frage stehen qualitative Aspekte im Vordergrund.
3. Unter Berücksichtigung von toxikokinetischen und -dynamischen Faktoren, ist der MOA im Tier relevant für den Menschen? Bei dieser Frage stehen quantitative Aspekte

Phthalat	Schlüsselstudie	Endpunkt	NOAEL/LOAEL (mg/kg KG/Tag)	Unsicherheitsfaktor	TDI-Wert (mg/kg KG/Tag) EFSA 2005	*
DEHP	Entwicklungs- und Hodentoxizität (Ratte)	Keimzelledepletion	5 (NOAEL)	0,01	0,05	1
		Hodengewicht (\downarrow)**	5 (NOAEL)			
DBP	Entwicklungstoxizität (Ratte)	Keimzellentwicklung	2 (LOAEL)	0,02	0,01	2
BBP	Hodentoxizität (Ratte)	Epididymale Spermienkonzentration (\downarrow)	20 (NOAEL) 200 (LOAEL)	Verminderte Fertilität und histopathologische Befunde in den Hoden jedoch nur bei 2200 mg/kg. Deshalb wurde diese Studie nicht zur TDI-Ableitung herangezogen.		3
		Entwicklungstoxizität (Ratte)	anogener Abstand (\downarrow) männliche Tiere der F1- und F2-Generation	50 (NOAEL)	0,01	
DINP***	Leber- u. Nierentoxizität (Ratte), unabhängig von Peroxisomenproliferation	Spongiosis hepatis	15 (NOAEL)	0,01	0,15	5
DIDP****	Lebertoxizität (Hund), unabhängig von Peroxisomenproliferation	Mikroskopische Läsionen (vergrößerte und vakuolisierte Hepatocyten)	15 (NOAEL)	0,01	0,15	6
		Entwicklungstoxizität (Ratte)	Überlebensrate der F2-Generation	33 (NOAEL)	TDI-Ableitung auf Basis des niedrigsten NOAEL	

* REFERENZEN: 1 WOLFE AND LEYTON 2003 5 ARISTECH 1994, EXXON 1996A,B
2 LEE ET AL. 2004 6 HAZELTON LAB. 1968
3 NTP 1997 7 EXXON 2000
4 TYL ET AL. 2001, 2004

** \downarrow = VERMINDERUNG

*** DINP IST EIN GEMISCH VON ESTERN DER ORTHO-PHTHALSÄURE MIT C8-C10 ALKYLALKOHOLEN (R1 UND R2, C9 REICH); ES GIBT ZWEI VERSCHIEDENE DINP-TYPEN, DIE SICH DURCH IHRE ISOMERENVERTEILUNG UNTERSCHIEDEN (CAS-NR. 685515-48-0 UND CAS-NR. 28553-12-0).

**** BEI DIDP HANDELT ES SICH UM ZWEI TYPEN VON C9-C11 (R1 UND R2, C10-REICH) VERZWEIGTEN ALKYLESTERN (CAS-NR. 68515-49-1 UND CAS-NR. 26761-40-0).

Tab. 1: Schlüsselstudien für die toxikologische Neubewertung von Phthalaten zur Verwendung in Materialien, die mit Lebensmitteln in Kontakt kommen.

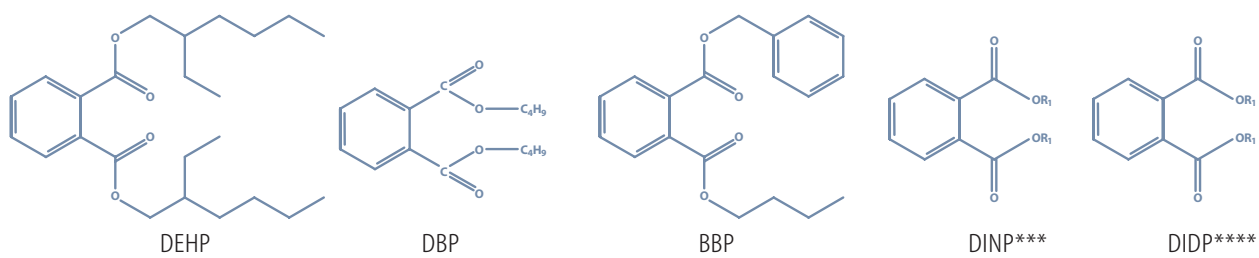


Abb. 1: Struktur der Phthalate

*** / **** SIEHE TAB. 1

im Vordergrund. Die Bewertung von Phthalaten auf Basis dieses Konzepts ergab nach allgemeiner wissenschaftlicher Auffassung, dass die Peroxisomenproliferation für den Menschen nicht mehr als relevant einzustufen ist.

So zeigten quantitative Vergleiche von Tier und Mensch, dass das Rezeptorprotein beim Menschen einerseits in wesentlich geringerer Konzentration und andererseits in einer weniger aktiven Form vorliegt (Klaunig et al. 2003). Die älteren toxikologischen Bewertungen der Phthalate im Hinblick auf ihre Verwendung in Materialien, die mit Lebensmitteln in Berührung kommen, wurden deshalb re-evaluiert. Hierbei wurden von dem Rezeptormechanismus unabhängige Wirkungen wie Leber- und Hodentoxizität sowie reproduktionstoxikologische Wirkungen zugrunde gelegt (EFSA 2005 a–e). Die zugrunde gelegten Schlüsselstudien für die Ableitung der TDI-Werte sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Diese Studien lassen wesentliche Unterschiede in den kritischsten Wirkungen der Phthalate erkennen: Dibutylphthalat (DBP), Bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) und Butylbenzylphthalat (BBP) scheinen zwar das gleiche Zielorgan zu schädigen (Testis/Hoden), dennoch ist ihr Wirkprofil auf hormoneller und zellulärer Ebene nicht identisch. Diisononylphthalat (DINP) und Diisodecylphthalat (DIDP) haben die Leber zum Zielorgan, aber auch in diesem Fall ist zu erkennen, dass diesen Wirkungen unterschiedliche Mechanismen zugrunde liegen. Zusammenfassend, die Phthalate sind hinsichtlich ihrer chemischen Struktur zwar eng verwandt, ihre biologischen Wirkungen sind jedoch offensichtlich verschiedenen Mechanismen zuzuschreiben. Für die toxikologische Risikocharakterisierung müssen BBP, DBP, DEHP, DINP und DIDP deshalb getrennt betrachtet werden, ein Gruppen-TDI-Wert kann nicht abgeleitet werden (EFSA 2005f).

Aufnahme von Phthalaten durch Lebensmittel (Exposition)

Es sind nur wenige Untersuchungen zur Phthalatexposition des Menschen über Lebensmittel publiziert, eine (gekürzte) Übersicht über die Schätzungen der Phthalataufnahme durch Lebensmittel ist in Tabelle 2 gegeben.

Prinzipiell wurden in diesen Untersuchungen chemisch-analytisch ermittelte Phthalatgehalte in Lebensmitteln mit Daten aus Verzehrstudien verknüpft, allerdings unterscheiden sich die Untersuchungsansätze in einigen Details:

- In der **englischen Studie** wurde die Phthalatdosis auf Basis von (a) des Phthalatgehaltes in Fleisch, Geflügel, Eier und Milch als hauptsächliche Belastungsquellen und (b) der Verzehrsgewohnheiten gemäß National Diet and Nutrition Study of British Adults, geschätzt (MAFF 1996).
- In **Dänemark** wurden zwei verschiedene Verfahren gewählt. Studie 1: chemische Bestimmung des Phthalat-Gehaltes von 29 verschiedenen Mahlzeiten, die im Verlauf eines Tages gesammelt wurden (Petersen & Breindahl 2000). Studie 2: Hochrechnung der Phthalataufnahme aus chemischen Analysendaten von Wurzel- und Blattgemüsen mittels EUSES-Rechenmodell (European Union System for the Evaluation of Substances; Müller et al. 2003).
- In der **deutschen Studie** wurden (a) Verzehrsgewohnheiten für vier Gruppen fettlöslicher Lebensmittel (Pastasößen, Dressings, in Öl eingelegtes Gemüse und Pilze im Glas, Pesto) gemäß der Nationalen Verzehrsstudie (NVS; Studie 1) sowie des Ernährungssurvey (ES, Studie 2) verknüpft mit (b), den Ergebnissen einer chemischen Analyse (CVUA 2005). Lebensmittel, die auf Grund ihrer Konsistenz den Deckel nicht berühren, wurden ausgeschlossen (BfR 2005). Als „worst-case-Szenario“ (Überschätzung der Exposition) wurde angenommen, dass alle berücksichtigten Lebensmittel mit der jeweils gemessenen maximalen Phthalat-Konzentration belastet waren. Darüber hinaus lagen dem BfR keine verlässlichen Informationen zum Anteil von Lebensmitteln, die in Gläsern mit phthalathaltigen Schraubdeckeln (Twist off)-Verschlüssen verpackt sind, vor; deren Anteil pro Lebensmittelgruppe wurde deshalb mit 100 Prozent angenommen. Um auch realistischere Expositionsszenarien zu betrachten, unterstellten die BfR-Autoren verschiedene prozentuale Anteile von in Gläsern verpackten Lebensmitteln. Bei einem Zehn-Prozent-Anteil an Verpackungen mit Schraubdeckeln ergaben sich allerdings nur unwesentlich geringere Phthalataufnahmen. In einem dritten Szenario wurde anstelle der maximalen Phthalatgehalte die empirische Verteilungsfunktion aller gemessenen Lebensmittel-Werte benutzt und mit den individuellen Verzehrsmengen verrechnet (probabilistische Abschätzung). Die Einschätzung des Gesundheitsrisikos auf Basis des „worst-case-Szenarios“, wird jedoch durch Annahme von realistischeren Expositionsszenarien nicht grundlegend verändert (siehe unten), deshalb werden Letztere nicht im Detail erörtert.

Risikocharakterisierung

Die Untersuchungen in Deutschland ergaben für alle berücksichtigten Phthalate (DEHP, DINP, DIDP) Überschreitungen der jeweiligen TDI-Werte, vor allem bei Kindern (zum Teil zwei- bis vierfach, Tab. 2). Die Einbeziehung unterschiedlicher Anteile von Twist off-Gläsern an der Verpackung der betrachteten Lebensmittel – also die Annahme realistischer Szenarien – beeinflusst die Exposition nur unwesentlich (BfR 2005). Ebenso wenig verändert sich das Bild bei Anwendung des dritten Expositionsszenarios, die probabilistische Abschätzung. Die BfR-Autoren kommen zu dem Schluss, dass auch bei diesem stärker an die Realität angepassten Expositionsszenario für DEHP bei exponierten Personen von einer Überschreitung des TDI sowie für DIDP+DINP von einer Ausschöpfung des TDI zu cirka einem Drittel ausgegangen werden muss (BfR 2005).

Die Aktualität der Verzehrstudien von 1985–1988 (NVS) beziehungsweise 1998 (ES) ist zwar eingeschränkt, nach Einschätzung des BfR ist jedoch davon auszugehen, dass der

Verzehr der betrachteten Lebensmittel in den Jahren nach Abschluss der Verzehrerhebungen zugenommen hat. Die Schätzungen der dänischen Studie (ohne Berücksichtigung von Lebensmitteln in Gläsern mit Twist off-Deckeln) ergaben insgesamt zwar geringere Phthalat-Belastungen, aber auch hier ist für Kinder im Alter bis zu zwölf Monaten von Überschreitungen des TDI-Wertes für DINP und DIDP auszugehen (Tab. 2). Hingegen würden den Schätzungen für Großbritannien zufolge die TDI-Werte für DEHP, DBP, BBP, DINP und DIDP nicht überschritten werden (Tab. 2).

Zusammenfassend, die verschiedenen Expositionsszenarien lassen erkennen, dass Kinder in bedenklichem Ausmaß mit Phthalaten, insbesondere aus glasverpackten Lebensmitteln über Schraubdeckel (Twist off)-Verschlüsse, belastet werden könnten. Hervorzuheben ist, dass für Kinder von Phthalat-Belastungen aus zusätzlichen Expositionsquellen wie Muttermilch auszugehen ist (CSTEE 2004; Müller et al. 2003).

Diese Folgerung wird durch Ergebnisse epidemiologischer Studien in Deutschland gestützt. Hierbei wurde die Phthalat-Exposition durch quantitative Bestimmung von Metabo-

Phthalat	Großbritannien	Dänemark	Deutschland
(TDI-Wert in µg/kg)	(µg/kg KG/Tag)	(µg/kg KG/Tag)	(µg/kg KG/Tag)
DEHP (50)	2,5 ^A (5) ^B	Studie 1 2,7–4,3 ^D (15,7) ^E Studie 2 4,5 (EW) 26 (Kinder, 1–6 Jahre) 11 (Kinder, 7–14 Jahre)	Studie 1 ^F 60–70 (MW alle Alterstufen) 70–110 (Kinder 4–6 Jahre) Studie 2 ^G 117–124 (MW alle Alterstufen)
DBP (10)	0,2 ^A (0,5) ^B	Studie 1 1,8–4,1 ^D (10,2) ^E Studie 2*** 1,6 (EW) 8 (Kinder, 1–6 Jahre) 3,5 (Kinder, 7–14 Jahre)	
BBP (500)	0,1 ^A (0,3) ^B	Studie 1 0,3–0,4 ^D (4,5) ^E Studie 2 1 (EW) 5,9 (Kinder, 1–6 Jahre) 2,4 (Kinder, 7–14 Jahre)	
DINP (150)	< 0,17 (EW) ^C 2,4 (0–6 Monate) ^C	Studie 1 k. A. Studie 2 5 (EW) 216 (Kinder, 6–12 Monate) 63 (Kinder, 1–6 Jahre) 10 (Kinder, 7–14 Jahre)	Studie 1 ^F 130–360 (MW alle Alterstufen) 230–720 (Kinder 4–6 Jahre)
DIDP (150)	1,8 (> 6 Monate) ^C	Studie 1 k. A. Studie 2 3 (EW) 210 (Kinder, 6–12 Monate) 53 (Kinder, 1–6 Jahre) 7 (Kinder, 7–14 Jahre)	Studie 2 ^G 110–220 (MW alle Alterstufen)
GROSSBRITANNIEN A = MITTELWERT FÜR 60 KG ERWACHSENE B = 97,5 PERZENTIL C = BASIS DER DOSISSCHÄTZUNG – CHEMISCHE NACHWEISGRENZE FÜR DINP UND DIDP (0,01 MG/KG LEBENSMITTEL, MAFF 1996)		D = MITTELWERT FÜR 70 KG ERWACHSENE E = AUFNAHME AUF BASIS DER HÖCHSTEN GEMESSENEN KONZENTRATION, PETERSEN & BREINDAHL 2000 STUDIE 2: MÜLLER ET AL. 2003. DEUTSCHLAND VEREINFACHTE DARSTELLUNG, DAS BFR HAT DIE SCHÄTZUNG DER PHTHALAT-AUFNAHME FÜR EINE GRÖßERE ANZAHL ALTERSSTUFEN ALS HIER ANGEGBEN DURCHGEFÜHRT:	
DÄNEMARK STUDIE 1:		F = STUDIE 1, NATIONALE VERZEHRSTUDIE, NVS, 1985–1988, 4–6, 7–9, 10–14, 15–25 25–50, > 50 JAHRE G = STUDIE 2, ERNÄHRUNGSSURVEY, ES, 1998, 18–24, 25–50, > 50 JAHRE; ANGEGBEN SIND DIE 95. PERZENTILE DES „WORST-CASE-SZENARIOS“ (S. TEXT) DER GESCHÄTZTEN DEHP-, DINP- UND DIDP-AUFNAHME KG = KÖRPERGEWICHT MW = MITTELWERT EW = ERWACHSENE K.A. = KEINE ANGABEN	

Tab. 2: Geschätzte Aufnahme von Phthalaten

liten im Urin, aus denen wiederum die Phthalat-Aufnahme zurückgerechnet wurde, ermittelt (Koch et al. 2003, 2004, 2005). Für die Allgemeinbevölkerung ergab sich eine durchschnittliche DEHP-Aufnahme von 13,8 µg/kg Körpergewicht/Tag, für das 95. Perzentil von 52,1 µg/kg Körpergewicht/Tag (Koch et al. 2003). Das 95. Perzentil der so ermittelten DEHP-Aufnahme stimmt gut mit der probabilistischen Schätzung des BfR überein (BfR 2005). Die 95. Perzentile für DBP, BBP, DEP und DOP betragen 16,2, 2,5, 22,1 bzw. 0,42 µg/kg/Tag (Koch et al. 2003); die hierbei verwendeten Berechnungsfaktoren, so schränkt das EU Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment jedoch ein, könnten zu einer Überschätzung der DEHP-Dosis führen (CSTEE 2004). Kinder wiesen wiederum – wie in den oben aufgeführten Studien – stets höhere Phthalatbelastungen als Erwachsene auf: im Alter von 2,6 bis 6,5 Jahren (Mittel 4,7 Jahre) etwa zweifach mehr DEHP (Koch et al. 2004) sowie zwei bis vierfach mehr DBP und BBP (Koch et al. 2005). Auch in den USA durchgeführte Untersuchungen im Urin zeigen, dass Kinder stärker belastet sind als Erwachsene (National Center for Environmental Health, 2005).

Diese Daten stehen prinzipiell mit den Schlussfolgerungen zur altersabhängigen DEHP-Exposition aus glasverpackten Lebensmitteln in Einklang (BfR „worst-case-Szenario, NVS-Studie). Darüber hinaus ist einer jüngsten wissenschaftlichen Publikation zufolge nicht auszuschließen, dass bereits bei derzeitigen durchschnittlichen Phthalatbelastungen der Allgemeinbevölkerung subtile Entwicklungsstörungen bei männlichen Nachkommen auftreten (Marsee et al. 2006). So wurde in einer epidemiologischen Studie die pränatale Phthalat-Exposition mittels eines pharmakokinetischen Rechenmodells aus der Konzentration von Phthalatmetaboliten im Urin schwangerer Frauen abgeleitet und mit der Verminderung des anogenitalen Abstands in Zusammenhang gebracht. Die geschätzten Aufnahmen betragen im Mittel für DEHP 1,32 mg/kg, BBP 0,5 mg/kg und DBP bei 0,99 mg/kg, die 95. Perzentile lagen bei 9,32, 2,47 bzw. 2,68 mg/kg (Marsee et al. 2006). Über die innere Belastung mit DIDP und DINP liegen keine Erkenntnisse vor (BfR 2005).

Folgerungen und Maßnahmen

Die ermittelten Phthalat-Expositionen durch Schraubdeckel (Twist off)-Verschlüsse zeigen, dass das Risiko für Kinder über ein vermeidbares Maß hinausgeht. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass es für Phthalate vielfältige Expositionspfade gibt, so dass die TDI-Werte nicht allein durch Lebensmittelverpackungen ausgeschöpft werden sollten. Deshalb sind – zusätzlich zu den Phthalat-Verboten für die Herstellung von Kinderspielzeug – weitere Einschränkungen für den Einsatz von Phthalaten und die Verwendung alternativer Kunststoffweichmacher zu fordern. Für Österreich liegen keine publizierten Schätzungen zur Phthalatexposition entsprechend den Studien in England, Dänemark und Deutschland vor. Bei einer begrenzten Zahl von Herstellern von Schraubdeckeln mit phthalathaltiger Dichtmasse sowie dem europä-

weiten Vertrieb von Lebensmitteln ist aber davon auszugehen, dass die Risikoeinschätzungen des BfR (2005) sowie der EFSA (2005 a–e) im Großen und Ganzen auch für Österreich zutreffen dürfte. Durch Markterhebungen bestärkt forderten denn auch vor allem die zuständigen Behörden in Österreich, Deutschland, Dänemark und der Schweiz auf eine EU-Regelung zur Beschränkung von Phthalaten in Dichtmassen für Lebensmittelverpackungen. Dieses Ziel wurde erreicht, Schraubdeckel (Twist off)-Verschlüsse fallen seit 2007 unter die gesetzlichen Regelungen/Grenzwerte der Kunststoffrichtlinie (RL 2007/19/EG zur Änderung der RL 2002/72/EG über Materialien und Gegenstände aus Kunststoff, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen). Demzufolge sollen Phthalate wie DEHP, DBP, BBP, DIDP, DINP aus PVC-Dichtmassen für Verpackungen öl- beziehungsweise fetthaltiger Lebensmittel gänzlich verboten und der maximal tolerierbare Gehalt auch in den anderen Lebensmitteln reduziert werden. Besonders die Werte für DEHP und DBP wurden auch für nicht fetthaltige Lebensmittel in die praktische Bedeutungslosigkeit gesenkt. Spätestens mit 1.7.2008 sollen alle genannten Phthalate in Lebensmitteln auf die vorgeschriebenen Einsatzbereiche und Werte reduziert sein. Durch diese neue Verordnung der Europäischen Kommission, die von Schweiz sowie von Dänemark, Deutschland und Österreich nicht nur gefordert, sondern auch durch Studien und Beteiligung an Untersuchungen aktiv mitgestaltet wurde, wurde auch eine rechtliche Unklarheit in der Kunststoff-Richtlinie beseitigt, da Dichtungsmassen und -überzüge, die mit Lebensmitteln in Berührung kommen, nun durch eine spezifische Maßnahme eindeutig geregelt werden.

Süßstoff Aspartam – bittere Nebenwirkung?

Der Süßstoff Aspartam wurde 1965 von dem US-amerikanischen Chemiker James Schlatter entdeckt. Nach eingehender Prüfung wurde Aspartam in den frühen 1980er-Jahren in den USA als Lebensmittelzusatzstoff zugelassen und erzielte rasch erhebliche kommerzielle Erfolge. Heute ist Aspartam weltweit in vielen Ländern zur Verwendung in mehreren tausend Produkten zugelassen, seine vielfältige Anwendung umfasst Nahrungsmittel, Getränke, Desserts, Kaugummi, kalorien-reduzierte („light“) Produkte, „tabletop“-Süßstoff u.v.a.m.

Aspartam (L-α-aspartyl-L-phenylalanine methyl ester; E 951; siehe Abb. 2) ist ein Dipeptidester aus Phenylalanin und

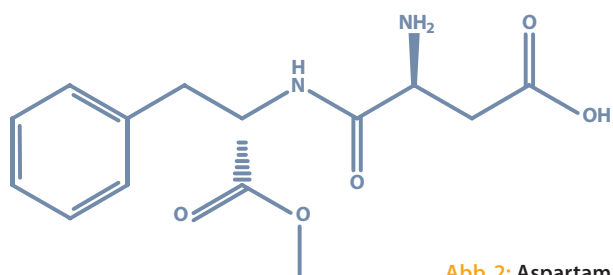


Abb. 2: Aspartam

Asparaginsäure, verestert mit Methanol. Der Energiegehalt entspricht mit circa 4 kcal/g dem des Haushaltszuckers (Saccharose). Da die Süßkraft von Aspartam jedoch circa 200 mal stärker als die der Saccharose ist, genügen zur Süßung wesentlich geringere Mengen. Der Energiegehalt gesüßter Lebensmittel kann somit durch Austausch von Zucker gegen Aspartam in der Regel vermindert werden. Aspartam ist auch für Diabetiker geeignet, darüber hinaus verursacht es keine Zahnkaries.

Als Dipeptid wird Aspartam von den Verdauungsenzymen (Peptidasen) in die Aminosäuren Phenylalanin und Asparaginsäure hydrolysiert. Da die freie Carboxylgruppe des Phenylalanins mit Methanol verestert ist, fällt gleichzeitig Methanol an; letzteres wird weiter zu Formaldehyd und Ameisensäure oxidiert.

Aspartam und seine Stoffwechselprodukte (Phenylalanin, Methanol, Asparaginsäure) wurden umfangreichen Untersuchungen an Tier und Mensch unterzogen, seit seiner Markteinführung wird es überwacht (post-marketing surveillance). Da aus Aspartam Phenylalanin freigesetzt wird, darf Aspartam von Menschen mit der angeborenen Stoffwechselerkrankung Phenylketonurie nicht eingenommen werden. Zum Schutz von Phenylketonurie-Patienten müssen aspartamhaltige Lebensmittel mit dem Hinweis „enthält eine Phenylalaninquelle“ versehen werden. Die Methanolgengen sind angesichts anderer Methanolquellen zu vernachlässigen. Neurotoxische Effekte der exzitatorischen Aminosäuren Asparaginsäure und Glutaminsäure (Geschmacksverstärker, E620), die an Babymäusen nach exzessiver Zufuhr beschrieben worden sind, sind bei oraler Gabe üblicher Aspartamengen auszuschließen.

Im Jahr 2002 bewertete der Wissenschaftliche Lebensmittelausschuss (Scientific Committee on Food, SCF) der Europäischen Union die Sicherheit von Aspartam für den Menschen erneut (SCF 2002), in Ergänzung zu früheren toxikologischen Bewertungen durch JECFA und FDA. Die SCF-Experten kamen zu dem Schluss, dass Aspartam für den Konsum durch den Menschen sicher ist und dass der ADI-Wert für Aspartam von 0–40 mg/kg Körpergewicht/Tag beibehalten werden kann. Die Ausschöpfung des ADI-Wertes erfordert beispielsweise mehr als zehn Dosen mit Aspartam gesüßter Light-Limonade.

Die Sicherheit von Aspartam wird jedoch von Anfang an von den unterschiedlichsten Seiten immer wieder in Frage gestellt, wobei auch die Stoffwechselprodukte Asparaginsäure, Phenylalanin und Methanol in die Diskussion einbezogen werden (Übersicht: Butchko et al. 2002). Besondere Aufmerksamkeit erregte 1996 eine Untersuchung amerikanischer Neurologen: Olney et al. hatten beobachtet, dass seit den 1980er-Jahren vermehrt Amerikaner an Gehirntumoren erkrankten, und schlossen auf einen Zusammenhang zwischen Krebs und Aspartam. Diese These wurde jedoch von zahlreichen Wissenschaftlern erschüttert. Nicht zuletzt, weil die Hirntumorrate in den USA seit 1973 angestiegen war – als Aspartam noch gar nicht auf dem Markt war (Olney et al. 1996, Butchko et al. 2002).

Die Frage nach einer kanzerogenen Wirkung von Aspartam wurde im vergangenen Jahr erneut aktuell, wie folgende Schlagzeilen illustrieren: „Süßstoff Aspartam als Krebsreger. Über 6.000 Lebensmittel beinhalten Zuckerersatz – höhere Risiko für Nierenkrebs, Gehirntumore, Leukämie und Lymphome“ Der Standard, Wien 5. 10. 2005; „Aspartam Süß – und sicher?“ Stern, Hamburg, 52/2005; „Süßstoff gerät unter Krebsverdacht. Ist Aspartam giftig? Das Süßungsmittel steckt in Bonbons, Kaugummis oder Limonaden. Wissenschaftler haben den Stoff jetzt an Ratten getestet: Die Tiere erkranken an Leukämie und Lymphkrebs. „Produkte vom Markt nehmen“, taz, Berlin, Nr. 7842 vom 10. 12. 2005. Was war der Anlass?

Im Sommer 2005 informierte die European Ramazzini Foundation (ERF) in Bologna (Italien) die Öffentlichkeit erstmals über die Ergebnisse einer Langzeitstudie mit Aspartam an Ratten. Soffritti und Mitarbeiter folgerten aus ihrem Experiment, das Aspartam ein „multipotential carcinogenic agent“ ist, da es Lymphdrüsenkrebs, Leukämien, Nieren und Gehirntumore induziere (Soffritti et al. 2005; Soffritti et al. 2006). Die kanzerogene Wirkung trete sogar bei einer Dosierung von 20 mg/kg/Tag auf, also bei 50prozentiger Ausschöpfung des derzeitigen ADI-Wertes. Somit müsse die Verwendung von Aspartam in Lebensmitteln überprüft werden. Dieser Aufgabe ist die European Food Safety Authority (EFSA, seit 2002 zuständige Europäische Behörde für Risikobewertung und Sicherheit von Lebensmitteln) unmittelbar nachgekommen. Das „Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food“ (AFC, Nachfolge des SCF, siehe oben), ein Gremium unabhängiger Experten aus Universität, Behörden, Wirtschaft und NGOs erhielt die Studiendaten im Dezember 2005 und weitere Daten im April 2006, die Bewertung wurde am 3. Mai 2006 veröffentlicht (EFSA 2006; <http://www.efsa.eu.int/science/afc/afc-opinions/1471-en.html>)

Das AFC-Panel betont, das für die ERF-Studie im Vergleich zu konventionellen Langzeitstudien sowohl eine größere Anzahl von Tieren pro Gruppe als auch mehr Dosierungen eingesetzt wurden. Diese Untersuchung berge somit das Potential einer höheren Empfindlichkeit, um auch geringe Schädwirkungen zu erfassen. Das AFC-Panel stellte jedoch auch eine Reihe von Problemen fest, die die Interpretation der Ergebnisse schwierig gestalten. So erwies sich die hohe Inzidenz chronischer Entzündungen in Lunge und anderen Organen, die in allen Versuchsgruppen (also auch den Kontrollen, die kein Aspartam erhielten) beobachtet wurde, als der wichtigste Störfaktor. Im Einzelnen kam das AFC-Gremium zu folgenden Schlüssen:

- Die leicht erhöhte Häufigkeit von Lymphomen und Leukämien in behandelten Ratten wurde als nicht abhängig von der Aspartam-Verabreichung eingestuft. Vielmehr ist die Entwicklung dieser Tumore aller Wahrscheinlichkeit nach mit der hohen Entzündungsrate der Lunge (einschließlich Kontrollen) verknüpft. Darüber hinaus besteht keine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Tumorfrequenz und steigender Aspartamdosierung.

- Die Befunde an Niere, Ureter und Harnblase, hauptsächlich in weiblichen Tieren, sind nicht spezifisch für Aspartam und werden auch nach Verabreichung hoher Dosen von vielen anderen Chemikalien beobachtet. Solche Veränderungen treten normalerweise spezifisch in der Ratte auf; sie sind Folge von Störungen des Kalzium-Haushaltes sowie Reizungen und sind für den Menschen nicht relevant.
- Die Inzidenz von Tumoren des peripheren Nervensystems ist niedrig und über einen großen Dosisbereich (0, 80, 400, 2.000, 10.000, 50.000, 100.000 ppm) besteht keine Dosis-Wirkungsbeziehung. Darüber hinaus wurden Unsicherheiten bezüglich der Tumordiagnose festgestellt. Nach Auffassung des AFC-Gremiums sollten die Tumorbefunde durch unabhängige Begutachtung der relevanten Gewebe bewertet werden.

Abschließend: Das AFC-Gremium sieht keinen Grund zur Revision früherer toxikologischer Bewertungen und der ADI-Wert für Aspartam von 0–40 mg/kg Körpergewicht/Tag kann beibehalten werden. In seinem Kommentar zur AFC-Bewertung stellt Dr. Herman Koëter, EFSA Acting Executive Director, fest: „EFSA considers that the results of this new study on aspartame do not provide a scientific basis for re-considering its use in foods. If any new information would become available in the future, EFSA will review these as a matter of priority.“ ■■

Anmerkung: Herrn Dr. Alexander Zilberszac und Dr. H. Dieter Österreicher, Bundesministerium für Gesundheit und Frauen, möchte ich für die Darstellung der gesetzlichen Regelungen zur Verwendung von Phthalaten danken.

ABKÜRZUNGEN

AFC	Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (EU);
BBP	Butylbenzylphthalat;
CSTEE	Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (EU); DBP, Dibutylphthalat;
DEHP	Di-2-ethylhexylphthalat;
DIDP	Di-iso-decylphthalat;
DINP	Di-iso-nonylphthalat;
DNOP	Di-n-octylphthalat;
DOP	Dioctylphthalat;
EFSA	European Food Safety Authority;
FDA	Food and Drug Administration (USA);
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, getragen von der Ernährungs- und Gesundheitsorganisation der Vereinten Nationen (FAO; Food and Agriculture Organisation of the United Nations / WHO; World Health Organisation); SCF, Scientific Committee on Food (Wissenschaftlicher Lebensmittelausschuss) (EU)

VERMERKE

- Der Entwurf des Rates hat im Herbst 2005 die Gremien durchlaufen und ist als Richtlinie 2005/84/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 14. 12. 2005 zur 22. Änderung der Richtlinie 76/769/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten betreffend Beschränkungen des Inverkehrbringens und der

- Verwendung gewisser gefährlicher Stoffe und Zubereitungen (Phthalate in Spielzeug und Babyartikeln) im Amtsblatt der Europäischen Union vom 27. 12. 2005 veröffentlicht worden.
- Peroxisomen: kleine (200–500 nm Durchmesser), mit einer einfachen Membran umhüllte Vesikel im Cytoplasma einer Zelle. In diesen räumlich abgetrennten Bereichen (Kompartimenten) können, durch die Membran geschützt, Reaktionen ablaufen, die für den Organismus gefährlich wären, würden sie im Cytoplasma erfolgen. Peroxisomen enthalten Enzyme (Oxidasen), die Wasserstoff von verschiedenen Substraten abspalten und mit molekularem Sauerstoff zu Wasserstoffperoxid verbinden. Der Wasserstoffperoxid abbauenden Peroxidase verdanken die Peroxisomen ihren Namen. In Peroxisomen können auch Fettsäuren abgebaut werden (β -Oxidation), die Vermehrung von Peroxisomen (Peroxisomenproliferation) kann als Anpassung des Organismus an einen erhöhten Bedarf zum Fettsäureabbau gesehen werden.
- Der TDI-Wert ist die Dosis einer Lebensmittelkontaminante, der ADI-Wert die Dosis eines Lebensmittelzusatzstoffes, die nach gegenwärtigem Kenntnisstand bei lebenslanger täglicher Aufnahme nicht zu Gesundheitsstörungen führt. TDI/ADI-Werte sind Vorsorgewerte, zu deren Ableitung die in Studien am Tier ermittelte höchste unwirksame Dosis („no-observed-adverse effect level“, NOEL) mit einem Unsicherheitsfaktor (meist 0,01) multipliziert wird. Mittels des Unsicherheitsfaktors wird berücksichtigt, dass der Mensch empfindlicher gegenüber Schadstoffen reagieren könnte als die empfindlichste Versuchstierspezies und dass auch in der Bevölkerung Unterschiede in der Empfindlichkeit (Disposition) bestehen. Bei Überschreitung des Vorsorgewertes wird der Sicherheitsabstand zwar kleiner, dies ist aber meist nicht mit Gesundheitsschäden verbunden.

LITERATUR

- 1 Aristech Chemical Corporation (1994). 2-Year Dietary Oral Toxicity Study in Rats with Diisononyl Phthalate. TSCA 8(e) Submission 8EHQ-0794-13083. CAS Number 68515-48-0. Dated July 13, 1994.
- 2 BfR (2005). Bundesinstitut für Risikoforschung. Übergang von Phthalaten aus Twist off-Deckeln in Lebensmittel Gesundheits-Bewertung Nr. 042/2005 des BfR vom 11. Oktober 2005.
- 3 Butchko HH, Stargel WW, Comer CP et al. (2002). Aspartame: review of safety. Regul Toxicol Pharmacol 35(2), S1–93.
- 4 CSTEE (2004). EU Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment. Opinion on the results of the Risk Assessment of bis(2-ethylhexyl)phthalate. Opinion expressed at the 41st CSTEE plenary meeting Brussels, 8 January 2004.
- 5 CVUA (2005). Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt Stuttgart. Daten zitiert aus BfR 2005.
- 6 EFSA (2005 a). Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Material in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) for use in food contact materials. Adopted on 23 June 2005. EFSA J. (2005) 243, 1–20.
- 7 EFSA (2005 b). Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Material in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Di-Butylphthalate (DBP) for use in food contact materials Adopted on 23 June 2005 by written procedure. The EFSA Journal (2005) 242, 1–17.
- 8 EFSA (2005c). Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Butylbenzylphthalate (BBP) for use in food contact materials. Adopted on 23 June 2005 by written procedure. The EFSA Journal (2005) 241, 1–14.

- 9 EFSA (2005 d). Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Di-isonylphthalate (DINP) for use in food contact materials, Adopted on 30 July 2005. EFSA J. (2005) 244, 1–18.
- 10 EFSA (2005 e). Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Di-isodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials, Adopted on 30 July 2005. EFSA J. (2005) 245,1–14.
- 11 EFSA (2005 f). Statement of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission on the possibility of allocating a group-TDI for Butylbenzylphthalate (BBP), di-Butylphthalate (DBP), Bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), di-Isononylphthalate (DINP) and di-Isodecylphthalate (DIDP).
- 12 EFSA (2006). Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to a new long-term carcinogenicity study on aspartame Question number EFSA-Q-2005-122 Adopted on 3 May 2006. The EFSA Journal (2006) 356, 1–44.
- 13 Eurobarometer 2006. Special EUROBAROMETER 238/Wave 64.1 – TNS Opinion & Social. "Risk Issues", European Commission 2006.
- 14 Exxon Biomedical Sciences (1996a). Reproduction Toxicity Study in Rats with Diisononyl Phthalate (DINP; MRD-92-455). Project Number 145535 from Exxon Biomedical Sciences, Inc. submitted to Exxon Chemical company and Exxon Chemical Europe, Unpublished Laboratory Report, March 8, 1996.
- 15 Exxon Biomedical Sciences (1996b). Two Generation Reproduction Toxicity Study in Rats with Diisononyl Phthalate (DINP; MRD-92-455). Project from Exxon Biomedical Sciences Inc submitted to Exxon Chemical Company and Exxon Chemical Europe, Unpublished Laboratory Report, February 29, 1996.
- 16 Exxon Biomedical Sciences (2000). Two Generations Reproduction Toxicity Study in Rats with Di-isodecyl Phthalate (DIDP; MRD-94-775). Project No 177535A performed for Exxon Chemical Company and Exxon Chemical Europe.
- 17 Hazelton Laboratories (1968). 13-Week Dietary Administration – Dogs Plasticiser (DIDP) submitted to WR Grace and Company.
- 18 Holsapple, M. P., Pitot, H.C. Cohen, S.H., Boobis, A.R., Klaunig, J.E., Pastoor, T., Dellarco, V.L., and Yvonne P. Dragan Y.P. (2006). Mode of Action in Relevance of Rodent Liver Tumors to Human Cancer Risk. TOXICOLOGICAL SCIENCES 89(1), 51–56.
- 19 Klaunig, J.E., Babich, M.A., Baetcke, K.P., Cook, J.C., Corton, J.C., David, R.M., DeLuca, J.G., Lai, D.Y., McKee, R.H., Peters, J.M., Roberts, R.A., and Fenner-Crisp, P.A. (2003). PPAR_α Agonist-Induced Rodent Tumors: Modes of Action and Human Relevance. Critical Reviews in Toxicology, 33 (6): 655–780.
- 20 Koch H.M, Ralf 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 (2005) 78: 223–22.
- 21 Koch, H.M., 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. Environ. Health 206, 1–7.
- 22 Koch, H.M., 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, 15–22.
- 23 Lee, K.Y., Shibutani M., Takagi H., Kato N., Shu T., Unemaya C. and Hirose M. (2004). Diverse developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in both sexes of rat offspring after maternal exposure during the period from late gestation through lactation. Toxicology, 203, 221–238.
- 24 MAFF(1996). Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. Survey of plasticiser levels in food contact materials and in foods. Food Surveillance Papers No 21.
- 25 Müller, A.M., Nielsen, A. and Ladefoged, O. (2003). Human exposure to selected phthalates in Denmark, Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri, Veterinær- og Fødevarer-direktoratet rapport 2003: 15.
- 26 National Center for Environmental Health, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention (2005). Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals.
- 27 NTP (1997). National Toxicology Program. Report No. 458, NIH publication No. 97-3374. Toxicology and carcinogenesis studies of butyl benzyl phthalate in F344/N rats (feed studies).
- 28 Olney JW, Farber NB, Spitznagel E and Robins LN (1996). Increasing brain tumor rates: is there a link to aspartame? J Neuropathol Exp Neurol. 55 (11): 1115–1123.
- 29 Petersen J.H. and Breindahl T., 2000. Plasticizers in total diet samples, baby food and infant formulae. Food Addit. Contam. 17, 133–141.
- 30 SCF (2002). Opinion of the Scientific Committee on Food: Update on the Safety of Aspartame. SCF/CS/ADD/EDUL/222 Final. 10 December 2002.
- 31 Soffritti M, Belpoggi F, Degli Esposti D, Lambertini L. (2005). Aspartame induces lymphomas and leukaemias in rats. Eur J Oncol 10: 107–116.
- 32 Soffritti, Morando, Fiorella Belpoggi, Davide Degli Esposti, Luca Lambertini, Eva Tibaldi, and Anna Rigano (2006). First Experimental Demonstration of the Multipotential Carcinogenic Effects of Aspartame Administered in the Feed to Sprague-Dawley Rats. Environ Health Perspect 114: 379–385. doi:10.1289/ehp.8711 available via <http://dx.doi.org/> [Online 17 November 2005].
- 33 Marsee K, Woodruff TJ, Axelrad DA, Calafat AM and Swan (2006). Estimated daily phthalate exposures in a population of mothers of male infants exhibiting reduced anogenital distance. Environmental Health Perspectives 114 (6): 805-9.
- 34 Tyl RW, Myers CB and Marr MC. (2001). Two-generation reproductive toxicity evaluation of Butyl Benzyl Phthalate administered in the feed to CD (Sprague-Dawley) rats. RTI Project No. 65C-0726-200, RTI Protocol No. RTI-761.
- 35 Tyl RW, Myers CB and Marr MC. (2004). Reproductive toxicity evaluation of Butyl Benzyl Phthalate in rats. Reproductive Toxicology, 18, 241–264.
- 36 Wolfe GW, Layton KA (2003). Multigeneration reproduction toxicity study in rats: Diethylhexylphthalate: Multigenerational reproductive assessment when administered to Sprague-Dawley rats in the diet. Ther Immune Research Corporation (Gaithersburg, Maryland), TRC Study n° 7244-200.
- * a.o.Univ.-Prof. Dr. Wilfried Bursch, Medizinische Universität Wien, Klinik für Innere Medizin I, Abteilung Institut für Krebsforschung, Forschungseinheit Toxikologie und Prävention, Borschkegasse 8a, 1090 Wien, Fon +43 1 42 77 651 39, Fax +43 1 42 77 9651, E-Mail: wilfried.bursch@meduniwien.ac.at