

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

Erbgutveränderungen durch Bisphenol A – Studie von Hunt et al.

Stellungnahme des BfR vom 17. April 2003

Die Industriechemikalie 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane, besser bekannt als Bisphenol A (BPA), wird in großem Umfang bei der Herstellung von Polykarbonat-Kunststoffen sowie Kunstharzen verwendet und kommt in PVC vor. Viele der Produkte, die BPA enthalten, kommen als Bedarfsgegenstände mit Lebensmitteln in Kontakt, so beispielsweise Plastik-Einweg-Trinkflaschen, Babyflaschen, Plastikgeschirr oder auch die Innenbeschichtung von Dosen. Sie alle sind potentielle Quellen für die Aufnahme von BPA durch den Verbraucher.

Ausgehend von einem No Observed Adverse Effects Level (NOAEL) von 5 mg/kg KG (das ist die Menge, die im Tierversuch noch keine gesundheitsschädliche Wirkung gezeigt hat) wurde eine duldbare tägliche Aufnahmemenge (Tolerable Daily Intake, TDI) in Höhe von 0,01 mg/kg KG abgeleitet. Dieser TDI gilt bis auf weiteres (temporary). Er soll bei Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse aktualisiert werden. Die Gesamtaufnahme an Bisphenol A über Lebensmittel wird für Erwachsene auf 0,48 Mikrogramm (μg) pro Kilogramm (kg) Körpergewicht (KG) geschätzt, für Kinder auf 1,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG. Damit liegt sie unter dem geltenden TDI. Auf der Basis des TDI wurde außerdem ein sogenanntes Specific Migration Limit (eine Mengengrenzung für den „zulässigen“ Übergang von Bisphenol A aus Kunststoffmaterialien in Lebensmittel) festgelegt. Dieser Wert wird künftig 0,6 mg/kg Lebensmittel betragen. Derzeit liegt er noch bei 3 mg/kg Lebensmittel.

Bisphenol A wird gegenwärtig auf europäischer Ebene im Hinblick auf ein gesundheitliches Risiko bewertet. Im Vordergrund stehen dabei seine östrogene Aktivität als sogenannter „endocrine disruptor“ sowie mögliche Auswirkungen auf die Entwicklung des männlichen Reproduktionssystems. BPA hat eine geringe akute Giftigkeit, es gibt weder Hinweise auf Krebs auslösende noch auf Frucht schädigende Eigenschaften. Erbgut schädigende (genotoxische) Wirkungen waren bislang nur aus Zellkultur-Versuchen, nicht aber aus Tierversuchen bekannt. Der Wissenschaftliche Lebensmittelausschuss der Europäischen Union (SCF) hat BPA deshalb als nicht genotoxisch eingestuft.

Nun kommt eine neue amerikanische Studie um die Wissenschaftlerin Patricia Hunt zu dem Ergebnis, dass Bisphenol A möglicherweise doch Erbgut schädigend wirkt. Die Forschergruppe fand, dass bereits sehr geringe Mengen an BPA einen signifikanten Anstieg der Gendefekte in den Eizellen von Mäusen verursachten. Nach einer ersten Bewertung der Veröffentlichung gelangt das BfR zu der Einschätzung, dass die neuen Untersuchungsergebnisse zum gegenwärtigen Zeitpunkt als singulär angesehen werden müssen. Sie stimmen nicht mit dem bekannten Mutationsspektrum von BPA überein und bedürfen daher unbedingt der weiteren experimentellen Abklärung.

Unter dem Titel „Bisphenol A exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse“ beschreibt die Forschergruppe um Patricia Hunt in einer neuen Ausgabe von Current Biology, dass durch Bisphenol A Chromosomenveränderungen hervorgerufen werden, die zu Chromosomenfehlverteilungen führen können. Dieser Typ von Erbgutveränderungen wird als Aneuploidie bezeichnet. Dabei können einzelne Chromosomen zusätzlich zum normalen doppelten Chromosomensatz vorliegen (Hyperploidie) oder aber fehlen (Hypoploidie). Aneuploidien können beim Menschen z.B. das Down Syndrom (Trisomie 21) auslösen oder zu Spontanaborten führen.

Bisher wurde BPA als nicht erbgutverändernd eingestuft. In einem Risikobewertungsbericht der Europäischen Union (http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out128_en.pdf), aus dem Jahr 2002, wird die Datenlage bewertet und ausgesagt, dass kein für den Menschen bedenkliches mutagenes Potential besteht. Zwar kam es in Untersuchungen an Zellkulturen zur Induktion von Aneuploidien, *in vivo* zeigten sich jedoch keine Effekte: Ein in-vivo-Mikrokerntest an Mäusen, in dem die maximal empfohlene Dosierung von 2000 mg BPA pro Kilogramm Körpergewicht oral verabreicht wurde, brachte keinen Hinweis auf ein mutagenes Potential.

Untersuchungen von Hunt et al. (2003)

Die Arbeitsgruppe um Patricia Hunt führt regelmäßig Untersuchungen zu „meiotischen“ Störungen in Keimzellen weiblicher Mäuse (Oozyten) durch. Der Begriff Meiose (oder auch Reduktionsteilung) beschreibt den genetischen Grundvorgang aller sexuellen Vermehrungsvorgänge, durch den der Chromosomensatz einer Art ständig gleich bleibt und in deren weiterem Verlauf es zur „Spindelbildung“ kommt. 1998 wurde in dem Labor von Patricia Hunt unerwartet ein Anstieg meiotischer Veränderungen entdeckt, die als „congression failure“ bezeichnet wurden. Diesen Begriff hat die Gruppe von Patricia Hunt für eine "Fehlanordnung von Chromosomen in Bezug auf die Spindel" eingeführt. Dabei handelt es sich um Fehler beim Aufbau des Spindelapparates. Diese Spindelstörungen stellen selbst keine Mutationen dar, sie können aber zu Aneuploidien führen. Zur gleichen Zeit wurde bei anderen Tieren eine erhöhte Rate an Aneuploidien (Hyperploidien) in den Oozyten gefunden. Es wurde vermutet, dass diese beiden Effekte auf eine Exposition gegenüber BPA zurückzuführen sind (Herauslösen des BPA aus Plastik-Trinkflaschen und -Käfigen nach Beschädigung durch unsachgemäße Reinigung mit einem scharfen Detergens).

Ein daraufhin gezielt durchgeführtes Experiment mit Gabe von BPA scheint diese Vermutung zu bestätigen. Nach oraler Gabe von 0,02, 0,04 oder 0,1 Milligramm BPA pro Kilogramm Körpergewicht und Tag wurde die Rate an „congression failure“ im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe (1,7 %) dosisabhängig bis auf 10,9 % erhöht. Die Autoren stellen die Hypothese auf, dass die Effekte nicht auf eine direkte Einwirkung auf Chromosomen oder Spindel zurückzuführen sind, sondern dass die hormonelle Steuerung der meiotischen Teilung der Eizellen (Oozyten) durch BPA-induzierte hormonelle Veränderungen gestört sein könnte. Dies wäre eine untypische und bisher noch nicht beschriebene mutagene Wirkungsweise.

Schlussfolgerungen

Die Bewertung von Bisphenol A als Monomer für die Herstellung von Materialien in Kontakt mit Lebensmitteln wurde vom Wissenschaftlichen Lebensmittelausschuss der EU vorgenommen. Der Bewertung lagen unter anderem umfangreiche Studien zur Mutagenität und Reproduktionstoxizität einschließlich aufwändiger Mehrgenerationsstudien zugrunde. In seiner „Opinion on Bisphenol A“ empfiehlt das Gremium, die zur Zeit zulässige Aufnahme um den Faktor 5 abzusenken. Die tatsächliche Aufnahme ist jedoch erheblich niedriger und wurde mit maximal 0,00048 - 0,0016 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht und Tag abgeschätzt.

Die Ergebnisse der Studie von Hunt et al. geben Anlass zur Besorgnis, da sie auf ein mögliches erbgut- und fortpflanzungsgefährdendes Potential von BPA hindeuten. Anzumerken ist allerdings, dass weder die von Hunt et al. angewandte Untersuchungstechnik noch die Methodik Standardinstrumente der Risikobewertung darstellen. Entsprechend gering ist die Erfahrung mit der Bewertung von Befunden, wie sie Hunt et al. (2003) beschreiben. In dem vorliegenden Fall wird die Bewertung zusätzlich dadurch erschwert, dass wenig Detailinformationen zur angewandten Methodik vorliegen. Überraschend ist, dass der Effekt auf die

Chromosomenanordnung schon bei einer außerordentlich niedrigen Dosierung (0,02 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht) gefunden wurde. Dies steht nicht im Einklang mit dem Ergebnis eines früheren in-vivo-Mikrokerntests, der bis zu einer Dosierung von 2000 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht negativ verlief. Es erscheint nicht plausibel, dass Keimzellen (Oozyten) um den Faktor 10^5 empfindlicher reagieren sollen als Körperzellen (Knochenmarkszellen). Zudem sind bisher keine Keimzellmutagene bekannt, die nicht auch in Körperzellen mutagen wirken.

Literatur

Hunt et al. (2003): Bisphenol A exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Current Biology* 13, 546-553

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