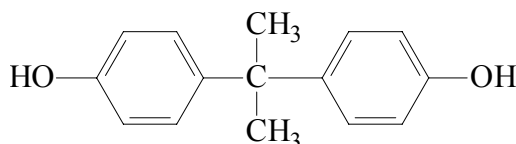


## 2.3 Bisphenol A

Die mit dem Trivialnamen „Bisphenole“ bezeichneten Diphenylalkane sind aromatische Kohlenwasserstoffe und bestehen aus zwei durch eine Brücke der Form  $-R-CR'-$  (Alkylgruppe) verbundenen Phenolringen (Abbildung 2-8). Sie können als Derivate des Bis(4-hydroxyphenyl)methan (Bisphenol F, BPF, Kapitel 2.3.6.5), des Vertreters mit der einfachsten Brücke, betrachtet werden. Die allgemeine Struktur läßt sich anhand der aufgelösten Summenformel in der Form  $HO-C_6H_5-R-CR'-C_6H_5-OH$  oder  $(HO-C_6H_5)_2-CRR'$  darstellen. Namen, CAS- und EINECS-Nummern, Summenformeln, Molare Massen, Trivialnamen und Abkürzungen einer Reihe von Bisphenolen sind in Tabelle 8-13 im Anhang zusammengefaßt.

„Bisphenol A“ (BPA) ist der Trivialname für 2,2-Bis-(4-hydroxyphenyl)propan, dessen Brücke aus dem mittleren Kohlenstoffatom einer Propylkette gebildet wird. Jeweils beginnend mit dem mit der Brücke verbundenen Kohlenstoffatom der Ringe liegen die phenolischen Hydroxylgruppen in *para*-Stellung jeweils am C4-Atom (Abbildung 2-8). BPA wurde erstmals 1891 von A. Dianin beschrieben und 1905 von Thomas Zincke in Marburg synthetisiert. <sup>[171,172,173 zit. in 174]</sup>



**Abbildung 2-8: Konstitutionsformel von 2,2-Bis-(4-hydroxyphenyl)propan (Bisphenol A, BPA)**

### 2.3.1 Herstellung und Verwendung

BPA wird mittels sauer oder alkalisch katalysierter Kondensation von 2 mol Phenol mit 1 mol Aceton hergestellt, wobei Phenol im Überschuß von bis zu 15:1 eingesetzt wird. Großtechnisch kommt jedoch nur die saure Katalyse zur Anwendung, bei der Salzsäure oder saure Ionentauscher als Katalysatoren und zweiwertige Schwefelverbindungen (Polystyrene) als Promotoren verwendet werden. Die Reaktionstemperatur liegt bei ca. 40 bis 90 °C. <sup>[171,175,176]</sup>

Die Produktion von BPA in Westeuropa, Japan und den USA belief sich 1993 auf insgesamt 1.110.000 t, von denen etwa ein Fünftel auf die BRD entfiel <sup>[175]</sup>. Es handelt sich

um einen außerordentlichen Wachstumssektor mit mittleren Steigerungsraten von mindestens  $5 - 6 \% \cdot a^{-1}$  weltweit und  $8,5 \% \cdot a^{-1}$  in den USA zwischen 1993 und 1998 <sup>[177]</sup>. Die Schätzung von bis zu 2,3 Mio. t im Jahr 2002 auf Basis dieser Zahlen (Tabelle 2-4) entspricht in etwa den Angaben der BAYER AG von „über 2 Mio. t“ <sup>[178]</sup>, wohingegen die Bisphenol A Global Industry Group (BPA GIG) unter Berufung auf die Chemical Market Associates Inc. für 2002 eine Weltproduktion von ca. 2,8 Mio. t angibt <sup>[174]</sup>. Dies entspräche einer jährlichen Steigerungsrate von rund 11 % seit 1993.

**Tabelle 2-4: Weltjahresproduktion an Bisphenol A**

Jahr	USA	Steigerung	Weltweit
1993	570.000 t <sup>(1)</sup>		1,1 Mio. t <sup>(1)</sup>
1998	860.000 t <sup>(2)</sup>	$8,5 \% \cdot a^{-1}$ <sup>(2)</sup>	1,4 – 1,65 Mio. t *
2002			1,7 – 2,3 Mio. t *
2005			2,0 – 2,9 Mio. t *

\* geschätzt bei Steigerung von  $5 - 8,5 \% \cdot a^{-1}$  <sup>[177]</sup>; <sup>(1)</sup> <sup>[175]</sup>; <sup>(2)</sup> <sup>[177]</sup>

Der größte Teil der weltweiten BPA-Produktion, je nach Wirtschaftsregion 90 – 100 %, wird zu unmodifiziertem Polycarbonat (PC; 60 – 70 %) und Epoxidharzen (EH; 20 – 30 %), ein geringerer Teil (< 10 %) zu Spezialchemikalien und anderen Polymeren wie Phenolharzen, Phenoplasten, Polyurethan oder Polysulfonen verarbeitet <sup>[175,177,179,180]</sup>. Die ökonomisch, gesundheitlich und/oder ökologisch besonders relevanten Weiterverarbeitungsprodukte von BPA werden in Kapitel 2.3.6 vorgestellt.

In monomerer Form kommt BPA als reaktive Chemikalie in der Farbentwicklungsschicht thermosensitiver Papiere sowie bei der PVC-Produktion zum Einsatz <sup>[20]</sup>. Über die Verwendung als antimikrobieller Wirkstoff in Kosmetika liegen keine genauen Angaben vor <sup>[175]</sup>, ein Einsatz in Autoreifen fand 2002 zumindest in Deutschland nicht mehr statt <sup>[181]</sup>. Die Verwendung als Antioxidanz in hydraulischen Flüssigkeiten und in Fungizidformulationen erfolgt nur außerhalb der EU <sup>[20]</sup>.

In der PVC-Produktion gibt es vier verschiedenen Einsatzzwecke für BPA: als Reaktionsstopper bei der Polymerisierung, als Bestandteil einer Additivmischung, als Antioxidanz während der PVC-Verarbeitung und als vor Oxidation schützender Zusatz in Weichmachern in PVC-Produkten für die Verwendung in Hochtemperaturbereichen. <sup>[20]</sup> Bezogen auf die Masse an Weichmacher in PVC, die häufig 30 – 40 M.-% und mehr stellen, beträgt der BPA-Anteil 0,15 bis 0,3 M.-% <sup>[175,179]</sup>.

In Thermopapieren erreicht der Massenanteil an BPA nach BAUMANN & HERBERG-LIEDTKE <sup>[182]</sup> ca. 1,6 M.-%, nach LEISEWITZ & SCHWARZ <sup>[179]</sup> 1,1 M.-% und nach dem Beratergremium umweltrelevante Altstoffe (BUA) <sup>[175]</sup> 2,0 M.-%. In den weiteren Betrachtungen wird deshalb vom Mittelwert 1,6 M.-% ausgegangen.

### 2.3.2 Chemische und physikalische Eigenschaften

„Bisphenol A ist ein farbloser, schuppenförmiger bis kristalliner Feststoff mit schwach phenolartigem Geruch“ <sup>[175]</sup>, wohingegen FIEGE ET AL. <sup>[171]</sup> Geruchlosigkeit angeben. Tabelle 2-5 gibt einen Überblick über einige der wichtigsten chemischen und physikalischen Eigenschaften von BPA, eine ausführlichere Zusammenstellung befindet sich im Anhang (Tabelle 8-7).

**Tabelle 2-5: Ausgewählte chemische und physikalische Eigenschaften von Bisphenol A**

Eigenschaft	Wert
Summenformel	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>
Molare Masse	228,3 g · mol <sup>-1</sup>
Dichte	1,065 g · cm <sup>-3</sup> (bei 160 °C) <sup>(1)</sup> 1,195 g · cm <sup>-3</sup> (bei 25 °C) <sup>(2)</sup> 1,04 g · cm <sup>-3</sup> (bei 20 °C) <sup>(1)</sup>
Schmelzpunkt	156 – 157 °C <sup>(1)</sup> 150 – 155 °C <sup>(3)</sup>
Dampfdruck (20 – 25 °C; je nach Autor)	5,3 · 10 <sup>-8</sup> – 4,1 · 10 <sup>-9</sup> hPa <sup>(4)</sup> 5 · 10 <sup>-6</sup> hPa <sup>(5)</sup>
Löslichkeit in Wasser	120 – 320 mg · l <sup>-1</sup> (bei 25 °C bzw. RT und pH = 7 – 8) <sup>(4)</sup>
Löslichkeit in Aceton	1086 g · l <sup>-1</sup> (bei RT) <sup>(4)</sup>
Dissoziationskonstanten pK <sub>s</sub>	pK <sub>s1</sub> = 10,2 und pK <sub>s2</sub> = 11,2 <sup>(4)</sup> 9,6 – 10,2 <sup>(3)</sup>
<i>n</i> -Octanol/Wasser- Verteilungskoeffizient (logarithmisch, log K <sub>OW</sub> )	3,32 bis 3,84 (je nach Autor) <sup>(4)</sup> 2,2 bis 3,82 (je nach Autor) <sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup> [171] \*; <sup>(2)</sup> [27]; <sup>(3)</sup> [176] \*; <sup>(4)</sup> [175] \*; <sup>(5)</sup> [183] \*;

\* und dort jeweils angegebene Referenzen; RT: Raumtemperatur

Bei einer molaren Masse von 228,3 g · mol<sup>-1</sup> hat Bisphenol A bei 20 °C eine spezifische Dichte von 1,04 g · cm<sup>-3</sup> <sup>[171]</sup>. Auch andere Quellen geben eine von diesem Wert nur minimal abweichende Dichte an <sup>[175]</sup>, einzig die Angabe von DORN ET AL. <sup>[27]</sup> von 1,195 g · cm<sup>-3</sup> zeigt eine größere Diskrepanz. Der Schmelzpunkt von BPA liegt bei etwa 155 °C <sup>[171,176]</sup>. BPA ist praktisch nicht flüchtig und bei Raumtemperatur und pH = 7 – 8 in Wasser gering (< 320 mg · l<sup>-1</sup>), in polaren Lösungsmitteln jedoch sehr gut löslich

(> 1 kg · l<sup>-1</sup>)<sup>[175]</sup>. Aufgrund der zwei phenolischen Hydroxylgruppen mit pK<sub>s</sub>-Werten von etwa 10,0 und 11,2<sup>[175,176]</sup> ist die Löslichkeit von BPA in Wasser geringfügig abhängig vom herrschenden pH-Wert. Dessen ungeachtet ist BPA mit einem logarithmierten *n*-Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten (log K<sub>OW</sub>) von 3,3 – 3,8<sup>[175,176]</sup> als mittelstark hydrophob einzustufen.

BPA kann chemisch analog zu Monophenolen reagieren: Veresterung (Kondensation) und Veretherung an den Hydroxylgruppen, Substitution und Hydrogenierung an den aromatischen Ringen<sup>[171]</sup>.

TERASAKI ET AL.<sup>[184]</sup> haben 15 Spurenverunreinigungen in BPA gefunden, die ebenfalls über Hydroxylgruppen in *para*-Stellung verfügten.

### 2.3.3 Auftreten und Verhalten in der Umwelt

#### 2.3.3.1 Verhalten in der Umwelt und biologische Abbaubarkeit

Bisphenol A ist gering wasserlöslich, hat eine äußerst geringe Henry-Konstante und einen log K<sub>OW</sub>-Wert von etwa 3,5 (Kapitel 2.3.2). Es ist deshalb zu erwarten, daß es nicht oder in nur in kleinsten Mengen in der Atmosphäre auftritt, in mäßigem Ausmaß an Boden oder Sediment adsorbiert und sich hauptsächlich in Gewässern bzw. über Gewässer in der Umwelt verteilt. Mathematische Modellierungen der Verteilung in Modellökosystemen haben Verhältnisse in Wasser:Boden:Luft von 96:4:Spuren, unter zusätzlicher Berücksichtigung der Sedimente von 74:22:4<sup>[20]</sup> bzw. 72:14:Spuren mit zusätzlichen 14 % im Sediment<sup>[175]</sup> ergeben.

#### Verhalten in der Atmosphäre

Aufgrund der sehr geringen Henry-Konstante ist ein Übergang von BPA in die Luft nicht zu erwarten. Wegen der wahrscheinlichen Reaktion mit Hydroxylradikalen beträgt die in der Atmosphäre erwartete Halbwertszeit von BPA zudem nur 0,2 d<sup>[20]</sup>. Da außerdem nur ein Anteil von 0,383 % an Partikel adsorbieren soll, ist ein vollständiger und rascher Abbau von BPA in der Atmosphäre zu erwarten<sup>[20]</sup>. Dennoch wurde BPA bereits in einem Stadtviertel von Tokyo im Niederschlag nachgewiesen<sup>[185]</sup> (Tabelle 2-7).

### Verhalten und Abbaubarkeit in Wasser

Die physikalischen und chemischen Eigenschaften lassen annehmen, daß in Wasser weder Hydrolyse noch Photolyse von BPA in relevantem Umfang stattfinden<sup>[20]</sup>.

Die biologische Abbaubarkeit wurde u. a. anhand mit standardisierten Testsystemen nach Anleitung 301 der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (Organization for Economic Cooperation and Development, OECD)<sup>[186]</sup> untersucht. Das European Chemicals Bureau (ECB)<sup>[20]</sup> zitiert mehrere derartige interne Berichte der Shell Company. Zwei Tests nach OECD-Vorschrift 301F legen nahe, daß BPA bei geringeren Konzentrationen in größerem Ausmaß und bei niedrigeren Temperaturen rascher abgebaut wird. In je zwei von vier Tests wurde eine sehr gute bzw. keine aerobe Abbaubarkeit festgestellt. Das ECB<sup>[20]</sup> kommt in Zusammenfassung aller ausgewerteten Studien zu der „konservativen“ Annahme, daß BPA in natürlichen Gewässern eine Halbwertszeit von 15 d aufweist und in 75 d zu 97 % abgebaut wird. Mit der zugrundeliegenden Abbaukonstante von  $0,047 \cdot \text{d}^{-1}$  ergab die Modellierung des Verhaltens von in Wasser gelöst vorliegendem BPA in einer Kläranlage eine theoretische Verteilung von 12 % im Ablauf, 6,2 % im Schlamm und 82 % Abbau. Der Übergang in die Luft wäre zu vernachlässigen. RIPPEN<sup>[183]</sup> gibt in Zusammenfassung der zitierten Literatur eine Halbwertszeit von BPA in Oberflächengewässern von i. d. R. 2 – 4 d an.

Bei einer vom ECB<sup>[20]</sup> zitierten und nicht genau beschriebenen Testserie mit einer BPA-Konzentration von  $20 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$  wurde nach 24 – 30 d ein Abbau von 87 – 95 % festgestellt. Die Restkonzentration betrug demnach  $1 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$ . Vor Abbau trat eine lag-Phase von 13 – 17 d auf. Als Resümee wird BPA eine „inhärente biologische Abbaubarkeit“ attestiert.

MATSUI ET AL.<sup>[24]</sup> haben die Elimination von BPA mit einem Schlamm aus einer industriellen Kläranlage bei 25 – 30 °C und  $58 \text{ mg BPA} \cdot \text{l}^{-1}$  untersucht. Allerdings läßt das ungünstig gewählte Testdesign keine weitergehenden Schlüsse zu. BPA wird wiederum eine inhärente biologische Abbaubarkeit zuerkannt.

Den Abbau einer BPA-Konzentration von  $3 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$  über 8 d bei Belüftung mit Inokulum aus der Vorflut eines BPA-Produktionsstandortes haben DORN ET AL.<sup>[27]</sup> in Batch-Versuchen untersucht. Im gereinigten Ablauf der Kläranlage sank die BPA-Konzentration nach 5 d, in Wasser aus der unmittelbaren Vorflut unterhalb der Einleitestelle nach

2 d, im Wasser aus der mittelbaren Vorflut weiter unterhalb der Einleitestelle nach 8 d unter die Nachweisgrenze von  $100 \text{ ng} \cdot \text{l}^{-1}$ .

Schüttelflaschentests mit Wasser und Sediment aus Vorflutern von Kläranlagen, die (u. a.) BPA-belastetes Abwasser behandeln, haben KLECKA ET AL. <sup>[187]</sup> durchgeführt, um die biologische Abbaubarkeit von BPA zu untersuchen (s. a. interner Bericht von Dow Chemicals, zit. in <sup>[20]</sup>). Auch hier wurde eine lag-Phase beobachtet, die im Mittel 3,4 d betrug. Ohne signifikante Unterschiede zwischen den Ansätzen wurde eine mittlere Halbwertszeit von BPA von 1,2 d beobachtet.

Aus Inokulum aus dem Klärschlamm einer Kunststoffabrik haben LOBOS ET AL. <sup>[26]</sup> einen gram-negativen, aeroben, BPA abbauenden Bakterienstamm „MV1“ isoliert. Nach 48 h konnte bei Abbauversuchen kein BPA mehr nachgewiesen werden. 60 % des BPA wurden mineralisiert, 20 % für das Bakterienwachstum assimiliert, und 20 % lagen in Form gelöster Zwischenprodukte vor, hauptsächlich als 2,3-Bis(4-hydroxyphenyl)propandiol (2,3-BHPPD; 45 %). 2,3-BHPPD hat sich offenbar in der Lösung angereichert, weil es von den Bakterien nicht verwertet werden konnte. Nur die Zwischenprodukte 4-Hydroxyacetophenon (4-HAP) und 4-Hydroxybenzoesäure (4-HBS) konnten als Substrate für das Bakterienwachstum genutzt werden. MV1 war in begrenztem Ausmaß auch in der Lage, Bisphenol F, Bisphenol E, Bisphenol B und 3,3-Bis(4-hydroxyphenyl)pentan zu transformieren, jedoch keine der Substanzen als alleinige Kohlenstoff- und Energiequelle oder alleinige Kohlenstoffquelle nutzen.

Eine BPA-abbauende Anreicherungskultur „WH1“ aus einem industriell belasteten Sediment ordneten RONEN & ABELIOVICH <sup>[188]</sup> der Gattung *Sphingomonas* zu. Mit BPA als einziger Kohlenstoff- und Energiequelle mineralisierte diese Kultur BPA aerob innerhalb von 8 d nahezu vollständig. Zwischenprodukte waren 4-HBS und 4-HAP.

Belebter Schlamm aus einer industriellen Kläranlage der Erdölindustrie war nach einer Adaptionsphase von 1 Woche in der Lage, eine BPA-Lösung von  $200 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$  innerhalb von 2 Wochen zu 99,7 % und  $\sim 100 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$  im Abwasser einer Polycarbonatproduktionsstätte zu 99,4 % abzubauen <sup>[25]</sup>. Die Restkonzentration betrug jeweils  $0,6 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$ . Hohe Natriumchloridkonzentrationen behindern den Abbau <sup>[25]</sup>.

$200 \mu\text{M}$  BPA (45,7 mg) wurden in 50 ml einer Inokulumsuspension ( $914 \text{ mg BPA} \cdot \text{l}^{-1}$ ) aus einem urbanen Mündungssediment unter strikt anaeroben (methanogenen), sulfat-, Eisen(III)- oder nitratreduzierenden Bedingungen in 162 d nicht abgebaut <sup>[189]</sup>.

2.3.3.2 *Vorkommen in der Umwelt*

Trotz seiner guten bis sehr guten biologischen Abbaubarkeit unter aeroben Bedingungen ist BPA sehr häufig und weit verbreitet sowohl in Deutschland (Tabelle 2-6) als auch weltweit (Tabelle 2-7) in Oberflächengewässern nachweisbar. Dies spricht für eine ständige Nachlieferung und das Entstehen einer „Quasi-Persistenz“ zumindest in der Umwelt der Industrienationen. Die in Proben aus Deutschland gemessenen Maximalwerte betragen in Wasserproben  $4,4 \mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$ , in Sedimenten  $380 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  TS und in Schwebstoffen  $900 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  TS.

**Tabelle 2-6: Bisphenol A-Konzentrationen in Umweltproben aus Deutschland**

	<b>OW</b> ( $\text{ng} \cdot \text{l}^{-1}$ )	<b>MarW</b> ( $\text{ng} \cdot \text{l}^{-1}$ )	<b>SED</b> ( $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ TS)	<b>SSt.</b> ( $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ TOC)	
<b>MIN</b>	n. d.		n. q.		(1)
<b>MAX</b>	229		190		
<b>MED</b>	23,0		49,2		
<b>N&gt;BG</b>	43		11		
<b>N</b>	52		12		
<b>MIN</b>	7,0	n. q.	66,0	n. q.	(2)
<b>MAX</b>	776	6,0	343	896	
<b>MED</b>	41,0	n. q.	191	582	
<b>N&gt;BG</b>	31	3	23	3	
<b>N</b>	31	12	23	4	
<b>MIN</b>	n. q.		10,0		(3)
<b>MAX</b>	114		379		
<b>MED</b>	21,0		54,5		
<b>N&gt;BG</b>	51		12		
<b>N</b>	53		12		
<b>MIN</b>	0,5				(4)
<b>MAX</b>	14				
<b>MED</b>	3,8				
<b>N&gt;NG</b>	31				
<b>N</b>	31				
<b>MIN</b>	n. q.				(5)
<b>MAX</b>	4.410				
<b>MIN</b>	74,0		128		(6)
<b>MAX</b>	221		311		
<b>N&gt;BG</b>	2,0		6		

	OW (ng · l <sup>-1</sup> )	MarW (ng · l <sup>-1</sup> )	SED (µg · kg <sup>-1</sup> TS)	SSt. (µg · kg <sup>-1</sup> TOC)	
N	2,0		6		
MIN	n. q.		n. q.		(7)
MAX	190		208		
MIN	n. q.				(8)
MAX	130				
MAX			n. q.		(9)

(1) [23,191,192], OW: 1997 – 1998, SED: Havel, 1996;

(2) [193, 194], OW: Elbe und Nebenflüsse, 21 Meßstellen, 1998, MarW: Deutsche Bucht, 9 Meßstellen, 1998 – 1999, SED: Elbe und Nebenflüsse, 11 Meßstellen, 1998;

(3) [195,196], OW: Elbe und Nebenflüsse, 11 Meßstellen CZ, 19 Meßstellen D, 1999 – 2000, SED: Elbe und Nebenflüsse, 2000; (4) [197], OW: 7 Gewässer, 31 Proben, 2000, NG = 0,04 ng · l<sup>-1</sup>;

(5) [198] zit. in [196], OW: Elbe und Nebenflüsse, 6 Meßstellen, 2000, BG = 40 ng · l<sup>-1</sup>;

(6) [199] zit. in [196], OW: 2 Probenahmen, Alster, SED: Elbe & Alster, 1998 – 1999;

(7) [200] zit. in [196], OW: Weser und Nebenflüsse, 1999, BG = 15 ng · l<sup>-1</sup>, SED: Weser & Nebenflüsse, 5 Meßstellen, BG = 2 µg · kg<sup>-1</sup> TS; (8) [201] zit. in [196], Hessen, 25 Meßstellen, 2000 - 2001, BG = 25 ng · l<sup>-1</sup>; (9) [202] zit. in [196], Neckar, Rhein, Donau, 4 Meßstellen, 1997 - 1999, BG = 10 µg · kg<sup>-1</sup> TS; BG: Bestimmungsgrenze; CZ: Tschechien; D: Deutschland; MarW: Meerwasser; NG: Nachweisgrenze; OW: Oberflächengewässer; SED: Sediment; SSt.: Schwebstoffe; TOC: Total Organic Carbon; TS: Trockensubstanz

**Tabelle 2-7: Bisphenol A-Konzentrationen in Umweltproben, weltweit**

	OW <sup>(1)</sup>	OW <sup>(2)</sup>	OW <sup>(3)</sup>	OW <sup>(4)</sup>	OW <sup>(5)</sup>	OW <sup>(6)</sup>
	(ng · l <sup>-1</sup> )					
MIN	n. d.	n. d.	10,0	10,0	n. d.	
MAX	1.900	< 100	1.400	268	65,0	119
MEAN					32,0	
N>BG	5	1	109		11	1
N	16	3	256		34	8
	OW <sup>(9)</sup>	OW <sup>(10)</sup>	SED <sup>(4)</sup>	SED <sup>(7)</sup>	Atm. <sup>(8)</sup>	
	(ng · l <sup>-1</sup> )		(µg · kg <sup>-1</sup> TS)		(µg · m <sup>-2</sup> d <sup>-1</sup> )	
MIN	15	90	5,9	57,0	0,04	
MAX	29	12.000	600	154	0,2	
MEAN	22 *	140				
N>BG	7	35		2	5	
N	7	85		50	5	

(1) [203], J, 1975 – 1978; (2) [21], J, 1973; (3) [204] zit. in [20], J;

(4) [205] zit. in [20], J, OW: NG = 10 ng · l<sup>-1</sup>, SED: NG = 5 µg · kg<sup>-1</sup> TS;

(5) [22], A, NG = 10 ng · l<sup>-1</sup>; (6) [206], NL, Rheindelta, 1989;

(7) [207] zit. in [20], GB, NG = 2,7 µg · kg<sup>-1</sup> TS; (8) [185], J, Tokyo, Wohngebiet, Deposition;

(9) [208], I, März – Mai 2002; (10) [209], USA, 1999 – 2000, "reporting level" = 90 ng · l<sup>-1</sup>

\* Median; A: Österreich; Atm.: Atmosphäre; BG: Bestimmungsgrenze; GB: Großbritannien; J: Japan; NG: Nachweisgrenze; NL: Niederlande; OW: Oberflächengewässer; SED: Sediment; TS: Trockensubstanz; n. d.: nicht detektierbar

Für die Vorfluter von BPA-, PC-, EH- und Thermopapierproduktions- und -verarbeitungsstandorten gibt das ECB <sup>[20]</sup> nach Technical Guidance Documents (TGD) <sup>[190]</sup> berechnete vorhergesagte Umweltkonzentrationen im Wasser (predicted environmental concentration<sub>water</sub>, PEC<sub>water</sub> bzw. PEC<sub>Wasser</sub>) von bis zu 1,32 µg · l<sup>-1</sup> an. An Standorten der PVC-Produktion und des Thermopapierrecyclings werden demgegenüber bis zu 333 bzw. 230 µg · l<sup>-1</sup> vorhergesagt <sup>[20]</sup>.

Die maximalen PEC<sub>Sediment</sub> wurden zu 0,007 mg · kg<sup>-1</sup> bei BPA- und PC-Produktion, 0,02 mg · kg<sup>-1</sup> bei EH- und Thermopapierproduktion, 3,71 mg · kg<sup>-1</sup> bei Thermopapierrecycling und 5,4 mg · kg<sup>-1</sup> bei PVC-Produktion bestimmt <sup>[20]</sup>.

### 2.3.3.3 Bioakkumulation

Die experimentell beobachteten oder theoretisch abgeleiteten Biokonzentrationsfaktoren (BKF) für Fische liegen in der Größenordnung < 400 <sup>[175,176]</sup>, eine Übersicht gibt Tabelle 2-8. Die U.S. EPA stuft einen bioakkumulierenden Stoff als „besorgniserregend“ ein („bioaccumulative chemical of concern“ – BCC), wenn er sich in aquatischen Organismen anreichert, im Menschen gesundheitsschädlich wirkt und, bezogen auf den Menschen, einen BKF > 1.000 aufweist <sup>[210]</sup>. Auf den Menschen bezogene BKF liegen für BPA nicht vor, eine Einstufung als BCC ist derzeit deshalb nicht ohne weiteres möglich. Die zum Metabolismus von BPA vorliegenden Informationen deuten jedoch darauf hin, daß sich BPA nicht im menschlichen Körper anreichert (Kapitel 2.3.3.5).

**Tabelle 2-8: Aquatische Biokonzentrationsfaktoren von Bisphenol A**

BKF °	Tierart	Bemerkung
5,1 – 13,3 < 20 – 68 < 100 3,5 – 5,5 <sup>(1)</sup> 110 – 144 <sup>(2)</sup>	Karpfen ( <i>Cyprinus carpio</i> ) Karpfen ( <i>Cyprinus carpio</i> ) Karpfen ( <i>Cyprinus carpio</i> ) Regenbogenforelle ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> ) Große Erbsenmuschel ( <i>Pisidium amnicum</i> )	Exposition 42 d und 150 mg · l <sup>-1</sup> Exposition 42 d und 15 mg · l <sup>-1</sup> k. A. Exposition 2 h und 100 µg · l <sup>-1</sup> , je nach Gewebe Exposition bis 8 d und 1 µg · l <sup>-1</sup> , je nach Temperatur,
133 366 155 <sup>(3)</sup>	k. A. k. A. Fisch	berechnet für log K <sub>OW</sub> = 3,32 berechnet für log K <sub>OW</sub> = 3,84 berechnet für log K <sub>OW</sub> = 3,4
42 196	k. A. k. A.	berechnet aus Wasserlöslichkeit berechnet aus K <sub>OW</sub> , keine Berücksichtigung Metabolismus

° nach [175,176] und dort angegebenen Referenzen; <sup>(1)</sup> [211]; <sup>(2)</sup> [212]; <sup>(3)</sup> [20];  
BKF: Biokonzentrationsfaktor(en); k. A.: keine Angabe

#### 2.3.3.4 Exposition des Menschen gegenüber Bisphenol A

Menschen können durch Konsum und Umweltbedingungen BPA-Emissionen aus multiplen Quellen ausgesetzt sein, z. B. nach zahnärztlicher Behandlung (Kapitel 2.3.6.5), durch den Genuß von Lebensmitteln (Tabelle 2-9) und das Einatmen von innerstädtischem Staub (Kapitel 2.3.3.2) (auf die Exposition am Arbeitsplatz soll hier nicht weiter eingegangen werden, siehe dazu <sup>[20]</sup>). BPA wurde jedoch mit Konzentrationen von 0,5 – 2 ng · l<sup>-1</sup> (MED = 1,1 ng · l<sup>-1</sup>) auch schon in deutschen Trinkwasserproben nachgewiesen <sup>[197]</sup>. Dabei ist v. a. zu registrieren, daß die BPA-Konzentration in allen 10 untersuchten Proben oberhalb der Nachweisgrenze von 0,02 ng · l<sup>-1</sup> lag.

**Tabelle 2-9: Bisphenol A-Konzentrationen in Trinkwasser und Lebensmitteln**

	LM <sup>(1)</sup> (µg · kg <sup>-1</sup> TS)	LM <sup>(2)</sup> (µg · kg <sup>-1</sup> TS)	TW <sup>(3)</sup> (ng · l <sup>-1</sup> )
MIN	n. d.	n. d.	0,5
MAX	33,3	383	2
MED		10	1,1
N>BG	17	37	10
N	107	62	10

<sup>(1)</sup> [213], J, Honig; <sup>(2)</sup> [214], GB, LM in Konserven; <sup>(3)</sup> [197], D, 2000, NG = 0,02 ng · l<sup>-1</sup>;  
LM: Lebensmittel; NG: Nachweisgrenze; TW: Trinkwasser

Die Humanexposition wird auch an den in Plasma, Blutserum, Fruchtwasser, Urin und Gewebeproben nachgewiesenen BPA-Belastungen deutlich (Tabelle 2-10, Tabelle 2-11). Von Bedeutung sind diese Daten v. a., weil die untersuchten Personen nicht in der BPA-Produktion oder -Verarbeitung tätig waren und SCHÖNFELDER ET AL. <sup>[215]</sup> sowohl den Durchgang von BPA durch die Placentaschranke von der Mutter in den Fötus als auch die Anreicherung von BPA im Placentagewebe nachgewiesen haben.

**Tabelle 2-10: Bisphenol A-Konzentrationen in Humanproben aus Europa**

	mütterliches Plasma <sup>(1)</sup> (ng · ml <sup>-1</sup> )	fötale Plasma <sup>(1)</sup> (ng · ml <sup>-1</sup> )	Placentagewebe <sup>(1)</sup> (ng · g <sup>-1</sup> )	Speichel <sup>(2)</sup> (ng · ml <sup>-1</sup> )
MIN	0,3	0,2	1,0	3,3
MAX	18,9	9,2	105	30,0
MED	3,1	2,3	12,7	7,05
N>BG	37	37	37	18
N	37	37	37	18

<sup>(1)</sup> [215], D; <sup>(2)</sup> [216], E, Speichel nach zahnärztlicher Behandlung;  
BG: Bestimmungsgrenze

**Tabelle 2-11: Bisphenol A-Konzentrationen in Humanproben aus Japan**

	Serum (ng · ml <sup>-1</sup> )					Fruchtwasser (ng · ml <sup>-1</sup> )		Urin (ng · g <sup>-1</sup> Kreatinin)		
	(1)	(2)	(3)	(4) §	(5) §	(4) §	(5) §	(6) &	(7) &	(8)
<b>MIN</b>				0,63	~ 1	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	100
<b>MAX</b>				14,36	~ 18	5,62	~ 7	60.000	20.000	11.900
<b>MED</b>	1,49 °	0,64 °	1,04 °	2,24	2,97	0,26	n. d.	n. d.	n. d.	1.770
<b>N&gt;BG</b>	11	14	16	200	48	200	n. g.	41	34	48
<b>N</b>	11	14	16	200	48	200	48	50	56	48

(<sup>1</sup>) [217], J, Männer; (<sup>2</sup>) [217], J, gesunde Frauen;

(<sup>3</sup>) [217], J, Frauen mit → Syndrom der polycystischen Ovarien;

(<sup>4</sup>) [218], J, Schwangere mit normalen fötalen → Karyotypen (1989 - 1998);

(<sup>5</sup>) [218], J, Schwangere mit unnormalen fötalen → Karyotypen (1989 - 1998);

(<sup>6</sup>) [219], J, Summe BPA+BPA-Gluc., 50 Student/inn/en (46 m., 4 w.; MEAN 24 a), 1992; freies BPA: 38 von 50 n. d.;

(<sup>7</sup>) [219], J, Summe BPA+BPA-Gluc., 56 Student/inn/en (49 m., 7 w.; MEAN 21,5 a), 1999, freies BPA: 50 von 56 n. d.;

(<sup>8</sup>) [220], J, BPA-Gluc., 48 Studentinnen, freies BPA: 47 von 48 n. d. und einmal 0,2 ng · ml<sup>-1</sup>, NG = 0,2 ng · ml<sup>-1</sup>;

° MEAN; § NG ELISA = 0,2 ng · ml<sup>-1</sup>; & NG = 1,7 ng · ml<sup>-1</sup> Urin;

BG: Bestimmungsgrenze; BPA-Gluc.: BPA-Glucuronid; J: Japan; NG: Nachweisgrenze; m.: männlich; n. d.: nicht detektierbar; n. g.: nicht angegeben; w.: weiblich

### 2.3.3.5 *Metabolismus im Menschen*

Bis jetzt wurde nur über eine *in vivo*-Studie mit Menschen berichtet, an der sich 10 Personen als Freiwillige beteiligten <sup>[221]</sup>. Sie nahmen pro Person einmalig 5 mg deuteriertes BPA (BPA-d<sub>16</sub>) zu sich, die bei 70 kg Körpergewicht (KG) einer Dosis von 71,4 µg · kg<sup>-1</sup> KG entsprechen. Der einzige in Blut und Urin nachweisbare Metabolit war das BPA-Monoglucuronid (BPA-Gluc.). Die gesamte applizierte Menge BPA wurde letztlich als BPA-Gluc. im Urin wiedergefunden. BPA selbst war weder in Blut noch in Urin detektierbar. Die maximale Konzentration von BPA-Gluc. im Blut betrug nach 80 min ca. 800 nM (~ 180 µg · l<sup>-1</sup>), die Halbwertszeit weniger als 6 h. Die effektive und rasche Umwandlung von BPA zu BPA-Gluc. in einem → „first pass“-Metabolismus, die rasche Ausscheidung des BPA-Gluc. und das Fehlen → enterohepatischer Rezirkulation führen demnach zu einer geringen internen Belastung mit BPA.

### 2.3.4 *Toxizität*

Die ökotoxischen Eigenschaften von BPA werden ausführlich von STAPLES ET AL. <sup>[176]</sup> (aquatisch), die öko- und die humantoxischen vom BUA <sup>[175]</sup> und vom ECB <sup>[20]</sup> dargestellt und diskutiert. Sie werden hier, wenn nicht anders angegeben, auf Basis der EU-

Risikobewertung <sup>[20]</sup> zusammengefaßt wiedergegeben, für Details sei auf die dort angeführten Literaturquellen verwiesen. Die Reproduktionstoxizität wird zusammen mit der endokrinen Wirkung im Kapitel 2.3.4.3 behandelt. Es erfolgt eine weitgehende Beschränkung auf den oralen Expositionspfad.

#### 2.3.4.1 Akute und subakute Toxizität

Die Auswirkungen einer BPA-Exposition auf Bakterien wurden im wesentlichen an Klärschlämmen, d. h. an Mischpopulationen, untersucht. Die ermittelte Konzentration mit 50 % Hemmung (effective concentration<sub>50</sub>, EC<sub>50</sub>) lag stets im Bereich von 35 – 60 mg · l<sup>-1</sup>. <sup>[20]</sup>

Die EC<sub>50</sub> für die Immobilisierung von Wasserflöhen beträgt nach 24 h bzw. 48 h etwa 10 – 15 mg · l<sup>-1</sup> bzw. 4 – 10 mg · l<sup>-1</sup>. Für Salzwasserinvertebraten wurden nach 24 bzw. 48 h eine EC<sub>50</sub> im Bereich von 3 – 6 mg · l<sup>-1</sup> bzw. 1 mg · l<sup>-1</sup> ermittelt. <sup>[20]</sup> Zur Toxizität bei terrestrischen Invertebraten <sup>[20,175]</sup> sowie zu Auswirkungen auf Ökosystemebene <sup>[175]</sup> liegen keine Daten vor.

Bei Fischen beträgt die zu 50 % Mortalität führende BPA-Konzentration (lethal concentration<sub>50</sub>, LC<sub>50</sub>) nach 96 h Exposition etwa 4,6 – 18 mg · l<sup>-1</sup> nominal <sup>[20]</sup>. Insbesondere aufgrund mangelnder Angaben zur Versuchsdurchführung und zu Begleitparametern wie pH-Wert, Sauerstoffkonzentration oder Temperatur werden die meisten der durchgeführten Studien jedoch als nicht valide eingestuft <sup>[20]</sup>. Das Juvenilenwachstum wird bei Fischen bereits im Bereich von 100 – 1.000 µg · l<sup>-1</sup> um 10 % verringert. Der je nach Fischart empfindlichste populationsrelevante Endpunkt wird bei 160 – 640 µg · l<sup>-1</sup> beeinträchtigt (niedrigste Konzentration mit beobachtetem Effekt; Lowest Observed Effect Concentration, LOEC) <sup>[80]</sup> (s. a. Kapitel 2.3.4.3).

Auch gegenüber Säugetieren ist BPA gering akut toxisch. Nach einmaliger oraler Applikation liegen die für 50 % der Versuchstiere tödlichen Dosen (lethal dosis<sub>50</sub>, LD<sub>50</sub>) für Ratten, Mäuse und Kaninchen in mehreren Studien aus den 1940er bis 1980er Jahren im Bereich von 1,5 – 5 g · kg<sup>-1</sup> KG, wobei weibliche Ratten empfindlicher reagierten als männliche. Die höchste Dosis, bei der kein Effekt mehr beobachtet wurde (no observed effect level, NOEL) für die Lethalität lag im Bereich von 1 – 2 g · kg<sup>-1</sup> KG. Organschäden traten auch bei niedrigeren Dosen auf. <sup>[20]</sup>

In Studien mit wiederholter oraler Applikation subakut toxischer Dosen hat sich BPA gegenüber Säugetieren ebenfalls als gering toxisch erwiesen. Die Ergebnisse führen bei Ratten mit zwei Ausnahmen zu einem allgemeinen NOEL von  $74 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ KG}$ . Organe des männlichen Reproduktionstraktes wurden auch bei geringeren Dosen geschädigt (Kapitel 2.3.4.3). Bei Mäusen ist die Leber offenbar ein gegenüber BPA sehr empfindliches Organ. In mehreren Studien wurden Hepatozyten mit mehreren Zellkernen und z. T. abnormer Zellgröße (multinuclear giant hepatocytes, MNGH) festgestellt. Männchen sind in diesem Endpunkt deutlich empfindlicher, ein NOEL konnte nicht abgeleitet werden. In Hunden (Beagle) wurde nach zwei Studien, die jedoch keine Histopathologie umfaßten, ein NOEL von  $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ KG}$  etabliert. <sup>[20]</sup>

#### 2.3.4.2 *Kanzerogenität und Mutagenität*

Zur Kanzerogenität von BPA beim Menschen oder Säugetieren nach dermalen oder inhalativer Exposition liegen keine Daten vor <sup>[20]</sup>. Geringe Effekte bei verschiedenen Endpunkten wurden in einer Studie des U.S.-amerikanischen National Toxicology Program (NTP) bei weiblichen und männlichen F344-Ratten und männlichen B6C3F1-Mäusen beobachtet. Da diese Wirkungen im Vergleich zur jeweiligen Negativkontrolle nicht signifikant oder nicht dosisabhängig waren, resümiert das ECB <sup>[20]</sup> dennoch, daß BPA nicht kanzerogen sei. Allerdings wurde nach oraler Applikation von 1.000 ppm BPA mit der Nahrung in den Männchen der F1-Generation der B6C3F1-Mäuse eine signifikant höhere Hodenkrebsrate festgestellt.

Zur Mutagenität von BPA beim Menschen *in vivo* liegen ebenfalls keine Daten vor <sup>[20]</sup>. Zudem weisen die meisten *in vitro*-Studien mit Säugetierzellen Defizite in Design, Durchführung oder/und Auswertung auf <sup>[20]</sup>. Weder in Bakterien (Ames-Tests) noch in Pilzen (Mitose) wurden – mit oder ohne vorangegangene metabolische Aktivierung – Genmutationen oder strukturelle Abnormalitäten von Chromosomen ausgelöst <sup>[20,222]</sup>. Auch in Hamsterembryozellen wurden keine Genmutationen ausgelöst <sup>[222]</sup>. In zellfreien Systemen unterbrach BPA die Bildung von Microtubuli <sup>[223]</sup> und bildete es nach oxidativer metabolischer Aktivierung DNS-Addukte <sup>[224]</sup>. DNS-Addukte wurden nach oraler BPA-Aufnahme auch *in vivo* in Zellen der Ratten- <sup>[225]</sup> und Hamsterleber <sup>[222]</sup> gebildet. Insbesondere, da BPA als *in vivo* nicht kanzerogen eingeschätzt wird (s. o.), kommt das ECB <sup>[20]</sup> letztendlich zu dem Schluß, daß die *in vitro* auftretende mutagene Wirkung nicht zu einem signifikanten mutagenen Potential *in vivo* führe.

Es wurde mehrfach nachgewiesen, daß BPA bei Säugetieren *in vitro* → Aneuploidie verursacht, z. B. die Bildung von Micronuclei mit falscher Chromosomenzahl <sup>[226]</sup>, von Chromatiden mit Mikronuclei <sup>[223]</sup> sowie von abnormen Spindeln und abnormaler Cytokinese in mitotischen Zellen <sup>[227]</sup>. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde erstmals meiotische Aneuploidie in weiblichen Mäusen *in vivo* beobachtet <sup>[228]</sup>.

#### 2.3.4.3 Endokrine Wirkung und Reproduktionstoxizität

##### Estrogene Wirkung

BPA zeigt in sämtlichen Tests mit zellfreien und *in vitro*-Testsystemen auf Estrogenität eine positive Reaktion, wobei die Bindungs- bzw. Wirkstärke im Verhältnis zum natürlichen E2 meist bei  $10^{-5}$  bis  $10^{-3}$  liegt. Dies trifft sowohl für die → Relative Bindungsaffinität (RBA) an Estrogenrezeptoren, die Proteinsynthese durch Transkription estrogeneabhängiger Gene als auch die Zellvermehrung (Proliferation) estrogensensitiver Zellkulturen zu. Eine Auswahl der publizierten Testergebnisse ist in Tabelle 8-8 im Anhang zusammengestellt.

Für terrestrische Invertebraten liegen keine Angaben zur hormonellen Wirkung von BPA vor <sup>[20,175]</sup>, für aquatische wenige, deren Relevanz zudem z. T. unklar ist (Anhang, Tabelle 8-9). Grund dafür ist das nach wie vor lückenhafte Wissen über die Hormonsysteme der Wirbellosen und die Wirkungsmechanismen der EAS <sup>[20]</sup>. Dennoch ist erkennbar, daß Invertebraten stark auf das für Wirbeltiere schwache Estrogen BPA reagieren <sup>[80]</sup>. Insbesondere die von OEHLMANN und Mitarbeiter/inne/n <sup>[229-231]</sup> ermittelten höchsten Konzentrationen ohne erkennbare Effekte (NOECs) von  $< 50 \text{ ng} \cdot \text{l}^{-1}$  für die Bildung von „Superweibchen“ und eine erhöhte kumulierte Eiproduktion bei Vorderkiemerschnecken zeigen dies.

Zu den bei verschiedenen Fischarten beobachteten Folgen der Exposition gegenüber BPA gehören die Induktion der Synthese von Vitellogenin und anderen weiblichen Proteinen, Veränderungen des Gonadengewebes, die Zunahme der Eizahl und die Beeinträchtigung der Spermienentwicklung (Anhang, Tabelle 8-10). Für mehrere Kombinationen von Endpunkt und Fischart wurde der Wert  $16 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$  als NOEC ermittelt.

Zwei zur estrogenen Wirkung von BPA auf Amphibien am Afrikanischen Krallenfrosch (*Xenopus laevis*) durchgeführte Studien kamen zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen (Anhang, Tabelle 8-11): einer NOEC von  $2,3 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$  für das Geschlechterverhältnis mit

zwar vorhandenem, aber statistisch nicht signifikantem Effekt <sup>[232]</sup> bzw. einer NOEC von  $500 \mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$  für sämtliche untersuchte Endpunkte <sup>[233]</sup>.

Die estrogenen Wirkung von BPA auf Säugetiere *in vivo* ist seit den 1930er Jahren bekannt <sup>[19,172]</sup>. *In vivo*-Studien auf estrogenen Wirkung wurden mit Ratten verschiedener Linien durchgeführt <sup>[234-239]</sup>, s. a. <sup>[20]</sup>. Insbesondere die Zunahme des Uterusgewichtes bei ovariectomierten Tieren wurde wiederholt beobachtet (Anhang, Tabelle 8-12). Aus mehreren Studien ergeben sich für diesen Endpunkt eine niedrigste Dosis mit beobachtetem Effekt (Lowest Observed Effect Level, LOEL) von  $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ KG}$  und ein NOEL von  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ KG}$ . Wachstum der Organe bzw. Zellen des weiblichen Reproduktionstraktes gilt als Beweis – und Definitionskriterium – einer estrogenen Wirkung (Kapitel 2.2.4), obwohl es Hinweise gibt, daß sich der molekulare Wirkungsmechanismus von BPA von jenem von E2 teilweise unterscheidet <sup>[239,240]</sup>. LAWS ET AL. <sup>[236]</sup> haben in intakten weiblichen Tieren bei der einzigen getesteten Dosis von  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ KG}$  eine signifikante Abnahme der Anzahl der Zyklen innerhalb der Untersuchungsperiode von 25 d festgestellt, so daß sich in Zusammenfassung der in Tabelle 8-12 im Anhang aufgeführten Ergebnisse ein LOEL von  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ KG}$  und ein NOEL von  $< 100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ KG}$  ergeben.

Der wesentliche Metabolit von BPA in Wirbeltieren, BPA-Glucuronid, ist *in vitro* und *in vivo* nicht estrogen <sup>[241,242]</sup>.

#### Sonstige endokrine Wirkungen

*In vitro* wirkt BPA weder androgen noch antiestrogen, zur Antiandrogenität und zur Aktivierung des Progesteronrezeptors (PgR) *in vitro* gibt es widersprüchliche Veröffentlichungen (Anhang, Tabelle 8-8). STEINMETZ ET AL. <sup>[243]</sup> wiesen eine potentielle Beeinträchtigung des neuroendokrinen Systems durch BPA nach.

NIKULA ET AL. <sup>[244]</sup> haben gezeigt, daß BPA in Maus-Leydig-Tumorzellen (mLTC-1) *in vitro* die Bindung zwischen dem Enzym Adenylatcyclase und dem Rezeptor des luteotropen Hormons (LHR) verhindert, dadurch wiederum die Bildung von Progesteron (Pg) und cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) und schließlich die Steroidogenese. Dieser Vorgang wird möglicherweise jedoch nicht vom ER vermittelt, da E2 diese Wirkung nicht zeigte.

Das ECB <sup>[20]</sup> zitiert einen Bericht über *in vivo*-Tests auf androgene und antiandrogene Wirkung von BPA mit orchietomierten Wistar-Ratten und kommt zu dem Schluß, daß

die Ergebnisse auf eine androgene Wirkung hindeuten und eine antiandrogene Wirkung widerlegen.

### Fertilitäts- und Entwicklungstoxizität

In der ausführlichen Literaturübersicht in der EU-Risikobewertung <sup>[20]</sup> werden u. a. die Ergebnisse von *in vivo*-Studien mit Ratten <sup>[235,245-249]</sup>, von *in vivo*-Studien mit Mäusen <sup>[250-254]</sup> und zahlreicher weiterer Untersuchungen (Abstract-Veröffentlichungen, Forschungsberichte) dargelegt und diskutiert. Kürzlich veröffentlichte Studien <sup>[255]</sup> bestätigen die Erkenntnislage.

Bei Dosen im Bereich  $> 300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ KG}$  wurden – je nach Studie – bei den Nachkommen der F1-, F2- oder/und F3-Generation u. a. erhöhte Körpermasse, erhöhte relative Organgewichte von Eierstock, Gebärmutter, Leber und Niere, verringerte Größe oder/und Masse von Hoden, Prostata und seminalen Vesikeln, Verringerung der Wurfgröße, der Anzahl Lebendgeborener (pro Wurf) und der Anzahl von Würfen pro Brutpaar, histopathologische Veränderungen von Leber und Niere, die Bildung von MNGH (Kapitel 2.3.4.1), Beeinträchtigungen der Spermienqualität oder/und -produktion sowie Verschiebungen im Estruszyklus beobachtet. In diesem Dosisbereich betrug der allgemeine NOEL bei Ratten  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ KG}$  für die Verringerung der Wurfgröße in der F1-, F2- und F3-Generation <sup>[245]</sup>. Bei Mäusen wurde nach einer Dosis von  $300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ KG}$  eine signifikante Verringerung des Epididymisgewichtes bei Männchen der F1-Generation festgestellt (siehe <sup>[20]</sup>). Da dies die niedrigste getestete Dosis war, kann ein NOEL nicht abgeleitet werden.

Die möglichen Effekte von BPA bei Dosen bzw. Konzentrationen, wie sie in der Umwelt oder durch die menschliche Nahrungsaufnahme durchaus auftreten, die sog. „low dose effects“, sind eine heftig umstrittene Frage. Mittlerweile wurden etliche Studien pro <sup>[235,250,251,254,256]</sup> und auch kontra <sup>[245,248,252,253]</sup> diesem Phänomen veröffentlicht <sup>[257]</sup>. Nach Evaluierung zahlreicher Studien kommt das BPA-Subpanel des „Endocrine Disruptors Low Dose Peer Review Panel“ des NTP zu dem Schluß, „daß es glaubwürdige Beweise gibt, daß niedrige Dosen BPA bei bestimmten Endpunkten Effekte auslösen können.“ <sup>[258]</sup> (Übersetzung d. A.) Wegen der ebenfalls glaubwürdigen Studien, in denen keine Niedrigdosiseffekte zu verzeichnen waren, ist das Subpanel jedoch „nicht überzeugt, daß ein Niedrigdosiseffekt von BPA schlüssig als grundlegendes oder reproduzierbares Ergebnis etabliert wurde.“ <sup>[258]</sup> (Übersetzung d. A.)

### 2.3.5 Grenz- und Richtwerte

Da die Studien von OEHLMANN und Kolleg/inn/en <sup>[229-231]</sup> in anderen Labors überprüft werden sollen, flossen diese Werte nicht in die Berechnung nach TGD der „vorhergesagten Konzentration ohne [schädliche] Wirkung“ (Predicted No Effect Concentration – PNEC) für die aquatische Umwelt ( $PNEC_{\text{Wasser}}$ ) ein <sup>[20]</sup>. Für die Berechnung des  $PNEC_{\text{Wasser}} = 1,6 \mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$  (Tabelle 2-12) wurde die NOEC von  $16 \mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$  herangezogen (Kapitel 2.3.4.3) und nach TGD mit einem Unsicherheitsfaktor von 0,1 multipliziert. Zusätzlich zu diesen als „konventionell“ bezeichneten NOEC bzw.  $PNEC_{\text{Wasser}}$  wurde ein „konservativer“  $PNEC_{\text{Wasser}}$  von  $0,1 \mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$  abgeleitet, der auf der – nicht zweifelsfrei bewiesenen – LOEC von  $\sim 1 \mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$  für die Beeinträchtigung der Spermienentwicklung bei der Dickkopfelritze (*Pimephales promelas*) <sup>[259]</sup> beruht. <sup>[20]</sup>

Abgeleitet vom  $EC_{50}$  (10 d, subakut) von  $36 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  TR für den benthischen Flachkrebs *Chorophium volutator* beträgt die  $PNEC_{\text{Sediment}} 36 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  TR, nach TGD mit der Equilibrium Partitioning Method (EPM) abgeleitet vom  $PNEC_{\text{Wasser}} 60 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  TR (konventionell) bzw.  $3,7 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  TR (konservativ) <sup>[20]</sup>.

Da es keine Daten zur Toxizität von BPA gegenüber terrestrischen Spezies außer Säugetieren gibt, wurde auch die  $PNEC_{\text{Boden}}$  von 23 bzw.  $1,3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  (konventionell bzw. konservativ) per EPM aus den Werten für Wasserorganismen abgeleitet <sup>[20]</sup>.

Die NOEC von  $320 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$  für die Beeinträchtigung des Zellwachstums von *Pseudomonas putida* ist zugleich die  $PNEC_{\text{Mikroorganismen}}$  <sup>[20]</sup>.

Wegen der weiterhin bestehenden Widersprüchlichkeiten in Bezug auf die estrogenische Wirkung von BPA bei sehr geringen Konzentrationen bzw. Dosen (Kapitel 2.3.4.3) wurde für die Berechnung der PNEC von  $33 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  Lebensmittel für die orale Aufnahme durch Säugetiere ( $PNEC_{\text{oral}}$ ) auf das NOEL von  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  KG für die Reduktion der Wurfgröße bei SD-Ratten <sup>[245]</sup> zurückgegriffen <sup>[20]</sup>.

**Tabelle 2-12: Vorhergesagte Konzentrationen von Bisphenol A in der Umwelt ohne schädliche Wirkung auf Organismen**

Umweltkompartiment	PNEC °	
	Konventionell	Konservativ
Wasser	1,6 µg · l <sup>-1</sup>	0,1 µg · l <sup>-1</sup>
Sediment	36 – 60 µg · kg <sup>-1</sup> TR	3,7 µg · kg <sup>-1</sup> TR
Boden	23 µg · kg <sup>-1</sup>	1,3 µg · kg <sup>-1</sup>
Mikroorganismen	320 mg · l <sup>-1</sup>	
Säugetiere/Mensch (oral)	33 mg · kg <sup>-1</sup> Lebensmittel	

° [20]; PNEC: Predicted No Effect Concentration; TR: Trockenrückstand

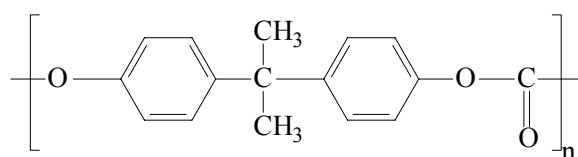
In der EU <sup>[260]</sup> ist BPA für die Verwendung in Bedarfsgegenständen, die für den Kontakt mit Lebensmitteln vorgesehen sind, zugelassen, allerdings darf die Migration vom BPA in das Lebensmittel nicht das Spezifische Migrationslimit (SML) von 3 mg · kg<sup>-1</sup> Lebensmittel überschreiten. In der Verwaltungsvorschrift wassergefährdende Stoffe <sup>[261]</sup> wird BPA als Stoff Nr. 13.078 geführt und in die Wassergefährdungsklasse (WGK) 2 eingestuft.

### 2.3.6 Polymere, Derivate und verwandte Verbindungen von Bisphenol A

#### 2.3.6.1 Polycarbonate

Polycarbonate (PC) sind lineare Makromoleküle, die durch Kondensation (Veresterung) der Kohlensäure mit Dihydroxyverbindungen hergestellt werden. Im Falle von PC auf der Basis von BPA (BPA-PC) (Abbildung 2-9) erfolgt die Veresterung mit Phosgen als Reaktionspartner, und es entsteht ein aromatisches PC. <sup>[262]</sup>

Im Jahr 2002 dürften weltweit 1,4 – 1,6 Mio. t BPA zu Polycarbonaten verarbeitet worden sein (Kapitel 2.3.1). BPA-PC ist das ökonomisch mit Abstand wichtigste Polycarbonat und wurde erstmals 1953 bei der BAYER AG synthetisiert.



**Abbildung 2-9: Konstitutionsformel des Grundbausteins von Polycarbonat auf Basis von Bisphenol A**

Für die Produktion von BPA-PC wurde im Jahr 2001 ein Wachstum von mindestens 10 % · a<sup>-1</sup> bis 2005 vor allem in Europa und Japan vorhergesagt <sup>[263]</sup>. Das Wachstum

könnte sogar noch höher liegen, da die verwendeten Mengen in bekannten Anwendungen wie auch die Zahl der Anwendungen stetig steigen – allein das Potential für die vor der Markteinführung stehenden Wegwerf-CD<sup>[264]</sup> und -DVD<sup>[265]</sup> dürfte erheblich sein.

BPA-PC wird in Deutschland zu 44 % und weltweit zu 50 % in der Elektrotechnik/Elektronik-Industrie verbraucht, z. B. als Material für jegliche Art von Gehäusen elektrischer und elektronischer Geräte, Schaltern, Steckern usw., sowie im Bauwesen, dort v. a. als Fenster-, Tür- und Dachscheiben sowie als Schallschutzwände. Weitere Anwendungsgebiete sind: CDs, andere Datenspeicher, Lichttechnik (Gehäuse, Schilder), Optik (Gläser und Linsen), Gerätebau (Medizintechnik, Büromaschinen), Industrie- und Freizeitschutzbekleidung, Motorradhelme u. ä., Fahrzeugbau (Scheinwerfer- und Autoscheiben, Armaturen, Stoßfänger- und Innenverkleidungen, Karosserieaußenteile), Verpackungen (fast ausschließlich Milch- und Wasserflaschen), Scheckkarten und Haushaltstechnik.<sup>[64,175,179,262,266]</sup>

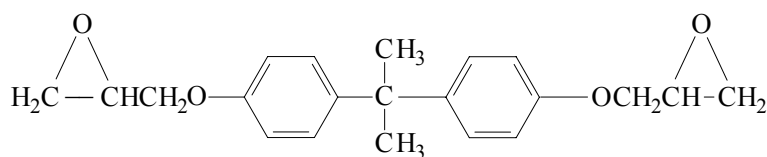
BPA-PC ist ein amorpher, transparenter Kunststoff, in chlorierten und einigen nichthalogenierten Kohlenwasserstoffen löslich – jedoch nicht in Wasser, Alkoholen oder Aliphaten –, hitzebeständig bis 150 °C und schwer entflammbar. Seine Dichte beträgt etwa  $1,2 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ .<sup>[262]</sup> Es hat eine Reinheit von mindestens 99,5 % und enthält nach Herstellerangaben maximal 250 ppm Phenol und maximal 100 bis 150 ppm (im Mittel 25 ppm) monomeres BPA.<sup>[175,179,262]</sup> Die Eigenschaften von Polycarbonaten können durch Additive, Kopolymerisierung sowie die Herstellung von Blends mit anderen Polymeren den Erfordernissen angepaßt werden. Als Flammenschutzmittel wird häufig und in großen Mengen Tetrabrombisphenol A (Kapitel 2.3.6.4) inkorporiert.<sup>[262]</sup>

Polycarbonate sind anfällig gegen (v. a. alkalische) Hydrolyse, Umesterung, Umamidierung und UV-Strahlung<sup>[262,267]</sup>. Zusätze und Modifikationen können die chemische Beständigkeit erhöhen und Hydrolyseerscheinungen weitgehend verhindern. Sie werden jedoch nicht generell, sondern in Abhängigkeit vom Verwendungszweck eingesetzt, z. B. bei PC, das bestimmungsgemäß mit Lebensmitteln in Kontakt kommt.<sup>[262]</sup>

#### 2.3.6.2 *Bisphenol A-Diglycidylether*

Das nach Polycarbonaten zweitwichtigste Weiterverarbeitungsprodukt von BPA ist der zweiwertige 2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)propan-bis(2,3-epoxypropyl)ether (Bisphenol A-Diglycidylether, BADGE; Abbildung 2-10, Anhang Tabelle 8-14).

BADGE wird – theoretisch – durch die Reaktion von 1 Mol BPA mit 2 Mol 3-Chloro-1,2-epoxypropan (Epichlorhydrin) hergestellt <sup>[175]</sup>. Der Gehalt an Restmonomeren ist u. a. vom Hersteller abhängig <sup>[268]</sup>.



**Abbildung 2-10: Konstitutionsformel von 2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)propan-bis(2,3-epoxypropyl)ether (Bisphenol A-Diglycidylether, BADGE)**

BADGE wird in PVC-Produkten, z. B. Innenlacken von Konservendosen, als Monomer eingesetzt, um per Hydrolyse überschüssiges Chlor und entstehende Salzsäure abzufangen <sup>[269]</sup>. PVC- → Plastisole wiesen die höchsten BADGE-Gehalte von allen untersuchten Beschichtungen auf <sup>[270]</sup>.

In sauren, alkalischen und salzigen wässrigen Lösungen sowie Ethanol (15 %) werden die Epoxidgruppen von BADGE durch Anlagerung von Wasser hydrolysiert <sup>[268,270]</sup>. Es entstehen einfach oder zweifach hydrolysierte Derivate (BADGE·H<sub>2</sub>O bzw. BADGE·2H<sub>2</sub>O) oder, bei Anwesenheit von Chlorid-Ionen oder Chlor, auch ein- und zweiwertige Chlorhydrine (BADGE·HCl, BADGE·2HCl, BADGE·HCl·H<sub>2</sub>O) <sup>[269]</sup>.

BADGE wird im Säugetierkörper nach oraler Exposition rasch und weitgehend metabolisch entgiftet <sup>[271,272]</sup>. Bei einer Studie mit radioaktiv markiertem BADGE wurden 90 % der Radioaktivität durch Mäuse innerhalb von drei Tagen ausgeschieden <sup>[273]</sup>.

Die akute Toxizität von BADGE ist gering und von der mittleren Molekülgröße abhängig <sup>[269]</sup>. Systemische Toxizität gegenüber Testis und Uterus von Ratten setzte in einer Studie allerdings bereits bei 50 mg · kg<sup>-1</sup> KG ein <sup>[274]</sup>. BADGE ist nach derzeitigem Stand *in vivo* nicht genotoxisch, nicht reproduktionstoxisch, nicht teratogen, nicht kanzerogen und beeinträchtigt nicht die Fortpflanzung, zeigt nach dermalen Applikation aber eine geringfügige Neigung, DNS-Addukte zu bilden <sup>[275]</sup>. Auch die hydrolytischen und Chlorhydrinderivate von BADGE sind toxikologisch zumindest bedenklich <sup>[272]</sup>, insbesondere aufgrund der generellen Eignung der Epoxidgruppen zu alkylieren und so kovalent an die DNA zu binden. Lediglich BADGE·2H<sub>2</sub>O wird als toxikologisch wenig relevant eingestuft <sup>[271]</sup>.

BADGE bindet nicht an die cytosolischen ER des Rattenuterus <sup>[111,216]</sup> und induziert *in vitro* keine estrogen-abhängigen <sup>[274]</sup> bzw. keine im E-Screen-Test zellspezifischen

Proteine <sup>[111]</sup>. Es wirkt im E-Screen-Zelltest aber dennoch estrogen <sup>[111,216]</sup>. Das NOEL für Endpunkte der Reproduktion nach einmaliger oraler Applikation liegen bei Ratten und Kaninchen im Bereich von 250 – 750 mg · kg<sup>-1</sup> KG. In einer Studie zeigte BADGE eine geringfügige Bindungsaffinität zum AR. Die EU-Kommission schätzte ein, daß Beweise für die (potentielle) endokrine Wirkung von BADGE vorliegen <sup>[76]</sup>. Nach ausführlicher Literaturlauswertung kommt das Wissenschaftliche Komitee für Toxizität, Ökotoxizität und Umwelt der EU-Kommission (Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment, CSTEE) zu der Einschätzung, daß von BADGE für Mensch und Umwelt kein Risiko aufgrund endokrin vermittelter Effekte ausgeht <sup>[274]</sup>.

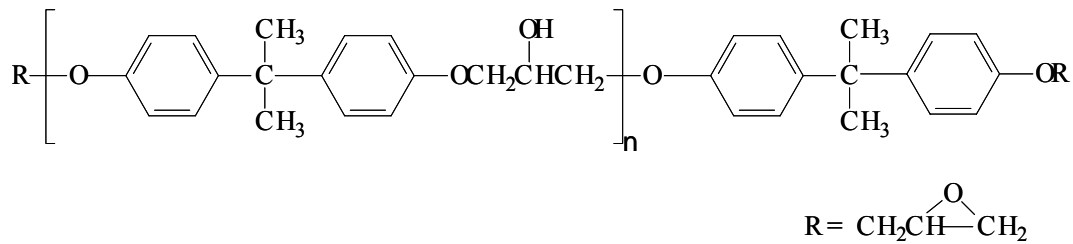
Hydrolyseprodukte von BADGE sind ebenfalls estrogen <sup>[216]</sup>. BADGE·2H<sub>2</sub>O und BADGE·2HCl führten zur Zellproliferation von T47D-Brustkrebszellen, ohne an den humanen ER- $\alpha$  zu binden <sup>[276]</sup>. Ohne genaue Angaben berichten NAKAZAWA ET AL. <sup>[276]</sup> ebenfalls von estrogener Wirkung von BADGE·2H<sub>2</sub>O in ddY-Mäusen *in vivo*.

BADGE ist in der EU nur noch bis zum 31.12.2004 für die Herstellung von Bedarfsgegenständen mit Kontakt zu Lebensmitteln erlaubt <sup>[277]</sup>. Bis dahin gilt ein vom Wissenschaftlichen Komitee für Lebensmittel (Scientific Committee on Food, SCF) <sup>[272]</sup> vorgeschlagenes SML für die Summe von BADGE, BADGE·H<sub>2</sub>O, BADGE·H<sub>2</sub>O·HCl, BADGE·HCl und BADGE·2HCl von 1 mg · kg<sup>-1</sup> Lebensmittel <sup>[277]</sup>. Lediglich das als unbedenklich eingestufte BADGE·2H<sub>2</sub>O ist nicht explizit aufgeführt, obwohl es in wäßrigen Lebensmitteln auftreten könnte <sup>[271]</sup> und estrogen wirkt.

### 2.3.6.3 Epoxidharze

Bei einem Anteil am BPA-Verbrauch von 30 – 40 % (Kapitel 2.3.1) wurden im Jahr 2002 weltweit ca. 0,7 – 0,8 Mio. t BPA zu Epoxidharzen (EH) verarbeitet. EH sind Polyether (Abbildung 2-11) mit einem breiten Spektrum an Molekülmassen und werden durch Reaktion von Epichlorhydrin mit Verbindungen mit mindestens zwei reaktiven Wasserstoffatomen, überwiegend mit BPA und über BADGE, hergestellt <sup>[64]</sup>.

EH verfügen über Epoxidgruppen in Endstellung oder Seitenketten, und erst nach dreidimensionaler Vernetzung mit einer weiteren Substanz entstehen feste Kunststoffe. Bei der Verwendung von BPA als Reaktionspartner entstehen hochviskose Harze. Um feste Kunststoffe herstellen zu können, ist die Zugabe von multifunktionellen Härtern notwendig. <sup>[64,278]</sup>



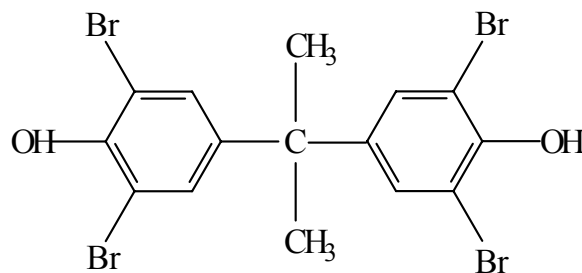
**Abbildung 2-11: Konstitutionsformel eines Epoxidharzes auf Basis von BADGE**

Wegen der dreidimensionalen Vernetzung beim Aushärten weisen Epoxidharze eine sehr viel bessere chemische Beständigkeit als Polycarbonate auf. Zahl und Menge an Verunreinigungen können jedoch zu erheblichen Unterschieden in der Beständigkeit führen. <sup>[64,278]</sup> Da viele Anwendungen von EH eine hohe Hitze- und Feuerbeständigkeit verlangen, werden häufig das Flammenschutzmittel Tetrabrombisphenol A (Kapitel 2.3.6.4) bzw. dessen Diglycidylether als Komonomere in EH eingebaut <sup>[278]</sup>. Die thermische Zersetzung von EH bei 250 – 350 °C führt zur Freisetzung von BPA <sup>[175]</sup>.

Von den 1992 in Westeuropa verbrauchten 182.000 t EH wurden 53 % als Lacke und Beschichtungen (Schiffe, Automotoren, Sprühdosen), 17 % im Bauwesen (u. a. Bodenbeschichtungen), 15 % in Elektronik und Elektrotechnik (Isolationsmaterial, Kapselung, Spulendrähte), 7 % in glasfaserverstärkten Verbundwerkstoffen (Rohrbau, Luftfahrt, Behälter, Automobilbau) und 5 % als Mehrkomponentenkleber und Dichtmassen eingesetzt. <sup>[179,279,280]</sup> Im Fahrzeugbau kommen EH u. a. in Bremsbelägen <sup>[281]</sup>, Autolack <sup>[282]</sup> und Motorenbeschichtungen <sup>[283]</sup> zur Anwendung.

#### 2.3.6.4 Tetrabrombisphenol A

Das vierfach mit Brom substituierte 2,2-Bis(3,5-dibromophenyl)propan (Tetrabrombisphenol A, TBBPA; Abbildung 2-12, Anhang Tabelle 8-14) ist das wichtigste und mit Abstand meistproduzierte bromierte Flammenschutzmittel (FSM) überhaupt <sup>[284,285]</sup>.



**Abbildung 2-12: Konstitutionsformel von 2,2-Bis(3,5-dibromophenyl)propan (Tetrabrombisphenol A, TBBPA)**

Die Weltjahresproduktion steigt mit rasantem Tempo und erreichte im Jahr 2000 mit 210.000 t <sup>[286]</sup> fast eine Verdopplung gegenüber 120.000 t im Vorjahr <sup>[287,288]</sup>. Damit beträgt der Anteil von TBBPA an den bromierten FSM weltweit 60 – 70 % <sup>[286,288]</sup>. Die Produktion erfolgt ausschließlich <sup>[59]</sup>, der Verbrauch im wesentlichen außerhalb Europas und mit 71 % im Jahr 1999 vornehmlich in Asien <sup>[288]</sup>. TBBPA ist das am meisten in informationstechnischen <sup>[289]</sup> bzw. generell elektronischen und elektrischen Geräten <sup>[285]</sup> eingesetzte FSM. 96 % aller bedruckten Leiterplatten werden mit TBBPA vor Bränden geschützt <sup>[290]</sup>.

TBBPA wird überwiegend als reaktives und in geringerem Maße als additives FSM in einer Vielzahl von Kunststoffen eingesetzt <sup>[9,286]</sup>. Der TBBPA-Anteil beträgt je nach Polymer bis zu 33 M.-% <sup>[286]</sup>. Auch nach der Verarbeitung zum flammgeschützten Kunststoff können geringe Anteile TBBPA unpolymerisiert vorliegen <sup>[291]</sup>.

TBBPA ist bei Normtemperatur ein weißes Pulver <sup>[292]</sup>, hydrophob ( $\log K_{OW} \geq 4,5$ ) und nicht flüchtig. Die Angaben zur Wasserlöslichkeit schwanken um Faktor 5.000 – 10.000 (Anhang, Tabelle 8-15).

Von adaptierten Mikroorganismen, die aus einem industriell mit TBBPA belasteten Sediment isoliert worden waren, wurde TBBPA unter anaeroben Verhältnissen schrittweise zu BPA dehalogeniert: Nach 10 d waren 85 % mindestens einmal dehalogeniert, 50 % sogar bis zum BPA, und nach 45 d nahezu 100 % mindestens einmal und 88 % zu BPA <sup>[188]</sup>. Aus Sediment angereicherte Mikroorganismen dehalogenierten TBBPA sowohl unter methanogenen als auch unter sulfat-reduzierenden Bedingungen innerhalb von 100 d vollständig zu BPA <sup>[189]</sup>. LANGFORD & LESTER <sup>[293]</sup> führen auch die Möglichkeit der hydrolytischen Dehalogenierung unter Ersatz der Bromatome durch Hydroxylgruppen an. Auf Kläranlagen wird TBBPA kaum oder gar nicht abgebaut, in Böden und Sedimenten nur sehr langsam. In je einem sandigen, schluffigen und tonigen Lehmboden betrug die Mineralisierung aerob maximal 6 % und anaerob < 0,5 % und die Halbwertszeit ca. 50 d. In einem sandigen Wasser-Sediment-System stieg die Halbwertszeit mit der Konzentration ( $10 - 1.000 \mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$ ) von 48 auf 84 d. <sup>[292,294,295]</sup>

TBBPA wurde bereits in den 1970er Jahren in den USA in Staub, Boden und Sediment in der Umgebung einer Produktionsstätte nachgewiesen <sup>[291]</sup>. In Hausstaub kann die Konzentration von TBBPA mehrere Milligramm pro Kilogramm erreichen, in der Außenluft einer Produktionsstätte betrug sie  $1,7 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$  <sup>[288]</sup>. Aus den 1980er Jahren gibt

es zahlreiche Messungen aus Japan, bei denen TBBPA in marinen und Flußsedimenten nachgewiesen wurde <sup>[296,297]</sup> (Anhang, Tabelle 8-18). Stromauf bzw. -ab des Ablaufes einer schwedischen Kläranlage, die u. a. Sickerwasser einer Kunststoffdeponie erfaßt, wurden im Sediment 34 bzw. 270  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  TS gemessen, die Konzentration an Dimethyl-TBBPA betrug unterhalb der Einleitung 1,5  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  TS <sup>[291]</sup>. Kürzlich erfolgte Untersuchungen in Baden-Württemberg zeigten TBBPA-Belastungen von Flußwasserproben mit bis zu 20  $\text{ng} \cdot \text{l}^{-1}$  und von 40 % der Sedimentproben mit bis zu 2  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  TS auf <sup>[298]</sup>. Drei Klärschlämme in Schweden waren mit TBBPA-Konzentrationen von 3,6  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  TS, 8,6  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  TS bzw. 45  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  TS belastet <sup>[299]</sup> zit. in <sup>[287]</sup>.

Bei den Untersuchungen in den 1970er Jahren in den USA wurde auch in menschlichem Haar TBBPA nachgewiesen <sup>[291]</sup> (Anhang, Tabelle 8-18). In neueren Studien wurden in Dänemark bis 11  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  und in Berlin bis 1  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  Fett in Muttermilch <sup>[298]</sup>, in Japan bis 1  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  <sup>[300]</sup> zit. in <sup>[287]</sup>, in Norwegen bis 1,8  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  <sup>[301]</sup> und in Schweden bis 3,8  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  Fett <sup>[299]</sup> im Blutplasma ermittelt.

TBBPA ist gegenüber Säugetieren akut und chronisch gering toxisch, nicht teratogen, nicht kanzerogen und nicht mutagen, gilt jedoch als hautreizend <sup>[288]</sup>. Aufgrund seines hydrophoben Charakters erreicht TBBPA in aquatischen Organismen Biokonzentrationsfaktoren von 20 – 3.200 <sup>[292,294]</sup>. Es ist gegenüber Wassertieren deutlich toxisch ( $\text{EC}_{50}$  aquatische Invertebraten 1 – 10  $\mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$ ,  $\text{EC}_{50}$  Fische 150 – 300  $\mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$ ) <sup>[288]</sup>. Über die akute Toxizität gegenüber Menschen, Pflanzen, Mikroorganismen und Bodentieren gibt es keine Informationen <sup>[288]</sup>.

Trotz bestehender Widersprüche können sowohl die estrogene Wirkung als auch Eingriffe in den Schilddrüsenhormonhaushalt durch TBBPA <sup>[136,179,289]</sup> und hydroxyliertes TBBPA <sup>[289]</sup> als erwiesen angesehen werden. Aufgrund der zahlreichen Befunde und Hinweise werden bromierte FSM, insbesondere PBB, PBDE und TBBPA, z. T. in ihrer Gesamtheit als (potentiell gefährliche) EAS eingestuft <sup>[302,303]</sup>.

*In vitro*-Tests mit Säugetierzellen auf estrogene oder Schilddrüsenaktivität waren mit einer Ausnahme positiv, während sämtliche Tests mit Hefezellen negative Ergebnisse erbrachten (Anhang, Tabelle 8-16). Eine Studie konnte schädliche Wirkungen auf das Immunsystem der Maus *in vitro* aufzeigen <sup>[304]</sup>. TBBPA reduziert die Bindung des natürlichen Schilddrüsenhormons Triiodthyronin an den Schilddrüsenhormonrezeptor <sup>[305]</sup>

und besitzt eine mehr als zehnmals so starke Bindungsaffinität zum humanen Schilddrüsenhormontransportprotein Transthyretin des Blutes (TTR) als das natürliche Hormon Thyroxin<sup>[306]</sup>. Es weist damit *in vitro* die höchste bekannte TTR-Bindungsaffinität aller bromierten und chlorierten Substanzen auf<sup>[307]</sup>.

*In vivo*-Studien erbrachten in Bezug auf biologisch-systemische Wirkungen bisher ausschließlich negative Befunde<sup>[292,308,309]</sup>. Die Konzentrationen an Thyreoidea-stimulierendem Hormon in Rattenföten waren jedoch nach TBBPA-Exposition der trächtigen Muttertiere auf das Dreifache erhöht<sup>[309]</sup>.

Auch die Zwischenprodukte des mikrobiellen Abbaus von TBBPA zeigen z. T. hormonelle Aktivität: Tri-BBPA bindet an das menschliche TTR<sup>[306]</sup>, und sowohl Mono-BBPA und Di-BBPA als auch Tri-BBPA lösen estrogenabhängige Gentranskription in menschlichen T47D-Brustkrebszellen aus<sup>[310]</sup>.

TBBPA ist wegen seiner aquatischen Toxizität und seinem Bioakkumulationspotential in die WGK 1 eingestuft<sup>[311]</sup>.

#### 2.3.6.5 Weitere Bisphenol A-Derivate und Bisphenole

##### Bisphenol A-DMA und Bisphenol A-GMA

Zwei in sehr geringen Mengen hergestellte, in den letzten Jahren dennoch stark in die Diskussion gekommene Weiterverarbeitungsprodukte von BPA sind Bisphenol A-dimethacrylat (Bis-DMA) und Bisphenol A-diglycidylmethacrylat (Bis-GMA). Bis-DMA und Bis-GMA werden als Kompositmaterialien von *in situ* aushärtenden Kunststoffzahnfüllungen und -lacken verwendet<sup>[312,313]</sup>.

Je nach Ausgangsstoff und Qualität können zahntechnische Materialien Restmonomere von Bis-DMA, Bis-GMA, BADGE, ethoxyliertem Bis-DMA (Bis-EMA) oder/und BPA enthalten<sup>[216,312-315]</sup> (Anhang, Tabelle 8-20).

Aufgrund der zahlreichen positiven Befunde in *in vitro*-Tests mit Säugetierzellen muß Bis-DMA als estrogen aktive Substanz eingestuft werden, die Wirkstärke im Vergleich zu E2 beträgt je nach Testsystem und Endpunkt  $10^{-3}$  –  $10^{-5}$  (Anhang, Tabelle 8-19). Die maximale durch Bis-DMA induzierte Genexpression in MCF-7-Zellen war gleich hoch wie die durch E2 induzierte<sup>[111,216]</sup>.

Die Angaben zu Bis-GMA sind weniger eindeutig. Zwei *in vitro*-Studien geben für Bis-GMA eine estrogene Wirkung an <sup>[111,316]</sup>, alle anderen konnten dies nicht feststellen (Anhang, Tabelle 8-19). Zugleich berichten MARIOTTI ET AL. <sup>[317]</sup> zit. in <sup>[111]</sup> von einem positiven Testergebnis im uterotrophen Test mit Mäusen *in vivo*.

Bis-GMA gilt als schwach wassergefährdend (WGK 1) <sup>[318]</sup>. Bis-DMA ist derzeit nicht eingestuft.

### Weitere Bisphenole

BPF erwies sich als estrogen im uterotrophen Test (relative Masse der Gebärmutter) in Wistar-Ratten bei  $> 100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ KG}$  <sup>[319]</sup> und in Sprague Dawley-Ratten <sup>[320]</sup>, in der vaginalen Kornifikation bei Wistar-Ratten <sup>[319]</sup>, in Genexpressionstests <sup>[91,111,320]</sup> und im E-Screen-Test <sup>[111]</sup>. Niedrigdosiseffekte wurden in diesen Studien nicht festgestellt. Die Wirkstärke von BPF war im E-Screen-Test zwar um Faktor 10 niedriger als jene von BPA, allerdings bei einer gleichzeitig doppelt so starken Relativen Bindungsaffinität an den ER des Rattenuterus' <sup>[111]</sup>.

Mit einem  $\log K_{\text{OW}} = 3,06$  und einer Löslichkeit in Wasser von  $360 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$  <sup>[23]</sup> weist BPF dem BPA sehr ähnliche Eigenschaften auf. Es kann analog zu BPA für die Herstellung sowohl von PC und EH als auch von Phenolharzen verwendet werden <sup>[191]</sup>.

Das Vorkommen von BPF in Umweltmatrices wurde bisher nur vereinzelt untersucht (Anhang, Tabelle 8-21). Es wurde in deutschen Oberflächengewässern in Konzentrationen von bis zu  $180 \text{ ng} \cdot \text{l}^{-1}$  nachgewiesen <sup>[23,196]</sup> (Kapitel 2.4). In Japan war BPF in 107 Honigproben <sup>[213]</sup> und 62 Lebensmittelproben aus Konserven <sup>[214]</sup> nicht nachweisbar.

Der Diglycidylether von BPF (Bisphenol F-Diglycidylether, BFDGE; Anhang, Tabelle 8-14), der vorwiegend aus 2,2'-BPF hergestellt wird, und sog. Epoxy-Novolacs (auch Novolac-Glycidylether, NOGE), Epoxidharze auf Basis von BPF, sind in der EU ab dem 01.01.2005 für die Herstellung von Bedarfsgegenständen für den Kontakt mit Lebensmitteln verboten. Bis dahin gilt ein spezifisches SML für die Summe von BFDGE, BFDGE·H<sub>2</sub>O, BFDGE·HCl, BFDGE·H<sub>2</sub>O·HCl, und BFDGE·2HCl von  $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  Lebensmittel. Falls sowohl BADGE und seine Transformationsprodukte als auch BFDGE oder/und NOGE und deren Transformationsprodukte gleichzeitig auftreten, gilt das SML für die Summe aller Verbindungen. <sup>[277]</sup>