

Eine neue Studie zur östrogenen Wirkung von Bisphenol A und ihre Relevanz für die Risikobewertung

Stellungnahme Nr. 048/2005 des BfR vom 22. Dezember 2005

Bisphenol A ist eine Industriechemikalie, die in großem Umfang bei der Herstellung von Kunststoffen verwendet wird. Sie kommt in zahlreichen verbrauchernahen Produkten vor, auch in solchen, die mit Lebensmitteln in Berührung kommen. Babyflaschen aus Plastik gehören dazu. Damit Verbraucher keine gesundheitsschädlichen Mengen an Bisphenol A über die Nahrung aufnehmen, wurde die Stoffmenge, die z.B. aus einer Babyflasche in den Inhalt übergehen darf, begrenzt. Sie liegt bei maximal 0,6 Milligramm Bisphenol A pro Kilogramm Lebensmittel. Diese Begrenzung soll gewährleisten, dass die duldbare tägliche Aufnahmemenge (Tolerable Daily Intake, TDI), nicht überschritten wird. Der TDI beschreibt die Menge einer Substanz, die ein Leben lang aufgenommen werden kann, ohne dass ein gesundheitlicher Schaden zu erwarten ist. Die tolerierbare tägliche Aufnahmemenge liegt für Bisphenol A derzeit bei 0,01 Milligramm je Kilogramm Körpergewicht (mg/kg KG). Dieser TDI-Wert wird beim üblichen Gebrauch von Babyflaschen bei weitem nicht ausgeschöpft.

Bisphenol A hat eine geringe akute Giftigkeit, es gibt weder Hinweise auf Krebs auslösende noch auf Frucht schädigende Eigenschaften. Die Substanz gehört aber zu den sogenannten „endocrine disruptors“, das sind Stoffe, die im Organismus östrogen wirken können. Zu den Wirkungen von Bisphenol A und insbesondere zu den östrogenen Wirkungen gibt es eine Reihe neuerer Untersuchungen mit zum Teil schwer interpretierbaren oder auch widersprüchlichen Aussagen. Auf europäischer Ebene wird das gesundheitliche Risiko von Bisphenol A unter anderem deshalb gegenwärtig neu bewertet. Das BfR ist in diese Bewertung eingebunden. Besonderes Augenmerk liegt auf einer umfangreichen Studie, die initiiert wurde, um offene Fragen im besonders verbraucherrelevanten Niedrigdosisbereich abzuklären. Mit dem Abschluss der Studie wird im kommenden Jahr gerechnet.

Unabhängig davon wurde nun in dem wissenschaftlichen Journal „Endocrinology“ eine Studie zu den Mechanismen östrogenvermittelter physiologischer Wirkungen im Hirn von Ratten veröffentlicht [1]. Neben anderen chemischen Verbindungen haben die Autoren auch die Wirkung von Bisphenol A untersucht. Das BfR hat die Studie im Hinblick auf ihre Relevanz für die aktuelle Risikobewertung von Bisphenol A überprüft. Das Institut kommt zu dem Ergebnis, dass die Studie im Hinblick auf die Risikobewertung von Bisphenol A für den Verbraucher von nachrangiger Bedeutung ist.

Das BfR hält seine bisherige Bewertung der Substanz deshalb aufrecht. Aus den Ergebnissen der Studie resultiert nach Ansicht des Instituts keine wissenschaftliche Notwendigkeit für eine Änderung des TDI. Mütter, die dennoch skeptisch sind und ausschließen möchten, dass ihre Babys Bisphenol A aus Trinkfläschchen aufnehmen, können zum Beispiel auf Glasflaschen ausweichen.

Die Substanz Bisphenol A wird in großem Umfang als Ausgangssubstanz für die Herstellung von Polycarbonat-Kunststoff und Kunstharzen verwendet. Für die Verwendung in Bedarfsgegenständen mit Lebensmittelkontakt gilt eine Beschränkung der Migration in der Bedarfsgegenständeverordnung (0,6 mg/kg Lebensmittel), die auf Europäischem Recht basiert. Als wissenschaftliche Grundlage für die Ableitung des Migrationsgrenzwertes dient die Bewertung durch den früheren Wissenschaftlichen Lebensmittelausschuss der EU (SCF) von 2002 [2], der aus den verfügbaren toxikologischen Daten einen Wert für die tolerierbare tägliche Aufnahme von 10 µg pro kg Körpergewicht abgeleitet hat.

In den letzten Jahren haben wiederholt exploratorische Studien auf mögliche Wirkungen von sehr niedrigen Dosierungen hingewiesen. Diese wurden z.T. bereits vom früheren BgVV bzw. vom BfR kommentiert [3, 4]. In toxikologischen Standardprüfungen, die nach OECD-Richtlinien und qualitätskontrolliert unter Bedingungen der guten Laborpraxis vorgenommen wurden, konnten einige Befunde im Niedrigdosisbereich nicht bestätigt werden. Prüfungen zur Reproduktionstoxizität an Ratten umfassen auch den für die menschliche Exposition relevanten Dosisbereich (ab 0,5 µg/kg Körpergewicht pro Tag). Eine weitere Prüfung zur Reproduktionstoxizität an Mäusen, die im Rahmen der EU Risikobewertung des Altstoffs Bisphenol A verlangt wurde, steht vor dem Abschluss.

In der vorliegenden Studie von Zsarnovszky et al. [1] wurde 17β-Östradiol und Bisphenol A direkt in das Kleinhirn von jungen bzw. erwachsenen Ratten injiziert. Die Gehirne wurden mit immunhistochemischen Methoden auf Veränderungen bei der intrazellulären Signalübertragung untersucht (Phosphorylierungsstatus einer Signalkinase). Beide Substanzen führten nach der Studie zu Veränderungen in der Zahl immunpositiver Zellen. Diese Effekte wurden über einen weiten Konzentrationsbereich sowie auch die Kombinationswirkung untersucht. Mit den Ergebnissen wird nach Ansicht der Autoren die Fähigkeit von Bisphenol A belegt, im sich entwickelnden Kleinhirn in ähnlicher Weise wie 17β-Östradiol zu wirken und dessen Wirkung zu beeinflussen.

Die Konzentrationen für den durch 17β-Östradiol und Bisphenol A induzierten Effekt im Bereich von 1-100 pM und 0,1-1 µM sind ungewöhnlich. Die Hemmung des Effekts von 17β-Östradiol (100 pM) bei gleichzeitiger Gabe von Bisphenol A (1-100 pM) ist auch nach Meinung der Autoren paradox: Das Potenzial von Bisphenol A, einerseits eine östrogenartige Wirkung hervorzurufen (vermutlich in Gegenwart von endogenem Östrogen) und andererseits dieselbe Wirkung von exogenem 17β-Östradiol zu hemmen, bedarf weiterer Aufklärung. Bisphenol A hat in vitro eine um 4-5 Größenordnungen geringere Affinität zum Estrogenrezeptor α und eine 40fach geringere Affinität zum Estrogenrezeptor β. Die in der Publikation beschriebene Wirksamkeit von 17β-Östradiol und Bisphenol A in gleichen Konzentrationen ist über einen klassischen Rezeptor-abhängigen Mechanismus nicht erklärbar. In anderen Testsystemen (z.B. einem Proliferationstest mit menschlichen Brustkrebszellen) hatte Bisphenol A ebenfalls eine um mehrere Größenordnungen geringere Wirkung als 17β-Östradiol. Auch nach Ansicht der Autoren ist die Interaktion von Xenoöstrogenen wie Bisphenol A mit körpereigenen Östrogenen (über verschiedene Rezeptor-abhängige und -unabhängige zelluläre Effekte) sehr komplex. Für die Risikobewertung ergibt sich außerdem die Schwierigkeit, eine vorübergehende biochemische Wirkung (6 Minuten nach Injektion ins Rattenkleinhirn), die je nach Entwicklungszeitpunkt der Tiere unterschiedlich ausfällt, auf eine chronische Exposition (tägliche Aufnahme von Bisphenol A) zu extrapolieren. Daher ist eine Interpretation der vorliegenden Befunde hinsichtlich der potenziellen neurophysiologischen oder neurotoxischen Wirkungen von Bisphenol A unmöglich.

Es ist seit längerem bekannt, dass Bisphenol A in vitro und in vivo östrogenartig wirkt. Für die Beurteilung dieses Potenzials im Rahmen der Risikobewertung für den Menschen ist die Toxikokinetik von zentraler Bedeutung: nach oraler Aufnahme (wie z.B. aus Lebensmitteln) wird Bisphenol A sehr schnell zu einem Glucuronid verstoffwechselt, das keine endokrine Aktivität hat, und wird dann rasch über die Niere ausgeschieden (Halbwertszeit <6 h). Aus diesem Grund und wegen der hohen Plasmaproteinbindung sind die Blutkonzentrationen von freiem Bisphenol A beim Menschen gering. Es gibt noch weitere qualitative und quantitative Unterschiede im Stoffwechsel zwischen Nagern und Menschen, die zu berücksichtigen sind. Deshalb und wegen des in der vorliegenden Studie gewählten Behandlungsschemas lassen sich für die Risikobewertung keine Schlussfolgerungen ziehen.

Grundsätzlich ist anzumerken, dass die Wirkung von Xenoöstrogenen vor dem Hintergrund der nahrungsbedingten Aufnahme von östrogenartig wirkenden Substanzen beurteilt werden muss; Beispiele dafür sind Steroidhormongehalte in tierischen und Phytoöstrogengehalte in pflanzlichen Lebensmitteln, z.B. in Sojaprodukten. Dazu kommen Unterschiede zwischen Nagerspezies und dem Menschen nicht nur im Hinblick auf den Stoffwechsel, sondern auch bezüglich der hormonalen Regulation während der fötalen Entwicklung. Außerdem müssten auch Speziesunterschiede zwischen Mensch und Ratte im Verlauf der (postnatalen) Kleinhirnentwicklung in Betracht gezogen werden.

Bisphenol A wird derzeit in einer Arbeitsgruppe der Europäischen Lebensmittelbehörde EFSA neu bewertet, Wissenschaftler des BfR sind an den Beratungen beteiligt. Dabei werden alle neuen Erkenntnisse berücksichtigt. Der schnelle Effekt von 17β -Östradiol wie auch von Bisphenol A auf eine zentrale Kinase im zellulären Signaltransfer im Kleinhirn stellt eine neue mechanistische Beobachtung im Rahmen der neuroendokrinen Grundlagenforschung dar. Allerdings ist noch weitgehend unbekannt, auf welche Weise die verschiedenen Mechanismen, durch die Östrogene ihre physiologischen Wirkungen im Organismus entfalten, integriert sind. Naheliegender ist, dass die Gesamtwirkung der Östrogene eine Folge des Zusammenwirkens von schnellen, nicht-genomischen und langsameren, über Östrogenrezeptoren vermittelten Mechanismen ist. Zur biologischen Bedeutung und über den relativen Beitrag der einzelnen Mechanismen an der Gesamtwirkung der Östrogene im Gehirn – z.B. auf die morphologische Entwicklung und Funktion – ist allerdings gleichfalls wenig bekannt. Wegen dieses noch unvollständigen Verständnisses der pleiotropen Rolle von Östrogen und seiner Rezeptoren im Gehirn, ist auch die toxikologische Bedeutung der neuen Befunde zur Zeit noch unklar. Im Hinblick auf die Risikobewertung von Bisphenol A ist die Studie von Zsarnovszky et al. [1] nach Auffassung des BfR deshalb von nachrangiger Bedeutung. Sie verdeutlicht allerdings die Notwendigkeit, die Rolle östrogen-vermittelter Mechanismen für Entwicklung und Funktion des Zentralnervensystems weiter aufzuklären und verstehen zu lernen. Dies ist notwendige Voraussetzung, um die mögliche Einflussnahme von Xenoöstrogenen, wie Bisphenol A, auf physiologische Prozesse und insbesondere deren Auswirkung auf toxikologische Endpunkte in Zukunft besser beurteilen zu können.

Literatur

- [1] Zsarnovszky et al. (2005) *Endocrinology* 146 5388-5396: Ontogeny of rapid estrogen-mediated extracellular signal-regulated kinase signaling in the rat cerebellar cortex: potent nongenomic agonist and endocrine disrupting activity of the xenoestrogen bisphenol A
- [2] Opinion of the Scientific Committee on Food on Bisphenol A, expressed on 17 April 2002, http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out128_en.pdf
- [3] Bisphenol A in Bedarfsgegenständen – Stellungnahme des BgVV vom 5. September 2002, http://www.bfr.bund.de/cm/216/bisphenol_a_in_bedarfsgegenstaenden.pdf
- [4] Erbgutveränderungen durch Bisphenol A – Studie von Hunt et al. – Stellungnahme des BfR vom 17. April 2003, http://www.bfr.bund.de/cm/252/erbgutveraenderungen_durch_bisphenol_a.pdf