

Diisodecylphthalat (DIDP)

(CAS-NR.: 68515-49-1/26761-40-0)

Bei DIDP handelt es sich um ein Gemisch von Phthalsäureestern auf der Basis von einem Dekanolisomerenmisch. Die CAS-Nrn. lauten 68515-49-1 und 26761-40-0.

Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit von DIDP bzw. seinen primären Metaboliten an unterschiedlichen Tierarten liegen zur Zeit noch nicht vor. Vieles deutet jedoch darauf hin, dass die Bioverfügbarkeit von DIDP an Primaten analog zu DEHP und DINP geringer ist als bei der Ratte.

Mutagene Effekte:

Es liegen mehrere in vitro Studien vor, in denen durchweg negative Ergebnisse erhalten wurden: Ames-Test (Zeiger et al., 1985) inkl. der Liquid-Suspension-Assay-Modifikation an TA 100, an E. coli und im Maus-Lymphoma-Assay (Hazleton, 1986; Barber et al., 2000).

Aufgrund der strukturellen Merkmale und in Analogie zu der sehr umfangreichen Datenbasis von Diethylhexylphthalat (DEHP) zu diesem Endpunkt bestehen keine Verdachtsmomente für eine genotoxische Wirkung.

Kanzerogenität:

Ein Zelltransformationstest an BALB/C-3T3-Zellen in Konzentrationen bis zu 20.000 µl/ml brachte ein negatives Ergebnis (Litton Bionetics, 1985; Barber et al., 2000). Langzeitstudien mit DIDP liegen bisher nicht vor.

DIDP ist jedoch ein Peroxisomenproliferator an der Ratte und hat in einem 28-Tage-Versuch an Fischer-Ratten in Konzentrationen von 0,02; 0,05; 0,1; 0,3 und 1 % im Futter ab 0,1 % (116 mg/kg/Tag) zu einer dosisabhängigen Erhöhung der relativen Lebergewichte und der Aktivität der hepatischen Palmitoyl-CoA-Oxidation geführt. Als NOEL wurden 0,05 % (äquivalent 57 mg/kg/Tag) identifiziert (Lake et al., 1991). Ähnliche Effekte fanden sich in einer 3-Wochen-Fütterungsstudie mit 0,6, 1,2 und 2,5 %. Aus den Daten geht hervor, dass 2,5 % DIDP in etwa zu einer Verdoppelung des Lebergewichtes führen (Barber et al., 1987).

Bei Ratte und Maus stellt diese Form der Enzyminduktion eine potentiell lebertumordisponierende Stoffwechselsituation dar.

Allerdings ist die tatsächliche Kanzerogenität der einzelnen Peroxisomenproliferatoren höchst unterschiedlich ausgeprägt. Von prognostischer Aussagekraft sind die Höhe der Wirkschwelle und das Ausmaß der Lebervergrößerung, weniger die maximale Peroxisomendichte und Enzymaktivität im Hochdosisbereich. Ausführlich untersucht in dieser Hinsicht wurden verschiedene lipidsenkende Pharmawirkstoffe und auch die mit

DIDP strukturell verwandten Phthalsäureester DEHP und DINP. Die Phthalsäureester gehören zu den eher schwach wirksamen Verbindungen, und unter diesen zeigt DIDP die relativ schwächste Aktivität, so dass durchweg hohe Dosen zur Auslösung dieses Effektes erforderlich sind.

Nicht-Nager zeigen eine weitgehende Resistenz gegenüber dem Phänomen der Peroxisomenproliferation (s. u.) und der hiermit assoziierten Effekte wie Enzyminduktion, Hepatomegalie und Tumorinduktion. Hamster zeigen hingegen noch schwache Effekte (Lake et al., 1984).

Man nimmt heute an, dass die Speziesunterschiede auf Dichte und Funktionalität eines bestimmten Rezeptortyps zurückgehen, des peroxisomenstimulierenden (PPAR α -)Rezeptors, welcher bei Ratte und Maus in besonders hohem Maße und vollständiger Form exprimiert wird (Ashby et al., 1994; Bentley et al., 1993; Lee et al., 1995; Cattley et al., 1998; Maloney and Waxman, 1999). Die Stimulation der Rezeptoren führt in den Zielzellen zu einer Vielzahl von Transkriptionen bzw. Genexpressionen und morphologisch zu einer Proliferation von Zellorganellen (Peroxisomen, Mitochondrien, endoplasmatisches Retikulum), zur Suppression von Apoptose (Roberts et al., 1998) sowie zu einer zumindest initialen, bei manchen Stoffen auch kontinuierlichen Erhöhung der DNA-Synthese (Marsman et al., 1988) und Mitoserate nach Aktivierung der Kupffer'schen Sternzellen (Rose et al., 1997); die Leber ist in allen wirksamen Dosen auf längere Zeit vergrößert.

Transgene Mäuse, denen der peroxisomenstimulierende (PPAR α -)Rezeptor fehlt, zeigten mit DEHP keine Peroxisomenproliferation, keine Hepatomegalie und keine vermehrte DNA-Synthese (Ward et al., 1998). Die Bioverfügbarkeit war gegeben, dies konnte man an den Hoden- und Nierenschädigungen sehen, die allerdings schwächer ausgeprägt waren als beim Wild-Typ. Auch war selbst mit der hochwirksamen Verbindung Wy-14,643 keine Hepatokanzerogenität an PPAR α -Knock-out-Mäusen mehr erkennbar (Peters et al., 1997).

Die menschliche Leber weist 1 - 10 % der funktionalen PPAR α -Rezeptordichte von Mäusen auf (Palmer et al., 1998). Hierin dürfte der Grund für die geringere toxikodynamische Empfindlichkeit des Menschen zu sehen sein, wie sie auch in vitro an Leberzellkulturen zum Ausdruck kommt (s. u.).

Aufgrund der experimentellen und klinischen Erfahrungen werden Peroxisomenproliferatoren zur Zeit von IARC nicht als kanzerogen für den Menschen klassifiziert (IARC, 1995/1996). Diese Einschätzung wird überwiegend auch in neueren Publikationen geteilt, wenngleich sie heute differenzierter und mehr im Sinne quantitativer Unterschiede erfolgt (Cattley et al., 1998; Doull et al., 1999; Maloney and Waxman, loc. cit.).

In Leberzellkulturen von Kaninchen, Meerschweinchen, Marmosets und Menschen ließen sich mit DEHP bzw. DINP u. a. Peroxisomenproliferatoren bzw. ihren aktiven Metaboliten keine Effekte darstellen (Elcombe et al., 1997; Ashby et al., 1994; Butterworth et al., 1989; Dirven et al., 1993; Goll et al., 1999; Hasmall et al., 1999).

Bei den mit DIDP strukturverwandten, aber aktiveren Stoffen DEHP und DINP besteht neben dem toxikodynamischen Aspekt auch eine toxikokinetische Speziesdifferenz: Primaten zeigen eine im Vergleich zur Ratte nur sehr geringe Bioverfügbarkeit und keine Effekte an der Leber (Rhodes et al., 1986; Kurata et al., 1998; Short et al., 1987; Dirven et al., 1993). Die Ursachen hierfür sind noch ungeklärt.

Entwicklungsschäden und Reproduktionstoxizität:

Entwicklungsschädigung

Pränatale Toxizitätsstudien

CD1-Mäuse erhielten DIDP in einer Dosis von 9.650 mg/kg vom 6. – 15. Trächtigkeitstag (10 ml/kg unverdünnt). Es wurde anhand der Parameter Mortalität und Gewichtsentwicklung, keine maternale Toxizität beobachtet. Die Anzahl der lebensfähigen Nachkommen, die Wurfgröße, die Anzahl der lebenden Embryos pro Wurf und die Prozentzahl der überlebenden Jungtiere, das Geburtsgewicht und die Gewichtsentwicklung waren ohne Beeinträchtigung (Hardin et al., 1987a und b).

Die orale Verabreichung an Wistar-Ratten in Dosierungen von 40, 200 und 1.000 mg/kg vom 6. – 15. Trächtigkeitstag (7 – 10 Tiere; Zubereitung in Olivenöl) führte in der obersten Dosisgruppe bei den Muttertieren zu einer ca. 10%igen Erhöhung der absoluten und relativen Lebergewichte bei gleichzeitig verringerter Nahrungsaufnahme (um 13,2 % vom 8. – 10. Tag). Die Körpergewichtsentwicklung blieb unbeeinträchtigt. Bei der Sektion am 20. Tag, also 5 Tage nach dem Ende der Behandlungsperiode, waren die Lebergewichte noch um ca. 10 % erhöht.

Bei den Feten der obersten und mittleren Dosis zeigte sich eine Vermehrung der Variationen auf 44,2 % (der Feten pro Wurf; $P \leq 0,05$) bzw. 38,4 % ($P \leq 0,05$) gegenüber 24,3 % in der Kontrolle. Dabei handelte es sich bei 1.000 mg/kg überwiegend um (ausschließlich rudimentäre) Halsrippen und akzessorische 14. Rippen (15 bzw. 21 von 144 Feten insgesamt gegenüber jeweils 1 in der Kontrolle; die historischen Kontrollinzidenzen schwankten zwischen 0 und 6,6 % bzw. 0 und 1,2 %). Bei einem nachträglichen Datenvergleich anhand von Einzeltierbefunden konnten zwischen dem Auftreten dieser Variationen und der Ausprägung maternaler Befunde (wie erhöhter Lebergewichte oder verringerter Futtermittelverbrauch) keine individuellen Korrelationen gefunden werden.

Bei 200 mg/kg waren einzelne Variationen an der Wirbelsäule vermehrt (Inzidenz jeweils gegen 0 – 1 in der Kontrolle und 0 bei 1.000 mg/kg und Tag); diese werden als nicht behandlungsbedingte Zufallsbefunde gewertet (Hellwig et al., 1997).

Eine umfangreichere Teratogenitätsstudie an Sprague-Dawley-Ratten mit 22 - 24 Tieren/Gruppe und Dosierungen von 100, 500 und 1.000 mg/kg und Tag (Maisöl) führte in der höchsten Dosisgruppe zu einer um ca. 12 % verminderten Nahrungsaufnahme der Muttertiere zwischen dem 6. und 12. Trächtigkeitstag und einer leicht, aber signifikant reduzierten Körpergewichtsentwicklung um ca. 4 %. Die Lebergewichte wurden hier nicht mitbestimmt; es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass sie in der mittleren und oberen Dosisgruppe sich während der Behandlungsperiode erhöht haben. Bei den Feten zeigten sich bei 1.000 mg/kg und Tag vermehrt skelettale Variationen (62,8 % der Feten gegenüber 19,4 % in der Kontrolle; $P \leq 0,01$). Diese bestanden in rudimentären Lumbarr Rippen (52 % vs. 8,2 %; $P \leq 0,01$) und überzähligen Halsrippen (9,2 % vs. 1,0 %; $P \leq 0,01$). Bei 500 mg/kg und Tag betrug die Gesamtrate der skelettalen Variationen noch 31,6 %; $P \leq 0,01$, mit Inzidenzen der rudimentären Lumbarr Rippen von 21,2 %; $P \leq 0,01$ und der überzähligen Halsrippen von 6,2 %. Weitere Effekte oder anderweitige Signifikanzen wurden nicht beobachtet (Waterman et al., 1999).

Hinweise auf fetale Effekte, verminderte Wurfgewichte und Überlebensraten in Dosisbereichen, welche auch die Muttertiere beeinträchtigen, fanden sich auch im Rahmen von 2-Generationsstudien an der Ratte (siehe Kap. C.2.).

Effekte auf Fertilität und Sexualorgane

Im Rahmen einer Fütterungsstudie an Fischer-Ratten über 4 Wochen mit DIDP-Konzentrationen im Futter von 0,02; 0,05; 0,1; 0,3 und 1 % zeigten sich keine Hodenatrophien (Lake et al., 1991).

Die Östrogenität von DIDP wurde im Rahmen eines Uterotrophie-Tests an juvenilen ovariectomierten Sprague-Dawley-Ratten geprüft (200 – 2.000 mg/kg/Tag); dabei zeigte sich kein östrogenener Effekt. Auf Antiöstrogenität wurde nicht geprüft (Zacharewsky et al., 1988).

Im Rahmen einer Mehrgenerationsstudie erhielten Ratten DIDP-Konzentrationen von 0,2; 0,4 und 0,8 % im Futter (n = 30; ca. 150, 300 und 600 mg/kg Körpergewicht und Tag, in der Laktation bis zum 2-fachen). Aufgrund vorangegangener Fütterungsstudien weiß man, dass ab 0,1 % (~ 116 mg/kg und Tag) im Futter bei der Ratte die Lebergewichte ansteigen (Lake et al., 1991).

In der höchsten Dosisgruppe zeigten die weiblichen Tiere der F0- und F1-Generation während der Laktation eine geringere Futteraufnahme und Körpergewichtsentwicklung.

Die Leber- und Nierengewichte bei den männlichen Tieren waren in allen Dosisgruppen und bei den weiblichen Tieren in der mittleren und hohen Dosis erhöht; in der obersten Dosis waren auch Nierenläsionen an männlichen Tieren histologisch erkennbar. Epididymis und Testesgewichte waren in den beiden oberen Dosisgruppen vermehrt. In der F0-Generation wurde bei männlichen Tieren aller Dosisgruppen ein geringer, nicht dosisabhängiger Rückgang (< 1,4 %) an normaler Spermienzellmorphologie gesehen, ferner bei den weiblichen Tieren der höchsten Dosisgruppe eine Verkürzung der Östrusphase. All diese Befunde wurden jedoch in der Folgegeneration (F1) nicht mehr registriert, so dass eine biologische Signifikanz nicht anzunehmen ist.

Verpaarungs-, Fertilitäts-, Fecunditäts- und Trächtigkeitindices waren in der F0- und F1-Generation unverändert. Histologische Läsionen an den Reproduktionsorganen oder veränderte Primordialfollikel und Spermienzahlen wurden nicht beobachtet. Die weiblichen Tiere der F0-Generation zeigten in der obersten Dosis reduzierte absolute Uterusgewichte und reduzierte absolute und relative Ovargewichte (- beides ohne histologisches Substrat). Die relativen Hoden- und Epididymisgewichte waren in der obersten bzw. mittleren und obersten Dosisgruppe leicht erhöht (kein histologischer Befund). Die Jungtiere in der mittleren und oberen Dosis zeigten in der obersten Dosis verminderte Wurfgewichte und Überlebensraten bis zum Tag 4 p.p. (Hinweise auf maternale und pränatale Toxizität) und im Laufe ihrer Entwicklung neben Lebervergrößerungen eine verzögerte Vaginalöffnung (1 bzw. 2 Tage).

In der 2. Folgegeneration wurde die verminderte Überlebensrate bis zum Tag 4 p.p. in allen Dosisgruppen registriert; in der obersten Dosis waren zudem die Geburtsgewichte geringer und 4 Jungtiere hatten einen maldescensus testis (Exxon, 1997).

In einer sich anschließenden weiteren 2-Generationenstudie (Exxon, 2000) erhielten die Tiere 0,02; 0,06; 0,2 und 0,4 % DIDP im Futter (n = 30; ca. 15, 60, 150 und 300 mg/kg und Tag).

Dabei traten in der obersten Dosis bei erwachsenen Tieren der F0- und F1-Generation Leber- und Nierengewichtserhöhungen auf. Wiederum waren in beiden Generationen (F0 und F1) keine Effekte auf Verpaarung, Fertilität, Fecundität und Trächtigkeitsindices zu beobachten. Die Jungtiere zeigten in der 1. Folgegeneration keine Effekte, auch nicht auf die Parameter der Sexualentwicklung. In der 2. Folgegeneration wurde jedoch in der obersten Dosis eine um 1,2 Tage verzögerte Präputiallösung registriert. Hinweise auf fetale Effekte gab es in den beiden oberen Dosisgruppen (0,2 und 0,4 %); sie bestanden in verminderter Überlebensrate (bis zum Tag 4 p.p.) und verminderten Körpergewichten; Dosierungen ab 0,1 % (~ 116 mg/kg und Tag) sind bei der Ratte mit einem Anstieg der Lebergewichte verknüpft (Lake et al., 1991).

Fazit:

Mutagene Effekte:

Es liegen mehrere in vitro Studien vor, in denen durchweg negative Ergebnisse erhalten wurden. Aufgrund der strukturellen Merkmale und in Analogie zu der sehr umfangreichen Datenbasis von Diethylhexylphthalat (DEHP) zu diesem Endpunkt bestehen für Diisodecylphthalat keine Verdachtsmomente für eine gentoxische Wirkung. Dementsprechend erfolgt gemäß den EG-Einstufungskriterien keine Einstufung (M: -).

Kanzerogenität:

Eine Einstufung von Diisodecylphthalat bezüglich Kanzerogenität ist im Augenblick in Ermangelung von Daten aus Langzeitstudien nicht möglich.

Entwicklungsschädigung:

Das vermehrte Auftreten der beschriebenen skelettalen Variationen durch DIDP bleibt qualitativ im Spektrum der Spontanpathologie der untersuchten Rattenstämme und ist vor dem Hintergrund der maternalen Effekte in den genannten Dosisbereichen (-verminderte Nahrungsaufnahme und Körpergewichtsentwicklung bei 1.000 mg/kg und Tag sowie eine rasche Lebervergrößerung ab ca. 120 mg/kg/ Tag) noch kein ausreichender Beleg für eine selektive fetale Toxizität. Gleiches gilt auch für die verminderten Wurfgewichte und Überlebensraten in 2-Generationsstudien (s. u.). Es wurden ferner keine Hinweise auf Missbildungen gefunden.

Die fetalen Befunde sind insgesamt wenig ausgeprägt: ein gehäuftes Vorkommen eines ausschließlich rudimentären und auch spontan bereits verbreiteten Variationstyps (punktförmige Hals- bzw. Lumbarrückenansätze) ist erkennbar auf der Berechnungsbasis Foeten/Wurf und bei Aufschlüsselung in Einzelbefunde (nur oberhalb des maternalen NOAELs). Daher erfolgt gemäß den EG-Einstufungskriterien keine Einstufung (R_E: -).

Effekte auf Fertilität und Sexualorgane:

Schädigungen der Sexualorgane im Rahmen subchronischer Studien wurden nicht gefunden. Effekte auf das Reproduktionsvermögen in Mehrgenerationsstudien wurden nicht beobachtet.

Aufgrund dieser Befundlage erfolgt gemäß den EG-Einstufungskriterien keine Einstufung (R_F: -).

Literatur:

- [1] Ashby, J., Brady, A., Elcombe, C.R., Elliott, B.M., Ishmael, J., Odium, J. Tugged, J.D., Kettle, S., Purchase, I.F.H. (1994): Mechanistically based human hazard assessment of peroxisome proliferator induced hepatocarcinogenesis. *Hum. Exp. Toxicol.* 13, Suppl. 2, 1 – 117
- [2] Barber et al. (1987): Peroxisome induction studies on seven phthalate esters *Toxicol. and Indust. Health*, 3, No. 2
- [3] Barber et al. (2000): Results of the L5178Y Mouse Lymphoma Assay and the Balb/3T3 Cell in vitro Transformation Assay for Eight Phthalate Esters *J. Appl. Toxicol.* 20, 69 – 80
- [4] Bentley, P., Calder, I., Elcombe, C., Grasso, P., Stringer, D., Wiegand, H.J. (1993): Hepatic peroxisome proliferation in rodents and its significance for humans. *Food Chem. Toxicol.* 31, 857 – 907
- [5] Butterworth, B.E., Smith-Oliver, T., Earle, L., Loury, D.J., White, R.D., Doolittle, D.J., Working, P.K., Cattley, R.C., Jirtle, R., Michalopoulos, G., and Strom, D. (1989): Use of primary cultures of human hepatocytes in toxicology studies. *Canc. Res.* 49, 1075 – 1084
- [6] Cattley, R.C., DeLuca, J., Elcombe, C., Fenner-Crisp, P., Lake, B.G., Marsman, D.S., Pastoor, T.A., Popp, J.A., Robinson, D.E., Schwetz, B., Tugwood, J., Wahli, W. (1998): Do peroxisome proliferating compounds pose a hepatocarcinogenic hazard to humans? *Regulatory Toxicol. and Pharmacol.* 27, 47 – 60
- [7] Dirven, H.A.A.M., van den Broek, P.H.H., Peeters, M.C.E., Peters, J.G.P., Mennes, W.C., Blaauboer, B.J., Noordhoek, J., and Jongeneelen, F.J. (1993): Effects of the peroxisome proliferator mono(2-ethylhexyl) phthalate in primary hepatocyte cultures derived from rat, guinea pig, rabbit and monkey. *Biochem. Pharmacol.* 45, 2425 – 2434
- [8] Doull J., Cattley, R., Elcombe, C. Lake, B.G., Swenberg, J., Wilkinson, C., Williams, G., van Gemert, M. (1999) A Cancer Risk Assessment of Di(2-ethylhexyl)phthalate: Application of the New U.S. EPA Risk Assessment Guidelines *Regul. Toxicol. and Pharmacol.* 29, 327 – 357
- [9] Elcombe, C.R., Bell, D.R., Elias, E., Hasmall, S.C., and Plant, N.J. (1997): Peroxisome proliferators species differences in response of primary hepatocyte cultures. *Annals New York Acad. Sci.* 804, 628 – 635

- [10] Exxon Biomedical Sciences Incorporated (1997): Two generation reproduction toxicity study in rats with diisodecyl phthalate (DIDP-94-775). East Millstone, NJ: Exxon Chemical Company; Exxon Chemical Europe, Inc. Exxon Mobil Biomedical Incorporated (2000): Two generation reproduction toxicity study in rats with MRD-94-775. Project Number: 1775355A. East Millstone, NJ: Exxon Mobil Chemical Company, Inc.; Exxon Mobil Chemical Europe, Inc.
- [11] Goll, V., Alexandre, E., Viollon-Abadie, C., Nicod, L., Jaeck, D., Richert, L. (1999): Comparison of the Effects of Various Peroxisome Proliferators on Peroxisomal Enzyme Activities, DNA Synthesis, and Apoptosis in Rat and Human Hepatocyte Cultures. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 160, 21 – 32
- [12] Hardin, B.D., Schuler, R.L., Burg, J.R., Booth, G.M. Hazelden, K.P., MacKenzie, K.M., Piccirillo, V.J. Smith, K.N. (1987a): Evaluation of 60 Chemicals in a Preliminary Developmental Toxicity Test. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.* 7, 29 – 48
- [13] Hardin, B.D. (1987b): A Recommended Protocol for the Chernoff/Kavlock Preliminary Developmental Toxicity Test and a Proposed Method for Assigning Priority Scores Based on Results of That Test *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.* 7, 85 – 94
- [14] Hasmall, S.C., James, N.H., Macdonald, N., West, D., Chevalier, S., Cosulich, S.C., Roberts, A.R. (1999): Suppression of apoptosis and induction of DNA synthesis in vitro by the phthalate plasticizers monoethylhexylphthalate (MEHP) and diisononylphthalate (DINP): a comparison of rat and human hepatocytes in vitro. *Arch. Toxicol.* 73, 451 – 456
- [15] Hazleton (1986): Four final mutagenicity reports regarding diisononyl phthalate, di-(heptyl, nonyl, undecyl) phthalates, diisodecyl phthalate and diundecyl phthalate. Mutagenicity of 1J in a mouse lymphoma assay final report. Unpublished Laboratory Report from Hazleton Biotechnologies Company submitted to Chemical Manufacturers Association. Genetics assay No 7158, HBC project No 20989, report date June 1986.
- [16] Hellwig, J., Freudenberger H. and Jäckh, R. (1997): Differential Prenatal Toxicity of Branched Phthalate Esters in rats. *Food and Chemical Toxicology* 35, 501 – 512
- [17] IARC (1995): Peroxisome proliferation and its role in carcinogenesis. Views and expert opinions of an IARC Working Group Lyon, 7 – 11 Dec. 1995, IARC Technical Report No. 24, Lyon
- [18] IARC (1996): Clofibrate. Gemfibrozil. In: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans, some pharmaceutical drugs, Vol. 66, Lyon Kurata, Y., Kidachi, F., Yokoyama, M, Toyota, N., Tsuchitani, M., and Kato, M. (1998): Subchronic toxicity of di(2-ethylhexyl)phthalate in common marmosets: lack of hepatic peroxisome proliferation, testicular atrophy, or pancreatic acinar cell hyperplasia. *Toxicol. Sci.* 42, 49 – 56
- [19] Lake, B.G., Gray, T.J.B., Foster, J.R., Stubberfield, C.R., and Gangolli, S.D. (1984): Comparative studies on di-(2-ethylhexyl) phthalate-induced hepatic peroxisome proliferation in the rat and hamster. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 72, 46 - 60

- [20] Lake, B.G., Cook, W.M., Worrel, N.R., Cunninghame, M.E., Evans, J.G., Price, R.J., Young, P.J. and Carpanini F.M.B. (1991): Dose-Response Relationships for Induction of Hepatic Peroxisome Proliferation and Testicular Atrophy by Phthalate Esters in the Rat. BIBRA Proj. Rep. 841/1/90 Human Exp. Toxicol. 10, 67 – 68
- [21] Lee, S.S., Pineau, T., Drago, J., Lee, E.J., Owens, J.W., Kroetz, D.L., Fernandez-Salguero, P.M., Westphal, H, Gonzales, F.J. (1995): Targeted disruption of the alpha isoform of the peroxisome proliferator-activated receptor gene in mice results in abolishment of the pleiotropic effects of peroxisome proliferators. Mol. Cell. Biol. 15, 3012 – 3022
- [22] Litton Bionetics (1985): Evaluation of 1J in the in vitro transformation of Balb-3T3 cells assay, final report. Unpublished Laboratory Report from Litton Bionetics Inc. submitted to Chemical Manufacturers Association. Genetics assay No 7158, LBI project No 20992, report date April, 1985. Maloney, E.K. and Waxman, D.J. (1999): trans-Activation of PPAR α and PPAR γ by Structurally Diverse Environmental Chemicals. Toxicol. Appl. Pharmacol. 161, 209 – 218
- [23] Marsman, D.S., Cattley, R.C., Conway, J.G., Popp, J.A. (1988): Relationship of hepatic peroxisome proliferation and replicative DNA synthesis to the hepatocarcinogenicity of the peroxisome proliferators, di(2-ethylhexyl)phthalate and [4-chloro-6-(2,3,-xylidino)-2-pyrimidini-[thio]acetic acid (Wy-14,643)] in rats. Cancer Res. 48, 6739 – 6744
- [24] Palmer, C.A.N., Hsu, M.H., Griffin, K.J., Raucy, J.L., Johnson, E.F. (1998): Peroxisome proliferator activated receptor- α expression in human liver. Mol. Pharmacol. 53, 14 – 22
- [25] Peters, J.M., Cattley, R.C., and Conzalez, F.J. (1997): Role of PPAR α in the mechanism. Food Additives and Contaminants 8, 701 – 706
- [26] Rhodes, C., Orton, T.C., Pratt, I.S., Batten, P.L., Bratt, H., Fackson, S.J. and Elcombe, C.R. (1986): Comparative pharmacokinetics and subacute toxicity of di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in rats and marmosets: extrapolation of effects in rodents to man. Environ. Health Perspect. 65, 299 – 308
- [27] Roberts, R.A., James, N.H. Woodyatt, H.J., Macdonald, N. Tugwood, J.D. (1998): Evidence for the suppression of apoptosis by the peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPAR alpha) Carcinogenesis 19, 43 - 48
- [28] Rose, M.L., Germolec, D.R., Schoonhoven, R., Thurman, R.G. (1997): Kupffer cells are causally responsible for the mitogenic effect of peroxisome proliferators. Carcinogenesis 18, 1453 – 1456
- [29] Short, R.D., Robinson, E.C., Lington, A.W., and Chin, A.E. (1987): Metabolic and peroxisome proliferation studies with di-(2-ethylhexyl) phthalate in rats and monkeys. Toxicol. Ind. Health 3, 185 – 195
- [30] Ward, J.M., Peters, J.M., Perella, C.M., Gonzalez, F.J. (1998): Receptor and Nonreceptor-Mediated Organ-Specific Toxicity of Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α -Null Mice. Toxicol. Pathol. 26, 240 – 246
- [31] Waterman, S.J. Ambroso, J.L., Keller, L.H., Trimmer, G.W., Nikiforov, A.I. Harris, S.B., (1999): Developmental Toxicity of Di-Isodecyl and Di-Isononyl Phthalates in Rats Reprod. Toxicol. 13, 131 – 136

- [32] Zeiger E., Haworth S., Mortelmans K. and Speck W. (1985): Mutagenicity testing of di(2-ethylhexyl)phthalate and related chemicals in Salmonella, Environmental Mutagenesis, 7, 213 – 232.

Stand: November 2001