

Bisphenol A: Ein hormoneller Schadstoff in Alltagsprodukten

Bewertung und Folgerungen

Heribert Wefers

Endokrine Schadstoffe (Endocrine disrupting chemicals, EDC) gelangen als Pestizide, Produktionshilfsmittel und als Bestandteil von Alltagsgegenständen in die Umwelt und in Kontakt mit dem menschlichen Organismus. Bisphenol A (BPA) tritt, wie zahlreiche EDCs, nicht nur ubiquitär auf, sondern ist auch im Blut von praktisch allen Erwachsenen und Kindern nachzuweisen. Gleichzeitig zeigen epidemiologische Daten Gesundheitsstörungen, die auf eine wachsende Belastung der Bevölkerung mit endokrinen Stoffen hinweisen.

Obwohl BPA zu den am besten untersuchten chemischen Substanzen gehört, ist die Bewertung der Situation kontrovers. Es mehren sich Hinweise auf toxikologische Mechanismen, die offenbar Wirkungen bereits in Dosisbereichen erklären könnten, die unterhalb des von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) festgelegten TDI-Wertes (tolerable daily intake) liegen. Der Bund für Umwelt und Naturschutz Deutschland fordert Maßnahmen ein, die im Sinne eines vorsorgenden Gesundheitsschutzes diese Ergebnisse stärker berücksichtigen und die Möglichkeiten des europäischen Chemikalienrechts REACH nutzen.

Schlüsselwörter: Bisphenol A, Cocktaileffekt, endokrine Disruptoren, hormoneller Schadstoff, Niedrigdosis, REACH

BPA im Hausstaub und in verbrauchernahen Produkten

Ergebnisse aus KITA-Hausstaubuntersuchungen, durchgeführt vom Bund für Umwelt und Naturschutz Deutschland (BUND), weisen in 92 von 107 untersuchten Proben Bisphenol A nach (Bestimmungsgrenze 1,0 mg/kg). Der Mittelwert betrug 4,4 mg BPA / Kilogramm Staub (BUND 2011). Hausstaub ist als Indikator für chemische Stoffe zu sehen, die im Innenraum vorliegen und eine mögliche Gefährdung für dort anwesende Menschen darstellen. Als Quellen für BPA kommen Produkte aus Polycarbonat in Frage, welches aus BPA hergestellt wird, darüber hinaus Epoxidlacke und -beschichtungen, die ebenfalls BPA als eine Hauptkomponente enthalten. In einigen Produkten liegt BPA auch in nicht gebundener Form vor, etwa in Thermopapier. Eine Übersicht über die Hauptanwendungsbereiche des BPA gibt Tab. 1.

Expositionspfade sind die dermale (z.B. durch Babyschnuller), inhalative und orale Aufnahme. Nach derzeitigem Kenntnisstand und unter Berücksichtigung bekannter Belastungspfade ist die orale Aufnahme etwa über kontaminierte Lebensmittel und Getränke von relativ größter Bedeutung. Letzteres ist vor allem deshalb von Belang, da viele Konserven- und Getränkedosen mit einer Epoxid-Innenbeschichtung versehen sind.

BPA wird in Blut oder Urin praktisch aller untersuchten Menschen nachgewiesen, so z.B. auch im Kinder-Umwelt-Survey (BECKER et al. 2009). Ein geometrischer Mittelwert der BPA-Gehalte aller Kinder wird dort, in Übereinstimmung mit anderen Studien, mit 2,7 µg/l angegeben. Allerdings können Teilgruppen wesentlich höhere Gehalte aufweisen: Der BPA-Gehalt im Urin lag bei intensivmedizinisch betreuten Kindern mehr als 10-fach höher (CALAFAT et al. 2009).

Gesamtmenge	1.150.000 t/a
<i>davon</i>	
Polycarboart-Kunststoffe	865.000 t/a
Teile von Haushaltsgeräten und Mobiltelefonen	
Compact Discs (CDs)	
Autoteile (transparente Kunststoffteile), Reflektoren	
Flaschen und Behälter für Lebensmittel und Getränke	
Sonnenbrillen	
Mikrowellenfestes Geschirr, Kunststoffbestecke, Kochutensilien	
Motorradhelme und -schutzschilde	
Dentalmaterial	
Babyfläschchen, Babyschuller (Schilder)	
Epoxydharze	101.520 t/a
Beschichtungen, Lacke, Farben	
Beschichtung von Getränke- und Konservendosen	
Inliner (Innenbeschichtungen) von Wasserleitungen	
Klebstoffe	
Nagellacke	
Andere Anwendungen	
Thermopapier	1.890 t/a
Hilfsmittel bei der Kunststoffherstellung (PVC)	1.800 t/a
Zahnmedizinische Versiegelungsmittel	
Flammschutzmittel (TBBA)	

Tab. 1: Bisphenol A in verbrauchernahen Produkten
(Verbrauchszahlen nach EC & JRC 2010)

Gesundheitliche Auswirkungen durch BPA

Es liegt eine große Zahl von Daten zu Wirkungen hinsichtlich typischer Endpunkte endokriner Schadstoffe aus tierexperimentellen Modellen vor. Beispiele für die wichtigsten Endpunkte sind: Verringerte männliche Fruchtbarkeit (SALIAN et al. 2009), vorzeitige weiblichen Pubertät (PATISAUL & ADEWALE 2009), erhöhte Inzidenz hormonabhängiger Krebsformen (BOUSKINE et al. 2009), sowie Stoffwechselveränderungen und Entwicklungsstörungen, einschließlich von Fehlbildungen der Sexualorgane (SCHOENFELDER et al. 2004), einer signifikanten Hemmung der neuronalen Synapsenbildung in bestimmten Gehirnregionen bereits bei Dosiswerten von 40 µg pro Kilogramm Körpergewicht (MACLUSKY et al. 2005), und Schädigung reifender Eizellen mit daraus resultierenden generationsübergreifenden Schäden aufgrund von Niedrigdosisbelastung (SUSIARJO et al. 2007). Schäden bei der Gehirnentwicklung ließen sich auch an Affen nachweisen, und zwar bei BPA-Dosiswerten, die im Bereich der täglichen duldbaren Aufnahmemenge (50 µg/kg KG Tag) liegen (LERANTH et al. 2008).

Eine epidemiologische Untersuchung an 1.455 Erwachsenen ergab eine signifikante Korrelation zwischen den BPA-Konzentrationen und Diabetes, Neigung zu Übergewicht und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (LANG et al. 2008). Auch ein Zusammenhang zwischen der Bisphenol A-Konzentration im Urin und Herzerkrankungen wurde beschrieben (MELZER et al. 2010). Studien zu epigenetischen Veränderungen, die an verschiedenen Modellen durchgeführt wurden, sind insofern interessant, als sie sowohl die zeitselektive Wirkung sehr niedriger Konzentrationen und damit Niedrigdosisseffekte als auch generationsübergreifende Wirkungen erklären könnten (vgl. STEIN 2012). BPA-Exposition in utero führte bereits bei sehr geringen Konzentrationen zu einer dauerhaften epigenetischen Veränderung der Östrogensensitivität des Uterus in der Entwicklung (BROMER et al. 2010). Yaoi und Kollegen wiesen Veränderungen an 48 chromosomalen Loci nach Einwirkung von BPA (20 µg/kg KG) nach (YAOI et al. 2008). Dabei wurden bestimmte Spots nur zu sehr spezifischen Zeitpunkten induziert, während andere über eine größere Zeitperiode verändert werden konnten.

Zwar ist es bisher nicht möglich, einen „Mode of action“ und dazugehörige konkrete Mechanismen der biochemischen oder biologischen Wirkung zu beschreiben, allerdings mehren sich die Hinweise auf sehr komplexe Wirkmechanismen, die via Rezeptoren (etwa G-protein coupled receptors – GPCRS oder Nuclear receptors - NRS), aber auch über epigenetische Veränderungen (s.o.) ablaufen können. Vor allem aus Letzterem folgt, dass die Berücksichtigung sensibler Zeitabschnitte möglicherweise wichtiger ist, als die Betrachtung von Dosis-Wirkungszusammenhängen. Schließlich wird die Entwicklung von Organen oft in sehr engen und sehr spezifischen Zeitfenstern gesteuert.

Kontroversen und offene Fragen

Zahlreiche Studien weisen Effekte von BPA in Labortieren bei Dosiswerten im Bereich oder unterhalb des von der europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) festgelegten TDI-Wertes (tolerable daily intake) von 50 µg / kg Körpergewicht und Tag nach. Gesundheitsrisiken können danach auch bei Einhaltung des derzeitigen TDI nicht ausgeschlossen werden. Das Umweltbundesamt (UBA 2010) hat auf eine Unterschätzung des Risikos für die Umwelt und auf Handlungsbedarf bei BPA-haltigen Produkten hingewiesen und Beschränkungen gefordert. Auf der anderen Seite sieht die europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit EFSA auch nach der Bewertung neuerer Daten keine Notwendigkeit zur Veränderung des TDI-Wertes.

Auswahl von Studien:

Die nach standardisierten Verfahren durchgeführten GLP-Studien („Good Laboratory Practice“) werden durch die EFSA sehr stark gewertet. Dies kann jedoch kritisch gesehen werden: Die Untersuchungsverfahren sind auf das Bild einer klassischen toxikologischen „Schädigung“ zugeschnitten. Es handelt sich jedoch bei BPA wie bei anderen EDCs weniger um eine „Schädigung“ von Organen oder Zellbestandteilen, sondern eher um eine Fehlsteuerung der Körperregulation. Die Parameter standardisierter GLP-Untersuchungen sollten deshalb nicht überbewertet werden. In 2009 wiesen 30 renommierte, in diesem Bereich arbeitende Wissenschaftler in einem Appell sehr deutlich

darauf hin, dass eine regulatorische Toxikologie, die sich zu sehr auf GLP-Studien stützt, in besorgniserregender Weise Risiken in Kauf nimmt (MYERS et al. 2009). In diesem Zusammenhang kann darauf hingewiesen werden, dass es wiederholt Gründe gab, an der Unabhängigkeit leitender EFSA-Mitarbeiter zu zweifeln (vgl. KLAWITTER 2010).

Metabolisierung:

Bei der Bewertung der Expositionssituation wird argumentiert, dass die Metabolisierung des BPA zum inaktiven Glucuronid und die Ausscheidung beim Menschen deutlich schneller erfolge als bei Nagetieren. Dem widerspricht allerdings der mehrfache Nachweis freien BPAs in verschiedenen Kompartimenten des Organismus, einschließlich der Placenta. Auch Hinweise auf die Spaltung von Glucuroniden und damit die Neubildung freien BPAs liegen aus Tierversuchen vor (NISHIKAWA et al. 2010).

Niedrigdosiseffekte:

Offenbar folgen endokrine Wirkungen nicht immer proportionalen Dosis-Wirkungsbeziehungen. Dies bedeutet, dass eine Extrapolation der experimentellen Messergebnisse bei hohen Konzentrationen auf Bereiche niedriger Konzentrationen und daraus abgeleitete „no-effect-level“ (z. B. DNELs) nicht sachgerecht sind. Auch die Ableitung von Grenzwerten (thresholds), unterhalb derer adverse Wirkungen auszuschließen sind, muss als problematisch gesehen werden.

Cocktaileffekt:

BPA und andere EDCs wie Phthalat-Weichmacher sind ubiquitär vorhanden. Die Belastung ist kontinuierlich und resultiert aus zahlreichen Quellen. In praktisch jedem Individuum wirken gleichzeitig mehrere endokrin aktive Schadstoffe. Die toxikologische Bewertung einer Exposition berücksichtigt jedoch Daten, die für nur jeweils einen Stoff abgeleitet wurden. Werden die kumulativen Risiken nicht berücksichtigt, führt dies zwangsläufig zu einer Unterschätzung der Gesamtbelastung. Hier besteht dringender Handlungsbedarf, auf europäischer Ebene zu einheitlichen Konzepten zu kommen.

Kriterien:

Zu den noch offenen Fragen gehört die Definition endokriner Schadstoffe, d.h. Festlegung von Kriterien für deren Einstufung und zur Begründung von Maßnahmen. Eine Gegenüberstellung der auf europäischer Ebene vorgeschlagener Konzepte ist z.B. bei Kortenkamp und Kollegen zu finden (KORTENKAMP et al. 2011), siehe auch die Vorschläge der NGOs (CHEM TRUST & WWF 2010, CHEM TRUST 2011).

Maßnahmen:

Europaweite Maßnahmen beschränken sich bisher auf das 2011 erlassene Verbot für Bisphenol A- haltige Babyfläschchen. Das europäische Chemikalienrecht REACH könnte zu umfassenderen Lösungen genutzt werden: BPA und andere EDCs können als „substances of equivalent concern“ entsprechend § 57f REACH-VO auf die Kandidatenliste gesetzt werden, um deren Anwendung in einem späteren Schritt über das Beschränkungs- und/oder Authorisierungsverfahren zu begrenzen. Bisher ist dies in keinem Fall geschehen. Der BUND begrüßt die Initiative der Bundesregierung, mit Octylphenol erstmalig einen endokrinen

Schadstoff als SVHC („substance of very high concern“) über § 57f auf die Kandidatenliste zu bringen.

Forderungen

Auf der Basis einer kontinuierlichen und ubiquitären Exposition mit EDC und zahlreicher offener Fragen hält der BUND es unter Vorsorgeaspekten nicht für verantwortbar, abzuwarten bis epidemiologische Studien und Untersuchungen zum Mechanismus abschließende Klarheit ergeben, und fordert deshalb als Sofortmaßnahme:

- eine Herabsetzung des TDI-Wertes für BPA;
- die Berücksichtigung kumulativer Risiken ähnlich wirkender endokriner Schadstoffe bei der Festlegung von Orientierungswerten. Solange dies nicht auf der Basis gesicherter Erkenntnisse möglich ist, sind hinreichende Sicherheitsfaktoren anzuwenden;
- eine umfassende Nutzung der Möglichkeiten von REACH. BPA und andere EDCs müssen als „substances of equivalent concern“ entsprechend Art. 57f REACH-VO auf die Kandidatenliste;
- durch kurzfristige Maßnahmen muss die Bundesregierung sicherstellen, dass endokrine Disruptoren in besonders sensiblen Konsumartikeln, wie Lebensmittelverpackungen oder in Produkten, mit denen Kinder in Berührung kommen, verboten werden;
- die Kennzeichnung verbrauchernaher Produkte. Die Verbraucher sind darüber zu informieren, wie sie Risiken durch BPA vermeiden können.

Kontakt:

Dr. Heribert Wefers
Referent für Technischen Umweltschutz
Bund für Umwelt und Naturschutz Deutschland e.V. (BUND)
Bundesgeschäftsstelle
Am Köllnischen Park 1
10179 Berlin
E-Mail: mail@h-wefers.de
Web: www.bund.net

Nachweise

BECKER K, PICK-FUSS H, CONRAD A et al. (2009): Kinder-Umwelt-Survey (KUS) 2003/06: Human-Biomonitoring-Untersuchungen auf Phthalat- und Phenanthrenmetabolite sowie Bisphenol A. Umwelt & Gesundheit Nr. 04/2009, Umweltbundesamt, Dessau [http://www.umweltdaten.de/publikationen/fpdf-l/3822.pdf, letzter Zugriff: 12.4.2012].

BOUSKINE A, NEBOUT M, BRÜCKER-DAVIS F et al. (2009): Low Doses of Bisphenol A Promote Human Seminoma Cell Proliferation by Activating PKA and PKG via a Membrane G-Protein-Coupled Estrogen Receptor. Environ Health Perspect 117: 1053-1058.

BROMER JG., ZHOU Y, TAYLOR MB et al. (2010): Bisphenol-A exposure in utero leads to epigenetic alterations in the developmental programming of uterine estrogen response. FASEB J. 24(7): 2273-2280.

BUND - BUND FÜR UMWELT UND NATURSCHUTZ DEUTSCHLAND (2011): Viele Kitas stark mit Weichmachern belastet – BUND fordert Verbot der Schadstoffe im Umfeld von Kindern, Stand: 31.5.2011 [http://www.bund.net/fileadmin/bund-net/pdfs/chemie/20110531_chemie_weichmacher_kitas_hintergrund.pdf, letzter Zugriff: 12.4.2012].

- CALAFAT AM, WEUVE J, YE X et al. (2009): Exposure to Bisphenol A and Other Phenols in Neonatal Intensive Care Unit Premature Infants. *Environ Health Perspect* 117: 639-644.
- CHEM TRUST, WWF (2010): Protecting future generations by reducing exposure to endocrine disruptors. CHEM Trust and WWF-EPO proposals for the regulation of chemicals with endocrine properties under REACH (EC 1907/2006) and under the Plant Protection Products Regulation (EC 1107/2009). A Joint Discussion Paper by CHEM Trust and WWF European Policy Office dated December 2010 (updating an initial WWF discussion paper of 2002) [<http://www.chemtrust.org.uk/documents/CHEM%20Trust%20&%20WWF%20EDC%20Classification%20Paper%20Dec%202010.pdf>], letzter Zugriff: 12.4.2012].
- CHEMTRUST (2011): CHEMTrust's contribution to the ongoing debate on criteria for EDCs. [<http://www.chemtrust.org.uk/documents/CHEM%20Trust%20Position%20on%20EDC%20Criteria%20-%20Sept11.pdf>], letzter Zugriff: 12.4.2012].
- EC – EUROPEAN COMMISSION, JRC – JOINT RESEARCH CENTRE INSTITUTE FOR HEALTH AND CONSUMER PROTECTION. (2010): European Union Risk Assessment Report. CAS: 80-05-7 EINECS No: 201-245-8. Environment Addendum of April 2008 (to be read in conjunction with published EU RAR of BPA, 2003). 4,4'-ISOPROPYLIDENEDIPHENOL (Bisphenol-A). Part 1 Environment. European Commission, Joint Research Centre Institute for Health and Consumer Protection. Ispra, Italy [<http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/11111111/15063/1/lbna24588enn.pdf>], letzter Zugriff: 12.4.2012].
- KLAWITTER N. (2010): Interessenskonflikte bei EU-Behörde. Efsa-Wissenschaftler spülen Bisphenol A weich, Spiegel online: 18.11.2010, [<http://www.spiegel.de/wissenschaft/mensch/0,1518,729902,00.html>], letzter Zugriff: 12.4.2012].
- KORTENKAMP A, MARTIN O, FAUST M et al. (2011): State of the Art Assessment of Endocrine Disruptors; Final Report. Project Contract Number 070307/2009/550687/SER/D3 [http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/4_SOTA%20EDC%20Final%20Report%20V3%206%20Feb%202012.pdf], letzter Zugriff: 12.4.2012].
- LANG IA, GALLOWAY TS, SCARLETT A et al. (2008): Association of Urinary Bisphenol A Concentration With Medical Disorders and Laboratory Abnormalities in Adults. *JAMA* 300(11): 1303-1310 [<http://jama.ama-assn.org/content/300/11/1303.full.pdf+html>], letzter Zugriff: 12.4.2012].
- LERANTH C, HAJSZAN T, SZIGETI-BUCK K et al. (2008): Bisphenol A prevents the synaptogenic response to estradiol in hippocampus and prefrontal cortex of ovariectomized nonhuman primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105(37): 14187-14191 [<http://www.pnas.org/content/105/37/14187.full>], letzter Zugriff: 12.4.2012].
- MACLUSKY NJ, HAJSZAN T, LERANTH C. (2005): The Environmental Estrogen Bisphenol A Inhibits Estradiol-Induced Hippocampal Synaptogenesis. *Environmental Health Perspectives* 113(6): 675-679.
- MELZER D, RICE NE, LEWIS C et al. (2010): Association of Urinary Bisphenol A Concentration with Heart Disease: Evidence from NHANES 2003/06. *PLoS ONE* 5 (1e8673): 1-9.
- MYERS JP, VOM SAAL FS, AKINGBEMI BT et al. (2009): Why Public Health Agencies Cannot Depend on Good Laboratory Practices as a Criterion for Selecting Data: The Case of Bisphenol A. *Environmental Health Perspectives* 117(3): 309-315 [<http://ehp03.niehs.nih.gov/article/info:doi/10.1289/ehp.0800173>], letzter Zugriff: 12.4.2012].
- NISHIKAWA M, IWANO H, YANAGISAWA R et al. (2010): Placental Transfer of Conjugated Bisphenol A and Subsequent Reactivation in the Rat Fetus. *Environ Health Perspect* 118(9): 1196-1203 [<http://ehp03.niehs.nih.gov/article/lookupArticle.action?articleURI=info:doi/10.1289/ehp.0901575>], letzter Zugriff: 12.4.2012].
- PATISAUL HB, ADEWALE HB. (2009): Long-term effects of environmental endocrine disruptors on reproductive physiology and behavior. *Front Behav Neurosci* 3: 10.
- SALIAN S, DOSHI T, VANAGE G. (2009): Perinatal exposure of rats to Bisphenol A affects the fertility of male offspring. *Life Sci* 85(21-22): 742-752.
- SCHOENFELDER G, FRIEDRICH K, PAUL K, CHAHOUD I. (2004): Developmental Effects of Prenatal Exposure to Bisphenol A on the Uterus of Rat Offspring. *Neoplasia* 6(5): 584-594.
- STEIN RA. (2012): Epigenetics and environmental exposures. *J Epidemiol Community Health* 66(1): 8-13. [doi:10.1136/jech.2010.130690, letzter Zugriff: 12.4.2012].
- SUSIARJO M, HASSOLD TJ, FREEMAN E, HUNT PA. (2007): Bisphenol A exposure in utero disrupts early oogenesis in the mouse. *PLoS Genet* 3(1): e5 [<http://www.plosgenetics.org/article/info:doi/10.1371/journal.pgen.0030005>], letzter Zugriff: 12.4.2012].
- UBA - UMWELTBUNDESAMT (2010): Bisphenol A - Massenchemikalie mit unerwünschten Nebenwirkungen, Dessau [<http://www.umweltdaten.de/publikationen/fpdf-l/3782.pdf>], letzter Zugriff: 12.4.2012].
- WEFERS H, CAMERON P. (2009): Bisphenol A: Ein Kunststoffbestandteil beeinträchtigt unser Hormonsystem. *Umwelt-Medizin-Gesellschaft* 22(2): 152-162.
- YAOI T, ITOH K, NAKAMURA K et al. (2008): Genome-wide analysis of epigenomic alterations in fetal mouse forebrain after exposure to low doses of bisphenol A. *Biochem Biophys Res Commun* 376: 563e7.