

Stoffmonographie Bisphenol A (BPA) - Referenz- und Human-Biomonitoring- (HBM)-Werte für BPA im Urin

Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes

1 Einleitung

Die Chemikalie 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)-propan, kurz als Bisphenol A (BPA) bezeichnet, wird in großem Umfang zur Herstellung von Polykarbonat-Kunststoffen sowie Kunstharzen verwendet. BPA kann ebenfalls in dem weit verbreiteten PVC als Additiv vorhanden sein [1]. Viele der Gegenstände, die BPA enthalten, sind Bedarfsgegenstände und kommen mit Lebensmitteln in Berührung. Dabei kann BPA in die Nahrungsmittel und Getränke migrieren. So sind beispielsweise viele Plastik-, Einweg-, Trinkflaschen, Babyflaschen, Plastikgeschirr oder auch die Innenbeschichtung von Getränke- und Konservendosen für die Verbraucher potentielle Quellen für die Aufnahme von BPA [2]. BPA ist ein weißer, wenig wasserlöslicher Feststoff mit phenolischem Geruch. Die wichtigsten physikalischen und chemischen Eigenschaften von BPA inkl. Stoffidentifizierung [3] sind in **Tabelle 1** zusammengestellt.

Zahlreiche Tierversuche und in vitro-Tests belegen, dass BPA als „Endokriner Disruptor“ einzustufen ist. Wegen des noch unvollständigen Verständnisses der komplexen und widersprüchlichen Wirkungen von BPA (in Dosen unterhalb des NOAEL) auf den klassischen Östrogenrezeptor, andere Rezeptoren und mole-

kulare Funktionen [4–9], ist auch die toxikologische Bedeutung neuerer Befunde gegenwärtig noch unklar [10,11]. Das entsprechende Gremium der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Authority – EFSA), das EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF) kündigte dazu an, nach weiterer Auswertung neuer Studien, die zur Zeit in den USA durchgeführt werden [12] und 2012 zur Verfügung stehen sollen, sowie neuer Daten aus Studien mit Niedrigdosen, sein Gutachten zu überprüfen und hat dazu eine Bewertung der jüngsten relevanten Literatur erstellen lassen [13].

Auch die Europäische Chemikalienagentur (ECHA) sieht in ihrem Aktionsplan vor, BPA einer weiteren Bewertung zu unterziehen [14].

Die Kommission Human-Biomonitoring (HBM) weist darauf hin, dass der Risikobewertungsprozess derzeit im Fluss ist und dass in der EU und in anderen Ländern regulatorisch im Risikomanagement vorsorglich Anwendungsverbote für BPA in Babyflaschen eingeführt wurden [15]; und dass auch aus anderen Plastikflaschen diverse und toxikologisch nicht bewertete Kontaminanten migrieren [16]. Die Kommission HBM sieht sich angesichts der umfangreichen

und fast täglich anwachsenden Literatur und Datenlage aber nicht in der Lage, die bestehenden Kontroversen [17] aufzulösen und die Frage zu beantworten, welche Relevanz die bei niedrigen BPA Dosen an Nagetieren und in Querschnittstudien beobachteten Effekte gegenüber den herkömmlichen Studien, die die Grundsätze der Guten Laborpraxis (GLP) einhalten, für die menschliche Gesundheit und damit die Risikobewertung haben.

Die Kommission stellt in dieser Monographie den Ableitungsweg eines auf der tolerierbaren täglichen Aufnahme (Tolerable Daily Intake, TDI) basierten HBM-Wertes vor und weist darauf hin, dass dieser Wert im Rahmen etwaiger Neubewertungen umgehend entsprechend anzupassen ist.

Mehrere jüngere Übersichtsarbeiten und Berichte [1, 10, 11, 18–22] befassen sich ausführlich mit BPA, so dass im Folgenden auf eine umfassendere Darstellung verzichtet wird.

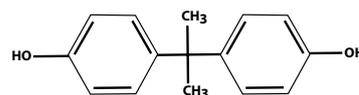


Abb. 1 ▲ Strukturformel von 4,4'-Isopropylidendiphenol

Tab. 1 Physiko-chemische Daten von BPA [3]

Substanz	4,4'-Isopropylidendiphenol
Synonyme	Bisphenol A; BPA; 2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)propan; Diphenylolpropan
Abkürzung	BPA
CAS-Nummer	80-05-7
EG-Nummer (EINECS)	201-245-8
Molmasse	228,28 g/mol
Summenformel	C ₁₅ H ₁₆ O ₂
Schmelzpunkt	152-153°C
Siedepunkt	360°C
Dichte	1,2 g/m ³
Dampfdruck	5,3 * 10 ⁻⁹ kPa bei 25°C
Wasserlöslichkeit	0,3 g/l
Verteilungskoeffizient (log Kow)	3,3
Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ = 9,49 mg/m ³
Kennzeichnung	Xn
Einstufung nach TRGS	R 37 Reizt die Atmungsorgane R 41 Gefahr erster Augenschäden R 43 Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich R 62 Kann möglicherweise die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen R 52 Schädlich für Wasserorganismen

Tab. 2 Typische BPA-Gehalte in verschiedenen Nahrungsmitteln (Konserven) [76]

Medium	Typische Gehalte [µg/kg]	Autor
Nahrungsmittel	40	Goodson et al. [170]
Nahrungsmittel	23	FSA [171]
Getränke	1,1	Braunrath et al. [172]
Gemüse	23,9	
Obst	10,5	
Fetthaltige Speisen	10,7	

Tab. 3 Übersicht über tolerierbare Aufnahmemengen an BPA

Bezeichnung, Institution	Wert [µg/kg KG/Tag]	Autor
TDI, EFSA	50	EFSA [76]
TDI, SCF	10	EC [42]
RfD, U.S. EPA	50	U.S. EPA [173]
RfD	16	Willhite et al. [81]
TDI, Health Canada	25	Health Canada [174]
IOELV SCOEL	10 mg/m ³ (8 h – TWA)	SCOEL [87]

TDI=tolerable daily intake; EFSA=European Food Safety Authority; SCF=scientific committee food; EC=European Commission; RfD=reference dose; U.S.-EPA= U.S. Environmental Protection Agency; IOELV=indicative occupational exposure limit values; SCOEL= Scientific Committee on Occupational Exposure Limit Values; TWA=time weighted average

2 Umweltmedizinisch relevante Verbindungen

Physiologisch wirksam ist nach dem gewöhnlichen Erkenntnisstand ausschließlich das systemisch frei verfügbare BPA

[23]. Mit der Konjugation oder nach Bindung an Plasmaproteine verliert BPA seine endokrine Wirksamkeit. Die Bewertung der inneren Belastung des Menschen orientiert sich üblicherweise an dem Gesamtgehalt von BPA (gebundenes + frei

verfügbares BPA) im Plasma oder Urin [24, 25].

3 Verwendung und Herstellung

BPA wird seit etwa 40 Jahren im großtechnischen Maßstab hergestellt. Dies sind allein in der EU jährlich ca. 1.150.000 Tonnen BPA [1]. Der Stoff zählt damit zu den weltweit in besonders großer Menge hergestellten Chemikalien. Der jährliche Verbrauchszuwachs wird auf 8 % geschätzt.

BPA wird zum überwiegenden Teil zur Herstellung von Polymeren wie Polycarbonat, Epoxidharzen, Kunststoffbeschichtungen und Klebern verwendet. Polycarbonate werden wegen ihrer sehr guten Gebrauchseigenschaften (Durchsichtigkeit, gute Beständigkeit gegenüber Chemikalien und erhöhten Temperaturen) in zahlreichen verbrauchernahen Gegenständen eingesetzt: u. a. in Nahrungs- und Getränkeverpackungen, Plexiglas, Trinkbechern, Plastik- und Mikrowellengeschirr, Kunststoffflaschen, CDs, Armaturen, Kunststoffteilen von Haushaltsgeräten und Kraftfahrzeugen. Epoxidharze werden vielfach in Klebern, Anstrichen, elektronischen Bauteilen und Verbundwerkstoffen sowie als Innenbeschichtungen für Getränkedosen und Konservendosen und bei der Sanierung von Trinkwasserleitungen verwendet. Eine Spezialanwendung (zahnmedizinische Komposite) erfolgt im zahnmedizinischen Bereich. Aus den epoxidharzähnlichen Füll- und Versiegelungsmassen kann bei oder nach einer zahnmedizinischen Behandlung BPA freigesetzt werden [2, 26-29].

Neben der Herstellung von Polymeren wird BPA auch als Additiv zur Beschichtung von Thermopapier, beim Herstellen und Verarbeiten von PVC (Polyvinylchlorid)-Kunststoffen und in Bremsflüssigkeiten verwendet [30].

4 Vorkommen in der Umwelt

Die Ergebnisse von Gewässeruntersuchungen zeigen, dass vor allem Oberflächengewässer mit einem hohen Abwasseranteil im Fließgewässer höhere Belastungen aufweisen [31].

Informationen zum Vorkommen von BPA in Umweltmedien finden sich z.B. in der Risikobewertung für BPA des Euro-

Stoffmonographie für Bisphenol A (BPA) - Referenz- und Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte für BPA im Urin. Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes**Zusammenfassung**

Bisphenol A (BPA) wird zur Herstellung von Polycarbonat-Kunststoffen und Epoxyharzen verwendet. Viele Gegenstände wie Polycarbonat-Flaschen, innenbeschichtete Getränke- und Konservendosen, die BPA enthalten, können in Nahrungsmittel und Getränke migrieren und stellen damit die Hauptquelle für die ubiquitäre Belastung der Bevölkerung dar. BPA ist als ein endokriner Disruptor einzustufen. Da die Wirkungen noch nicht ausreichend verstanden sind, bleibt die toxikologische Bedeutung von BPA in Dosen unterhalb des NOAEL unklar. Die HBM Kommission nimmt u.a. zur Kenntnis, dass die Risikobewertung derzeit im Fluss ist und dass in der EU und in anderen Ländern regulatorisch im Risikomanagement vorsorglich ein Anwendungsverbot für Babyflaschen einge-

führt wurde. Die Kommission sieht sich angesichts der umfangreichen und rapide anwachsenden Literatur nicht in der Lage, die bestehenden Kontroversen aufzulösen und die Fragen zu beantworten, welche Relevanz niedrige BPA-Dosen für die menschliche Gesundheit und damit für die Risikobewertung haben. Wegen der aktuellen Diskussion und dem Bedarf einer Bewertung des Stoffes im Bereich des HBM stellt die Kommission Referenzwerte (RV_{95}) und auf dem TDI-Wert von 0,05 mg/kg KG/Tag basierte HBM-Werte für BPA-Gehalte im Urin zur Verfügung. Die RV_{95} betragen: 30 µg/l für 3- bis 5-Jährige, 15 µg/l für 6- bis 14-Jährige und 7 µg/l für 20- bis 29-Jährige. Die HBM-I-Werte betragen für Kinder 1,5 mg/l und für Erwachsene 2,5 mg/l. Die Kommission weist ausdrücklich da-

rauf hin, dass diese HBM-Werte im Rahmen etwaiger Neubewertungen umgehend entsprechend anzupassen sind. Für die praktische Anwendung empfiehlt die Kommission in Anwendung des Vorsorgeprinzips eine Bewertung anhand der RV_{95} , da sie gut geeignet sind höhere und vermeidbare Expositionen zu identifizieren und damit eine Expositions-minderung nach dem ALARA-Prinzip zu veranlassen.

Schlüsselwörter

Bisphenol A – Urin – HBM-Werte – Referenzwerte – Human-Biomonitoring – HBM Kommission

Substance monograph on bisphenol A (BPA) - Reference and Human Biomonitoring (HBM) values for BPA in urine. Opinion of the Human Biomonitoring Commission of the German Federal Environment Agency (UBA)**Abstract**

Bisphenol A (BPA) is used for the production of polycarbonates and synthetic resins. Many of the items that contain BPA, for example polycarbonate bottles and coated cans, are commodities from which BPA can migrate into food and drinks, resulting in ubiquitous exposure of the population. Numerous animal studies and in vitro tests have shown that BPA acts as an "endocrine disruptor". Because of the still incomplete understanding of the complex and contradictory effects of BPA at doses below the NOAEL, the toxicological significance of recent findings is uncertain. The German HBM Commission takes notice that the risk assessment is currently in flux and

that in the EU and other countries precautionary bans on BPA have been introduced. In the light of the extensive and growing body of literature, the Commission does not see itself in a position to resolve this controversy, nor to answer the question of the relevance of observed effects of low BPA doses on human health. The Commission has derived reference values (RV_{95}) and TDI-based HBM I values for total BPA in urine. The RV_{95} values are 30 µg/l for 3-5 year olds, 15 µg/l for 6-14 year olds, and 7 µg/l for 20-29 year olds. The HBM I value for children is 1.5 mg/l and 2.5 mg/l for adults, respectively. The Commission emphasizes that the HBM values will require

immediate adjustment should the current TDI of 0.05 mg/kg bw/day be changed. For the practical application of HBM, the Commission recommends an assessment based on the RV_{95} . Confirmed exceedance of the RV_{95} by repeat measurements should prompt a search for the possible source(s), following the ALARA principle.

Keywords

Bisphenol A – Urine – HBM values – Reference values – Human Biomonitoring – HBM Commission

päischen Chemikalienbüros [32] und im Updated Risk Assessment Report der EU [19] und in einer Zusammenstellung des deutschen Umweltbundesamtes [30] und des österreichischen Umweltbundesamtes [33].

Die folgende Zusammenstellung über das Vorkommen von BPA in Umweltmedien berücksichtigt die Daten, die im Hinblick auf eine direkte Aufnahme durch den Menschen denkbar sind.

Die Nahrung gilt als Hauptquelle, über die BPA aufgenommen wird [32]. BPA in

Thermopapier und Druckertinte und in Oberflächenbeschichtungen kann durch dermale Aufnahme ebenfalls zur Exposition beitragen, im Verhältnis zur Gesamtexposition dürfte der Beitrag aber eher gering sein [34,35].

BPA wird wegen seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften nur in niedrigen Konzentrationen in der Innenraumluft und in der Außenluft erwartet. Die wesentlichen Quellen für BPA in der Innenraumluft sind Fußbodenbeläge, Möbel, Bedarfsgegenstände und Reinigungs-

mittel. Verlässliche Luftmesswerte für BPA aus Deutschland sind nicht bekannt. Messungen der BPA-Konzentration in zwei Kindertagesstätten in den USA ergaben eine mittlere Konzentration von 6,38 ng/m³ in der Innenraumluft und von 2,53 ng/m³ in der Außenluft. Bei den Messungen der BPA-Konzentration in den Wohnungen der Kinder wurde ein Mittelwert von 11,8 ng/m³ in der Innenraumluft und von 1,26 ng/m³ in der Außenluft ermittelt [36]. Angaben aus Japan über die Belastung der Innenraumluft mit BPA wei-

Tab. 4 Geschätzte tägliche Aufnahme an BPA aus verschiedenen Quellen

Medium	Typische Aufnahme [µg/kg KG/Tag]	Bemerkungen	Autor
Nahrungsmittel	1,5	In Abhängigkeit vom Alter, Adult	EFSA [76]
Nahrungsmittel	5,3	In Abhängigkeit vom Alter, 1,5 Jahre	
Babynahrung	8,3	In Abhängigkeit vom Alter, 6 Monate	
Muttermilch	0,2	In Abhängigkeit vom Alter, Säugling	
Hausstaub	0,025	Der Berechnung liegt eine tägliche Aufnahme von 100 mg Staub mit einem BPA-Gehalt von 2,5 mg/kg zugrunde.	Scharf [175]
Außenluft	0,0002	Bei Konzentrationen in der Außenluft bis 0,5 ng/m ³	Seto et al. [37]
Innenraumluf	0,003	Bei einer Konzentration von 8,1 ng/m ³	Saito et al. [38]

Tab. 5 Geschätzte tägliche Aufnahmemenge von BPA [32] – verschiedene Altersgruppen

Altersgruppe	Anwendung	Tägliche Aufnahme [mg/Tag]
Säuglinge (1 – 2 Monate)	Flaschenfütterung	0,035
Kinder (4 – 6 Monate)	Flaschenfütterung	0,05
Kinder (1,5 bis 4,5 Jahre)	Geschirr	0,01
Kinder (6 – 12 Monate)	Nahrungsmittel in Kontakt mit Kunstharzen	0,04
Heranwachsende	Nahrungsmittel in Kontakt mit Kunstharzen	0,2
Erwachsene	Nahrungsmittel in Kontakt mit Kunstharzen	0,1
Erwachsene	Wein in Epoxidharz beschichteten Kanistern	0,5

Tab. 6 BPA-Aufnahme der Bevölkerung in den USA. Rückgerechnet aus den im Urin gemessenen BPA-Konzentrationen [98, 176]

Population	N	Median [µg/kg KG/Tag]	25. – 95. Perzentil [µg/kg KG/Tag]
Gesamt	2488	0,0505	0,0235 – 0,2742
6 – 11 Jahre	314	0,0674	0,031 – 0,3105
12 – 19 Jahre	707	0,0773	0,0378 – 0,3476
20 – 39 Jahre	510	0,0563	0,0272 – 0,289
40 – 59 Jahre	427	0,0415	0,0179 – 0,2335
über 60 Jahre	530	0,0334	0,0163 – 0,2331

sen niedrigere Werte aus. Seto et al. [37] nennen einen Konzentrationsbereich von 1,19 bis 1,85 ng/m³. Für die höchste gemessene BPA Konzentration in der Innenraumluf in Japan wurde ein Wert von 8,1 ng/m³ [38] angegeben. Der Gehalt der Außenluft in einem Ballungsgebiet in Japan nennt eine BPA-Konzentration von durchschnittlich 0,42 ng/m³ im urbanen Bereich [37].

Untersuchungen des österreichischen Umweltbundesamtes ergaben BPA-Gehalte im Hausstaub mit einem Medianwert von 2,5 mg/kg. Die höchste gemessene Konzentration betrug 8,8 mg/kg Staub das 90. Perzentil bei 6,4 mg/kg [39]. Aus

den USA wurden BPA Gehalte im Hausstaub von < 0,0005 bis 10,2 mg/kg gemessen, der Median betrug 0,4 mg/kg [40].

5 Toxikologie und deren Bewertung durch nationale und internationale Gremien

Die akute Toxizität von BPA im Tier ist gering. BPA wirkt reizend auf Haut, Augen und Atemwege. Beim Menschen traten vereinzelt Sensibilisierungen auf. Die Substanz ist zudem photosensibilisierend. In Langzeitstudien an Ratten wurde vor allem eine Gewichtsreduktion berichtet, in Mäusen war das vornehmliche Ziel-

organ die Leber. BPA beeinträchtigte die Fruchtbarkeit und wirkte bei maternal-toxischen Dosen entwicklungsverzögernd, jedoch nicht teratogen. Die überwiegende Anzahl von Genotoxizitätstests erwiesen sich als negativ. Dennoch wurden in vitro und in vivo DNA-Addukte nachgewiesen. In Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen ergaben sich keine überzeugenden Hinweise für eine krebserzeugende Wirkung [41].

BPA zeigte in in vitro- und in vivo-Testsystemen hormonartige Wirkungen (östrogene, anti-androgene und anti-thyroidale Aktivitäten). Das östrogene Potential dieser Verbindung ist bereits seit den 1930er Jahren bekannt und in zahlreichen in-vitro- und in-vivo-Studien belegt [42,43]. Ähnlich wie das weibliche Sexualhormon Östradiol kann BPA Östrogenrezeptoren aktivieren, bindet aber als frei verfügbares BPA über 10.000-mal schwächer als Östradiol an den Östrogenrezeptor alpha. In einigen Zelltypen bindet es jedoch vergleichbar oder stärker als natürliches Östrogen an östrogenstimulierbare Membranrezeptoren [5, 7, 44].

Die Relevanz der hormonellen und entwicklungstoxikologischen Wirkungen von BPA auf den Menschen ist noch unklar. Bei beruflichem Umgang von Frauen mit BPA wurden keine nachteiligen Effekte auf die Reproduktion berichtet. Bei beruflich exponierten Männern in China wurden jedoch Störungen der Potenz, eine verminderte Libido und eine schlechtere Spermienqualität beobachtet [45-47]. In Querschnittstudien wurden Zusammenhänge zwischen erhöhten Belastungen mit BPA in Spontanurinproben und Herz-Kreislaufkrankungen und Diabetes, dem anogenitalen Abstand und dem Geburtsgewicht beob-

Tab. 7 BPA-Aufnahme der 3- bis 14-jährigen Kinder in Deutschland 2003-2006. Rückgerechnet aus den im Morgen-Urin gemessenen BPA-Konzentrationen [100]

Population	N	Median [µg/kg KG/Tag]	95. Perzentil [µg/kg KG/Tag]	Max [µg/kg KG/Tag]
Gesamt (Kreatinin bezogen)	597	0,061	0,37	6,96
Gesamt (Volumen bezogen)	599	0,047	0,22	4,52

N = Stichprobengröße; Max = Maximaler Messwert; KG=Körpergewicht

Tab. 8 BPA-Aufnahme der 20- bis 29-jährigen Studierenden in Münster 1995-2009 Rückgerechnet aus den im 24-Stunden Sammelurin gemessenen BPA-Konzentrationen [103]

Population	N	Median [µg/kg KG/Tag]	95. Perzentil [µg/kg KG/Tag]	Max [µg/kg KG/Tag]
Gesamt	596	0,037	0,171	0,947
Frauen	298	0,037	0,170	0,947
Männer	298	0,036	0,165	0,691

N = Stichprobengröße; Max = Maximaler Messwert; KG=Körpergewicht

achtet [48-50]. Höhere Uringehalte an BPA in der 14. Schwangerschaftswoche waren mit Verhaltensauffälligkeiten bei Töchtern im 2. Lebensjahr jedoch nicht bei Söhnen korreliert [51,52].

Allerdings wird die Bedeutung dieser Beobachtungen kontrovers diskutiert [53-58]. Die Kritik an diesen Querschnittstudien bezieht sich auf die Expositionsschätzung bei unterschiedlichen Zeitachsen, d.h. der über längere Zeiträume sich entwickelnden Erkrankungen oder Entwicklungsstörungen und der Expositionserfassung durch eine Einzelmessung im Spontanurin. Diese stellt wegen der kurzen Halbwertszeit und des Einflusses der aktuellen Ernährung nur eine Momentaufnahme der Exposition der letzten 24h dar [59]. Trotz der grundsätzlichen Vorbehalte gegenüber den Ergebnissen von Querschnittstudien und der Übertragbarkeit von Tierversuchen wurde empfohlen, mit hoher Priorität die beobachteten Entwicklungsauffälligkeiten in einer prospektiven Studie zu untersuchen [11].

Die Schlüsselstudien für die Ableitung des TDI-Wertes sind gegenwärtig die Mehrgenerationenstudien an Ratte und Maus von Tyl et al. [60, 61, 62]. Zahlreiche Untersuchungen mit oralen Dosen von BPA unterhalb des „no observed adverse effect levels“ (NOAEL) der regulatorischen GLP-Studien an Ratten und Mäusen weisen auf Veränderungen des Verhaltens, des Lernvermögens, von Hirnstrukturen und des reproduktiven Sys-

tems und nicht-monotone Dosis-Wirkungs-Beziehungen hin [29, 63-69]. Allerdings waren diese Studienergebnisse in den letzten Jahren Anlass für kontroverse Diskussionen bei der Beurteilung der Wirkungen von BPA [11, 70-73] und wurden von U.S. Food and Drug Administration (FDA) und EFSA nicht als Ausgangspunkt für die Ableitung einer tolerablen täglichen Aufnahme herangezogen [10, 74, 75, 76].

Detailliert hat sich eine Arbeitsgruppe der Deutsche Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie (DGPT) [21] mit der Datenlage und den kontroversen Positionen auseinandergesetzt und kommt abschließend zu der Auffassung: „dass der aktuelle TDI angemessen begründet sei und dass die BPA Exposition nach der vorhandenen Evidenz kein relevantes Risiko für die Bevölkerung einschließlich von Neugeborenen und Kleinkindern darstelle.“ Eine Übersicht über tolerierbare Aufnahmemengen für den Menschen, abgeleitet von europäischen und amerikanischen Institutionen gibt **■ Tabelle 3**.

Von mehreren Behörden liegen Bewertungen zur Anwendungssicherheit von BPA vor. Die EFSA, das Altstoffprogramm der EU, die U.S. FDA und die zuständigen Behörden Japans sehen keine Bedenken bei den gegenwärtigen menschlichen Belastungen. Das U.S. National Toxicology Programme (U.S. NTP), das wissenschaftliche Komitee der U.S.-

FDA, eine Minderheit der EU-Mitgliedsstaaten, Environment Canada und eine Konferenz der National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) der führenden Wissenschaftler auf dem Gebiet des BPA drückten Besorgnis aus oder sahen Gründe zur Risikoreduktion (vgl. Zusammenfassung: in Umweltbundesamt, Dessau [30]).

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), die in Deutschland zuständige Fachbehörde für die Bewertung von gesundheitlichen Risiken durch z.B. Lebensmittel, hat im Herbst 2008 bezüglich der Daten aus zwei neuen Studien aus den USA zur Wirkung von BPA [48, 77] mitgeteilt: „Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat geprüft, ob die Studien Erkenntnisse liefern, die eine Änderung der gesundheitlichen Risikobewertung erforderlich machen. Das Institut sieht unter Berücksichtigung der Daten aus beiden Studien keinen Anlass, die bisherige Risikobewertung für BPA zu ändern. Wird die von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) 2006 [76] festgelegte tolerierbare tägliche Aufnahmemenge (TDI) von 0,05 Milligramm BPA pro Kilogramm Körpergewicht eingehalten, besteht für Verbraucher kein gesundheitliches Risiko“ [78].

Auf Ersuchen der Europäischen Kommission und als Reaktion auf die Berichte der französischen Behörde für Ernährungssicherheit, Umwelt- und Arbeitsschutz (Anses) hat die EFSA Ende 2011

Tab. 9 BPA im Urin der Bevölkerung in Deutschland und in Nordamerika

Studie / Autor	Jahr/e	Region	N	Kollektiv/Lebensalter/ Probenart	NWG	%> NWG	µg/l		µg/g Kreatinin		
							GM	95P	GM	95P	
KUS / Becker et al., 2009 [100]	2003–2006	D	599	Kinder 3-14 J., Morgenurin	0,15 BG	100 >BG	2,66	14,0	k.A.	k.A.	
LGL / Völkel et al., 2008 [23]	2005–2008	Bayern	31	Frauen 18-41 J., Spontanurin	0,3	k.A.	Bereich:<0,3-6,5				
	2005–2008	Bayern	30	Kinder 5-6 J., Spontanurin	0,3	k.A.	Bereich:<0,3-7,5				
	2007–2008	Bayern	21	KollegInnen 19-52 J. mit 62 Spontanurin	0,3	k.A.	Bereich:<0,3-3,3				
UPB / Koch et al. 2012 [103]	1995–2009	Münster	600	Studierende 20-29J., 24-Stunden Sammelurin	0,1 BG	99,9 >BG	1,55	7,37	1,76	7,31	
Duisburg Geburtskohorte / Kasper-Sonnenberg et al. 2012 [128]	2006–2009	Duisburg	104	Kinder 6-8 J., Morgenurin	0,1 BG	100	2,4	9,7	2,3	10,0	
	2006–2009	Duisburg	104	Frauen 29-49 J., Morgenurin	0,1 BG	100	2,1	8,4	1,8	6,2	
NHANES / CDC 2012 [129]	2003–2004	USA	314	Kinder 6-11 J., Spontanurin	0,4	k.A.	3,55	16,0	4,32	15,7	
	2005–2006	USA	356	Kinder 6-11 J., Spontanurin	0,4	k.A.	2,86	22,8	3,14	24,6	
	2007–2008	USA	389	Kinder 6-11 J., Spontanurin	0,4	k.A.	2,48	13,4	3,05	20,8	
	2003–2004	USA	1488 (1487)	Erwachsene ≥ 20 J., Spontanurin	0,4	k.A.	2,41	15,2	2,39	10,0	
	2005–2006	USA	1490	Erwachsene ≥ 20 J., Spontanurin	0,4	k.A.	1,75	10,7	1,75	8,54	
	2007–2008	USA	1814	Erwachsene ≥ 20 J., Spontanurin	0,4	k.A.	1,99	13,2	2,04	9,32	
Canadian Health Measures Survey / Health Canada 2010 [130, 131]	2007–2009	Canada	2659 (2650)	Männliche Probanden 6-79 J. Spontanurin	0,2	92,33	1,29	6,77	1,28	6,08	
			2817 (2812)	Weibliche Probanden 6-79 J., Spontanurin	0,2	89,24	1,04	7,04	1,54	8,59	
				1031 (1028)	Kinder 6-11 J., Spontanurin	0,2	93,21	1,30	7,16	2,00	6,43
				1165 (1161)	Erwachsene 20-39 J. Spontanurin	0,2	91,16	1,33	7,30	1,49	6,83
				1219 (1214)	Erwachsene 40-59 J. Spontanurin	0,2	87,94	1,04	6,58	1,33	7,45
				1081	Erwachsene 60-79 J. Spontanurin	0,2	88,34	0,90	5,22	1,26	7,63

NWG = Nachweisgrenze; %>NWG=Anteil der Werte oberhalb der NWG; BG=Bestimmungsgrenze; GM=geometrischer Mittelwert; 95P=95. Perzentil, k.A.=keine Angabe; KUS = Kinder-Umwelt-Survey; LGL=Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit Bayern; UPB=Umweltprobenbank des Bundes; NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey; grau unterlegt=Kinderkollektive; (wxyz)=Stichprobenumfang zu den Kreatinin bezogenen Kennwerten

erneut eine Stellungnahme zu BPA veröffentlicht [79, 80]. Die wissenschaftlichen Sachverständigen des EFSA-Gremiums waren insgesamt der Auffassung, dass die im Bericht über die gesundheitlichen Auswirkungen von BPA enthaltenen Informationen keinen Anlass geben, die vom Gremium in seinem Gutachten von 2010 zur Sicherheit von BPA geäußerten Ansichten zu ändern.

Das Scientific Committee on Food (SCF) der Europäischen Kommission veröffentlichte 2002 eine erste Risikobewertung für BPA hinsichtlich seiner Verwendung als Verpackungsmaterialien für Nahrungsmittel. Aus den damals vorliegenden Daten wurde für BPA ein TDI von 0,01 mg/kg KG/Tag abgeleitet [41]. Das Vorliegen zusätzlicher Daten führte 2006 zu einer erneuten Bewertung durch

das Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food [AFC] (EFSA 2006). Aufgrund der verbesserten Datenlage reduzierte das Panel den Sicherheitsfaktor von 500 auf 100. Der seit 2006 von der EFSA festgelegte TDI-Wert für BPA beträgt 0,05 mg/kg KG/Tag [76] und wurde 2008 und 2010 erneut bestätigt [10].

Tab. 10 BPA im Morgenurin ($\mu\text{g/l}$; BG: 0,15) der 3- bis 14-jährigen Kinder in Deutschland – Kinder-Umwelt-Survey 2003-2009 [100]

Population	N	% \geq BG	50.P.	95.P.	GM	KI-GM	PP95 ^{1,2}	KI-PP95 ^{1,2}
Gesamt	599	99	2,74	14,0	2,66	2,44-2,89		
Lebensalter **								
3 bis 5 Jahre	137	99	3,53	22,9	3,55	2,94-4,28	21,5	13,1-37,7
6 bis 14 Jahre	462	99	2,52	12,1	2,44	2,23-2,67	12,1	9,9-16,4
6 bis 8 Jahre	145	99	2,81	15,4	2,72	2,31-3,21		
9 bis 11 Jahre	149	99	2,13	13,8	2,22	1,89-2,61		
12 bis 14 Jahre	168	98	2,60	11,0	2,42	2,07-2,82		
Migrantenstatus *								
Migrant/in	45	98	1,97	11,7	1,97	1,46-2,66		
keine Migrant/in	555	99	2,80	14,0	2,72	2,50-2,97		

N = Stichprobenumfang; % \geq BG = Anteil der Werte ab der BG (BG = Bestimmungsgrenze; Werte <BG wurden mit BG/2 berücksichtigt); 50.P., 95.P. = Stichprobenperzentil; GM = geometrischer Mittelwert; KI GM = Konfidenzintervall des GM, PP95 = 95. Populationsperzentil; KI-PP95 = 95%-Konfidenzintervall des PP95; ¹ bei der Berechnung des PP95 und KI-PP95 wurden nur Proben mit einem Kreatinengehalt zwischen 0,3 und 3,0 g/l Urin berücksichtigt; ² nonparametrisches Verfahren - Bootstrapping Signifikanzprüfung: t-Test bzw. Varianzanalyse (Unterschiede der GM): * ($p < 0,05$); ** ($p < 0,01$)

Von der kalifornischen Umweltbehörde wurde eine Referenzkonzentration zur Festlegung eines Trinkwasserrichtwertes von 0,016 mg/kg-d abgeleitet [81].

Derzeit werden von der U.S.-FDA, dem NIEHS und dem National Toxicology Program (NTP) mehrere Forschungsvorhaben durchgeführt [12, 82]. Sowohl EFSA wie auch ECHA haben daraufhin eine Neubewertung angekündigt.

6 Aufnahmewege und -mengen für den Menschen

BPA wird vor allem oral mit der Nahrung aufgenommen, da es in zahlreichen Materialien mit Lebensmittelkontakt enthalten ist. Nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand sind Lebensmittel und Getränke für die Allgemeinbevölkerung die wesentlichen Quellen für das aufgenommene BPA. Auch über die vielen Gegenstände des täglichen Gebrauchs und die Beschichtungen aus denen BPA in Lebensmitteln und Getränken migrieren kann, wird die Bevölkerung mit BPA exponiert. Der Tabelle 2 sind typische BPA-Gehalte in verschiedenen Nahrungsmitteln zu entnehmen.

Die Exposition kann für ein 3 Monate altes Baby bis zu 11 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht/Tag betragen sowie für ein Baby mit 6 Monaten bis zu 13 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht/Tag betragen. Für Erwachsene wurde die mittlere Exposition auf 1,5 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht/Tag geschätzt [76]. Von der FAO/WHO wird für Kinder und Teenager eine mittlere Belastung durch die Nahrung

von 0,1- 0,5 $\mu\text{g/kgKG/Tag}$ angenommen, für Erwachsene schätzt man die mittlere Exposition auf 0,01- 0,4 $\mu\text{g/kgKG/Tag}$ [11]. Allgemein kann eine höhere Exposition von Kindern im Vergleich zu Erwachsenen angenommen werden [10].

Polycarbonatflaschen werden für Säuglinge und Polycarbonatflaschen und beschichtete Getränke- und Konservendosen werden für Kinder und Erwachsene als wichtigste Quellen angesehen [83]. In einer chinesischen Studie bewirkte Trinken aus Polycarbonat-Tassen oder -flaschen eine signifikante ($p < 0,05$) Erhöhung der BPA-Gehalte im Urin [47].

Im Trinkwasser liegen die BPA-Gehalte meist deutlich unterhalb von 1 $\mu\text{g/l}$. In Studien aus Ontario, Kanada und China wurden BPA-Gehalte im Trinkwasser im Mittel von 0,002 (Kanada) bis 0,1 $\mu\text{g/l}$ (China) mit Maximalwerten < 0,35 $\mu\text{g/l}$ berichtet [45, 84]. Obwohl es keine repräsentativen Untersuchungen gibt, scheint Trinkwasser normalerweise keinen relevanten Pfad für BPA darzustellen. Eine Ausnahme besteht bei Warmwasser aus mit Epoxidharz beschichteten Rohren, welches Konzentrationen < 30 $\mu\text{g/l}$ aufweisen kann. Die Trinkwasserkommission stellt dazu fest, dass frisch abgeliefertes Trinkwasser, welches aus fachgerecht mit Epoxidharz beschichteten Trinkwasser-Installationen entnommen wird, keinen nennenswerten Beitrag zur Gesamtexposition mit BPA liefert [85]. Allerdings können unter ungünstigen Verhältnissen (nicht sachgerechter Einbau, sehr

hohe Temperaturen) auch höhere Werte gemessen werden.

Eine inhalative Exposition der über die Außenluft oder die Innenraumluft ist aufgrund des geringen Dampfdrucks von BPA nur in sehr geringen Mengen anzunehmen und wird durch die gemessenen BPA-Konzentrationen in Innenraum- und Außenluft bestätigt.

Eine ausgeprägte Aufnahme von BPA sowohl oral, dermal [86] als auch über die Atemluft ist an Arbeitsplätzen in der Kunststoffindustrie zu erwarten. Berechnungen liegen bei einer Aufnahme von 71 $\mu\text{g/Tag}$. Die höchsten Luft-Konzentrationen von BPA werden an Arbeitsplätzen bei der Herstellung von BPA gemessen. Die ermittelten 8-Stunden Time-Weighted Average (TWA)-Konzentrationen liegen zwischen „nicht nachweisbar und 23,3 mg/m^3 “. An Arbeitsplätzen zur Produktion von BPA wird für eine 8 Stunden Schicht unter ungünstigen Bedingungen („worst-case“) eine Konzentration von 3 mg/m^3 : angenommen [1], die jedoch trotz eines kleinen Margin of Safety (MOS) von 3,3 nicht als problematisch und als konsistent mit den aktuellen Empfehlungen vom wissenschaftlichen Ausschuss für Grenzwerte berufsbedingter Exposition gegenüber chemischen Arbeitsstoffen (SCOEL) angesehen wurde. Von SCOEL wurde 2004 [87] ein 8 Stunden IOELV (indicative occupational exposure level) von 10 mg/m^3 vorgeschlagen.

Da BPA ubiquitär verbreitet ist, sind praktisch alle Menschen diesem Stoff

Tab. 11 BPA im 24-Stunden Sammelurin ($\mu\text{g/l}$, BG: 0,1) der 20- bis 29-jährigen Studierenden in Münster 1995-2009 – Umweltprobenbank des Bundes [103]

Population	N	% \geq BG	50.P.	95.P.	GM	KI-GM		PP95 ^{1,2}	KI-PP95 ^{1,2}
1995	60	100	1,69	11,4	1,92	1,47	-	2,52	
1997	60	100	1,98	7,36	2,03	1,61	-	2,57	
1999	60	100	1,91	8,87	1,83	1,45	-	2,32	
2001	60	100	1,60	7,98	1,59	1,29	-	1,98	
2003	60	100	1,58	4,59	1,50	1,22	-	1,85	
2005	60	99,9	1,32	7,20	1,39	1,10	-	1,75	
2006	60	100	1,22	4,12	1,31	1,07	-	1,60	
2007	60	100	1,35	6,38	1,48	1,23	-	1,78	
2008	60	100	1,27	4,79	1,33	1,06	-	1,66	
2009	60	100	1,35	7,07	1,30	1,02	-	1,65	
Gesamt	600	99,9	1,49	7,37	1,55	1,44	-	1,66	7,39
Männer	300	99,9	1,66	7,74	1,71	1,55	-	1,89	
Frauen	300	100	1,31	5,81	1,40	1,27	-	1,55	

BG = Bestimmungsgrenze; N = Stichprobenumfang; % \geq BG = Anteil der Werte ab der BG; Werte <BG wurden mit BG/2 berücksichtigt; 50.P., 95.P. = Stichprobenperzentil; GM = geometrischer Mittelwert; KI-GM = Konfidenzintervall des GM; PP95 = 95. Populationsperzentil; KI-PP95 = 95%-Konfidenzintervall des PP95. ¹ Bei der Berechnung des PP95 und KI-PP95 wurden nur Proben mit einem Kreatiningehalt zwischen 0,3 und 3,0 g/l Urin berücksichtigt; dadurch verringerte sich der Stichprobenumfang auf n=584.

² Nonparametrisches Verfahren – Bootstrapping

Tab. 12 Referenzwerte für BPA im Urin

Personengruppe	Jahr der Studie	Referenzwert
Kinder 3 bis 5 Jahre	2003-2006	30 $\mu\text{g/l}$
Kinder / Jugendliche 6 bis 14 Jahre	2003-2006	15 $\mu\text{g/l}$
Erwachsene 20 bis 29 Jahre	1995-2009	7 $\mu\text{g/l}$

ausgesetzt. Die Allgemeinbevölkerung nimmt aus Lebensmitteln, Getränken und aus Hausstaub BPA in Mengen unterhalb 1/100 des TDI-Wertes auf. Unter besonderen Bedingungen, wie dem überwiegenden Verzehr von Lebensmitteln aus Dosen könnten im Einzelfall Expositionen > 100 $\mu\text{g/Tag}$ resultieren [88]. Auch Zahnbehandlungen mit Kunststofffüllungen können am Tag der Behandlung zu einer Verdopplung der mittleren Exposition führen, die an den Folgetagen aber wieder abklingen [28].

In der **■ Tabelle 4** sind geschätzte tägliche Aufnahmen an BPA aus verschiedenen Quellen angegeben. Eine orale Exposition gegenüber BPA ist bei Säuglingen überwiegend durch Polycarbonatfläschchen und bei Kleinkindern vor allem über Trinkgefäße, Fertignahrung und Hausstaub möglich. Bei der Risikobewertung der EU für BPA wird von den in **■ Tabelle 5** wiedergegebenen täglichen Aufnahmemengen ausgegangen [32].

Berechnung der Aufnahme an BPA aus der Ausscheidung an BPA über den Urin

Die Menge des über den Urin ausgeschiedenen BPA hängt wegen der kurzen Halbwertszeit von der Menge aufgenommener Lebensmittel und Kontaminationen in den vergangenen Stunden vor der Probenahme ab. Die intra-individuelle Variation bildet dies insbesondere bei Spontanurin-Messungen ab. In 24-Stunden-Sammelurin-Messungen wird die Variation niedriger als in Spontanurin-Messungen sein. 24-Stunden-Sammelurin-Messungen bilden die Tag-zu-Tag-Variation ab. Diese Variation ist unter weitgehend konstanten Expositionsbedingungen für einzelne Personen niedrig. Wegen der Unterschiedlichkeit der Expositionsbedingungen über die Personen (insbes. bezüglich der Aufnahme über die Nahrung) kann die interindividuelle Variation deutlich höher sein.

Da Nahrung als Hauptzufuhrpfad für BPA gilt, bietet es sich an, auf der Basis der

gemessenen BPA-Gehalte im Urin die tägliche Aufnahme zu modellieren.

Gegen ein solches Vorgehen spricht die sehr kurze Halbwertszeit im menschlichen Körper [89, 90]. Miyamoto und Kotake [91] kamen bei Ihren Betrachtungen zu dem Schluss, dass Ergebnisse, die auf der Analyse von Spontanurin basieren, nicht geeignet sind, um daraus die tägliche Aufnahme abzuleiten. Andererseits stellen Dekant und Völkel [26] fest, dass in Kollektiven die ermittelten mittleren Gehalte in Spontanurinen relativ gut mit den mittleren Gehalten von 24h-Urinen übereinstimmen, was durch die Untersuchungen von Christensen und Mitarbeitern [92] bestätigt wird. Außerdem zeigten Teilbaum et al. [93] für das BPA auf, dass trotz der geringen Halbwertszeit des Stoffes nur eine geringe intra-individuelle Schwankung der Gehalte im Urin von Kindern auftreten, was sich durch eine omnipräsente Exposition gegenüber BPA erklären lassen dürfte. Mahalingaiah et al. [94] fanden eine Korrelation der Gehalte im Urin von Ehepartnern, was bei gleicher Ernährung plausibel ist und bestimmten eine Sensitivität von 0,64 zur Einstufung in das höchste Expositionsquartil anhand jeweils einer einzelnen Urinprobe. Der interindividuelle Unterschied zwischen der höchsten und niedrigsten Konzentration betrug

$$DI \left[\mu\text{g} / \text{kg}_{\text{Körpergewicht}} / \text{Tag} \right] = \frac{BPA \left[\mu\text{g} / \text{g}_{\text{crea}} \right] * CE \left[\text{g} / \text{Tag} \right]}{bw \left[\text{kg} \right] * RR * ER}$$

Formel 1 ▲

$$DI \left[\mu\text{g} / \text{kg}_{\text{Körpergewicht}} / \text{Tag} \right] = \frac{BPA \left[\mu\text{g} / \text{l} \right] * UV_{\text{ref}} \left[\text{l} / \text{kg} / \text{Tag} \right]}{RR * ER}$$

Formel 2 ▲

etwa zwei Größenordnungen (0,4 – 42,6 µg/l), was auch den Befunden von Ye et al. [95] entspricht mit Gehalten zwischen 1,3 µg/g und 117,7 µg/g im Spontanurin einer Person an unterschiedlichen Tagen. Ye et al. [95] untersuchten die Variabilität der Gehalte im Urin und bestätigten sowohl die große intra-individuelle Variabilität an unterschiedlichen Tagen, zwischen Morgenurin, 24-h Urin und Spontanproben. Während für eine Einzelperson aus einer Einzelprobe keine verlässliche Aussage über die durchschnittliche Exposition möglich ist, erlaubt die Auswertung aller jeweiligen Probenahmen für das Gesamtkollektiv eine adäquate Abschätzung der Exposition [92, 95].

Ausführlich ist die Problematik der Varianz von BPA und anderen Verbindungen in Abhängigkeit von der Halbwertszeit von Aylward et al. [59] dargestellt worden. Für Verbindungen mit kurzer Halbwertszeit muss die intra- und inter-Tage-Variation der Biomarker-Konzentrationen beachtet werden.

Für BPA als Analyt gilt, dass die intra-individuelle die interindividuelle Variabilität übersteigt [24, 52, 94-97]. Daraus folgt, dass eine Expositionsschätzung für eine Einzelperson auf mehreren Proben aufbauen sollte.

Die berechnete tägliche BPA-Aufnahme der Bevölkerung in den USA ist in **■ Tabelle 6** angegeben [98]. Im Rahmen des Kinder-Umwelt-Surveys 2003-2006 [99-102] wurden auf der Basis der gemessenen BPA-Gehalte im Morgenurin der 3- bis 14-jährigen Kinder in Deutschland (vgl. Abschnitt 8.2) die tägliche Aufnahme berechnet (vgl. **■ Tab. 7**). Für die Berechnung der täglichen Aufnahme von BPA findet folgende Formel

Verwendung (auf Kreatinin bezogen): (vgl. **■ Formel 1**)

Für die Berechnung der täglichen Aufnahmemenge von BPA findet folgende Formel Verwendung (volumenbezogen): (vgl. **■ Formel 2**)

Auf der Basis der im Rahmen der Umweltprobenbank gemessenen BPA-Gehalte im 24-Stunden-Sammelurin von 20- bis 29-jährigen Studierenden in Münster (vgl. Abschnitt 8.2) wurde ebenfalls die tägliche Aufnahme (vgl. Tabelle 8) berechnet [103].

Für BPA wird von einer vollständigen Resorption und Ausscheidung ausgegangen [81]. Die Faktoren für die Resorptionsrate und Exkretionsrate sind daher beide 1.0. Für das Gesamtkollektiv ergibt sich ausgehend von den volumenbezogenen Gehalten eine mittlere Aufnahme von 0,06 µg/kgKG/Tag und ausgehend von auf den Kreatinin bezogenen Gehalten eine mittlere Aufnahme von 0,05 µg/kgKG/Tag (95. Perzentil 0,22 bzw. 0,37 µg/kgKG/Tag).

Dekant und Völkel [26] berechneten ausgehend von einem Gehalt im Urin von 3,75 bis 5 µg/l für Erwachsene eine Aufnahme von 0,06 bis maximal 0,13 µg/kgKG/Tag.

7 Kinetik (Resorption, Verteilung, Metabolismus)

BPA wird nach oraler Aufnahme rasch aus dem Darmtrakt resorbiert und bereits in der Darmwand und in der Leber hauptsächlich zu BPA-Glucuronid metabolisiert. Bei Menschen wird das Glucuronid über die Nieren ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt etwa 2 bis 6 Stunden, nach 96 Stunden wird das Glucuronid nahezu vollständig ausgeschieden

[81, 89, 90]. Nach einer BPA-kontaminierten Mahlzeit erreicht BPA nach etwa 1 ½ Stunden im Plasma und nach 2 ½ Stunden im Urin sein Maximum [24]. Aufgrund der schnellen Metabolisierung und Exkretion sowie der Bindung an Plasmaproteine bleiben beim Menschen die Konzentrationen von freiem BPA (Aglykon-BPA) im Blut von Erwachsenen, äußerst niedrig, eine Kumulation findet nicht statt. Gemessene BPA-Metaboliten müssen im zeitlichen Zusammenhang mit der vorherigen Nahrungsaufnahme interpretiert werden. Die kurze Eliminationshalbwertszeit könnte erklären, warum Spontanurinen im Tagesverlauf am Nachmittag (nach der Mittagsmahlzeit) höhere Werte aufweisen [94].

Nach oraler Aufnahme geringer Dosen führt die effiziente Glucuronidierung von Bisphenol A und die schnelle renale Ausscheidung des gebildeten Glucuronid beim Menschen zu einer geringen inneren Belastung [90]. Bei Nagern hingegen wird BPA-Glucuronid über die Gallenflüssigkeit in den Darm hinein ausgeschieden. Im Darmlumen kann das Glucuronid gespalten und frei verfügbares BPA erneut in das Blut aufgenommen werden. Dieser enterohepatische Kreislauf führt bei Nagern zu einer verlängerten systemischen Verfügbarkeit von freiem BPA und zu einer insgesamt langsameren Exkretion des oral aufgenommenen BPA. Trotz der Differenzen im Metabolismus und der Disposition von BPA zwischen Nagern und Primaten ist die innere Exposition gegenüber dem Aglykon vergleichsweise ähnlich, so dass auf eine pharmakokinetische Anpassung zur Berücksichtigung toxikokinetischer Unterschiede verzichtet werden kann [11].

In einer kontrollierten Aufnahmestudie mit 5 mg BPA pro Person (einmalige Aufnahme) wurde, trotz der erheblichen Überdosierung, im Blut kein frei verfügbares BPA gemessen [90]. Zwei andere Arbeitsgruppen haben bei schwangeren Frauen Mittelwerte von freiem BPA von 4,4 µg/L [104] und 5,9 µg/L im Blut festgestellt sowie einen Höchstwert von 22,4 µg/L ermittelt [105]. Die unterschiedlichen Befunde sind Gegenstand einer anhaltenden wissenschaftlichen Diskussion [106]. In jüngeren Arbeiten [24, 107, 108] wird allerdings die Auffassung vertreten,

Tab. 13 Berechnung eines TDI-basierten HBM-I-Wertes für Bisphenol A im Urin

TDI	0,05 mg BPA/kgKG/Tag	
Urin-Mengenbezug [l/kg KG]	0,020 (Erwachsene) *	
	0,030 (Kinder) *	
	~HBM-I-Wert	total-BPA im Urin
Erwachsene	= 0,05 / 0,02	= 2,5 mg/l
Kinder	= 0,05 / 0,03	= 1,66 mg/l

*Standardannahme (default) nach HBM-Kommission

dass die innere Exposition gegenüber freiem BPA beim Menschen nach oraler Aufnahme eher gering sei [19, 21, 76, 109,110]. Nach Sieli et al. [110] beträgt bei Mäusen der Anteil der inneren Exposition von frei verfügbarem gegenüber gebundenem BPA nach oraler Zufuhr mit dotierter Nahrung (100 mg BPA/kg) gemessen als Fläche unter der Kurve (24h) etwa 1:100, das entspricht den Befunden von Doerge et al. [108], die bei Rhesusaffen für das Aglykon von < 1 % des Gesamt-BPA ausgehen.

Die dermale und inhalative Aufnahme von BPA ist in der Allgemeinbevölkerung im Vergleich zur oralen Aufnahme von untergeordneter Bedeutung. Hochexponierte Personen sind somit am Arbeitsplatz zu finden, bei besonderen Ernährungsgewohnheiten und unter der Anwendung von Medizinprodukten aus denen BPA freigesetzt wird und besonders wenn Patienten parenteral exponiert werden.

8 Human-Biomonitoring (HBM)

8.1 Analytik

8.1.1 BPA im Urin als Parameter der inneren Belastung

Eine zusammenfassende Darstellung der HBM-Anwendungen zur Erfassung der humanen BPA-Belastung findet sich in einer aktuellen Übersichtsarbeit von Dekant und Völkel [26]. In den meisten HBM-Studien wurde eine Analyse der im Urin ausgeschiedenen BPA-Konzentration durchgeführt. Dabei erfolgt in der Regel nach enzymatischer Hydrolyse die Bestimmung der Gesamtkonzentration an freiem (Aglykon) und als an Glucuronid oder Sulfat gebundenes BPA. Darüber hinaus wurde in einigen Studien zusätzlich auch die Konzentration des BPA ohne Hydrolyse bestimmt und durch Dif-

ferenzrechnung der Anteil des gebundenen BPA ermittelt [111-114]. Mit Ausnahme der Studie von Kim und Mitarbeitern war in diesen Studien frei verfügbares BPA nicht oder nur geringfügig oberhalb der Nachweisgrenzen von 0,2 bzw. 0,3 µg/l detektierbar, während Gesamt-BPA in Konzentrationsbereichen von 0,2 – 19,1 µg/l [112], 0,2 – 5,6 µg/l [113] bzw. <0,3 – 19,8 µg/l [114] bestimmt wurde. Diese Ergebnisse sind in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Völkel und Kollegen [89], die bei Probanden nach oraler d16-Bisphenol-Gabe kein frei verfügbares sondern ausschließlich gebundenes d16-BPA im Urin nachweisen konnten. Im Gegensatz dazu gaben Kim und Mitarbeiter nach Analyse von 30 Urinproben ohne enzymatische Hydrolyse Konzentrationen für das freie BPA im Bereich 0,07 – 2,36 µg/L bei einer Gesamt-BPA-Belastung im Bereich von 0,85 – 9,83 µg/l an [111]. Zwei Arbeitsgruppen führten durch den Einsatz unterschiedlicher Enzyme eine differenziertere Untersuchung des gebundenen Anteils an BPA im Urin durch [111,114]. Dabei fanden Kim und Mitarbeiter für Sulfat-gebundenes BPA in einem koreanischen Kollektiv geschlechtsspezifische Unterschiede mit Werten bei Frauen im Bereich <0,28 – 3,40 µg/L und bei Männern im Bereich von < 0,28 – 1,03 µg/L. Der Glucuronid-gebundene Anteil war in dieser Studie ebenfalls allerdings invers zu den Sulfat-Konjugaten bei Frauen und Männern unterschiedlich, mit Werten im Bereich von <0,28 – 4,34 µg/L (Frauen) und 0,16 – 11,67 µg/L (Männer). Ye und Kollegen [114] fanden lediglich in 14 von 30 Urinproben von U.S.-Bürgern Sulfat-gebundenes BPA mit einem Maximalwert von 1,8 µg/l (Mittelwert 0,5 µg/l), während Glucuronid-gebundenes BPA in 29 Proben mit einem Maximalwert von 19,0 µg/l (Mittelwert 3,1 µg/l) nachweisbar war.

8.1.2 Andere Parameter zur Abschätzung der inneren BPA-Belastung und der biochemischen Effekte

Neben der Untersuchung der BPA-Gehalte im Urin wurden auch einige Messungen des BPA in Blut und Serum durchgeführt. Auch hierzu geben die Veröffentlichungen von Dekant und Völkel [26] und Hengstler et al. [21] eine Übersicht. Aufgrund der östrogenen Wirksamkeit von BPA konzentrierten sich die Untersuchungen im Blut vornehmlich auf Frauen im gebärfähigen Alter, schwangere Frauen und Nabelschnurblut. Viele Untersuchungen hierzu wurden unter Einsatz der ELISA-Technik durchgeführt. Dabei wurden beispielsweise für gesunde nicht schwangere Frauen BPA-Gehalte im Blut (Mittelwert ± Standardabweichung) von 2,0 ± 0,8 µg/L [115]; 0,64 ± 0,1 µg/L [116]; 0,77 ± 0,38 µg/L [117] angegeben. Im Gegensatz dazu ergaben Untersuchungen unter Einsatz der LC-MS-MS-Technik im Blut sowohl von Frauen als auch von Männern keine BPA-Gehalte oberhalb der Nachweisgrenze von 0,5 µg/L [90]. Besonders deutlich wurde die geringe Zuverlässigkeit der ELISA-Messtechnik im direkten Vergleich mit einer Kopplung aus Hochleistungsflüssigkeitschromatographie und Elektrochemischen Detektor [118]. Während beim Einsatz zweier ELISA-Meßsysteme auf 52 Probanden BPA-Gehalte im Blut von 0,66 ± 0,29 µg/L und 0,77 ± 0,38 µg/L gemessen wurden, war BPA unter Einsatz eines dritten ELISA-Meßsystems nicht detektierbar und beim Einsatz der HPLC-ECD-Technik ebenfalls unterhalb der Nachweisgrenzen von 0,2 µg/l. Ähnliche Diskrepanzen ergeben sich beim Vergleich der Bestimmung von BPA in Blutseren [23]. Unabhängig von der geringen analytischen Validität der meisten bisher vorliegenden Blutuntersuchungen weist BPA im Blut auch eine sehr kurze Plasma-Halbwertszeit auf (siehe dazu Kapitel Kinetik), so dass kurz nach erfolgter Resorption das Maximum nach einer bis zwei Stunden erreicht wird und danach die Gehalte schnell abfallen und im Blut deutlich unter denen im Urin liegen. Teeguarden et al. [24] erhoben bei 20 Probanden, deren BPA-Aufnahme deutlich über der durchschnittlichen BPA-

Aufnahme der Bevölkerung lag, während 24 Stunden stündlich sowohl Urinals auch Serumproben zur Bestimmung der BPA-Konzentrationen. Die BPA-Gehalte im Serum waren im Mittel 42-fach geringer als die BPA-Gehalte im Urin [24]. Zudem lagen die BPA-Gehalte im Serum trotz der überdurchschnittlichen BPA-Aufnahme zu über 80% unterhalb der Nachweisgrenze. Diese Ergebnisse stehen im Einklang damit, dass bei nicht persistenten Chemikalien wie BPA üblicherweise die Konzentrationen im Urin deutlich oberhalb derer, die im Blut gemessen werden, liegen.

In einigen Studien wurde die BPA-Konzentration im Speichel untersucht [28, 119, 120]. Dabei diente der Gehalt des BPA im Speichel allerdings nicht als Marker für die innere Belastung der Probanden, sondern als Absorptionsmedium für die Emissionen aus frisch erstellten dentalen Kunststoffüllungen. Untersuchungen über den BPA-Spiegel im Speichel als Surrogat für die im Blut vorliegenden BPA-Gehalte liegen nicht vor.

8.1.3 Analytische Bestimmung von BPA im Urin

Ähnlich wie bei der Anwendung auf den BPA-Gehalt des Blutes sind die zur Untersuchung der renalen BPA-Mengen entwickelten bzw. eingesetzten analytischen Verfahren hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit unterschiedlich zu bewerten. Für die Bestimmung von BPA im Urin wurde die ELISA-Technik allerdings deutlich seltener eingesetzt als bei den Blutuntersuchungen. Auch für diesen Parameter zeigt die vergleichende Studie von Fukata und Kollegen [118] wiederum, dass die ELISA-Technik aufgrund fehlender Spezifität nicht geeignet ist, die BPA-Konzentration in Bevölkerungsstudien richtig zu erfassen. Während der Einsatz eines LC-MS-Verfahrens zur Untersuchung von 52 Urinproben Gesamt-BPA-Gehalte (Mittelwert \pm Standardabweichung) von $1,92 \pm 1,99 \mu\text{g/L}$ ergab, wurden unter Einsatz der drei ELISA-Testsysteme Gehalte von $15,9 \pm 9,9 \mu\text{g/L}$, $16,7 \pm 19,5 \mu\text{g/L}$ bzw. $18,6 \pm 23,7 \mu\text{g/L}$ ermittelt.

In den meisten Fällen wurden für die Quantifizierung des BPA in Urinproben allerdings Verfahren auf der Basis gaschromatographisch oder hochleistungs-

flüssigkeits-chromatographischer Analytentechnik eingesetzt [23]. Grundsätzlich wurde hierbei zur Bestimmung der Gesamtmenge an frei verfügbarem und gebundenem BPA eine enzymatische Hydrolyse zur Spaltung der Konjugate verwendet.

Kim et al. [111] verwendeten zur Bestimmung der BPA-Gehalte im Urin koreanischer Frauen und Männer ein HPLC-Verfahren mit Fluoreszenzdetektion, bei dem die Proben sowohl nach enzymatischer Hydrolyse als auch ohne Hydrolyse vermessen wurden. Die Extraktion des BPA aus der Urinphase erfolgte mit tert.-Butylmethylether. Die Nachweisgrenze wurde auf der Basis des dreifachen Signal-Rauschverhältnisses mit $0,28 \mu\text{g/L}$ ermittelt. Auch Schöringhumer und Cichna-Markl [113] entwickelten für die Bestimmung des BPA in Urin ein HPLC-Verfahren mit Fluoreszenzdetektion. Allerdings verwendeten sie Sol-Gel-Enzymsäulen für die Hydrolyse und Immunitätssäulen zur Extraktion von BPA aus der Urinmatrix. Die Nachweisgrenze für die Bestimmung von BPA in Urin wurde für dieses Verfahren mit $0,2 \mu\text{g/L}$ angegeben. Ouchi und Watanabe [112] verwendeten eine zweidimensionale Flüssigchromatographie gekoppelt mit einem elektrochemischen Detektor (HPLC-ECD) zur Bestimmung des BPA. Die Probenaufarbeitung erfolgt sowohl nach enzymatischer Hydrolyse als auch ohne Hydrolyse und anschließender Extraktion in Diethylether. Die Bestimmungsgrenze wurde mit dem Kalibrierkurven-Verfahren mit $0,2 \mu\text{g/L}$ ermittelt. Auch Fukata und Mitarbeitende [118] verwendeten für ihre Untersuchungen eine HPLC-ECD-Methode, die eine Nachweisgrenze von $0,25 \mu\text{g/L}$ aufwies.

Die meisten Methoden zur Bestimmung von BPA in Urin wurden allerdings auf der Basis der GC-MS-Technik [121-124], der GC-MS-MS-Technik [96] oder LC-MS/MS-Technik [90, 114, 118] entwickelt.

Für die gaschromatographischen Methoden wurde aus der Matrix extrahiertes BPA mit Essigsäureanhydrid [123], Pentafluorbenzylbromid [121, 122, 124] oder N,O-Bis(trimethylsilyl)trifluoacetamid (BSTFA) [96] derivatisiert. Dabei erfolgte die Extraktion des Analyten in der Regel

mit einer klassischen Festphasenextraktion [96, 121, 122, 124]. Kawaguchi und Kollegen [123] setzten dagegen einen Adsorptionsrührstab für die Extraktion des BPA ein, der nach in-situ-Derivatisierung des Analyten der Thermodesorptions-Probenaufgabetechnik zugefügt wurde. Die Nachweisgrenzen der GC-MS- und GC-MS/MS-Verfahren lagen dabei im Bereich von $0,02 \mu\text{g/L}$ bis $0,38 \mu\text{g/L}$.

Bei den flüssigkeitschromatographischen Verfahren mit massenspektrometrischer Detektion wurde entweder auf die Extraktion der Analyten verzichtet [90, 118] oder es erfolgte eine online-Anreicherung auf einer chromatographischen Vorsäule [114, 125]. Dabei verwendete Inoue und Kollegen [125] eine Säulenschaltung, bei der nach Voranreicherung die chromatographische Trennung auf einer Gelpermeationschromatographiesäule und die Detektion im Singlequadrupol-Massenspektrometer erfolgte. Ansonsten wurden in der Regel Triplequadrupol-Massenspektrometer zur Detektion eingesetzt. Die Nachweisgrenzen der LC-MS- und LC-MS/MS-Verfahren lagen dabei im Bereich von $0,1 \mu\text{g/L}$ bis $1,14 \mu\text{g/L}$. Wie die meisten gaschromatographischen Verfahren werden auch die meisten flüssigchromatographischen Verfahren sowohl für die Bestimmung des freien BPA als auch für die Bestimmung der Gesamtmenge von BPA nach enzymatischer Hydrolyse eingesetzt.

Grundsätzlich ist bei der Bewertung der unterschiedlichen Analysenverfahren hervorzuheben, dass die chromatographischen Verfahren in Verbindung mit der Massenspektrometrie und insbesondere mit der Tandemmassenspektrometrie extrem hohe Substanzspezifität aufweisen, die selbst im unteren Konzentrationsbereich weitgehend erhalten bleibt. Durch den Einsatz von Isotopenmarkierten internen Standardsubstanzen wird zudem eine hohe Reproduzierbarkeit und Robustheit für die BPA-Bestimmung im Urin erreicht. Demzufolge ist der Einsatz derartiger Messverfahren zur Bestimmung des BPA bei der Untersuchung beruflich nicht belasteter Personen allen anderen Analysenverfahren vorzuziehen.

Neben den üblichen analytischen Zuverlässigkeitskriterien sind bei der Be-

stimmung von BPA in biologischen Materialien noch zwei weitere wesentliche Merkmale hinsichtlich der Qualität der Analytik zu beachten. Erstens führt der weit verbreitete Einsatz von Polymerisationsprodukten und Beschichtungsmitteln, die BPA enthalten können, dazu, dass BPA ubiquitär auftritt und damit bei der Analytik zu hohen Blindwerten führen kann. Zur Vermeidung von Kontaminationen sind in dem Labor, welches die Bestimmung von BPA durchführt, entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen. Grundsätzlich muss im Protokoll der präanalytischen Phase sichergestellt sein, dass keine Kontamination mit BPA bereits während der Probenahme oder Probenlagerung erfolgt und es sollten immer field-blanks mitgeführt werden. Zweitens sind für die toxikologische Bewertung von BPA-Belastungen insbesondere die Konzentrationen an freiem BPA von Interesse, da nach bisherigem Kenntnisstand die Konjugate keine oder eine deutlich geringe östrogene Wirksamkeit aufweisen. Allerdings weisen Untersuchungen von Waechter und Mitarbeitern [125] als auch von Ye et al. [127] darauf hin, dass die Konjugate des BPA in biologischem Material nicht stabil sind und nach der Probenahme je nach Lagerungs- und Transportbedingungen zumindest zu einem Teil relativ schnell zerfallen können und frei verfügbares BPA bilden können. Da sowohl bei Bevölkerungsstudien als auch beim Einsatz des HBM am Patienten nicht gewährleistet werden kann, dass Lagerungs- und Transportbedingungen und Lagerungs- und Transportzeiten eingehalten werden, die eine Zersetzung der Konjugate vermeiden, empfiehlt es sich, bei der Beurteilung von BPA-Expositionen die Gesamtmenge von frei verfügbaren und gebundenen BPA zu verwenden.

Zusammenfassend weist die Mehrzahl der vorliegenden Untersuchungen darauf hin, dass BPA im Bereich der Hintergrundbelastung der Bevölkerung fast vollständig in gebundener Form ausgeschieden wird und die Bestimmung der Konzentration des Gesamt-BPA in Urin einen zuverlässigen Parameter für die innere Belastung des Menschen darstellt, wenn die oben empfohlenen Messverfahren eingesetzt werden.

Zusammenfassend wird empfohlen im Urin sowohl frei verfügbares als auch die Summe aus frei verfügbarem und gebundenem BPA (Gesamt-BPA) zu bestimmen. Dabei kommt dem freien BPA die Bedeutung zu als Indikator einer exogenen Kontamination zu dienen. In der Regel liegen nämlich die Konzentrationen an frei verfügbarem BPA in Urin deutlich unter 1 µg/l. Höhere Werte sind ein Zeichen einer exogenen Kontamination und können ggf. zur Korrektur des Summenwertes Verwendung finden.

Generell ist bei der Bewertung von BPA-Ergebnissen zu bedenken, dass die Nachweisgrenze, auch der empfindlichsten Verfahren mit Werten zwischen 0,2 und 0,4 µg/l angegeben werden. Die Bestimmungsgrenzen können mit Werten angenommen werden, die ca. 3mal höher liegen. Dies aber bedeutet, dass Werte unter 1,0-1,2 µg/l mit analytischen Fehlern behaftet sind, die eine sinnvolle toxikologische Bewertung nicht mehr zulassen. Dies ist insbesondere zu bedenken bei BPA-Ergebnissen im Blut, die in dieser Größenordnung liegen, und dies muss auch berücksichtigt werden bei den Werten im Urin, die nach Tabelle 9 mit GM-Werten zwischen 1,0 und 7,5 µg/l angegeben werden. Aus diesen Gründen sollten auch BPA-Analysen nur mit GC/MS/MS/ bzw. LC/MS/MS Methoden durchgeführt werden, weil allein diese Methoden ausreichend valide sind, um darauf Bewertungen aufbauen zu können.

8.2 Datenlage zur inneren Exposition der Allgemeinbevölkerung

Aufgrund der weiten Verbreitung der polycarbonathaltigen Materialien und der vielen Anwendungsbereiche von BPA ist praktisch jeder Mensch gegenüber BPA exponiert. Dies zeigen die Human-Bio-monitoring-Daten aus Deutschland [26, 100, 103, 128].

Es gibt national und international nur wenige repräsentative Untersuchungen zur Belastung des Menschen mit BPA. Die aktuelle Übersicht von Dekant und Völkel [26] macht deutlich, dass der Schwerpunkt der bisherigen Untersuchungen auf der Entwicklung der analytischen Methoden gelegen hat. In Deutschland im Rah-

men des Kinder-Umwelt-Surveys 2003-2006 (KUS) [99-102] und in der Umweltprobenbank [103], in Nordamerika im Rahmen der NHANES-Studie [129] und des Canadian Health Measures Survey [130, 131] wurden umfangreichere Bevölkerungsstudien durchgeführt (vgl. **Tab. 9**).

In allen Untersuchungen ergaben sich Belastungen in ähnlicher Größenordnung. Sowohl in den USA und Canada als auch bei den Kindern in Deutschland nimmt die BPA-Ausscheidung mit dem Lebensalter ab [132]. Die höchsten Gehalte sind bei Kindern, die jünger als 5 Jahre alt sind, zu beobachten [100].

Die amerikanischen Kollegen stellten fest, dass in nahezu allen Proben BPA nachweisbar war. Dies trifft auch in Deutschland zu, denn BPA kann in 99% der untersuchten Urine des KUS, in 100% der Mutter-Kind-Paare der Duisburg Geburtskohorte und in 96% der untersuchten Proben der Umweltprobenbank nachgewiesen werden. Dies lässt darauf schließen, dass die Exposition in den Industrieländern omnipräsent und über die Zeit relativ konstant erfolgt [103].

Der in den USA ermittelte Einfluss des Haushaltseinkommens, mit höheren BPA-Gehalten im Urin bei geringerem Einkommen, spiegelt sich an den Daten des KUS zur Abhängigkeit vom Sozialstatus nicht wider. Aber im Urin von Kindern aus Familien ohne Migrationshintergrund lässt sich im KUS ein signifikant höherer mittlerer BPA-Gehalt bestimmen als im Urin von Kindern aus Familien mit Migrationshintergrund (2,72 µg/l gegenüber 1,97 µg/l). Die Ergebnisse der Duisburg Studie zeigen ein anderes Bild: sowohl die Mütter als auch die Kinder mit deutscher Staatsangehörigkeit zeigten signifikant niedrigere BPA-Konzentration im Urin im Vergleich zu den Personen mit einer anderen Staatsangehörigkeit. Die NHANES-Studie zeigte, dass „Mexican Americans“ geringere Gehalte an BPA in Urin aufweisen als die restliche Bevölkerung [129, 133].

In weiteren Studien wurden Risikogruppen untersucht wie Mutter-Kind Paare [104, 128] und Schwangere zum Zeitpunkt der Geburt bzw. Ehepaare mit Kinderwunsch [94, 105]. In einer weiteren Untersuchung wurde BPA bei Neugebo-

renen auf einer Intensivstation gemessen [133]. Calafat et al. [134] zeigen in einer Gruppe von Neugeborenen, dass intensivmedizinische Nutzung von PVC-Material zu einer um den Faktor 10 gegenüber der Allgemeinbevölkerung höheren Exposition führt, und dass unter diesen besonderen Bedingungen das gemessene Verhältnis von freiem BPA zu glucuronidiertem BPA im Urin ca. 1:10 beträgt.

9 Referenzwerte für BPA im Urin

Der Referenzwert (RV_{95}) ist definiert als das 95. Perzentil der Messwerte der Stoffkonzentration in dem entsprechenden Körpermedium der jeweiligen Referenzpopulation [135, 136]. Er wird aus dem 95%-Konfidenzintervall des 95. Populationsperzentils abgeleitet und möglichst als einfacher Zahlenwert angegeben. Die Berechnung der 95. Populationsperzentile und ihrer 95%-Konfidenzintervalle erfolgten nach dem nichtparametrischen Verfahren (Bootstrapping) mit der Software SPSS für Windows, Version 14.

Basierend auf den Daten des Kinder-Umwelt-Surveys 2003-06 (Tab. 10) und der Umweltprobenbank (Tab. 11) werden anhand der Kennwerte die folgenden Referenzwerte (vgl. Tab 12) abgeleitet:

- Gesamt-BPA im Urin von 3- bis 5-jährigen Kindern: 30 $\mu\text{g/l}^1$
- Gesamt-BPA im Urin von 6- bis 14-jährigen Kindern: 15 $\mu\text{g/l}^1$
- Gesamt-BPA im Urin von 20- bis 29-jährigen Erwachsenen: 7 $\mu\text{g/l}^1$

Bei der Anwendung von RV_{95} ist grundsätzlich die analytische Messunsicherheit zu berücksichtigen, d. h. bei der Bewertung von HBM-Messwerten ist sicherzustellen, dass die Analysen unter den Bedingungen der internen und externen Qualitätssicherung durchgeführt wurden [137]. Dies zeigen die Erfahrungen aus den Ringversuchen der arbeits- und umweltmedizinisch-toxikologischen Analysen, die von der Deutschen Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin durchgeführt werden [138].

Es sei nochmals ausdrücklich darauf hingewiesen, dass Referenzwerte statis-

tisch ermittelte Werte sind, welche die obere Grenze der derzeitigen Hintergrundbelastung kennzeichnen. Sie können als Kriterien verwendet werden, um Messwerte von Einzelpersonen oder Personengruppen als "erhöht" oder "nicht erhöht" einzustufen. Eine umweltmedizinisch-toxikologische Bewertung einer Belastungssituation ist anhand von RV_{95} nicht möglich. In der Anwendung des Vorsorgeprinzips sind RV_{95} aber gut geeignet um höhere und vermeidbare Expositionen zu identifizieren und damit eine Expositionsminderung nach dem ALARA-Prinzip zu veranlassen.

Maßnahmen bei Überschreitung des Referenzwertes

In den Fällen, in denen der RV_{95} überschritten ist, sind Kontrollmessungen angezeigt. Extrem verdünnte oder konzentrierte Urinproben sind für Kontrolluntersuchungen auszuschließen [139]. Zuverlässige und bestätigte Überschreitungen der RV_{95} sollten Anlass für eine umweltmedizinische Quellensuche im Rahmen der Verhältnismäßigkeit sein.

Als verbrauchernahe Quellen für BPA kommen Lebensmittel und Bedarfsgegenstände in Frage [30]. Wie bereits in der Einleitung beschrieben wurde, erfolgt die Hauptbelastung der Allgemeinbevölkerung über Lebensmittel und Getränke, die in Kunststoffgefäßen oder in innenbeschichteten Dosen aufbewahrt werden.

10 Ableitung von HBM-Werten für BPA im Urin

Für die Ableitung von HBM-Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen hat die HBM-Kommission [140, 141] ein einfaches Berechnungsverfahren zusammen mit einem Kriterienkatalog für erforderliche Informationsgrundlagen erarbeitet. In der Ableitung werden folgende Bedingungen voraus gesetzt: (a) Der Ableitung soll ein fachlich anerkannter und wissenschaftlich begründeter ADI- oder TDI-Wert zu Grunde liegen, (b) der Metabolismus und die Kinetik der betrachteten Substanz sollen bekannt sein, (c) Alters- und Geschlechtsunterschiede sollen bezüglich ihres Einflusses auf die Exposition und mögliche gesundheitliche Effekte berücksichtigt werden, und (d) zur Ab-

schätzung der inneren Belastung muss ein diagnostisch zuverlässiger Biomarker zur Verfügung stehen ebenso wie ein zuverlässiges analytisches Verfahren zu seiner Bestimmung.

Der NOAEL von 5 mg/kg KG/Tag für BPA wurde 2006 von der EFSA auf der Basis von Tierversuchen abgeleitet [76] und zuletzt 2011 [80] bestätigt. Unter Anrechnung eines Unsicherheitsfaktors von 100 wurde ein TDI von 0,05 mg/kg KG/Tag von der EFSA festgelegt. Das BfR [78] unterstützte die Position der EFSA, ebenso die Beratergruppe der DGPT [21].

Die HBM-Kommission weist in Kenntnis jüngerer Arbeiten, die im Bereich der Hintergrundbelastung Assoziationen mit adversen Effekten gefunden haben, deren Bedeutung jedoch noch nicht für eine endgültige Risikobewertung abgeschätzt werden kann, darauf hin, dass im Falle einer Revision des TDI-Bezugswertes eine Neubewertung durch die HBM-Kommission vorgenommen wird.

Die biologische Wirkung von BPA ist auf den frei verfügbaren, nicht gebundenen Stoff im Zielorgan zurück zu führen. Wie diese Konzentration mit den Blutkonzentrationen beim Menschen korrespondiert, ist weitgehend ungeklärt, da die Konzentrationen von frei verfügbarem BPA meist unterhalb der Nachweisgrenzen liegen.

In dieser Ableitung eines TDI-basierten HBM-Wertes wird nicht zwischen frei verfügbarem und gebundenem BPA im Urin unterschieden, da ausgehend von einer „tolerierbaren“ oralen BPA-Gesamtaufnahme die erwartete Summe des BPA im Urin berechnet wird.

Unter Anwendung des von der HBM-Kommission vorgeschlagenen Verfahrens zur Ableitung von HBM-Werten [140, 141] wurden aus dem EFSA-TDI [76] für den HBM-Parameter (frei verfügbares und gebundenes BPA = Gesamt-BPA) folgende HBM-I-Werte abgeleitet (vgl. Tab. 13):

Kinder: 1,5 mg BPA /l Urin

Erwachsene: 2,5 mg BPA /l Urin

Die Berechnung setzt voraus, dass der oralen BPA-Aufnahme eine nahezu vollständige renale Elimination entspricht und dass die Annahmen über die mittleren altersspezifischen Urinausscheidungs-

¹ Unter Ausschluss von Urinproben mit Kreatininhalt $< 0,3$ und $> 3,0$ g/l [139]

mengen die Spannweite der Unterschiedlichkeit hinreichend abdecken. Eine berücksichtigte höhere körperrgewichtsbetogene Urinausscheidung bei Kindern und Jugendlichen geht im Vergleich zu Erwachsenen mit einer höheren Aufnahme von Trinkwasser bzw. Getränken einerseits und einer höheren Aufnahme von Lebensmitteln einher. Die Daten der KUS-Studie [100] zeigen ebenso wie die Ergebnisse aus der Analyse der NHANES-Studie [129], dass Kinder höhere BPA-Gehalte über den Urin ausscheiden als Heranwachsende und Erwachsene. Eine höhere BPA-Konzentration im Urin von Kindern kann durch ihre bezogen auf das Körpergewicht höhere Aufnahmemenge von Lebensmitteln, Trinkwasser bzw. Getränken sowie einer höheren Atemrate erklärt werden. Die belegten Belastungsunterschiede könnten jedoch auch durch altersbedingte Abweichungen in der Absorption, Verteilung, Kinetik und Ausscheidung beeinflusst werden [133].

Zusammenfassende Bewertung

Die angesprochenen Kontroversen, Unsicherheiten und offenen Fragen [72, 142-147] im Zusammenhang mit tierexperimentellen Befunden unterhalb des TDI [29, 148-158], vermuteten epigenetischen Mechanismen [159-161] sowie die Assoziationen von Effekten mit BPA-Expositionen in Querschnittstudien, die teilweise mit tierexperimentellen Beobachtungen übereinstimmen [48-51, 162-168] haben bereits zur Anwendung des „Vorsorgeprinzips“ („precautionary principle“) geführt, wie die Entscheidung der EU-Kommission zu „Babyflaschen“ [15] und die geplante Überprüfung der Risikobewertung durch EFSA und FDA zeigen. Das Ergebnis dieser Überprüfung bleibt abzuwarten.

Für die praktische Anwendung des Human-Biomonitorings empfiehlt die Kommission eine Bewertung anhand der Referenzwerte. Konkrete Empfehlungen zur Verminderung einer inneren BPA-Belastung können nicht angegeben werden. Als Quellen werden vom BfR benannt: Die Substanz kann in Gegenständen aus Polycarbonat enthalten sein, auch in solchen, die mit Lebensmitteln in Kontakt kommen. Beispiele dafür sind Trinkflaschen (früher auch Babyfläschchen) oder

Geschirrtteile. Bisphenol A wird auch in der Innenbeschichtung von Konservendosen verwendet. Außerdem wird Bisphenol A als Farbbildner in sogenannten Thermopapieren für Thermodrucker und -faxgeräte eingesetzt [169].

Danksagung. Die Kommission dankt Herrn Dr. Wolfgang Heger, Berlin, und Herrn Prof. Dr. Birger Heinzow, Kiel, für die Erarbeitung der Stellungnahme und den Herrn Prof. Dr. Jürgen Angerer und Dr. Holger M. Koch, Bochum, für die kritischen Hinweise und fachlichen Ergänzungen.

Literatur

- EU (2008) Updated European Risk Assessment Report 4,4'-Isopropylidenediphenol (bisphenol-A). Environment Addendum of February 2008 (to be read in conjunction with published EU RAR of BPA, 2003) http://ecb.jrc.it/documents/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/ADDENDUM/bisphenola_add_325.pdf
- von Goetz N, Wormuth M, Scheringer M, et al. (2010) Bisphenol A: How the Most Relevant Exposure Sources Contribute to Total Consumer Exposure. *Risk Analysis* 30: 473-487
- BGIA (2009) Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung. Gefahrstoffinformationssystem GESTIS-Stoffdatenbank. Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung <http://www.dguv.de/bgia/de/gestis/stoffdb/index.jsp#>
- Alonso-Magdalena P, Laribi O, Ropero AB, et al. (2005) Low doses of bisphenol A and diethylstilbestrol impair Ca²⁺ signals in pancreatic alpha-cells through a nonclassical membrane estrogen receptor within intact islets of Langerhans. *Environ Health Perspect* 113: 969-977
- Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Soriano S, et al. (2012) Bisphenol-A acts as a potent estrogen via non-classical estrogen triggered pathways. *Mol Cell Endocrinol.* 355(2):201-7
- Matsushima A, Kakuta Y, Teramoto T, et al. (2007) Structural evidence for endocrine disruptor bisphenol A binding to human nuclear receptor ERR gamma. *J Biochem* 142: 517-524
- Nadal A, Ropero AB, Laribi O, Maillet M, Fuentes E and Soria B. (2000) Nongenomic actions of estrogens and xenoestrogens by binding at a plasma membrane receptor unrelated to estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 11603-11608
- Okada H, Tokunaga T, Liu X, et al. (2008) Direct evidence revealing structural elements essential for the high binding ability of bisphenol A to human estrogen-related receptor-gamma. *Environ Health Perspect* 116: 32-38
- Ryan KK, Haller AM, Sorrell JE, Woods SC, Jandacek RJ, Seeley RJ. (2010) Perinatal exposure to bisphenol-A and the development of metabolic syndrome in CD-1 mice. *Endocrinology.* 151: 2603-12
- EFSA (2010) Scientific Opinion on Bisphenol A: evaluation of a study investigating its neurodevelopmental toxicity, review of recent scientific literature on its toxicity and advice on the Danish risk assessment of Bisphenol A. *EFSA Journal* 8: 1829 [116 pp.]

- FAO/WHO (2011) Toxicological and Health Aspects of Bisphenol A. Report of Joint FAO/WHO Expert Meeting to review toxicological and health aspects of bisphenol A. World Health Organization. Food and Agriculture Organization of the United Nations. ISBN 978 92 14 156427 4
- Hamburg MA (2010) Commissioner of Food and Drugs - Remarks at the Food and Drug Law Institute April 21, <http://www.fda.gov/NewsEvents/Speeches/ucm209414.htm>
- Mutti A. (2012) Final Report August 2010 – July 2011, CT/EFSA/CEF/2010/01
- ECHA- European Chemical Agency (2012) ECHA-Aktionsplan: <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-list-of-substances>
- Europäische Kommission (2011) Richtlinie 2011/8/EU der Kommission zur Änderung der Richtlinie 2002/72/EG hinsichtlich der Beschränkung der Verwendung von Bisphenol A in Säuglingsflaschen aus Kunststoff. Amtsblatt der Europäischen Union; L 26/11-L26/14
- Simoneau C, Van den Eede L, Valzacchi S. Identification and quantification of the migration of chemicals from plastic baby bottles used as substitutes for polycarbonate. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2012 Mar;29(3):469-80
- Schneyer A. (2011) Getting Big on BPA: Role for BPA in Obesity? *Endocrinology* 152: 3301-3303
- Beronius A, Ruden C, Hanberg A, et al. (2009) Health risk assessment procedures for endocrine disrupting compounds within different regulatory frameworks in the European Union. *Regul Toxicol Pharmacol* 55: 111-122.
- Calafat A. (2011) Background Paper on BPA Bio-monitoring and Biomarker Studies. FAO/WHO Expert Meeting on Bisphenol A (BPA) Ottawa, Canada, 2-5 November 2010. Prepared by A. Calafat. World Health Organization, Geneva
- Chapin RE, Adams J, Boekelheide K, et al. (2008) NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of bisphenol A. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 83: 157-395
- Hengstler JG, Foth H, Gebel T, et al. (2011) Critical evaluation of key evidence on the human health hazards of exposure to bisphenol A. *Crit Rev Toxicol* 41: 263-291
- Rubin BS. (2011) Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 127: 27-34
- Völkel W, Kiranoglu M and Fromme H. (2008) Determination of free and total bisphenol A in human urine to assess daily uptake as a basis for a valid risk assessment. *Toxicol Lett* 179: 155-162
- Teeguarden JG, Calafat AM, Ye X, et al. (2011) Twenty-four hour human urine and serum profiles of bisphenol A during high-dietary exposure. *Toxicol Sci* 123: 48-57
- Völkel W, Kiranoglu M, Fromme H. (2011) Determination of free and total bisphenol A in urine of infants. *Environ Res.* 111: 143-8
- Dekant D, Völkel W (2008) Human exposure to bisphenol A: Methods, results and assessment of environmental exposures. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 228: 114-134
- Fleisch AF, Sheffield PE, Chinn C et al. (2010) Bisphenol A and related compounds in dental materials. *Pediatrics* 126:760-768
- Joskow R, Barr DB, Barr JR, Calafat A, Needham LL and Rubin C. (2006) Exposure to bisphenol A from bis-glycidyl dimethacrylate-based dental sealants. *JADA* 137: 353-362.

29. Vandenberg LN, Maffini MV, Wadia PR, Sonnenschein C, Rubin BS and Soto AM. (2007) Exposure to environmentally relevant doses of the xenoestrogen bisphenol-A alters development of the fetal mouse mammary gland. *Endocrinology* 148: 116–127
30. Umweltbundesamt Dessau (2010) Bisphenol A-Massenchemikalie mit unerwünschten Nebenwirkungen. http://www.umweltbundesamt.de/uba-info-medien/mysql_medien.php?anfrage=Kennnummer&Suchwort=3782
31. Hessisches Landesamt für Umwelt und Geologie 2011 <http://www.hlug.de/start/wasser/fliesgewaesser-chemie/spurenstoffe/weitere-spurenstoffe/bisphenol-a.html#26> Dekant D, Völkel W (2008) Human exposure to bisphenol A by biomonitoring: Methods, results and assessment of environmental exposures. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 228: 114-134
32. EU (2003) EU Risk Assessment Report 4,4'-Isopropylidenediphenol (Bisphenol-A). 3rd Priority List, Volume 37, http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/bisphenolareport325.pdf
33. Umweltbundesamt Wien (2010) Fact Sheet, Alkylphenole und Bisphenol A und Bisphenol F, Update: 26.08.2010 http://www.umweltbundesamt.at/umweltsituation/schadstoff/schadstoffe_einleitung/bpa/
34. Biedermann S, Tschudin P and Grob K. (2010) Transfer of bisphenol A from thermal printer paper to the skin. *Anal Bioanal Chem* 398: 571-576
35. Mielke H, Partosch F and Gundert-Remy U. (2011) The contribution of dermal exposure to the internal exposure of bisphenol A in man. *Toxicol Lett.* 204:190-8
36. CERHR (2007) NTP-CERHR Expert Panel Report on the Reproductive and Developmental Toxicity of Bisphenol A. NTP-CERHR-BPA-07; <http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/bisphenol/BPAFinalIEPVF112607.pdf>.
37. Seto H, Saito I, Uehara S and Fujii T (2001) Determination of bisphenol A in air by gas chromatography-mass spectrometry as trimethylsilyl derivative. Annual Report of Tokyo Metropolitan Research Laboratory of Public Health 52: 208-212
38. Saito I, Onuki A, Seto H, Uehara S and Kano I. (2003) Survey of Indoor Air Chemicals (Plasticizers, Pesticides and Bisphenol A): July 2001-March 2002. Annual Report of Tokyo Metropolitan Institute of Public Health 54: 253-261
39. Umweltbundesamt Wien (2004) Hausstaub – Ein Indikator für Innenraumbelastung. Berichte BE-258 <http://www.umweltbundesamt.at/fileadmin/site/publikationen/BE258.pdf>
40. Loganathan SN and Kannan K. (2011) Occurrence of bisphenol A in indoor dust from two locations in the eastern United States and implications for human exposures. *Arch Environ Contam Toxicol* 61: 68-73
41. EC, European Commission (2002) Final opinion of the Scientific Committee on Food on Bisphenol A SCF/CS/PM/3936. http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out128_en.pdf
42. Safe S. (2000) Bisphenol A and Related Endocrine Disruptors. *Toxicol. Sci.* 56: 251–252
43. SKLM (1998) Senatskommission zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln (SKLM), Hrsg., Hormonell aktive Stoffe in Lebensmitteln, Wiley-VCH: Weinheim.
44. Wozniak AL, Bulayeva NN and Watson CS. (2005) Xenoestrogens at Picomolar to Nanomolar Concentrations Trigger Membrane Estrogen Receptor-alpha-Mediated Ca⁺⁺ Fluxes and Prolactin Release in GH3/B6 Pituitary Tumor Cells. *Environmental Health Perspectives* 113: 431-439
45. Li DK, Zhou Z, Miao M, et al. (2010a) Relationship between urine bisphenol-A level and declining male sexual function. *J Androl.* 31: 500-6
46. Li D, Zhou Z, Qing D, et al. (2010b) Occupational exposure to bisphenol-A (BPA) and the risk of self-reported male sexual dysfunction. *Hum Reprod.* 25: 519-27
47. Li DK, Zhou Z, Miao M, et al. (2011) Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. *Fertility and Sterility* 95: 625-30.e4
48. 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: 1303-1310
49. Miao M, Yuan W, He Y, et al. (2011a) In utero exposure to bisphenol-A and anogenital distance of male offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 91: 867-872
50. Miao M, Yuan W, Zhu G, et al. (2011b) In utero exposure to bisphenol-A and its effect on birth weight of offspring. *Reprod Toxicol* 32: 64-68
51. Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, et al. (2009) Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environ Health Perspect* 117: 1945-1952
52. Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, et al. (2011) Variability and predictors of urinary bisphenol A concentrations during pregnancy. *Environ Health Perspect* 119: 131-137
53. Haighton L, Card JW, Lynch B, et al. (2012) Bisphenol A and infant neonatal neurobehavior. *Environ Health Perspect* 120: a102
54. Klingmüller D and Allera A (2011) Endocrine disruptors: hormone-active chemicals from the environment: a risk to humans? *Dtsch Med Wochenschr* 136: 967-972
55. Sathyanarayana S, Braun J, Yolton K, et al. (2012) Bisphenol A and infant neonatal neurobehavior: Respond. *Environ Health Perspect* 120: a102-103
56. Sharpe RM. (2010) Is it time to end concerns over the estrogenic effects of bisphenol A? *Toxicol Sci* 114: 1-4
57. Sharpe RM. (2010) Bisphenol A exposure and sexual dysfunction in men: editorial commentary on the article 'Occupational exposure to bisphenol-A (BPA) and the risk of self-reported male sexual dysfunction'. *Hum Reprod.* 25: 292-4
58. Sharpe RM and Drake AJ. (2010) Bisphenol a and metabolic syndrome. *Endocrinology* 151: 2404-2407
59. Aylward LL, Kirman CR, Adgate JL, McKenzie LM and Hays SM (2012) Interpreting Variability in Population Biomonitoring Data: Role of Elimination Kinetics. *J. Exp. Sci. Environ. Epidemiol*, May 2012; doi: 10.1038/jes.2012.35
60. Tyl RW, Myers CB, Marr MC, et al. (2002) Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci* 68: 121-146
61. Tyl RW. (2003) Bisphenol A: findings of a multigenerational rat study. *Environ Health Perspect* 111: A632
62. Tyl RW, Myers CB, Marr MC, et al. (2008) Two-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD-1 (Swiss) mice. *Toxicol Sci* 104: 362-384
63. Cox KH, Gatewood JD, Howeth C, et al. (2010) Gestational exposure to bisphenol A and cross-fostering affect behaviors in juvenile mice. *Horm Behav* 58: 754-761
64. Jašarević E, Sieli PT, Twellman EE, et al. (2011) Disruption of adult expression of sexually selected traits by developmental exposure to bisphenol A. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108: 11715-20
65. Jenkins S, Wang J, Eltoum I, et al. (2011a) Chronic oral exposure to bisphenol A results in a nonmonotonic dose response in mammary carcinogenesis and metastasis in MMTV-erbB2 mice. *Environ Health Perspect* 119: 1604-1609
66. vom Saal FS, Nagel SC, Coe BL, Angle BM and Taylor JA. (2012) The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity. *Mol Cell Endocrinol*, May 6;354(1-2):74-84
67. Wei J, Lin Y, Li Y, et al. (2011) Perinatal exposure to bisphenol A at reference dose predisposes offspring to metabolic syndrome in adult rats on a high-fat diet. *Endocrinology*. 152: 3049-61
68. Wolstenholme JT, Rissman EF and Connelly JJ. (2011a) The role of Bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior. *Horm Behav* 59: 296-305
69. Wolstenholme JT, Taylor JA, Shetty SR, et al. (2011b) Gestational exposure to low dose bisphenol A alters social behavior in juvenile mice. *PLoS One* 6: e25448
70. Gies A, Heinzow B, Dieter HH and Heindel J. (2009) Bisphenol A Workshop of the German Federal Environment Agency - March 30-31, 2009 work group report: public health issues of bisphenol a. *Int J Hyg Environ Health* 212: 693-696
71. Stump DG, Beck MJ, Radovsky A, et al. (2010) Developmental neurotoxicity study of dietary bisphenol A in Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci.* 115: 167-82
72. Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, et al. (2009) Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev* 30: 75-95
73. vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM, et al. (2007) Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reprod Toxicol* 24: 131-138
74. FDA (2008) Science Board Subcommittee on Bisphenol A: Scientific Peer-Review of the Draft Assessment of Bisphenol-A (BPA) for use in Food Contact Applications. Report Draft version
75. FDA (2010) U.S. Food and Drug Administration. (2010). Update on Bisphenol A (BPA) for Use in Food. <http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm064437.htm>
76. EFSA (2006) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to Bisphenol A. *EFSA Journal* 428: 1-75
77. Leranthe C., Hajszan T., Szigeit-Buck K. et al. (2008) Bisphenol A prevents the synaptogenic response to estradiol in hippocampus and prefrontal cortex of ovariectomized nonhuman primates. *PNAS* 105: 14187-14191
78. BfR (2008) Neue Studien zu Bisphenol A stellen die bisherige Risikobewertung nicht in Frage Information Nr. 036/2008 des BfR
79. Amich N, Canivenc-Lavier MC, Kolf-Clauw M, et al. (2011) Conclusions of the French Food Safety Agency on the toxicity of bisphenol A. *Int J Hyg Environ Health* 214: 271-5
80. EFSA (2011) Agreed joint report of EFSA and ANSES according to Article 30 of the Regulation (EC) No 178/2002 on Bisphenol A (BPA)

81. Willhite CC, Ball GL and McLellan CJ. (2008) Derivation of a bisphenol A oral reference Dose (RfD) and drinking-water equivalent concentration. *J Toxicol Environ Health Part B* 11: 69-146
82. Spivey A. (2009) RESEARCH ISSUES AND INITIATIVES: NIEHS funds human BPA research. *Environ Health Perspect.* 117: A541
83. Carwile JL, Luu HT, Bassett LS, et al. (2009) Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. *Environ Health Perspect* 117: 1368-1372
84. Kleywegt S, Pileggi V, Yang P, Hao C, Zhao X, Rocks C, Thach S, Cheung P, Whitehead B (2011) Pharmaceuticals, hormones and bisphenol A in untreated source and finished drinking water in Ontario, Canada — Occurrence and treatment efficiency. *Science of the Total Environment* 409 (2011) 1481–1488
85. Protokoll der 8. Sitzung der Trinkwasserkommission v. 2.3.2010; http://www.umwelt.daten.de/wasser/themen/trinkwasserkommission/twk_ergebnisprotokoll_9_sitzung_02_03_10.pdf
86. Marquet F, Payan JP, Beydon D, Wathier L, Grandclaude MC and Ferrari E. (2011) In vivo and ex vivo percutaneous absorption of [¹⁴C]-bisphenol A in rats: a possible extrapolation to human absorption? *Arch Toxicol.* 85: 1035-43
87. SCOEL (2004) Recommendation from Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Bisphenol A. Document is available at: http://ec.europa.eu/employment_social/health_safety/docs/sum_113.pdf
88. Sathyanarayana S, Braun JM, Yolton K, et al. (2011) Case report: high prenatal bisphenol A exposure and infant neonatal neurobehavior. *Environ Health Perspect.* 119: 1170-1175
89. Völkel W, Colnot T, Csanady GA, Filser JG and Dekant W (2002) Metabolism and kinetics of bisphenol A in humans at low doses following oral administration. *Chem Res Toxicol* 15: 1281-1287
90. Völkel W, Bittner N and Dekant W. (2005) Quantitation of bisphenol A and bisphenol A glucuronide in biological samples by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Drug. Metab. Dispos.* 33: 1748-1757
91. Miyamoto K and Kotake M. (2006) Estimation of daily bisphenol A intake of Japanese individuals with emphasis on uncertainty and variability. *Environ. Sciences* 13: 15-29
92. Christensen KL, Lorber M, Koch H M., Kolossa-Gehring M, Morgan M K. (2012) Population Variability of Phthalates Metabolites and Bisphenol A Concentrations in Spot Urine Samples Versus 24- or 48-hour Collections Running Head: Variability of Phthalate, BPA concentrations. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*
93. Teitelbaum SL, Britton JA, Calafat AM, et al. (2008) Temporal variability in urinary concentrations of phthalate metabolites, phytoestrogens and phenols among minority children in the United States. *Environ. Research* 106: 257-269
94. Mahalingaiah S, Meeker JD, Pearson KR, et al. (2008) Temporal variability and predictors of urinary bisphenol A concentrations in men and women. *Environ Health Perspect* 116: 173-178.
95. Ye X, Wong LY, Bishop AM, et al. (2011) Variability of urinary concentrations of bisphenol A in spot samples, first morning voids, and 24-hour collections. *Environ Health Perspect* 119: 983-988
96. Arakawa C, Fujimaki K, Yoshinaga J, Imai H, Serizawa S and Shiraiishi (2004) Daily urinary excretion of bisphenol A. *Environ. Health Prev. Med.* 9: 22-26
97. Nepomnaschy PA, Baird DD, Weinberg CR, et al. (2009) Within-person variability in urinary bisphenol A concentrations: measurements from specimens after long-term frozen storage. *Environ Res* 109: 734-737
98. LaKind JS and Naiman DA (2008) Bisphenol A (BPA) daily intake in the United States: Estimates from the 2003/2004 NHANES urinary PBA data. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 18: 608-615
99. Becker K, Müssig-Zufika M, Conrad A, Lüdecke A, Schulz C, Seiwert M, Kolossa-Gehring M (2007) Kinder-Umwelt-Survey 2003/06 -KUS- Human-Biomonitoring. Stoffgehalte in Blut und Urin der Kinder in Deutschland. *WaBoLu-Hefte 01/07, ISSN 1862-4340. Umweltbundesamt, Dessau-Roßlau*
100. Becker K, Göen T, Seiwert M, Conrad A, Pick-Fuß H, Müller J, Wittassek M, Schulz C, Kolossa-Gehring M. (2009) GerES IV: Phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German Children. *Int J Hygiene Environ Health* (212):685-692
101. Schulz C, Seiwert M, Becker K, Conrad A, Kolossa-Gehring M (2008) Der Kinder-Umwelt-Survey (KUS) 2003-2006: Stichprobe und Studienbeschreibung. *Umweltmed Forsch Prax* 13 (6), 379 – 390
102. Schulz C, Seiwert M, Babisch W, Becker K, Conrad A, Szewzyk R, Kolossa-Gehring M (2012) Overview of the study design, participation and field work of the German Environmental Survey on Children 2003-2006 (GerES IV). *Int. Hyg. Environ. Health* 215 (2012) 435– 448
103. Koch HM, Kolossa-Gehring M, Schroeter-Kermani C, Angerer J and Brüning T. (2012) Bisphenol A in 24-hour urine and plasma samples of the German Environmental Specimen Bank from 1995 to 2009: A retrospective exposure assessment. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 23 May 2012, doi: 10.1038/jes.2012.39
104. Schönfelder G, Wittfoht W, Hopp H, Talsness CE, Paul M and Chahoud I. (2002) Parent bisphenol A accumulation in the human maternal-fetal-placental Unit. *Environ Health Perspect* 110: 703-707
105. Padmanabhan V, Siefert K, Ransom S, et al. (2008) Maternal bisphenol-A levels at delivery: a looming problem? *J.Perinatol* 28: 258-263
106. Ginsberg G and Rice DC. (2009) Does Rapid Metabolism Ensure Negligible Risk from Bisphenol A? *Environmental Health Perspectives* 117: 1639-1643
107. Doerge DR, Twaddle NC, Woodling KA, et al. (2010) Pharmacokinetics of bisphenol A in neonatal and adult rhesus monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol* 248: 1-11
108. Doerge DR, Twaddle NC, Vanlandingham M, et al. (2011) Pharmacokinetics of bisphenol A in neonatal and adult CD-1 mice: inter-species comparisons with Sprague-Dawley rats and rhesus monkeys. *Toxicol Lett* 207: 298-305
109. Fisher JW, Twaddle NC, Vanlandingham M, et al. (2011) Pharmacokinetic modeling: prediction and evaluation of route dependent dosimetry of bisphenol A in monkeys with extrapolation to humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 257: 122-136
110. Sieli PT, Jašarević E, Warzak D, Aet al. (2011) Comparison of serum bisphenol A concentrations in mice exposed to bisphenol A through the diet versus oral bolus exposure. *Environ Health Perspect.* 119: 1260-5
111. Kim YH, Kim CS, Park S, Han SY, Pyo MY and Yang M. (2003) Gender differences in the levels of bisphenol A metabolites in urine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 312: 441-448
112. Ouchi K and Watanabe S. (2002) Measurement of bisphenol A in human urine using liquid chromatography with multi-channel coulometric electrochemical detection. *J. Chrom. B* 780: 365-370
113. Schöringhumer K and Cichna-Markl M. (2007) Sample clean-up with sol-gel enzyme and immunoaffinity columns for the determination of bisphenol A in human urine. *J. Chrom. B* 850: 361-369
114. Ye X, Kuklenyik Z, Needham LL and Calafat AM. (2005) Quantification of urinary conjugates of bisphenol A, 2,5-dichlorophenol, and 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone in humans by online solid phase extraction-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* 383: 638-644
115. Ikezaki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y and Take-tani Y (2002) Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum. Reprod.* 17: 2839-2841
116. Takeuchi T and Tsutsumi O. (2002) Serum bisphenol A concentrations showed gender differences, possibly linked to androgen levels. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 291: 76-78
117. Sugjura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S, Makino T and Suzumori K. (2005) Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Hum. Reprod.* 20: 2325-2329
118. Fukata H, Miyagawa H, Yamazaki N, Mori C. (2006) Comparison of ELISA- and LC-MS-based methodologies for the exposure assessment of bisphenol A. *Toxicol. Mech. Meth.* 16: 427-430
119. Fung EYK, Ewoldsen NO, St. German HA, et al. (2000) Pharmacokinetics of bisphenol A released from dental sealant. *J. Am. Dent. Assoc.* 131: 51-58
120. Zafra A, Del Olmo M, Pulgar R, Navalón A and Vilchez JL (2002) Determination of bisphenol A and related compounds in human saliva by gas chromatography-mass spectrometry. *Chromatographia* 56: 213-218
121. Calafat AM, Kuklenyik Z, Reidy JA, Caudill SP, Ekong J and Needham LL. (2005) Urinary concentrations of bisphenol A and 4-Nonylphenol in a human reference population. *Environ. Health Perspect.* 113: 391-395
122. Deutsche Forschungsgemeinschaft (2008) Bisphenol A – Bestimmung in Urin. In: *Analytische Methoden, Band 2, Analysen in biologischem Material, 18. Lieferung, WILEY-VCH, Weinheim*
123. Kawaguchi M, Sakui N, Okanouchi N, et al. (2005) Stir bar sorptive extraction with in situ derivatization and thermal desorption-gas chromatography-mass spectrometry for measurement of phenolic xenoestrogens in human urine samples. *J. Chrom.* 820: 49-57
124. Tsukioka T, Brock J, Graiser S, Nguyen J, Nakazawa H and Makino T (2003) Determination of trace amounts of bisphenol A in urine by negative-ion chemical-ionization-gas chromatography/mass spectrometry. *Anal. Sci.* 19: 151-153
125. Inoue K, Kawaguchi M, Funakoshi Y and Nakazawa H (2003) Size-exclusion flow extraction of bisphenol A in human urine for liquid chromatography-mass spectrometry. *J. Chrom.* 798: 17-23
126. Waechter JM, Domordzki JY, Thornton CM and Markham DA. (2007) Factors affecting accuracy of bisphenol A and bisphenol A-monoglucuronide estimates in mammalian tissue and urine samples. *Toxicol. Mech. Method* 17: 13-24
127. Ye X, Bishop AM, Reidy JA, Needham LL and Calafat AM. (2007) Temporal stability of the conjugated species of bisphenol A, parabens, and other environmental phenols in human urine. *J. Exp. Sci. Environ. Epidemiol.* 17: 567-572

128. Kasper-Sonnenberg M, Koch HM, Wittsiepe J, Wilhelm M, Fromme H (2012) Determination of Bisphenol A in urine from child-mother pairs - Results from the Duisburg birth cohort study. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A Estimated Publication date - 30 May 2012 (Online)*, DOI:10.1080/15287394.2012.674907
129. CDC (2012) Centers of Disease Control and Prevention (CDC) Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables, February 2012. <http://www.cdc.gov/exposurereport/>
130. Haines DA and Murray J. (2012) Human Biomonitoring of environmental chemicals - Early results of the 200-2009 Canadian Health Measure Survey for males and females. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 215: 133-137
131. Health Canada (2010) Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemicals in Canada. Results of the Canadian Health Measure Survey Cycle 1 (2007-2009). <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/chms-ecms/index-eng.php>
132. Mielke H and Gundert-Remy U. (2009) Bisphenol A levels in blood depend on age and exposure. *Toxicol Lett* 190: 32-40
133. Calafat AM, Ye X, Wong LJ, Reidy JA and Needham LL. (2008) Exposure of the U.S. Population to Bisphenol A and 4-tertiary-Octylphenol: 2003-2004. *Environmental Health Perspectives*, 116: 39-44
134. 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 Perspectives* 117: 639-644.
135. HBM-Kommission (1996) Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM) in der Umweltmedizin. *Bundesgesundheitsblatt* 39: 221-224
136. HBM-Kommission (2009) Addendum zum Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM) in der Umweltmedizin. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheitschutz* 52: 874-877
137. Angerer J, Ewers U and Wilhelm M (2007) Human Biomonitoring: state of the art. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 210: 201-228
138. Angerer J, Göen T and Lehnert G (1998) Mindestanforderungen an die Qualität von umweltmedizinisch-toxikologischen Analysen. *Umweltmed Forsch Prax* 3: 307-312
139. HBM-Kommission (2005) Normierung von Stoffgehalten im Urin - Kreatinin. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheitschutz* 48: 616-618
140. HBM-Kommission (2007) Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM)-Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen - Teil I: Einführung. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheitschutz* 50: 249-250
141. HBM-Kommission (2007) Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM)-Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen - Teil II: Grundlagen und Ableitungsweg. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheitschutz* 50: 251-254
142. Beronius A, Ruden C, Hakansson H, et al. (2010) Risk to all or none? A comparative analysis of controversies in the health risk assessment of Bisphenol A. *Reprod Toxicol* 29: 132-146
143. Erler C and Novak J. (2010) Bisphenol a exposure: human risk and health policy. *J Pediatr Nurs* 25: 400-407
144. 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. *Environ Health Perspect* 117: 309-315
145. Schwartz AW and Landrigan PJ. (2012) Bisphenol A in thermal paper receipts: an opportunity for evidence-based prevention. *Environ Health Perspect* 120: A14-15
146. Tweedale AC. (2011) Uses of 'Good Laboratory Practices' by regulated industry and agencies, and the safety of bisphenol A. *J Epidemiol Community Health*. 65: 475-6
147. Tyl R. (2009) Basic Exploratory Research Versus Guideline-Compliant Studies Used for Hazard Evaluation and Risk Assessment: Bisphenol A as a Case Study. *Environ Health Perspect*. 117(11):1644-1651
148. Bai Y, Chang F, Zhou R, Jin PP, et al. (2011) Increase of anteroventral periventricular kisspeptin neurons and generation of E2-induced LH-surge system in male rats exposed perinatally to environmental dose of bisphenol-A. *Endocrinology* 152: 1562-71
149. Betancourt AM, Eltoom IA, Desmond RA, Russo J, Lamartiniere CA. (2010) In utero exposure to bisphenol A shifts the window of susceptibility for mammary carcinogenesis in the rat. *Environ Health Perspect*. 118: 1614-9
150. Betancourt AM, Mobley JA, Russo J, Lamartiniere CA. (2010) Proteomic analysis in mammary glands of rat offspring exposed in utero to bisphenol A. *J Proteomics* 73: 1241-53
151. Braniste V, Jouault A, Gaultier E, et al. (2010) Impact of oral bisphenol A at reference doses on intestinal barrier function and sex differences after perinatal exposure in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 448-453
152. Cabaton NJ, Wadia PR, Rubin BS, et al. (2011) Perinatal exposure to environmentally relevant levels of bisphenol A decreases fertility and fecundity in CD-1 mice. *Environ Health Perspect*. 119: 547-52
153. Jenkins S, Betancourt AM, Wang J, Lamartiniere CA. (2011b) Endocrine-active chemicals in mammary cancer causation and prevention. *J Steroid Biochem Mol Biol*.
154. Kunz N, Camm EJ, Somm E, et al. (2011) Developmental and metabolic brain alterations in rats exposed to bisphenol A during gestation and lactation. *Int J Dev Neurosci* 29: 37-43
155. Lamartiniere CA, Jenkins S, Betancourt AM, Wang J and Russo J. (2011) Exposure to the Endocrine Disruptor Bisphenol A Alters Susceptibility for Mammary Cancer. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 5: 45-52
156. Poimenova A, Markaki E, Rahiotis C, Kitraki E. (2010) Corticosterone-regulated actions in the rat brain are affected by perinatal exposure to low dose of bisphenol A. *Neuroscience*. 167: 741-9
157. Rivera OE, Varayoud J, Rodríguez HA, Muñoz-de-Toro M, Luque EH. (2011) Neonatal exposure to bisphenol A or diethylstilbestrol alters the ovarian follicular dynamics in the lamb. *Reprod Toxicol*. 32: 304-12
158. Xu X, Tan L, Himi T, et al. (2011) Changed preference for sweet taste in adulthood induced by perinatal exposure to bisphenol A-A probable link to overweight and obesity. *Neurotoxicol Teratol*. 33: 458-63
159. Kundakovic M and Champagne FA. (2011) Epigenetic perspective on the developmental effects of bisphenol A. *Brain Behav Immun* 25: 1084-93
160. Varayoud J, Ramos JG, Bosquiaz VL, Lower M, Muñoz-de-Toro M and Luque EH. (2011) Neonatal exposure to bisphenol A alters rat uterine implantation-associated gene expression and reduces the number of implantation sites. *Endocrinology*. 152: 1101-11
161. Zhang X and Ho SM. (2011) Epigenetics meets Endocrinology. *Journal of Molecular Endocrinology* 46: R11-R32
162. Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, et al. (2011) Impact of early-life bisphenol A exposure on behavior and executive function in children. *Pediatrics* 128: 873-882
163. Carwile JL and Michels KB. (2011) Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003-2006. *Environ Res* 111: 825-830
164. Fujimoto VY, Kim D, vom Saal FS, Lamb JD, Taylor JA, Bloom MS. (2011) Serum unconjugated bisphenol A concentrations in women may adversely influence oocyte quality during in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 95: 1816-9
165. Galloway T, Cipelli R, Guralnik J, et al. (2010) Daily bisphenol A excretion and associations with sex hormone concentrations: results from the InCHIANTI adult population study. *Environ Health Perspect* 118: 1603-1608
166. 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: e8673
167. Melzer D, Harries L, Cipelli R, et al. (2011) Bisphenol A exposure is associated with in vivo estrogenic gene expression in adults. *Environ Health Perspect* 119: 1788-1793
168. Melzer D, Osborne NJ, Henley WE, et al. (2012) Urinary Bisphenol: A Concentration and Risk of Future Coronary Artery Disease in Apparently Healthy Men and Women. *Circulation*.
169. BfR (2011) Fragen und Antworten zu Bisphenol A in verbrauchernahen Produkten. Aktualisierte FAQ des BfR vom 3. Mai 2011. http://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zu_bisphenol_a_in_verbrauchernahen_produkten-7195.html
170. Goodson A, Robin H, Summerfield W and Cooper I. (2004) Migration of bisphenol A from can coatings-effects of damage, storage conditions and heating. *Food Addit Contam* 21: 1015-26
171. FSA Food Standards Agency (2001) Survey of Bisphenols in Canned Foods. Food Surveillance Information Sheet. 13/01. Food Standards Agency, UK. Available on http://www.foodstandards.gov.uk/food_surv.htm.
172. Braunrath R, Podlipna D, Padlesak S and Cichna-Markl M. (2005) Determination of bisphenol a in canned foods by immunoaffinity chromatography, HPLC, and fluorescence detection. *J Agric Food Chem* 53: 8911-7
173. U.S. EPA (1987) Integrated Risk Information System. <http://www.epa.gov/iris/subst/0356.htm>
174. Health Canada (2008) Health Risk Assessment of Bisphenol A from Food Packaging Applications. Minister of Health. 2008, Bureau of Chemical Safety
175. Scharf S. (2006) 1. Fachgespräch „Innenraum und Gesundheit“ vom Hausstaub – ein Indikator für Innenraumbelastung? Umweltbundesamt 7.03.2006 http://www.umweltbundesamt.at/fileadmin/site/leistungen/Umweltanalytik/Hausstaub-Ein_Indikator_fuer_Innenraumbelastung.pdf.
176. CERHR (2008) Center for the evaluation of risks to human reproduction: NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A. NIH Publication No. 08-5994: 1-64