

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg

Fakultät Life Sciences

Department Ökotoxikologie

**Auswirkungen von Bisphenol A als endokriner Disruptor auf das verfrühte  
Eintreten des Reifungsprozesses bei Mädchen: eine systematische Literatur-  
recherche**

Bachelorarbeit

Im Studiengang Ökotoxikologie

Vorgelegt von: Anna Reisener XXXXXXXXXX

Abgabedatum: 26.08.2024

1. Gutachterin: Frau Prof. Dr. Katharina Riehn
2. Gutachterin: Frau M.Sc. FS Christina Krabbe

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	2
2. Theoretischer Hintergrund.....	5
2.1 Hormonsystem.....	5
2.1.1 Aufbau und Funktion.....	5
2.1.2 Steroid- und Sexualsteroidhormone .....	7
2.2 Endokrine aktive Substanzen .....	10
2.2.1 Endokrine Disruptoren .....	10
2.2.2 Xenoöstrogene (oder Xenohormone) .....	12
2.3 Bisphenol A .....	13
2.3.1 Chemische Eigenschaften.....	14
2.3.2 Herstellung und Einsatzbereiche .....	15
2.3.3 Nationale und europäische wissenschaftliche Forschung zu Bisphenol A .....	16
2.3.4 Rechtlicher Rahmen .....	18
2.3.5 BPA-Exposition in der Bevölkerung .....	19
2.3.6 Risikobewertung.....	20
2.4 Pubertät.....	21
2.4.1 Begriffsbestimmung .....	21
2.4.2 Der „goldene Standard“ bei Messung der weiblichen Pubertät.....	23
2.4.3 Frühe Pubertät .....	24
2.4.4 Einfluss des Bisphenols A auf den Zeitpunkt des Pubertätseintritts.....	25
3. Methodik .....	27
3.1 Literaturrecherche .....	27
3.2 Recherche-Ergebnisse .....	28
3.3 Grafische Darstellung.....	28
4. Ergebnisse .....	30
5. Diskussion .....	41
5.1 Diskussion der Studienergebnisse .....	41
5.2 Wissenschaftliche Institutionen .....	42
5.3 Wirksamkeit der Bisphenol-A-Derivate .....	42
5.4 Limitation .....	42
6. Fazit.....	44
7. Literaturverzeichnis.....	VI
Eidesstattliche Erklärung.....	XIII

## **Abkürzungsverzeichnis**

**B** – Stadium der Brustentwicklung (Breast development stage) [*nach Marshall & Tanner*]

**BfC** – Bundesstelle für Chemikalien

**BfR** – Bundesinstitut für Risikobewertung

**BMEL** – Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft

**BPA** – Bisphenol A

**BPF** – Bisphenol F

**BPS** – Bisphenol S

**DHEA-S** – Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DeHydroEpiAndrosterone Sulfate)

**DNS** – Desoxyribonukleinsäure

**ECHA** – Europäische Chemikalienagentur (European Chemicals Agency)

**EDCs** – Endokrine Disruptoren (Endocrine Disrupting Compounds)

**EFSA** – Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Authority)

**ELEMENT** – Early Life Exposure in Mexico to Environmental Toxicants

**ER** – Östrogenrezeptoren (Estrogen Receptors)

**ESI** – Elektrospray-Ionisation (Electrospray Ionization)

**EU** – Europäische Union

**E2** – Östradiol (Estradiol)

**FAI** – freier Androgen-Index (Free Androgen Index)

**FAO** – Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen (Food and Agriculture Organization of the United Nations)

**FDA** – Food and Drug Administration

**FSH** – follikelstimulierendes Hormon

**GEE** – Generalisierte Schätzgleichungen (Generalized Estimating Equations)

**GM** – geometrischer Mittelwert (Geometric Mean)

**GnRH** – Gonadotropin-Releasing-Hormon

**HACCP** – Hazard Analysis Critical Control Point

**HPLC** – Hochleistungsflüssigkeitschromatografie (High-Performance Liquid Chromatography)

**HPG** – Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse

**ICPP** – idiopathische zentrale Pubertas praecox (Idiopathic Central Precocious Puberty)

**ID** – Isotopenverdünnung (Isotope Dilution)

**IQS** – Interquartilsabstand (Interquartile Range)

**KG** – Körpergewicht

**KNDy** – Kisspeptin-produzierenden Neurone (KNDy)

**LC** – Flüssigkeitschromatografie (Liquid Chromatography)

**LC/LC** – Mehrdimensionale Flüssigkeitschromatographie (Multidimensional Liquid Chromatography)

**LH** – Luteinisierendes Hormon

**LMKM** – Lebensmittelkontaktmaterialien

**LOD** – Nachweisgrenze (Level of Detection)

**MS** – Massenspektrometrie (Mass Spectrometry)

**MS/MS** – Tandemmassenspektrometrie (Tandem Mass Spectrometry)

**NCDs** – nicht übertragbare Erkrankungen (Noncommunicable diseases)

**NHANES** – National Health and Nutrition Examination Survey

**PH** – Stadium des Schamhaarwachstums (Pubic Hair stage) [*nach Marshall & Tanner*]

**PP** – frühe Pubertät (Precocious Puberty)

**REACH** – Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung von Chemikalien (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals)

**SHBG** – Sexualhormon-bindendes Globulin (Sex Hormone Binding Globulin)

**SPE** – Festphasenextraktion (Solid Phase Extraction)

**SVHC** – besonders besorgniserregende Substanz (Substance of Very High Concern)

**TDI** – tolerierbare tägliche Aufnahmemenge (Total Daily Intake)

**TT** – Gesamttestosteron (Total Testosteron)

**UBA** – Umweltbundesamt

**VO** – Verordnung

**WHO** – Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

**XE** – Xenoöstrogene (Xenoestrogens)

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Übersichtliche Darstellung der Thelarche- und Pubarche-Stadien (eigene Darstellung, in Anlehnung an Marshall & Tanner, 1969) .....	24
Tabelle 2: Vergleich der quantitativen Suchergebnisse von Schlagwörtern mit und ohne aufgelistete Filter .....	28
Tabelle 3: Übersichtliche tabellarische Zusammenfassung der Rechercheergebnisse zum Thema Änderung vom Zeitpunkt des Pubertätseintritts bei Mädchen im Zusammenhang mit der BPA-Belastung .....	30

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Hypothalamisch-hypophysäre Achsen des Menschen (Clauss & Clauss, 2018, S. 192) ..	8
Abbildung 2: Testosteron (Kleine & Rossmannith, 2021, S. 326) .....	9
Abbildung 3: $\beta$ -Östradiol (Kleine & Rossmannith, 2021, S. 328) .....	9
Abbildung 4: Synthesereaktion von Bisphenol A aus Ketonen und Phenolen (Pereira et al., 2021) ....	14
Abbildung 5: Chemische Strukturformel von Bisphenol A als dreidimensionale Darstellung (in Anlehnung an PubChem) .....	15
Abbildung 6: BPA-, BPF- und BPS-Urinkonzentrationen in EU-Ländern im Zeitraum von 2014 bis 2020 (European Environmental Agency, 2024) .....	20
Abbildung 7: Initiierung der sexuellen Reifung (Werny & Schlatt, 2019, S. 978) .....	22
Abbildung 8: PRISMA Flowchart Diagramm (eigenständig erstellte Abbildung).....	29

## **Anmerkung**

In dieser Arbeit wird aufgrund der besseren Lesbarkeit das sogenannte generische Maskulinum verwendet. Weibliche und alle anderweitigen Geschlechteridentitäten werden ausdrücklich mitgemeint, sobald der Fall dafür geeignet ist.

## **Zusammenfassung**

Bisphenol A (BPA) ist eine anthropogene Chemikalie, welche im Wesentlichen als Bestandteil der Polycarbonat-haltigen Kunststoffe und Epoxidharze dient. Diese chemische Verbindung steht bei politischen Entscheidungsträgern und wissenschaftlichen Institutionen aufgrund der seit mehreren Jahrzehnten nachgewiesenen hormonstörenden Eigenschaften als endokriner Disruptor in kontroverser Diskussion. Tendenziell wird jedoch die tolerierbare tägliche Aufnahmemenge von BPA gesenkt, was die vorhandenen gesundheitsbezogenen Bedenken und die zurzeit verborgenen Risiken bestätigen könnte. Bekanntlich ist die orale Aufnahme über Lebensmittel und Lebensmittelkontaktmaterialien im Moment die höchste Expositionsquelle. Da die Verbreitung dieser Substanz ubiquitär ist und die aktuell bestehende Unsicherheit bei der Funktionsweise pathologischer endokriner Wirkmechanismen immer noch vorliegt, kann die Wirkung von Bisphenol A auf das Hormonsystem nicht eindeutig identifiziert und ausgewertet werden. Gleichzeitig weisen die aktuellen humanen Studien vermehrt darauf hin, dass diese Substanz Bedenken in Bezug auf die Verschiebung des Pubertätszeitpunkts, insbesondere bei Mädchen, hervorruft. Darüber hinaus vermuten manche Forscher, dass es spezifische Sensibilitätszeitfenster gibt, in welchen BPA den Hormonhaushalt und entsprechend den Verlauf von geschlechtlicher Reifung effektiver stören kann.

Das Ziel der vorgelegten wissenschaftlichen Ausarbeitung besteht darin, anhand einer systematisch durchgeführten Literaturrecherche den Zusammenhang zwischen der Bisphenol-A-Exposition und dem verfrühten Eintreten der Pubertät bei Mädchen im Alter von 0 bis 18 Jahren aufzuzeigen.

Zu diesem Zweck wurde zuerst der theoretische Hintergrund zu solchen Themen wie Hormonsystem, endokrine Disruptoren, Bisphenol A aus biochemischer und gesetzlicher Perspektive sowie Pubertät aus überwiegend medizinischer Sicht beschrieben. Zunächst erfolgte eine systematische Literaturrecherche, am Ende welcher die repräsentativen humanen Studien mit peri- bzw. pubertären Mädchen als Zielgruppe ausgewählt und beschrieben wurden. Diese Studien sollen den Zusammenhang zwischen dem Einfluss von BPA und Eintritt der Pubertät unter Festlegung eindeutiger Ausschlusskriterien widerspiegeln. Des Weiteren wurde eine Diskussion verfasst, welche auf die besagten Hauptkriterien der Forschungsfrage eingeht und vorhandene Uneindeutigkeiten der Problematik berücksichtigt. Am Ende der vorgelegten Arbeit wird ein Fazit mit Ausblick in die künftige Forschung zu dem Thema gezogen.

# 1. Einleitung

Bisphenol A (BPA) wurde zuerst im Jahr 1891 von Dianin als Reaktionsprodukt der Phenole und Ketone theoretisch beschrieben (Dianin, 1891; Baker, McOmie, & Weaving, 1956), wobei die Synthese von BPA erst im Jahr 1905 durch Zincke erfolgte (Pereira, Moura, Ayres, & Stávale, 2021). Erst in einigen Jahrzehnten wurden von britischen Wissenschaftlern Dodds und Lawson (1936-1938) dem natürlichen weiblichen Sexualhormon Östrogen ähnliche Aktivitäten vermutet und weiterhin erforscht (Dodds & Lawson, 1938). Zurzeit ist BPA eine von den weltweit am meisten industriell produzierten Chemikalien, welche in vielen Einsatzbereichen als Weichmacher in Plastikartikeln und Innenschutzbeschichtungstoff bei den Konservendosen benutzt werden (Chen, et al., 2016). Dies ist eine ubiquitär verbreitete Verbindung, welche in den letzten Jahren aufgrund bestätigter und vermutlicher Gesundheitsrisiken für Menschen und Tiere vermehrt im Fokus steht (Europäische Behörde für die Lebensmittelsicherheit, 2023 a). Gemäß des aktuellen Forschungsstandes ist die orale Aufnahme von BPA durch Lebensmittel durch die Migration des Stoffes aus den Lebensmittelkontaktmaterialien (LMKM) die häufigste Eintragsquelle dieser Substanz in den menschlichen Körper, obwohl dermale und inhalative Aufnahme ebenfalls möglich sind (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2023).

Das Hormonsystem der Wirbeltiere ist ein komplex zusammengesetztes und vom Hypothalamus gesteuertes Konstrukt, welches aus dem Ensemble von endokrinen Zellen und Drüsen besteht und mannigfaltige Wirkungsmechanismen besitzt, welche teilweise nicht vollständig bekannt sind. Die Botenstoffe dieses Systems sind Hormone, welche zahlreiche regulatorische Aufgaben im Organismus übernehmen. Dazu zählen solche grundlegenden Lebensprozesse und -phasen wie beispielsweise Wachstum, Reproduktion, Entwicklung, Aufrechterhaltung oder Änderung interner Körperfunktionen (Kleine & Rossmann, 2021, S. 13-18).

Unter bestimmten Voraussetzungen kann es zu Funktionsstörungen kommen. In diesem Zusammenhang wird von endokrin aktiven Substanzen oder einer gesonderten Gruppe mit einem vorausgesetzten nachgewiesenen negativen Gesundheitseffekt gesprochen, den endokrinen Disruptoren. Diese beeinflussen die natürliche Zusammensetzung des Hormonhaushalts und können somit die nach einem festgelegten Funktionsmechanismus ablaufenden hormonellen Reaktionen stören. In diesem Fall werden Xenohormone gemeint, welche die Wirkung der körpereigenen Botenstoffe imitieren und somit die Arbeit der natürlichen Hormone beeinträchtigen können. Bisphenol A gehört zu diesen Stoffen und ahmt dem körpereigenen weiblichen Hormon Östrogen ähnliche Wirkung als Antagonist nach (Monneret, 2017). Auf diese Art und Weise werden Änderungen diverser biochemischer Prozesse im Körper provoziert, welche sich innerlich und äußerlich manifestieren können. Es wird in den letzten Jahren vermutet, dass Bisphenol A somit eine Rolle bei der Verschiebung des Reifungsprozesses bei jungen Mädchen spielen kann (McGuinn, Ghazarian, Su, & Ellison, 2015; Watkins, et al., 2014).

Aus rechtlicher und politischer Perspektive wird BPA als zunehmend bedenklich ausgewertet, wovon die Einstufung der Chemikalie als endokriner Disruptor, besonders besorgniserregende Substanz (SVHC) und reproduktionstoxische Verbindung (Kategorie 1B) nach europäischen Gesetzen eingestuft wurde (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2023). Nichtsdestotrotz vertreten nationale und europäische Akteure und Entscheidungsträger unterschiedliche Meinungen zum Ausmaß des pathogenen Potenzials von BPA für die menschliche Gesundheit. So senkte die europäische Lebensmittelsicherheitsbehörde (EFSA) den tolerierbaren Aufnahmewert der Substanz von 50 µg/kg Körpergewicht (KG) am Tag im Jahr 2006 auf den zurzeit geltenden unbedenklichen Expositionswert von 0,2 ng/kg KG/d (Europäische Behörde für die Lebensmittelsicherheit, 2023 c). Währenddessen unterstrich die nationale wissenschaftliche Institution, das deutsche Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), die Relevanz der aktuellen offiziellen Risikobewertung und stimmte der EFSA in einigen grundlegenden Aspekten bezüglich der Wirkung von BPA nicht zu. Als Folge schlug BfR lediglich einen gesundheitsbasierten Richtwert von 0,2 µg/kg KG/d vor und leitete eine unabhängige Datenerhebung für eine neue Auswertung der BPA-bezogenen Gesundheitsrisiken an (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2023).

Das Ziel der vorgelegten wissenschaftlichen Arbeit besteht darin, den Einfluss von Bisphenol A auf das verfrühte Eintreten der Pubertät bei den Mädchen von 0 bis 18 Jahren anhand der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage zu untersuchen. Dabei werden die vermutlichen Einflussfaktoren wie Hormonhaushalt im Hinblick auf Sexualsteroidhormone, BPA-Exposition sowie mögliche Zusammenhänge dazwischen den beiden Variablen und dem Zeitpunkt des Pubertätseintritts bei Mädchen genauer betrachtet.

Im Rahmen der Ausarbeitung werden zuerst das menschliche Hormonsystem und die damit verbundenen Reaktionen im Organismus erläutert. Dabei wird maßgeblich auf die Steroidhormone eingegangen, wovon sich eine weitere Untergruppe der Sexualhormone befindet. In diesem Fall sind geschlechtsspezifische Reproduktionshormone und Gonadotropine von besonderer Bedeutung, denn diese provozieren gemeinsam geschlechtliche Reifung bei jungen Mädchen – die sogenannte Pubertät, bei welcher sich der Körper auf das Erwachsensein umstellt. Jedoch ist der Begriff der Pubertät komplex zusammengesetzt und schließt wiederum mehrere Phasen und Faktoren ein, welche detaillierter erklärt werden. Des Weiteren werden die Auswirkungen der verfrühten Pubertät auf den weiblichen Körper aus medizinischer Sicht beleuchtet. Am Ende des Kapitels wird der Zusammenhang zwischen der Verschiebung des Zeitpunkts der sexuellen Reifung und der Bisphenol-A-Wirkung bei jungen Mädchen angenommen.

Darüber hinaus findet im Rahmen des methodischen Teils eine systematische Literaturrecherche statt. Anhand der gewählten Suchstrategien soll am Ende dieser Ausarbeitung die oben formulierte Forschungsfrage beantwortet werden. Als grafische Darstellung der Ergebnisse wird ein PRISMA Flowchart Diagramm benutzt. Im nächsten Kapitel werden die ausgewählten wissenschaftlichen Studien zu der vorgeschlagenen Thematik als Rechercheergebnis tabellarisch präsentiert und schriftlich

zusammengefasst. Am Ende findet eine die wesentlichen Themenpunkte aufgreifende Diskussion einschließlich der Limitation statt. Zum Schluss wird ein Fazit mit Ausblick in die künftige Forschung gezogen.

## 2. Theoretischer Hintergrund

### 2.1 Hormonsystem

#### 2.1.1 Aufbau und Funktion

Das Hormonsystem, auch das endokrine System genannt, ist für die Interaktion zwischen den Zellen und Organen der komplexen höheren Lebewesen verantwortlich (Clauss & Clauss, 2018, S. 186). Dieses System besteht aus endokrinen Drüsen und endokrinem Zellgewebe, welche zusammen sekretorische Organe bilden (Roth, Flich, & Huber, 2018, S. 230). Hormonsystem ist für die Aufrechterhaltung und Regulation wesentlicher Lebensprozesse der Vielzeller-Organismen wie Wachstum, Weiterentwicklung, Fortpflanzung, geschlechtliche Differenzierung, Stoffwechsel- sowie Immunfunktionen und das menschliche Verhalten zuständig (Monneret, 2017).

Im Hypothalamus, welcher sich im Gehirn befindet und eine koordinierende Rolle bei den hormonellen Wechselwirkungen übernimmt und deswegen als Hauptdrüse des endokrinen Systems gesehen wird, befinden sich die neurosekretorischen Zellen. Angeregt durch die Nervenzellen, die vom Hypothalamus ausgehenden verarbeiteten Reize oder die anderen körpereigenen Botenstoffe, setzen die neurosekretorischen Zellen Hormone zuerst in die Blutkapillare zwischen dem Hypothalamus und der Hypophyse frei. Dabei sorgt die im Rahmen der Hormonregulation stattfindende pulsartige Ausschüttung dafür, dass die nennenswerte Anzahl der Hormone zur Hypophyse gelangen. Im Hypophysenvorderlappen wird die zweite Hormonausschüttungskaskade freigesetzt, welche über die Blutbahnen in endokrinen Drüsen (Keimdrüse, Schilddrüse usw.) spezifisch wirksam sind und damit die Zielzellen beeinflussen (Kleine & Rossmann, 2021, S. 12-16). Bemerkenswert ist der einsetzende Einfluss spezifischer Wirkung auf das Zielgewebe bereits bei äußerst niedrigen Hormonmengen, da das natürliche komplementäre Hormon-Rezeptor-Paar durch eine hohe Affinität gekennzeichnet werden kann (Monneret, 2017).

Die in unterschiedlichen Organen gebildeten Hormone des endokrinen Systems werden als körpereigene chemische Boten- oder Signalstoffe, im Allgemeinen primäre Messenger, definiert, welche sich im Körper über den Blutkreislauf gleichmäßig verbreiten. Diese „nach innen gerichtete“ Eigenschaft, eine Wirkung aus der Ferne auf die Zielorgane auszuüben, wird als endokrine Wirkung bezeichnet (Clauss & Clauss, 2018, S. 186). Dazu können einige Hormondrüsen die eigenen Sekrete nach außen (exokrin) als Speichel in den Mundraum oder Schweiß auf die Hautoberfläche ausschütten. Eine weitere funktionelle Differenzierung erfolgt nach Wirkungsort und kann sowohl parakrin als auch endokrin sein. Von parakriner Wirkung wird dann gesprochen, wenn ein Botenstoff die Rezeptoren der benachbarten Zellen beeinflusst, was für Hormone mit einer geringen biologischen Halbwertszeit geeignet ist (zum Beispiel die Releasing-Hormone). In diesem Fall ist die Distanz zwischen einem Hormon und einer Zielzelle bzw. einem Zielgewebe kurz. Die letzte Wirkmöglichkeit umfasst solche Fälle, wenn der aus der Freisetzungszelle ausgesendete Botenstoff eine Rückwirkung auf ebendiese Zelle aufweist (beispielsweise

bei Tumorzellen). Dann werden solche Reaktionen als autokrine hormonelle Wirkung bezeichnet (Kleine & Rossmann, 2021, S. 13).

Aus chemischer Sicht werden Hormone in vier wesentliche Gruppen aufgeteilt, welche entweder hydrophil oder lipophil sein können. So existieren neben der wasserlöslichen Peptidhormone sowie Derivate der Amino- und Arachidonsäure auch die fettlöslichen Steroidhormone (auch als „Steroide“ bezeichnet). Diese lassen sich in Corticosteroide, die in der Nebennierenrinde produziert werden, und männliche sowie weibliche Sexualhormone unterscheiden (Claus & Claus, 2018, S. 186-187).

Es können keine hohe Geschwindigkeit und Spezifität bei hormonellen Reaktionen aufgrund der ubiquitären internen Verbreitung der Hormone über das Blutsystem erzielt werden. Der Eintritt der hormonellen Wirkung kann aufgrund dessen lange dauern und wird manchmal erst nach Tagen oder Monaten sichtbar sein. Damit die Zielspezifität gesteigert werden kann, bedarf es spezifischer Rezeptoren (Hormonrezeptoren), welche sich auf oder in den Zielzellen befinden, um die Zellspezifität zu steigern. Bei den spezifischen Proteinrezeptoren der Zielzellen provozieren die Hormone eine spezifische chemische Reaktion durch erhöhte Affinität zu einem bestimmten Zellrezeptor. Somit wird eine Konformitätsänderung verursacht, welche diverse Wirkungen bei dem betroffenen Zellgewebe auslösen und diese entsprechend ändern kann (Claus & Claus, 2018, S. 186-189).

Es wird grundsätzlich zwischen beiden Gruppen der Hormonrezeptoren unterschieden, welche sich durch diverse Arten der Übertragungssignale auszeichnen. Zu der ersten Gruppe zählen die extrazellulären G-Protein-gekoppelten Membranrezeptoren und zu der zweiten – die intrazellulären nuklearen Hormonrezeptoren, auch zytosolische Kernrezeptoren genannt (langsame, genomische, Signale). Für wasserlösliche Hormone ist die Zellmembran undurchlässig, weswegen diese primären Messenger an extrazelluläre Hormonrezeptoren binden. Aufgrund der besagten konstitutionellen Änderung des Rezeptors werden zellinterne Signalkaskaden angeregt, was eine Übertragung der Signale durch sekundäre Messenger innerhalb der Zielzelle, sogenannte zelluläre Signalmoleküle, erlaubt. Dies sind primär schnelle oder nicht genomische Signale, welche erst durch die zellinternen sekundären Messenger mittels Aktivierung anderer Gene in langfristige hormonelle Wirkungsmuster geändert werden können. Zu den schnellen Rezeptorsignalen zählt beispielsweise die Ionenkanalöffnung oder Leerung der Mineralstoffspeicher in der Zelle. Fettlösliche Hormone (insbesondere Steroide) senden langsame Signale aus, sind jedoch fähig, die genomischen Änderungen auszulösen. Diese Hormongruppe kann aufgrund der chemischen Eigenschaften die Zellmembran passieren und somit in das Zytosol eindringen, wo bereits die Steroidrezeptoren lokalisiert sind. Nach der Ligandenbindung mit Steroidhormonen und Bildung eines Dimer-Komplexes aus beiden ursprünglich getrennten Hormonrezeptoren werden die intrazellulären Steroidhormonrezeptoren mit Hilfe eines speziellen Komplexsignals aus dem Zytosol in den Zellkern transportiert, wo diese an bestimmten Abschnitten des DNS-Strangs binden und dort wiederum eine Wechselwirkung auslösen. Der intrazelluläre zytosolische Hormon-Rezeptor-Komplex dockt an diese Erkennungsstellen im DNS und ändert als Folge die Genexpression. An dieser Reaktionsetappe

wird die Proteinsynthese beeinflusst, indem diese entweder verstärkt oder geschwächt wird (Clauss & Clauss, 2018, S. 189; Kleine & Rossmannith, 2021, S. 373-375).

### 2.1.2 Steroid- und Sexualsteroidhormone

Steroidhormone werden in den Keimdrüsen (Hoden bei Männern und Eierstöcke bei Frauen) und zum Teil in der Nebennierenrinde produziert (Clauss & Clauss, 2018, S. 187). Im Hinblick auf die chemische Struktur werden Steroide vom aus vier Kohlenstoffringen bestehenden Steran abgeleitet. Diese Gruppe der Hormone wird ursprünglich aus dem Cholesterin synthetisiert und verfügt aufgrund dessen über die lipophilen Eigenschaften (Kleine & Rossmannith, 2021, S. 295-296). Da Steroide entsprechend im wässrigen Milieu unlöslich sind, benötigen diese nach der Diffusion aus den Bildungsorten die Andockung an die speziellen Transportproteine – sogenannte Carrierproteine, welche die Übertragung durch das Blut ermöglichen. Die Hormonrezeptoren der Steroide sind nach aktuellem Wissensstand intrazellulär (s. Unterkapitel 2.1.1), was die Interaktion um einiges erschwert (Roth, Flich, & Huber, 2018, S. 230).

Da Steroidhormone im Stande sind, Genexpression zu verursachen, sollten sich die Steroidrezeptoren intrazellulär befinden, um auf diese Weise die nachhaltige Transkription der Gene erklären zu können. Aufgrund der Geschwindigkeit der Signalübertragung (kurze Signale) könnten Steroidhormone jedoch theoretisch zu der Gruppe der über die Zellmembranrezeptoren wirkenden Hormone mit nicht genomischer Signalübertragung zählen. Es wird insbesondere bei den Östrogenrezeptoren vermutet, dass die primären Botenstoffe möglicherweise nicht direkt an der Genaktivierung beteiligt sein könnten. Diese Funktion könnten stattdessen die anderen Reaktionspartner im Zellinneren übernehmen, wie es bei Plasmamembranrezeptoren generell der Fall ist. Bislang sind die eindeutigen Wirkmechanismen nicht ausreichend bekannt und bedürfen weiterer Forschung (Kleine & Rossmannith, 2021, S. 386-387)

Wie im Unterkapitel 2.1.1 bereits beschrieben, ist die Adenohypophyse (Hypophysenvorderlappen) für die Ausschüttung der Gonadotropine zuständig (Clauss & Clauss, 2018, S. 196). Die vom Hypothalamus ins Blut freigesetzten Hormone, welche in Keimdrüsen (Gonaden) wirksam sind, werden durch die hypothalamisch-hypophysäre-gonadale Achse (s. Abbildung 1) gesteuert (Kleine & Rossmannith, 2021, S. 16). Die primäre Stufe ist die Freisetzung der Gonadotropin-Releasing-Hormone (GnRH) vom Hypothalamus. Zunächst reguliert das GnRH die Ausschüttung von Follikel-stimulierendem Hormon (FSH) und luteinisierendem Hormon (LH) bei dem Hypophysenvorderlappen. Als nächste Etappe werden FSH und LH über den Blutkreislauf zu den weiblichen Keimdrüsen, Eierstöcken, gebracht. Als Folge werden Sexualsteroidhormonen wie Östrogen (E2), Testosteron (TT) und Progesteron (PG) synthetisiert und ausgeschüttet (Buck Louis, et al., 2008). Durch das Prinzip der Feedback-Hemmung findet die Regulation von GnRH und FSH auch unter Kontrolle der von diesen Gonadotropinen produzierten Geschlechtshormonen wie Inhibin, Östradiol und Testosteron statt (Kleine & Rossmannith, 2021, S. 329).

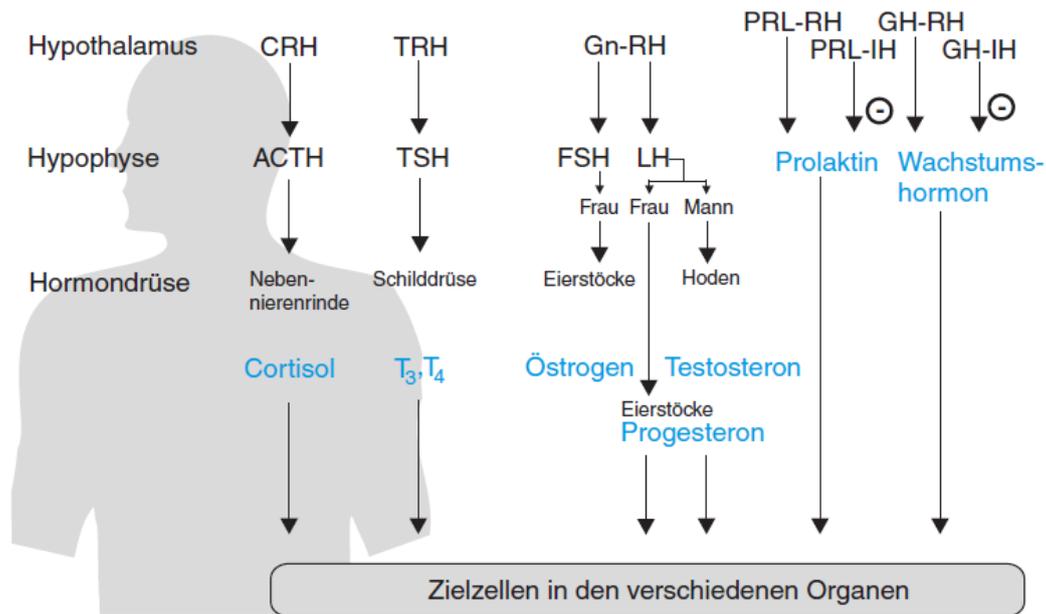


Abbildung 1: Hypothalamisch-hypophysäre Achsen des Menschen (Clauss & Clauss, 2018, S. 192)

Die Sexualhormone zählen zu einer wichtigen Untergruppe der Steroide, die für die geschlechtsspezifische Ausprägungen und Verhaltensmuster verantwortlich sind. Androgene (Testosteron) und Östrogene (Östradiol) gehören zu beiden wichtigsten geschlechtskonditionierenden Sexualsteroidhormongruppen (Kleine & Rossmannith, 2021, S. 296). Diese Bezeichnung ist den Leitfunktionen beider Hormone geschuldet, denn die besagten Sexualsteroidhormone sind an der Geschlechtsdifferenzierung, Stimulation der Gonaden, Geschlechtsorganreifung sowie Prägung geschlechtsspezifischer psychologisch-kognitiver Muster beteiligt (Kleine & Rossmannith, 2021, S. 326-327). Die beiden oben genannten Sexualsteroidhormone sind grundsätzlich bei jedem Menschen, jedoch in unterschiedlichen Mengen, vorhanden und sind im Wesentlichen für die Geschlechtsdifferenzierung verantwortlich. In diesem Zusammenhang werden bei Frauen überwiegend Östrogene und signifikant weniger Androgene produziert, was bei Männern umgekehrt ist (Clauss & Clauss, 2018, S. 204). Da die Geschlechtshormone unter die Bezeichnung der Steroidhormone (fettlöslich und somit hydrophob) fallen, werden auch hierbei spezielle Carrierproteine gebraucht. In diesem Fall ist es das Transportprotein Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG), welches wasserunlösliche Testosteron und Estradiol über das Blut transportiert (Kleine & Rossmannith, 2021, S. 337).

Die primär vorkommenden Steroidhormone im Organismus sind eine Form der Androgene: Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S), welche die Vorstufe der Sexualsteroidhormone darstellen. Die genaue Funktion des Hormons und die Art der Rezeptoren, mit welchen DHEA die Wechselwirkungen eingeht, sind jedoch bisher unbekannt. Es ist lediglich belegt worden, dass dieses Hormon mit geringerer Affinität auf Rezeptoren der weiblichen und männlichen Sexualsteroidhormone bindet. Außerdem wird vermutet, dass DHEA an nukleare Steroidrezeptoren andocken und möglicherweise Genaktivierung provozieren könnte. Im Übrigen ist DHEA-S für

Körperhaarwachstum, vor allem während der Pubertät verantwortlich (Kleine & Rossmannith, 2021, S. 326; Clauss & Clauss, 2018, S. 204).

Das männliche Reproduktionshormon Testosteron wird aus dem Vorläufer DHEA bei Männern in Leydig-Zellen der Hoden und bei Frauen in Theka-Zellen synthetisiert. Wie im Kapitel 2.1.1 bereits beschrieben wurde, werden Steroidhormonrezeptoren als intrazelluläre Hormonrezeptoren mit Eigenschaften der Genexpression charakterisiert. In diesem Zusammenhang gehören die auf das Hormon Testosteron abgestimmten spezifischen Androgenrezeptoren zu den zytosolischen Hormonrezeptoren, welche nach der Übertragung in den Zellkern eine Genaktivierung anleiten und somit die Fortpflanzungsfähigkeit exprimieren (Kleine & Rossmannith, 2021, S. 326).

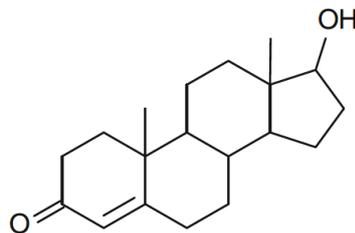


Abbildung 2: Testosteron (Kleine & Rossmannith, 2021, S. 326)

Östradiol (eine Form von Östrogen) ist das weibliche Geschlechtshormon, welches von den Gonaden gebildet und ins Blut freigesetzt wird. Dieses wird als Folge der enzymatischen Reaktion entweder aus Testosteron mit Hilfe des Enzyms Aromatase oder aus Östron durch die 17 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase synthetisiert (Kleine & Rossmannith, 2021, S. 328).

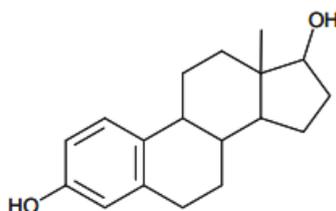


Abbildung 3: 17-Östradiol (Kleine & Rossmannith, 2021, S. 328)

Mit Hilfe der umgebenden weiblichen Follikelzellen wird Östradiol aus Testosteron umgewandelt, welches bei Frauen in den Thekazellen gebildet. Bei Männern wird Östrogen in den Hoden gebildeten Sertoli-Zellen synthetisiert. Dabei wird die Konzentration von Östradiol durch das FSH angepasst (Kleine & Rossmannith, 2021, S. 329). Da Östradiol unter anderem für die Hemmung des GnRH im Gehirn verantwortlich ist, muss vom Östradiol-SHBG-Komplex die Blut-Hirn-Schranke überwunden werden (Kleine & Rossmannith, 2021, S. 12).

## 2.2 Endokrine aktive Substanzen

Der Begriff „endokrin aktive Substanzen“ schließt sämtliche natürliche (z. B. Hormone, Phytoöstrogene) oder synthetische (beispielsweise Bisphenole, Phthalate) Stoffe ein. Diese erzeugen etliche Wechselwirkungen mit dem endokrinen System und könnten potenziell die natürlich ablaufenden Reaktionsmechanismen stören. Der Einfluss dieser Substanzen wird jedoch nicht eindeutig als beeinträchtigend kategorisiert. Sollten jedoch bestimmte Gruppen der Verbindungen in die physiologischen Funktionen des Hormonsystem eingreifen und einen langfristig störenden Einfluss auf dieses ausüben, werden damit die endokrinen Disruptoren definiert (Europäische Behörde für die Lebensmittelsicherheit, 2018).

Dabei können diverse endokrine Disruptoren entweder agonistische oder antagonistische Wirkungen auf die Hormonrezeptoren entfalten. Die agonistische Wirkung besteht darin, dass EDCs an die entsprechenden Hormonrezeptoren binden und in die natürlichen Wirkungsmuster eingreifen, diese potenziell nachteilig verändernd. Im Gegenteil beruht die antagonistische Wirkung von EDCs darauf, dass diese die besagten Rezeptoren nachhaltig blockieren und dadurch die biochemischen hormonellen Abläufe im Organismus irreversibel stören (Molina-Molina, et al., 2013). Dies bewirkt die Homöostase-Störungen im menschlichen Körper, was mit mehreren physiologischen Fehlfunktionen und Erkrankungen durch beispielsweise Hormonfehlsynthese oder Änderung des hormonellen Stoffwechsels assoziiert werden kann (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2017).

### 2.2.1 Endokrine Disruptoren

Laut der Definition von WHO aus dem Jahr 2002 sind endokrine Disruptoren (EDCs) von außen zugeführte (Mischungen von) Chemikalien, welche im Stande sind, funktionelle Änderungen bei dem Hormonsystem hervorzurufen und somit nachteilige Gesundheitseffekte bei einem Organismus selbst, der von diesem Organismus produzierten Generation(en) oder bei der betroffenen Population zu verursachen (World Health Organization (WHO), 2002). Durch ein spezifisches Wechselspiel mit betroffenen Hormonrezeptoren, welche auf dem Prinzip kompetitiver Bindung beruht, werden durch Störung der hormonellen Reaktionen nachteilige Auswirkungen auf den menschlichen Organismus hervorgerufen. EDCs sind besonders gefährlich, da die schwere pathogene Beeinflussung des menschlichen Körpers irreversibel sein und auf diese Art und Weise beispielsweise zu der Entstehung bzw. Entwicklung bestimmter Krebsarten bei den Menschen beitragen kann. In einigen Tierstudien wurde sogar hormonelle Gesundheitspathologien bei sämtlichen Populationen durch stark ausgeprägte Verschiebungen innerhalb des Geschlechts in Folge eines endokrinen Disruptors Bisphenol A nachgewiesen werden (Umweltbundesamt, 2016). Bereits bei geringen Konzentrationen können EDCs die normalen endokrinen Prozesse im menschlichen Organismus nachhaltig negativ beeinflussen. Die nachteiligen gesundheitlichen Expositionsfolgen nach Aufnahme von endokrinen Disruptoren können lebenslanglich dauern und sogar auf die nächsten Generationen übertragen werden (Monneret, 2017). Es wurden bestimmte Lebensabschnitte festgestellt, bei welchen Individuen dieser endokrin disruptiven Wirkung gegenüber besonders vulnerabel sind, die sogenannten kritischen Entwicklungsphasen. Dazu gehören

beispielsweise perinatale (intrauterine) und peripubertäre Phase, bei welchen der menschliche Körper den hormonellen Schwankungen gegenüber wesentlich mehr ausgesetzt sind (Walker & Gore, 2011).

Endokrine Disruptoren können aufgrund der fehlenden Forschung zu Wirkmechanismen nicht immer eindeutig identifiziert werden. Ein Hindernis bei der Identifikation der EDCs besteht darin, dass die Manifestierung und Feststellung der nachteiligen Auswirkungen aufgrund von mehreren Ursachen deutlich erschwert werden können. Dazu zählen mangelhafte Erkenntnisse zum Thema Hormonsysteme, weswegen die international verwendeten und validierten Untersuchungsmethoden lediglich bei einer geringen Anzahl bleiben. Des Weiteren sind die Auswirkungen auf nachfolgende Generationen, welche teilweise lange zeitliche Abstände zwischen der Exposition und dem eintretenden negativen Effekt in Anspruch nehmen, bei wissenschaftlichen Untersuchungen kaum messbar. Zuletzt könnten bereits geringe Konzentrationen erforderlich sein, um den Hormonhaushalt der Wirbeltiere irreversibel ungünstig zu beeinflussen, wobei auch die additiven Effekte der endokrin wirksamen Substanzen untereinander und innerhalb einer bestimmten Substanz eine nicht vorhersehbare nachteilige Wirkung im Körper verursachen können (Umweltbundesamt, 2016). Aufgrund des über längere Zeitabschnitte anhaltenden gefährlichen Gesundheitspotenzials und der komplizierten empirischen Risikobewertungsmethoden gehören diese Substanzen zu der Gruppe der sogenannten besonders besorgniserregenden Stoffe (SVHC), welche unter besondere rechtliche Kategorie fallen (ECHA, o. J. ). Diese sind nicht eindeutig in der Auswertung im Hinblick auf den industriellen Nutzen und gesundheitlichen Schaden für die Menschheit und Umwelt zu charakterisieren (Umweltbundesamt, 2016).

Inzwischen wurde von EFSA und ECHA im Jahr 2018 eine Leitlinie zur Identifizierung von Endokrinen Disruptoren entworfen, welche einen verifizierten Algorithmus der EDCs-Abgrenzung von anderen chemischen Substanzen ohne endokrin-disruptive Wirkungsmuster darstellen soll. Ungeachtet dessen bleiben die Eigenschaften und Wirkmechanismen der endokrinen Disruptoren nicht vollständig untersucht und widersprüchlich sowohl einzeln als auch in Kombination (Europäische Behörde für die Lebensmittelsicherheit, 2018).

Die chemischen Substanzen, welche zu den endokrinen Disruptoren zählen oder als potenzielle EDCs eingestuft werden, sind vom Menschen im Laufe der industriellen Tätigkeit erschaffen worden, weshalb diese auch anthropogene Chemikalien genannt werden. Dies könnte die Omnipräsenz der EDs erklären, welche sich dementsprechend im breiten Spektrum der Stoffe befinden: Zusatzstoffe oder Kontaminationen in Lebensmitteln sowie Pflegeprodukten, Pestizide oder Metalle. Als „möglich“ bis „wahrscheinlich“ werden solche negativen Eigenschaften wie veränderte Fortpflanzungsfunktion, Immunsuppression, erhöhte Anfälligkeit für Brustkrebs, abnormale Wachstumsmuster sowie diverse Entwicklungsstörungen bei den Kindern eingestuft. Da EDCs in der Umwelt ubiquitär verbreitet sind, verfügen diese auch über mehrfache Eintragsquellen in die lebenden Organismen: Oral durch Lebensmittel und Wasser, inhalativ durch das Einatmen von Staub, Gasen und Partikeln sowie dermal durch Alltagsgegenstände. Außerdem kann die Exposition durch Plazenta der Schwangeren in den sich im Mutterleib

entwickelnden Fötus sowie in den zu stillenden Säugling über die Muttermilch übergehen. Dementsprechend gehören Schwangere, Föten und Kinder zur Risikogruppe hinsichtlich der EDCs-Einnahme und damit verbundener pathologischer Wirkung. Gemäß dem aktuellen Forschungsstand können EDCs unter anderem die Anfälligkeit für nicht übertragbare Erkrankungen (NCDs) erhöhen (Monneret, 2017).

### 2.2.2 Xenoöstrogene (oder Xenohormone)

Xenoöstrogene (XE) sind eine Untergruppe der endokrinen Disruptoren (auch Xenohormone genannt), welche aufgrund von chemischer Ähnlichkeit die natürliche Funktionsweise von weiblichen Geschlechtshormonen Östrogenen nachahmen und die natürlichen hormonellen Reaktionen durch die Bindung an die Östrogenrezeptoren (ER) stören (Watson, Hu, & Paulucci-Holthauzen, 2014).

Es wurden sowohl intrazelluläre ER im Zellkern als auch extrazelluläre in die Zellmembran integrierte ER nachgewiesen. Für Steroidhormone werden im Allgemeinen die Wechselwirkungen mit nuklearen ER angenommen, wobei die Möglichkeit der schnellen Signalübertragung durch nicht genomische Wege nicht ausgeschlossen bleibt, wie in Kapitel 2.1.1 und 2.1.2 bereits beschrieben wurde (Kleine & Rossmannith, 2021, S. 386-387). Bei Xenoöstrogenen werden die schnellen (nicht genomischen) Signalübertragungswege, wie Initiation diverser Ionenkanäle, vermutet. Dies ist nicht lediglich auf die Reaktionsgeschwindigkeit der primären Reaktionsstufe zurückzuführen, sondern auch auf die nachfolgende intrazelluläre Kaskadenreaktion, die Reaktionsempfindlichkeit und die nicht monotonen Wirkungsmuster in Abhängigkeit von den XE-Konzentrationen (Watson, Hu, & Paulucci-Holthauzen, 2014).

Vor allem könnten sich die Niedrigdosiswirkungen bei der Messung von auszusendender Signalübertragungsgeschwindigkeit sichtbar auf die nachfolgenden Reaktionsmuster auswirken (Watson, Hu, & Paulucci-Holthauzen, 2014). Bei einem Niedrigdosis-Effekt (Low-dose-effect) handelt es um einen nachweisbaren nennenswerten Effekt, welcher bei geringen Stoffmengen auftritt (Europäische Behörde für die Lebensmittelsicherheit, o. J.). Laut einiger Forschungsstudien könnten die niedrigen Konzentrationen die aktivsten Wirkungsbereiche der Xenoöstrogene darstellen, welche vermehrt den Untersuchungsfokus einnehmen (Watson, Hu, & Paulucci-Holthauzen, 2014).

In der Regel werden Individuen in der natürlichen Umwelt den Mischungen von in der Umwelt vorkommenden XE ausgesetzt, was durch LMKM, Kosmetikgegenstände und andere Alltagsprodukte auf den Körper wirken (Bigambo, et al., 2022; Hu, et al., 2022). In diesem Zusammenhang wurden auch die kumulativen Effekte von XE nachgewiesen, bei welchen die Mischungen von XE (BPA, BPS u. Ä.) eine stärkere endokrine Störung verursachen können als beispielsweise BPA allein (Watson, Hu, & Paulucci-Holthauzen, 2014).

Bisphenol A und andere Bisphenol-Derivate (BPS) gehören ebenfalls zu Xenoöstrogenen und somit zu endokrinen Disruptoren. Seit 1938 wurde nachgewiesen, dass Bisphenol A die natürliche Östrogen-Wirkung über die endokrinen Nachahmungsmechanismen imitiert (Dodds & Lawson, 1938). BPA übt eine agonistische Wirkung auf die ER bei in-vivo und in-vitro Studien aus, wobei sowohl an die ER $\alpha$  als auch

an die ER $\beta$  gebunden wird (Watson, Hu, & Paulucci-Holthauzen, 2014). Demzufolge können die Wirkmechanismen des endokrinen Systems nachhaltig beeinträchtigt werden. Es ist dennoch wichtig anzumerken, dass ein Xenohormon eine deutlich schwächere Bindung an die entsprechenden Hormonrezeptoren besitzt als das natürliche Hormon. Deswegen ist das Bindungsvermögen von BPA mehrfach (um etwa 5.000-fach) geringer als die biochemische Affinität zu ER von Östrogen (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2023). Nichtsdestotrotz wurde ein vergleichbar hohes Reaktionspotenzial wie bei einem natürlichen weiblichen Reproduktionshormon bezüglich der Wirkung auf die ER wissenschaftlich belegt (Walker & Gore, 2011). Die Interruption der natürlichen Wechselwirkungen durch BPA kann bei Individuen mit diversen gesundheitlichen Störungen einhergehen. Dazu zählen beispielsweise kardiometabolischen Erkrankungen, Adipositas, nachteilige Beeinflussung der Reproduktionsfähigkeit und Verschiebung des Zeitpunkts des Pubertätseintritts, welche potenziell in beide Richtungen möglich ist (Watkins, et al., 2014; Molina-Molina, et al., 2013; McGuinn, Ghazarian, Su, & Ellison, 2015).

## 2.3 Bisphenol A

Einer der widersprüchlich diskutierten und weltweit am meisten produzierten endokrinen Disruptoren mit stark ausgeprägter pathogener Wirkung ist Bisphenol A (BPA). Laut der Definition von WHO ist Bisphenol A eine weit verbreitete Industriechemikalie, die meistens bei der Herstellung von Polycarbonat und Epoxidharzen benutzt wird. Die erste genannte Substanz kommt meistens bei der Herstellung der Materialien vor, welche für den Einsatz in Lebensmittelkontaktgegenständen verwendet werden (wie beispielsweise Babyflaschen, aber auch Lebensmittelbehälter). Die andere genannte Substanz wird für die Schutzbeschichtung bei Metalldeckeln von Gefäßen und Flaschen verwendet. Aufgrund dessen wird die Bevölkerung Deutschlands der Aufnahme von BPA über Lebensmittel bzw. Lebensmittelkontaktgegenstände ausgesetzt (FAO & WHO, 2010). Der chemischen Verbindung Bisphenol A wurden laut ECHA zahlreiche pathogene Eigenschaften zugeschrieben: darunter GSH07 (Gesundheitsgefahr), GHS08 (ernsthafte Gesundheitsgefahr) und GSH09 (Umweltgefahr). Außerdem ist BPA laut harmonisierter Einstufung und Kennzeichnung (ATP18), die von EU bestätigt wurde, möglicherweise reproduktionstoxisch (Kategorie 1b) (ECHA, kein Datum).

Wie im Kapitel 2.2.2 ausgeführt, greift BPA in die natürliche Entwicklung und physiologische Funktionsfähigkeit des menschlichen Körpers durch Imitation der weiblichen Sexualsteroidhormone Östrogene ein. So wird die Fortpflanzungsfähigkeit bei beiden Geschlechtern, teratogene Übertragung der EDCs durch Plazenta und die Verschiebung des Initiationszeitpunkts der geschlechtlichen Reifung, insbesondere bei Mädchen, möglicherweise hervorgerufen (Watkins, et al., 2014). Im Gegenteil wird die Spermienanzahl und -qualität bei männlichen Individuen (besonders signifikante Effekte bei den Wildtieren nachgewiesen) geringer, weswegen laut der Ergebnisse von tierischen Studien mit Wildfischen und Ratten zunehmend weibliche Nachkommen geboren wurden. Auf diese Weise kann es zu einer erheblichen Änderung innerhalb der Population kommen (Chen, et al., 2016). Dies gibt ein mögliches Indiz darauf, dass BPA nicht nur über eine wissenschaftlich nachgewiesene östrogen-imitierende

Wirkung verfügt, sondern auch anti-androgen geprägt ist. In diesem Fall dockt BPA an die Androgenrezeptoren und hemmt die Aktivität der männlichen Geschlechtshormone (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2023). Dies könnte ebenfalls einen Beitrag zur Verschiebung des Hormonspiegels im Organismus leisten, wobei in diesem Fall eine durch den Einfluss anthropogener Substanzen hervorgerufene Tendenz zur Verweiblichung der Spezies festgestellt werden kann (Clauss & Clauss, 2018, S. 204; Chen, et al., 2016).

### 2.3.1 Chemische Eigenschaften

Zum ersten Mal wurde die theoretische Synthese-Reaktion von Bisphenol A aus Ketonen und Phenolen (S. Abbildung 4 unten) vom damals promovierenden russischen Chemiker Dianin im Rahmen der eigenen Doktorarbeit vorgeschlagen (Dianin, 1889) und wird heute noch als „Dianische Reaktion“ in der Chemie bezeichnet. Dafür werden zwei Phenolringe und ein Keton (Aceton) als Ausgangsstoffe für die Kondensationsreaktion benutzt. Diese Reaktion wurde zwei Jahre später für den Zeitschriftartikel im Journal der russischen Gesellschaft für Physik und Chemie beschrieben (Dianin, 1891). Auf diese Art und Weise wurde Bisphenol A erst im Jahr 1905 durch den deutschen Chemiker Zincke synthetisiert (Pereira, Moura, Ayres, & Stávale, 2021).

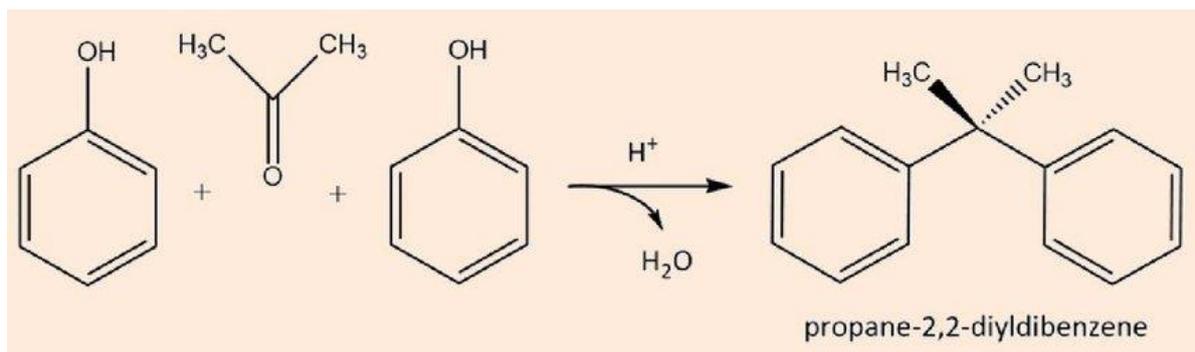


Abbildung 4: Synthesereaktion von Bisphenol A aus Ketonen und Phenolen (Pereira et al., 2021)

Die chemische Bezeichnung des Reaktionsprodukts BPA lautet nach IUPAC 4-[2-(4-hydroxyphenyl)propan-2-yl]phenol. Die besagte Substanz ist ein aus drei Kohlenstoffatomen bestehendes Gerüst und somit ein Propan gemäß der unten abgebildeten Grundstruktur, welches jeweils einen aromatischen Phenolring an jeder Seite mit angedockten Hydroxygruppen besitzt (s. Abbildung 5). Die Molekülformel unter Berücksichtigung sämtlicher Kohlen-, Sauer- und Wasserstoffatome ist C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (PubChem, o. J.).

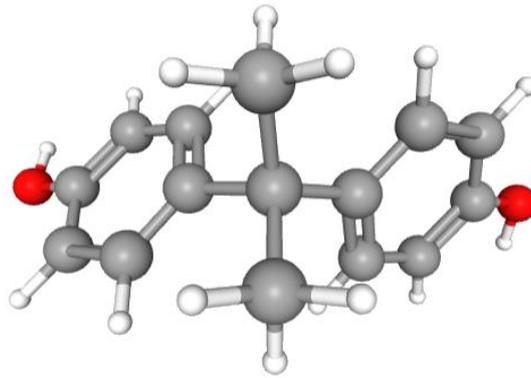


Abbildung 5: Chemische Strukturformel von Bisphenol A als dreidimensionale Darstellung (in Anlehnung an PubChem)

Aus der Abbildung oben ist die p-Stellung dem Phenolring gegenüber („para“: die Hydroxygruppe ist dem ersten Kohlenstoffatom gegenüberliegend) ersichtlich, was auf eine funktionelle Ähnlichkeit mit Östrogen hinweisen könnte. Ausgerechnet aufgrund dieser konstitutionellen Eigenschaft wurden in dem Jahr 1936 vermutete und 1938 nachgewiesene östrogen-ähnliche Wirkung von BPA durch die britischen Chemiker Dodds und Lawson beschrieben (Dodds & Lawson, 1938). Obwohl BPA zu den Xenööstrogenen gehört, zeigt diese Chemikalie im Gegensatz zu dem körpereigenen Östrogen jedoch keine steroidale Wirkung (U.S. Coast Guard, 1999).

Die aus physikalischer Sicht weißen bis leicht bräunlichen BPA-Kristalle (kristalline Flocken) mit leichtem phenolischen (medizinischen) Geruch sind fest bei Raumtemperatur und unlöslich im Wasser (hydrophob), jedoch gut löslich in Lipiden (lipophil), was eine weitere Ähnlichkeit zwischen dem Xenööstrogen BPA und natürlichen Sexualsteroidhormonen darstellt (National Library of Medicine, 2024). BPA gehört chemisch gesehen zur Klasse der Plastik- und Gummiverbindungen sowie Epoxidharzen (Haz-Map, 2024)

Als validierter Biomarker zur Untersuchung auf die BPA-induzierte biochemische Toxizität wird Nachweis dieser Substanz im Urin betrachtet. Dabei wird zwischen freiem, konjugiertem und Gesamt-BPA-Spiegel unterschieden (Cohn & Fan, 2019). Dabei wurden die oben erwähnten Niedrigdosiseffekte von BPA wurden in Rattenversuchen (weibliche Tiere) festgestellt, sofern die verwendeten Dosen niedrig waren und mehrfach wiederholt wurden. Eine Wirkung von besonderer Signifikanz wurde bei den metabolischen reproduktiven Geweben gezeigt (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2023).

### 2.3.2 Herstellung und Einsatzbereiche

BPA ist eine anthropogene Chemikalie, die einzeln oder in Kombination mit anderen chemischen Stoffen für die Herstellung des Polycarbonats als Weichmacher und der Innenbeschichtung der Konservendosen als Bestandteil der Epoxidharze eingesetzt wird (Europäische Behörde für die Lebensmittelsicherheit, 2023 a). BPA figuriert außerdem in anderen Produkten, welche von den Menschen täglich benutzt werden. Dazu zählen beispielsweise Babyflaschen, PC-Trinkflaschen, Spielzeuge, Smartphones, DVDs, Fahrzeugelemente, Kleidung und sogar einige dentale Füllungen (Komposit-

Füllungen). Bis zum 2020 wurde BPA unter anderem bei Thermopapier (Kassenzettel) als Zusatzstoff für Farbentwicklung eingesetzt (Bundesinstitut für Risikobewertung , 2023). Geringe BPA-Mengen werden auch durch Hausstaub eingeatmet (Europäische Behörde für die Lebensmittelsicherheit, 2023 c).

Zum Ende des Jahres 2023 wurde die weltweite BPA-Produktion von Bisphenol A statistisch auf ca. 7,49 Millionen Tonnen geschätzt. Laut aktueller wirtschaftlicher Prognosen sollte die Produktion von BPA zum Ende des Jahres 2024 ca. 7,96 Millionen Tonnen erreichen. Dabei ist die Tendenz mit einem durchschnittlichen jährlichen Wachstum von ungefähr 6% vergrößerter Herstellungsmenge pro Jahr steigend. Die größten BPA-Produzenten weltweit sind asiatische Staaten (vor allem China und Korea) und Länder des pazifischen Raums (beispielsweise Australien, Neuseeland). Dabei wird BPA zu insgesamt 70% für die Herstellung von Polycarbonat-Harzen verwendet (Mordor Intelligence, 2024). BPA ist ein produktionsbilliger Stoff mit vielzähligen Anwendungsmöglichkeiten aufgrund der vorteilhaften industriellen Eigenschaften (Härte, Bruchsicherheit, stark reduzierte Wechselwirkungen mit anderen Chemikalien). Daraus resultiert eine ubiquitäre Exposition mit dieser chemischen Substanz (Bundesinstitut für Risikobewertung , 2023).

### 2.3.3 Nationale und europäische wissenschaftliche Forschung zu Bisphenol A

Das Thema Bisphenol A wird von einer breiten Zahl der wissenschaftlichen Forschungseinrichtungen und politischen Entscheidungsträgern aufgegriffen. Dabei übernehmen Überwachungsbehörden und politische Einrichtungen, welche zusammen für die Lebensmittelsicherheit verantwortlich sind, die gesetzliche Regulierung des Stoffes auf der National- und EU-Ebene und sind somit für die offizielle Risiko-beurteilung sowie weitere Entscheidungsfindung zuständig. In dieser Arbeit werden Sichtweisen und Maßnahmen von diversen nationalen, europäischen, amerikanischen und anderen transnationalen wissenschaftlichen sowie politischen Akteuren wie EFSA, BfR, BMEL, UBA, EU-Kommission sowie WHO, FAO, FDA beleuchtet.

Es wurde wissenschaftlich nachgewiesen, dass Bisphenol A ein vielseitiges pathogenes Ausmaß auf den Organismus bereits bei niedrigen Stoffmengen besitzt. Obwohl die bei den LMKM verwendeten Epoxidharze und Polycarbonat-Schichten aus chemischer Perspektive stabil sind, können sich trotzdem geringe Rückstände in Kunststoffen bilden, welche freigesetzt werden und somit die Exposition mit BPA steigern können. Dies könnte ein gesundheitliches Risiko für die Verbraucher darstellen, da die pathologischen Wirkmechanismen bereits durch geringe BPA-Konzentrationen im menschlichen Körper provoziert werden können (FAO & WHO, 2010; Europäische Behörde für die Lebensmittelsicherheit, 2023 a; Bundesinstitut für Risikobewertung , 2023). Nichtsdestotrotz steigen die Markttendenzen bei der Herstellung dieser Substanz jedes Jahr (Mordor Intelligence, 2024). Aus diesen Gründen ist es wichtig, einen evidenzbasierten Höchstwert für eine tägliche unbedenkliche Verbraucher-Aufnahme aus wissenschaftlicher Perspektive abzuleiten. Der sogenannte TDI-Wert (Tolerable Daily Intake Value) beschreibt die Stoffmenge einer bestimmten Substanz, welche im Laufe des Lebens täglich aufgenommen werden

kann, ohne dass sich ein ersichtliches Gesundheitsrisiko kundtut (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2022).

Viele nationale und europäische Forschungseinrichtungen vertreten bis heute unterschiedliche Meinungen in Bezug auf das pathogene Potenzial von BPA und die daraus resultierenden gesundheitlichen Auswirkungen für den menschlichen Körper. Die Europäische Behörde für die Lebensmittelsicherheit (EFSA) wertete BPA im Laufe der Jahre im Hinblick auf die davon ausgehenden gesundheitlichen Gefahren für die Menschen aus. Mit der Zeit wurde der Forschungsstand aktualisiert und ergänzt, wobei BPA vermehrt mit Gesundheitsrisiken für Menschen und Tiere assoziiert und auch als umwelttoxischer Stoff eingestuft wurde. Dies kann durch die signifikante Senkungstendenz des unbedenklichen Grenzwertes für die menschliche Gesundheit im Laufe der Jahre lediglich verdeutlicht werden. So betrug der erste von der EFSA abgeleitete TDI-Wert 50 µg/kg Körpergewicht (KG) am Tag im Jahr 2006 (Europäische Behörde für die Lebensmittelsicherheit, 2023 c).

Seit 2015 wurde der vorübergehende Grenzwert mit weiterem Forschungsbedarf bereits auf 4 µg/kg KG am Tag reduziert. Die Daten für die Risikobewertung aus dem Jahr 2015 wurden im Zeitraum von 2008 bis 2012 erhoben und anschließend ausgewertet. Als Ergebnis wurde damals festgestellt, die Resultate seien für den Stand 2015 mit drei- bis fünffach geringeren Werten im Vergleich zur damals tolerierbaren Stoffmenge unbedenklich und die Belastungswerte verhältnismäßig niedrig (Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit, 2015). Dieselben Expositionsdaten wurden für die neue Auswertung im Jahr 2023 herangezogen. Allerdings erwies sich die aus dem 2015 resultierende verhältnismäßige Exposition mit BPA dem neu abgeleiteten TDI-Wert gegenüber in allen Altersgruppen als weit überschritten. Selbst unter der Annahme von möglicher Belastungsreduktion in den letzten Jahren gelten die BPA-Werte in der Bevölkerung bedenklich, denn damit können vielfältige Gesundheitsrisiken verbunden werden (Europäische Behörde für die Lebensmittelsicherheit, 2023 a). Aus einem ähnlichen Grund wurde von der Bundesstelle für Chemikalien (BfC), zuständiger deutscher Behörde für die Umsetzung der REACH-Verordnung, am 7. Oktober 2022 ein Dossier mit einem Beschränkungsvorschlag für Bisphenol A und weitere Derivate der Bisphenole bei der ECHA eingereicht (Helpdesk: reach-clp-biozid, 2023). Obwohl der beschriebene Beschränkungsvorschlag von BfC abgewiesen wurde, konnte EFSA durch den am 19.04.2023 veröffentlichten Bericht mit neuer Risikobewertung eine signifikante Senkung des TDI-Werts um den Faktor von 20.000 auf europäischer Ebene durchsetzen. Als Folge betrug der neu abgeleitete TDI aus dem letzten Jahr lediglich 0,02 ng/kg KG pro Tag (Europäische Behörde für die Lebensmittelsicherheit, 2023 c).

Aufgrund der von der EFSA erhobenen damaligen Bevölkerungsexpositionsdaten und jetzigen wissenschaftlichen Erkenntnisse aus den für die neue Risikobewertung ausgewählten Studien konnte festgestellt werden, dass die Verbraucher aus jeder Altersgruppe den neuen TDI-Wert überschreiten, was sich sowohl auf die Betroffenen mit mittlerer als auch mit starker Exposition bezieht. Dies kann potenziell mit vielseitigen gesundheitlichen Komplikationen (s. Kapitel 2.3) einhergehen (Europäische Behörde

für die Lebensmittelsicherheit, 2023 a). Es wurde eine Schlussfolgerung gezogen, dass die Aufnahme von Bisphenol A aus den sämtlichen Eintragsquellen aufgrund der im Kapitel 2.3.4 beschriebenen gesetzlichen regulatorischen Maßnahmen in der Bevölkerung seit Jahren rückläufig ist. Dennoch wurde eine in dem pathogenen Ausmaß unzulässige Überschreitung des neu abgeleiteten TDI-Werts um zwei bis drei Größenordnungen für Menschen aller Altersgruppen festgestellt (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2022).

### 2.3.4 Rechtlicher Rahmen

BPA wurde im Jahr 2016 als besonders besorgniserregende Substanz (SVHC) nach den Kriterien des Art. 57 lit. c der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 (REACH-Verordnung) identifiziert (ECHA, kein Datum; ECHA, 2022). Ab dem 04.01.2017 ist eine gesetzliche Zulassung für Bisphenol A erforderlich, welche auf einer umfassenden Risikobewertung des Stoffes nach Art. 59 Abs. 1 der REACH-Verordnung basiert (ECHA, o. J. ).

Allgemein wird Bisphenol A von der Verordnung (EU) Nr. 10/2011 der Kommission vom 14. Januar 2011 „über Materialien und Gegenstände aus Kunststoff, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen“ reguliert. Die wesentlichen Punkte der besagten Verordnung hinsichtlich des Einsatzes von BPA in Lebensmittelkontaktmaterialien sind die Festlegung des plausiblen gesetzlich regulierten Höchstgehaltes für den BPA-Übergang in das jeweilige Kontaktlebensmittel sowie Einsatzbeschränkungen in solchen Lebensmittelkontaktmaterialien. Der spezifische Migrationswert (SML) für den Übergang von BPA ins Lebensmittel wurde auf Basis des von der EFSA abgeleiteten vorläufigen akzeptablen täglichen Aufnahmewertes (TDI) aus dem Jahr 2015 festgesetzt, welcher zu dem Zeitpunkt bei 4 µg/kg Körpergewicht pro Tag lag. Somit liegt der erwähnte SML bei 0,05 mg/kg Lebensmittel, wobei die anderen Expositionsquellen bei der Berechnung von diesem in Rücksicht genommen wurden (Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, 2024). Dagegen wird BPA bei den Säuglingsflaschen oder PC-Flaschen, „die aufgrund ihrer auslaufsicheren Ausführung für Säuglinge und Kleinkinderbestimmt sind“, seit dem Jahr 2011 von der beschriebenen Verordnung in Deutschland und EU verboten (VO (EU) Nr. 10/2011).

In der Verordnung (EG) 1935/2004 „über Materialien und Gegenstände, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen“ werden Anforderungen an die LMKM im Hinblick auf die BPA-Exposition und gesundheitlichen Folgen für Menschen reguliert. Dabei ist es eine Herstellerpflicht, die LMKM nach guter Herstellungspraxis so zu produzieren, dass die aus der Verpackung in die Ware übergehenden Stoffe unter normalen oder vorhersehbaren Bedingungen keine gesundheitliche Gefahr oder Änderung der grundlegenden Produktzusammensetzung herbeiführen (Art. 3, Abs. 1, lit. a und b). Dabei steht es jedem EU-Staat grundsätzlich frei, eigene gesetzliche Regulierungen bezüglich des Stoffes (Einschränkung oder Verbot) mit wissenschaftlich fundierter Begründung durchzusetzen (VO (EG) 1935/2004).

Gemäß der Verordnung (EU) 2018/213 der Kommission vom 12. Februar 2018 „über die Verwendung von Bisphenol A in Lacken und Beschichtungen, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen“, welche zur Änderung der Verordnung (EU) Nr. 10/2011 festgelegt wurde, beträgt auch der SML für die unter Verwendung von BPA hergestellten beschichteten und lackierten LMKM 0,05 mg/kg Lebensmittel (VO (EU) 2018/213). Jedoch existieren auch solche lackierten und beschichteten Lebensmittelkontaktmaterialien, welche für Säuglinge und Kleinkinder hergestellt wurden. Dies fällt dementsprechend unter den Geltungsbereich einer anderen Rechtsvorschrift: der Verordnung (EU) Nr. 609/2013 des europäischen Parlamentes und des Rates vom 12. Juni 2013 „über Lebensmittel für Säuglinge und Kleinkinder, [...]“. Laut der besagten Verordnung ist es verboten, solch ein Lebensmittel herzustellen oder auf den Markt zu bringen, welches selbst einen minimalen Übergang von BPA in die Lebensmittel für die besagten Zielgruppen ermöglicht. In diesem Fall gibt es keinen SML für die chemische Substanz, denn all die Produkte, welche in diesem Fall von dem Null-Toleranz-Prinzip abweichen, werden aus dem Warenverkehr ausgeschlossen (VO (EU) Nr. 609/2013).

In anderen Ländern wurde BPA mit der Zeit ebenfalls entweder reduziert oder teilweise verboten. Ein Beispiel dafür ist Food and Drug Administration (FDA) in den USA – eine Behörde, welche für die Zulassung und Überwachung von Lebensmitteln, Medikamenten und kosmetischen Produkten zuständig ist (Food and Drug Administration, kein Datum). FDA hat ebenfalls Verbote für den Einsatz von BPA im Jahr 2012 in Babyflaschen und -trinkbechern sowie 2013 auch für Innenbekleidung von Verpackungsmaterialien für Kindergebrauch ausgesprochen (Food and Drug Administration, 2023).

### 2.3.5 BPA-Exposition in der Bevölkerung

Laut des Bundesinstituts für Risikobewertung werden unter den hauptsächlichen Eintragsquellen von BPA sowohl die orale Exposition über Lebensmittel und Lebensmittelkontaktgegenstände als auch die dermale Aufnahme durch den Kontakt mit dem Thermopapier oder sogar inhalative Exposition mit Hausstaub verstanden. Gemäß ungefährender Expositionsschätzung über oralen Eintragspfad über Lebensmittel für die EU-Bevölkerung aus den Jahren 2008-2012 im Rahmen der Risikobewertung von EFSA aus dem Jahr 2015, lägen die Aufnahmewerte bei 0,1-0,4 µg/kg KG/Tag für Erwachsene und bei 0,1-0,9 µg/kg KG/Tag für Säuglinge und Kinder (Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit, 2015). Jedoch ließen die erfolgten Urinanalysen eine Fehlschätzung um den zweifachen bis zum vierfachen Faktor vermuten. Es muss außerdem erwähnt werden, dass sich die gesetzlichen Regelungen bezüglich des BPA-Einsatzes seit dem Jahr 2011 verhärteten, was ausführlich im Unterkapitel 2.3.4 erläutert wurde. Somit sollte die Aufnahmemenge von Bisphenolen in allen Bevölkerungsschichten im Laufe der Zeit theoretisch sinken (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2023).

Entsprechend einer neuen Schätzung von BfR sollte die BPA-Exposition nun bei 130-410 ng/kg Körpergewicht pro Tag bei Erwachsenen und bei 40-870 ng/kg Körpergewicht pro Tag bei Kindern und Jugendlichen liegen. An dieser Stelle ist es wichtig darauf hinzuweisen, dass die zuletzt erwähnten Werte nicht als eine wahrheitsgetreue Auswertung der aktuellen Daten gelten kann, da EFSA in der

Stellungnahme vom 2023 keine Expositionsschätzung durchgeführt hatte und sich die berechneten Werte daher lediglich auf die ungefähre Schätzung aus den für die Risikobewertung benutzten Daten aus dem Jahr 2015 beziehen (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2023).

Insgesamt wurde in europäischen Ländern eine signifikante Senkung der Urinkonzentrationen von BPA und als Alternative eingesetzten BPA-Derivaten (BPS, BPF) in Jahren 2014-2020 beobachtet. Die im Urin gemessenen Konzentrationen ( $\mu\text{g BPA/g Urin-Kreatinin}$ ) wurden in Abhängigkeit von dem Jahresverlauf dargestellt (European Environment Agency, 2024). Urin-Kreatinin ist ein Harnstoffwechselprodukt, welches ein Biomarker für die Nierenausscheidungsrate ist. Somit kann die Belastung mit Fremdstoffen nach der Eliminationsreaktion durch Urinausscheidung ermittelt werden (Umweltbundesamt, 2005). Bekanntlich zählen auch Bisphenole zu den Schadstoffen, welche renal abgebaut und aus dem Körper transportiert werden (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2022).

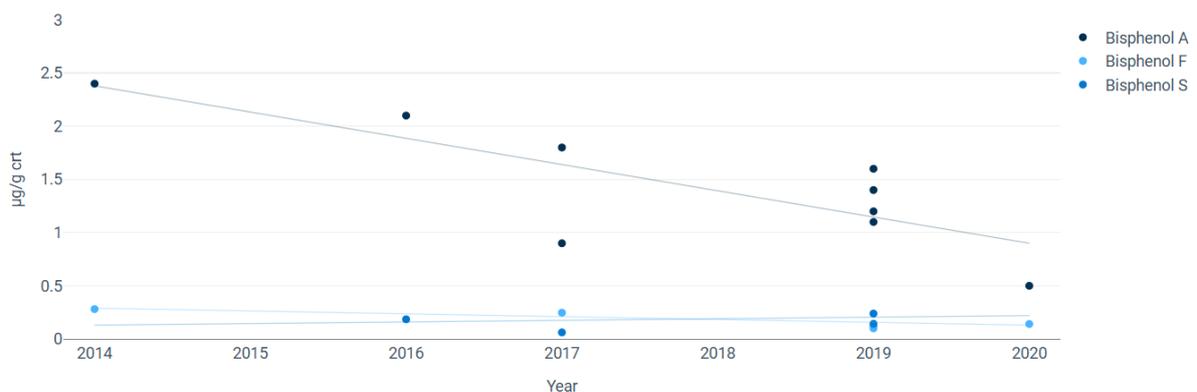


Abbildung 6: BPA-, BPF- und BPS-Urinkonzentrationen in EU-Ländern im Zeitraum von 2014 bis 2020 (European Environmental Agency, 2024)

Generell kann überall eine kontinuierliche BPA-Belastung bei der europäischen Bevölkerung festgestellt werden, welche aufgrund einer schneller Resorptions- und Ausscheidungsrate von Bisphenolen (24-Stunden-Bereich) eine hohe Intensität haben soll (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2023). Möglicherweise resultieren die trotz der Einsatzeinschränkungen vorhandenen Urinkonzentrationswerte aus einer ubiquitären Belastung durch mehrere Expositionspfade (Monneret, 2017).

### 2.3.6 Risikobewertung

Obwohl die gleichen Biomonitoring-Auswertungsdaten zu der menschlichen Exposition mit Bisphenol A zur Verfügung stehen, sind sich EFSA und BfR, die beiden für die Risikobewertung im Lebensmittelbereich verantwortlichen Hauptakteure, in der Auswertung dieser Daten bei zahlreichen Punkten nicht einig.

#### 2.3.6.1 EFSA

Die Europäische Behörde für die Lebensmittelsicherheit vertritt den Standpunkt, dass die BPA-Exposition für die Menschen im Hinblick auf die mannigfaltigen gesundheitlichen Aspekte schädlich ist, wobei

das vollkommene pathogene Potenzial weiterhin nicht vollständig bekannt ist. Aus diesem Grund wurde der TDI-Wert von der EFSA über die Jahre um den Wert von 20.000 gesenkt. Nach der zweiten Risikobewertung aus dem Jahr 2015 betonte EFSA die Notwendigkeit der weiteren Forschungen zum Thema toxikologische Auswirkungen von BPA (Europäische Behörde für die Lebensmittelsicherheit, 2023 a). Seit dieser Zeit konnten zwar einige methodische Unsicherheiten geklärt werden. Bei dieser bezog sich die besagte EU-Behörde lediglich auf die Werte aus den bereits veröffentlichten wissenschaftlichen Human- bzw. Tierstudien (2013-2018). Dabei wurden als gesonderter Unterpunkt auch die Studien zur Genotoxizität aus den Jahren 2013-2021 ausgewertet (Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit, 2023 b). Nichtsdestotrotz ist keine aktuelle offiziell von der EFSA initiierte Expositionsabschätzung für Europa und insbesondere für Deutschland verfügbar (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2023).

### *2.3.6.2 Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)*

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) unterstützt nicht den Standpunkt der EFSA zu einigen kritischen Endpunkten bei dem EFSA-Bericht zum Bisphenol A und schlägt daher einen anhand der selbstständig durchgeführten Risikobewertung, von BfR selbst abgeleiteten, neuen TDI-Wert von 0,2 µg/kg KG am Tag vor. Dabei gibt BfR an, dass der nachteilige Einfluss von Bisphenol A auf die menschliche Gesundheit nicht als „wahrscheinlich“ eingestuft werden kann (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2022). Unter anderem kritisiert BfR die mangelhafte Datenlage, welche für eine neue offizielle Risikobewertung mit zuverlässigen Gesundheitsdaten mit validierten Messmethoden erforderlich ist. Diese Anmerkung greift auf den Fakt zurück, dass EFSA für den neu festgelegten TDI im Jahr 2023 die erwähnte veraltete und dementsprechend möglicherweise nicht mehr signifikante Expositionsabschätzung benutzte. Die Ergebnisse der zur Auswertung herangezogenen Humanstudien waren weder konsistent noch einigermaßen einheitlich/eindeutig. Aus diesen Gründen nimmt sich zurzeit das BfR der Aufgabe an, die aktuelle Datenlage in Bezug auf die Gesundheitsdaten der Bevölkerung zu erfassen und diese mit validen wissenschaftlichen Methoden auszuwerten (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2023).

## 2.4 Pubertät

### 2.4.1 Begriffsbestimmung

Pubertät ist ein multidimensionaler Entwicklungsprozess, welche biologische, psychische und soziale Ebene umfasst. Allerdings wird in diesem Kapitel lediglich auf die körperlichen Ausprägungen der Pubertät bei Mädchen eingegangen, da diese im Hinblick auf endokrine Eigenschaften von BPA für die erwählte Forschungsfrage relevant ist.

Laut Definition stellt die Pubertät ein Übergang vom Kind zum Erwachsenen dar, welche durch diverse hormon-induzierte physische, psychologische und emotionale Prozesse begleitet und von diesen maßgeblich beeinflusst wird. Mit der Vollendung des körperlichen Reifungsprozesses werden sekundäre Geschlechtsmerkmale sowie die Möglichkeit zur Fortpflanzung erworben. Bei den Mädchen ist der Eintritt

der Pubertät, charakterisiert durch die frühen Merkmale der Pubertätsanfangsphase, in der Regel ungefähr ab dem 10. Lebensjahr möglich (Pschyrembel, Pubertät, 2017 i). Der Zeitpunkt des Pubertätseintritts ist, wie oben beschrieben, multifaktoriell bedingt. In diesem Zusammenhang wird im Allgemeinen zwischen genetischen und nicht genetischen Faktoren unterschieden. Die genetischen Effekte spielen eine wichtige Rolle bei der Geschlechtsreifung. Beispielsweise kann das Alter der Menarche bei den Familienmitgliedern der älteren Generationen, geerbt und auf die Nachkommen übertragen werden (Morris, Jones, Schoemaker, Ashworth, & Swerdlow, 2011). Die nichtgenetischen Einflussfaktoren sind bei Pubertät ebenfalls von großer Bedeutung. Dazu zählen sportliche Aktivitäten, Fettmassenanteil, Körpergröße, Insulinresistenz, Ernährung und sogar psychologischen Faktoren (Biro, Khoury, & Morrison, Influence of obesity on timing of puberty, 2006).

Unter der Gonadarche wird der eigentliche hormonelle Reifungsprozess des Menschen verstanden, bei welchem sich die geschlechtsspezifischen Keimdrüsen räumlich vergrößern und weiterentwickeln (Pschyrembel, Gonadarche, 2017 b). Dieses Wachstum erfolgt aufgrund der Versorgung mit den Gonadotropinen. FSH und LH koordinieren die endokrinen Funktionen wie beispielsweise die Reifung der Ovarialfollikel und Fortpflanzungsanregung (Pschyrembel, Gonadotropine, 2017 c). Im Rahmen der Gonadarche wird die Freisetzung der Sexualsteroidhormone gesteigert, sodass sich diese förderlich auf die Entwicklung der Ovarien bei Frauen bzw. Hoden bei Männern auswirken (Pschyrembel, Gonadarche, 2017 b). Unten ist die detaillierte endokrine Anleitung der Pubertät durch das Hormon Kisspeptin abgebildet (Abbildung 7), welches vor der Pubertät nicht wirksam ist und erst am Anfang der Pubertät die Initiation der gesamten Reifungsprozesse startet (Werny & Schlatt, 2019, S. 978).. Genetisch koordinierte körperliche Abläufe, das Reifestadium und exogene Expositions-faktoren begünstigen zum festgelegten Zeitpunkt die Enthemmung der Kisspeptin-produzierenden Neurone (KNDy) im Hypothalamus. Infolgedessen werden Gonadotropine zur Ausschüttung und Wirkung angeregt (s. Kapitel 2.1.2). Dabei leisten die peripheren Signale aus der Peripherie, wie der Fettanteil und Reproduktionshormone einen Beitrag zur neuronalen GnRH-Aktivierung (Werny & Schlatt, 2019, S. 978).

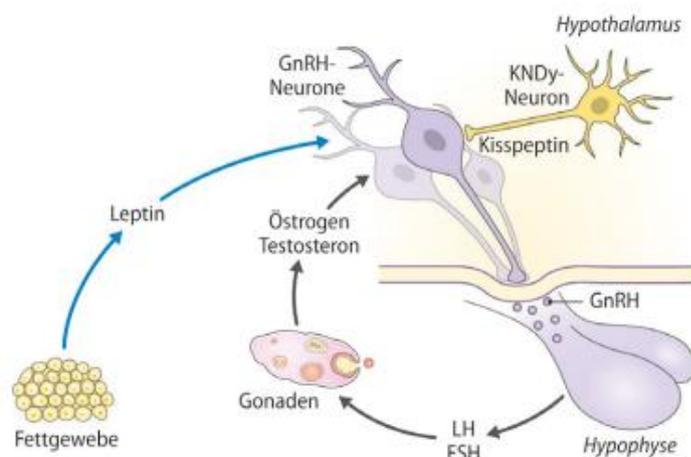


Abbildung 7: Initiierung der sexuellen Reifung (Werny & Schlatt, 2019, S. 978)

Die Östrogenausschüttung durch Ovarien bewirkt die Brustentwicklung und Reifung der Gebärmutter-schleimhaut bei Mädchen. Ungefähr nach einem halben Jahr nach der Initiation der Brustentwicklung provozieren Androgene (Testosteron und DHEA-S) das Wachstum der Schambehaarung. Dies sind die frühen Pubertätsmarker bei weiblichem Geschlecht (Tanner, 1962). Thelarche bezeichnet das aufgrund der gesteigerten Östrogen-Sekretion resultierende Papillen- und Warzenhof-Wachstum (Pschyrembel, Thelarche, 2017 j). Pubarche wird durch das während der Pubertät präsente männliche Sexualsteroid-hormon Androgen initiiert (Pschyrembel, Pubarche, 2017 g). Bei Adrenarche, welche ebenfalls einige Jahre vor der Menarche auftritt, handelt es um die ab dem bestimmten biologischen Zeitpunkt kontinuierlich steigende Produktion von Androgen in Form eines Steroids Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S). Diese kann auf die Reifung der Nebennierenrinde zurückgeführt werden. Körperlich wird Adrenarche durch das Wachstum der Scham- und Achselbehaarung sowie durch den veränderten Körpergeruch (Schweißsekretion durch exokrine Ausführungskanäle) gekennzeichnet (Pschyrembel, Adrenarche, 2017 a).

In ca. 2 Jahren nach Einsatz der Thelarche und Pubarche, setzt die Menarche als spätpubertärer Marker ein (Tanner, 1962). Die Menarche ist auf die Wirkung von Hormonen der Hypothalamisch-Hypophysären-Gonaden-Achse (HPG) und dementsprechend auf GnRH, FSH, LSH angewiesen (Buck Louis, et al., 2008). Dieser Begriff steht für die erste Blutung bei einem Mädchen, unabhängig davon, ob diese sporadisch war und sich erst in einem großen zeitlichen Abstand wiederholt oder ob dies der Anfang der regelmäßigen Menstruationszyklen ist. Der erste Fall kommt weitaus häufiger vor, weswegen Menarche unter anderem als sporadische erste Blutung bezeichnet wird (Pschyrembel, Menarche, 2017 d). Eine Menstruation wird durch die Abstoßung von Gebärmutter-schleimhaut aus dem Körper durch eine Blutung gekennzeichnet, welche in bestimmten zeitlichen Abständen stattfindet. Dies wird als Menstruationszyklus gekennzeichnet (Pschyrembel, Menstruation, 2017 f). Durchschnittliches Alter der ersten Menstruation (Menarche) beträgt in europäischen Ländern heutzutage 12,8 Jahre. Das ist gemäß Statistiken vier Jahre früher als vor ungefähr 100 Jahren, was auf die Akzeleration, welche abhängig von ethnischen, klimatischen und konstitutionellen Faktoren ist, zurückzuführen ist (Pschyrembel, Menarche, 2017 d; Papadimitriou, 2016).

#### 2.4.2 Der „goldene Standard“ bei Messung der weiblichen Pubertät

Pubertät ist ein kontinuierlicher Prozess, welcher in der Regel einige Jahre umfasst. In diesem Zusammenhang werden fünf Pubertätsstadien nach Tanner differenziert, welche immer noch als der sogenannte goldene Standard in der Pädiatrie und Endokrinologie gilt (Kasper-Sonnenberg, Wittsiepe, Wald, Koch, & Wilhelm, 2017). Zuerst tritt die sogenannte Präpubertät ein, bei welcher sich die körperlichen geschlechtsspezifischen Ausprägungen in der Regel nicht entwickeln. Danach folgt die frühe Pubertät, ab welcher die Beschreibung der Pubertätsmerkmale beginnt. Danach entwickeln sich die Geschlechtsmerkmale im Rahmen der mittleren und späten Pubertät. Das letzte Stadium ist die Nachpubertät, am Ende welcher der Körper vollständig entwickelt ist und als erwachsen zählt (Tanner, 1962).

Für die Identifikation und Beschreibung dieser Stadien bei den Mädchen existiert der sogenannte goldene Standard nach Marshall und Tanner aus dem Jahr 1969. Im Weiteren werden die fünf verschiedenen Pubertätszeitabschnitte Tanner-Stadien genannt. In diesen wissenschaftlichen Ausarbeitungen werden die sekundäre Geschlechtsausprägungen zusammengefasst und ausführlich beschrieben. Bei Mädchen findet die Auswertung des erreichten pubertären Reifegrades durch Entwicklung der Brust und des Schamhaarwuchses statt. Dabei gibt es jeweils fünf Entwicklungsstadien für Thelarche und Pubarche (Marshall & Tanner, 1969). Für eine bessere Übersicht werden die Pubertätsmerkmale tabellarisch zusammengefasst:

*Tabelle 1: Übersichtliche Darstellung der Thelarche- und Pubarche-Stadien (eigene Darstellung, in Anlehnung an Marshall & Tanner, 1969)*

<b>Thelarche-Stadium</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Pubarche-Stadium</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>Beschreibung</b>
Stadium 1	<b>B1</b>	Vorpubertät, Papillen-Anhebung	Stadium 1	<b>PH1</b>	Vorpubertät, keine Behaarung
Stadium 2	<b>B2</b>	Papillen- und Brustvergrößerung (kleiner Hügel), Warzenhofvergrößerung	Stadium 2	<b>PH2</b>	Spärlicher Haarwuchs entlang der Schamlippen. Flaumige, leicht pigmentierte, etwas gekräuselte Haare
Stadium 3	<b>B3</b>	Brust- und Warzenhofvergrößerung ohne Abgrenzung durch Konturen	Stadium 3	<b>PH3</b>	Weitere geringe Verbreitung der Schamhaare nach oben; dunklere, größere und stärker gelockte Haarstruktur
Stadium 4	<b>B4</b>	Sekundäre Anhebung der Warzenhöfe über der Ebene der Brust	Stadium 4	<b>PH4</b>	Reife Haarstruktur, Vermehrung der behaarten Fläche ohne Ausbreitung auf die Oberschenkelinnenseite
Stadium 5	<b>B5</b>	Reifung, Warzenhofrückbildung an die allgemeine Silhouette der Brust mit ausschließlichem Papillenwachstum	Stadium 5	<b>PH5</b>	Erwachsenes weibliches Behaarungsmuster (umgekehrtes Dreieck)

### 2.4.3 Frühe Pubertät

Im letzten Kapitel wurde die normal auftretende und verlaufende Pubertät ausführlich beschrieben, jedoch kann der sexuelle Reifungsprozess aus mehreren genetischen sowie nichtgenetischen Gründen früher eintreten. In diesem Fall wird von den geschlechtsspezifischen Reifungsmerkmalen gesprochen, welche unter dem im Kapitel 2.4.2 definierten Normalalter liegen. Als verfrühte Pubertät (lat. Pubertas Praecox) werden die vorzeitigen geschlechtsspezifischen körperlichen Reifungsprozesse und sekundäre Geschlechtsausprägungen vor 8 Jahren (bzw. Menarche vor 9 Jahren bei Mädchen) definiert (Pschyrembel, Pubertas praecox, 2017 h). Nach dem gleichen Prinzip wird das verfrühte Eintreten der ersten Blutung bei den Mädchen als frühe Menarche (Menstruatio Praecox) diagnostiziert, wenn die Menarche im Rahmen der diagnostizierten Pubertas Praecox vor dem Alter von 8 Jahren auftritt

(Pschyrembel, *Menstruatio praecox*, 2017 e). In vielen wissenschaftlichen Studien wird die Grenze zwischen der frühen Menarche und der normal auftretenden Menarche ab einem anderen Alter gezogen. Beispielsweise zählt in einigen Quellen die Menarche als früh eintretend ab dem 12. Lebensjahr (McGuinn, Ghazarian, Su, & Ellison, 2015; Bigambo, et al., 2022).

Die frühe Pubertät (Precocious Puberty, PP) zählt epidemiologisch zu den häufigsten endokrinen Erkrankungen unter den Kindern, die durch abnormale Wachstumsmuster und akzelerierte körperliche sowie psychische Entwicklung charakterisiert werden können (Kim, et al., 2019). Diese tritt zehn Mal so oft bei den Mädchen im Vergleich zu den Jungen auf (Cesario & Hughes, 2007). Klinisch kann PP durch sechs hormonelle Marker bei Kindern diagnostiziert werden: luteinisierendes Hormon (LH), follikelstimulierendes Hormon (FSH), Prolaktin (PRL), Testosteron (TTE), Progesteron (PRG) und Östradiol (E2) (Zhou, et al., 2022). Im Übrigen existieren auch solche Biomarker, welche auf den Eintritt der Pubertätsphasen hinweisen. Beispielsweise sind solche Hormone wie E2, TT, SHBG und Inhibin B (in Gonaden ansässiges Peptidhormon zur FSH-Regulation) allgemeine Indikatoren für Pubertät und DHEA-S ein spezifischer Biomarker für Adrenarche (Watkins, et al., 2017).

Bei der diagnostizierten vorzeitigen Pubertät wird zwischen zentraler und peripherer Pubertas Praecox unterschieden. Die beiden Diagnosen können dadurch voneinander abgegrenzt werden, dass die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse bei dem ersten Fall betroffen ist. Die zentrale Frühpubertät wird durch eine Überproduktion der Steuerungshormonen gekennzeichnet, welche wiederum für die Freisetzung der Sexualsteroidhormone verantwortlich ist. Die periphere Pubertas Praecox wird durch eine erhöhte Produktion der Geschlechtshormone ohne Steigerung des Gonadotropin-Spiegels charakterisiert, weswegen diese auch „falsche“ Frühpubertät (Pseudopubertas praecox) genannt wird (Bridges, Christopher, Hindmarsh, & Brook, 1994).

Ausgerechnet an Anfangsstadien der sexuellen Reifung sind die neuroendokrinen Prozesse äußerst anfällig für Umweltexposition. Somit können die Entwicklung und physiologische Funktion der Reproduktionsorgane, der Wachstumsschub und die Entwicklung kognitiver Funktionen dauerhaft beeinflusst werden (Roy, Chakraborty, & Chakraborty, 2009). Trotzdem wird auch die früh einsetzende Menarche bei Mädchen mit vielen negativen körperlichen, psychischen und sozialen Folgen im Erwachsenenleben assoziiert in Verbindung gebracht. Erhöhter BMI (McGuinn, Ghazarian, Su, & Ellison, 2015), viele Krebsarten (Watkins, et al., 2017), vor allem Brustkrebs (Kim, et al., 2019) und Depressionen sowie erhöhte Anfälligkeit für psychische Störungen (Hamilton, Hamlat, Stange, Abramson, & Alloy, 2014).

#### 2.4.4 Einfluss des Bisphenols A auf den Zeitpunkt des Pubertätseintritts

Laut der Auswertung von EFSA vom 19.04.2023 besitzt BPA zahlreiche relevante Eigenschaften im Hinblick auf den Eintritt und Verlauf weiblicher Pubertät. Dazu wurden die sogenannten Cluster-Punkte formuliert. Die oben beschriebenen Pubertätsausprägungen sind vom Einfluss von BPA betroffen. Auf diese Art und Weise werden allgemeine Entwicklung der Genitalien, Gonadarche sowie peripubertärer

Hormonspiegel; Thelarche, Brustvolumen und -entwicklung, (prozentuelles) Brustdrüsenvolumen; Pubarche, Schamhaarwachstum, DHEA und DHEA-S; Zeitpunkt der Menarche, FSH, LH; freies Testosteron, SHBG und Inhibin B durch BPA beeinflusst. All die im letzten Satz aufgeführten Punkte tragen im unterschiedlichen Ausmaß zum Einsetzen der Pubertät bei, wodurch BPA eine wichtige Rolle bei pubertärer Entwicklung zugeteilt wird. Dabei wurde noch nicht eindeutig erforscht, in welche Richtung diese Beeinflussung geschieht (Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit, 2023 b).

Es wird außerdem bestätigt, dass viele Forscher bereits vorher einen Zusammenhang zwischen BPA und früher Pubertät festgestellt haben. Am häufigsten wird die verfrühte Menarche bei den Mädchen mit erhöhter Exposition mit östrogenen endokrinen Disruptoren thematisiert (Binder, et al., 2018; Wolff, et al., 2015; Biro, Wolff, & Kushi, 2009). Obwohl Menarche ein relevanter Pubertätsmarker ist, beginnt die sexuelle Reifung bei den Mädchen (s. Kapitel 2.4.1) bereits seit dem vor zwei Jahren bis zur ersten Regelblutung stattfindendem Anfang der Thelarche und Pubarche. Aus diesem Grund müssen sowohl die späten als auch die frühen Pubertätsmarker im Hinblick auf den endokrin-disruptiven BPA-Einfluss untersucht werden (Miao, et al., 2017).

Aus einigen aktuellen Studien ersichtlich, dass die Mädchen körperlich sowie psychisch anfälliger für die pathologische BPA-Wirkungen sind, was geschlechtsabhängige Unterschiede bei der Adoleszenz verdeutlicht und die Symptome geschlechtsspezifisch macht (Hamilton, Hamlat, Stange, Abramson, & Alloy, 2014).

## 3. Methodik

Um eine geeignete Antwort auf die vorgestellte wissenschaftliche Fragestellung zu finden, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Dem zuvorkommend wurde eine Tabelle mit Schlagwörtern und Kombinationen daraus erstellt, um einen besseren Überblick über die systematische Recherche zu gewährleisten. Demnächst wird das PRISMA Flowchart Diagramm abgebildet, welches die gesamte Literaturrecherche illustriert.

### 3.1 Literaturrecherche

Es wurde eine Literaturrecherche in der wissenschaftlichen Datenbank PubMed durchgeführt. Dabei wurden Stichwörter „Estrogen“, „Puberty“, „Prepubertal“, „Reproductive hormones“, „Steroid hormones“ und „Bisphenol A“ in unterschiedlichen Variationen („BPA“, „BPA exposure“, „Bisphenol A exposure“) sowie Boolesche Operatoren (AND, OR) eingesetzt.

Des Weiteren wurde eine separate Recherche angeleitet, um das Unterthema Bisphenol A vielseitig zu erforschen. Diese bezog sich auf die rechtliche, chemische und medizinische Perspektive, wobei die Internetseiten von solchen öffentlichen wissenschaftlich tätigen Institutionen wie WHO, FAO, FDA, EFSA, BfR, BMEL, UBA und ECHA einbezogen wurden. Um den rechtlichen Rahmen zu beschreiben, wurde die offizielle online-Gesetzesdatenbank der Europäischen Union zur Suche eingesetzt.

Das Ziel dieser systematischen Literaturrecherche besteht darin, den aktuellen Forschungsstand anhand der wissenschaftlichen Studien angepasst an die gestellte Forschungsfrage zu widerspiegeln. Dementsprechend wurden folgende Filter eingesetzt: „2014-2024“, „full text“, „human“, „female“, „Child: 0-18 years old“.

Um die Ergebnisse der Studien abzugrenzen und keine Verzerrung der Studienergebnisse zu verursachen, wurden am Ende des FCP deutliche Ausschlusskriterien formuliert (s. Abbildung 8 im Kapitel 3.2).

## 3.2 Recherche-Ergebnisse

Tabelle 2: Vergleich der quantitativen Suchergebnisse von Schlagwörtern mit und ohne aufgelistete Filter

Schlagwörter	Ohne Filter	Mit Filtern
<i>Estrogen</i>	296.626	2.787
„Puberty“ OR „Prepubertal“	57.951	6.060
“Reproductive hormones”	238.647	7.752
„Steroid hormones“	646.547	11.273
<b>Vorläufige Summe</b>	<b>1.239.771</b>	<b>27.872</b>
„BPA“	12.438	427
„Bisphenol A“	18.628	506
„BPA exposure“	4.962	373
„Bisphenol A exposure“	6.360	461
<b>Resultat mit “OR”</b>	<b>21.826</b>	<b>552</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>1.261.597</b>	<b>28.424</b>

## 3.3 Grafische Darstellung

Um die durchgeführte Literaturrecherche grafisch darzustellen und somit die Ergebnisse übersichtlich zu gestalten, wurde ein PRISMA Flowchart Diagramm erstellt (s. nächste Seite). Diese wurde strukturell in Identifikation der potenziell benutzten Studien durch Schlagwörterkombinationen und Filtersetzung, Screening von an die Forschungsfrage angepassten Studien und Eignung der finalen Quellen aufgeteilt. Am rechten Rand wurden die Ausschlusskriterien für jede Etappe der Literatursauswahl aufgeführt, welche das Prozedere der Eignung erleichtern sollen.

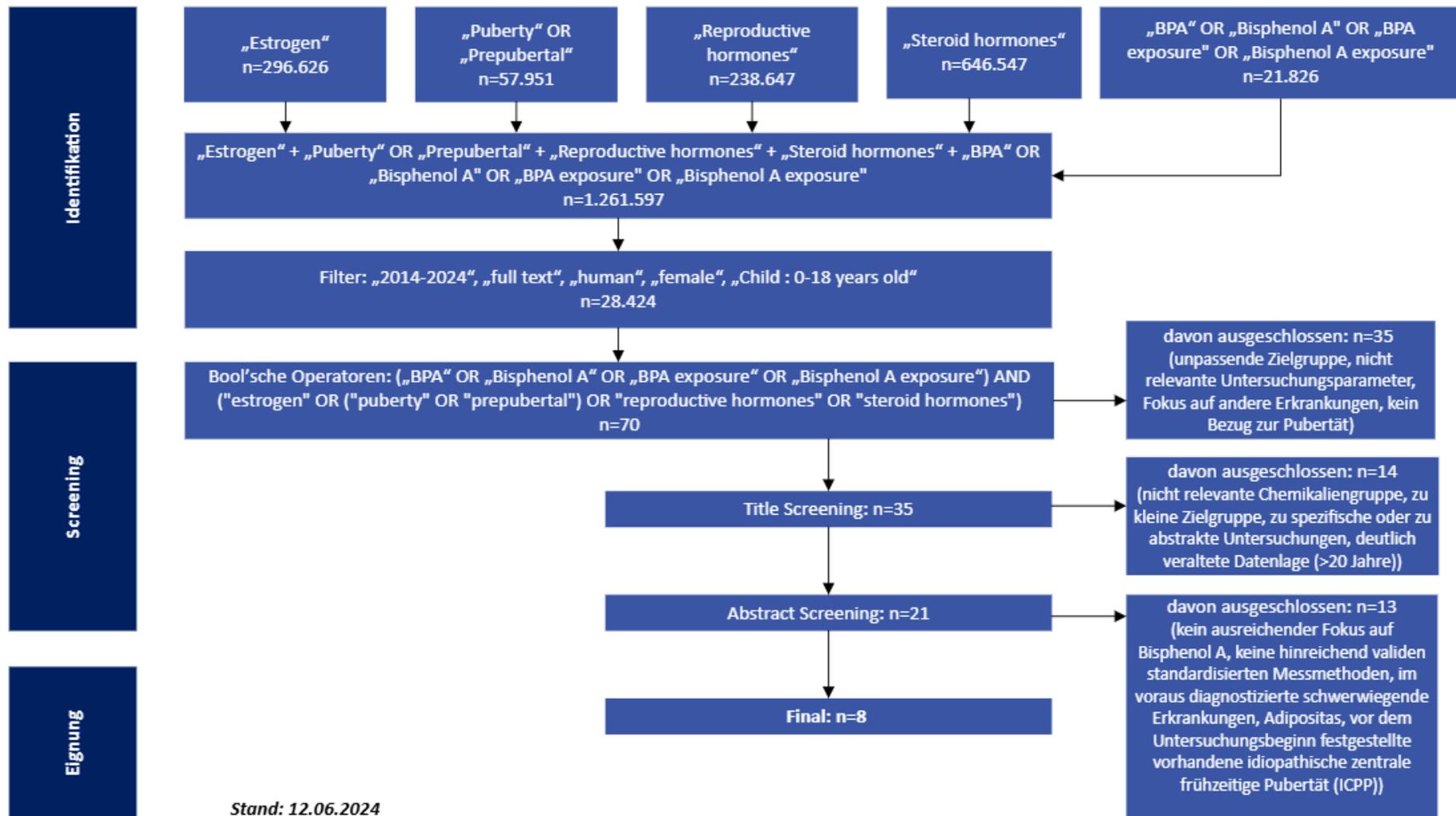


Abbildung 8: PRISMA Flowchart Diagramm (eigenständig erstellte Abbildung)

## 4. Ergebnisse

Die ausgewählten Studien für das Widerspiegeln der Ergebnisse von der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage wurden übersichtshalber tabellarisch (angelehnt an die PICOR-Tabelle) zusammengefasst. In der vorliegenden Tabelle werden lediglich die für die thematische Entwicklung dieser Bachelorarbeit relevanten Messungen und für das Verständnis der im theoretischen Teil vorhandenen Themen zentrale Ergebnisse zusammengefasst. Dabei werden komplexe statistische Analysen und Modelle vernachlässigt und lediglich in einigen Fällen, für welche diese eine angemessene unabdingbare Rolle spielen, genauer erläutert. Die Studien beziehen sich auf die Zielgruppe der Mädchen (selten: Schwangere, um die Entwicklung der Mädchen in der fetalen Phase zu beobachten) sowie Sexualsteroidhormone, Bisphenol A und körperliche Pubertätsmerkmale als Messparameter. Die meisten sozio-demografischen Charakteristiken (beispielsweise Geburtsort, Rasse, Einkommen im Elternhaus u. a.) sowie andere mit Gesundheit der Teilnehmenden verbundenen Umstände (Schlaf, körperliche Aktivität, psychische Auffassung o. Ä.) sind für das Widerspiegeln der Ergebnisse im Hinblick auf die erwähnten untersuchten Parameter unwichtig. Die ausgewählten Finalstudien konzentrieren sich dementsprechend auf Mädchen, bei welchen keine ernsthaften gesundheitlichen Störungen, keine Adipositas und keine idiopathische zentrale Pubertas praecox (ICPP) o. Ä. zu Beginn der Studie diagnostiziert wurde.

Die ausgewählten 9 Studien werden nach Datum in absteigender Reihenfolge sortiert. Sollte das Publikationsjahr gleich sein, werden die vorliegenden wissenschaftlichen Quellen nach Erstautoren nach alphabetischer Ordnung sortiert.

Tabelle 3: Übersichtliche tabellarische Zusammenfassung der Rechercheergebnisse zum Thema Änderung vom Zeitpunkt des Pubertätseintritts bei Mädchen im Zusammenhang mit der BPA-Belastung

Relevante Studiendaten	Ziel	Messparameter	Messmethoden	Ergebnisse			
<b>1. Exposure to a mixture of personal care product and plasticizing chemicals in relation to reproductive hormones and menarche timing among 12–19 years old girls in NHANES 2013–2016</b> (Bigambo, et al., 2022) <i>Published in Food and Chemical Toxicology</i>							
Analysen im Rahmen von NHANES – einer Querschnittstudie (USA)	Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Mischung von Phenolen, Parabenen, Phthalaten in Kosmetikprodukten	1. Alter der Menarche  2. Blutserum: Sexualsteroidhormone: a. Gesamttestosteron (TT), Estradiol (E2)	1. Fragebogen zur reproduktiven Gesundheit  2. a. ID-LC-MS/MS b. Quantifizierung der SHBG-Reaktion des SHBG mit Immunantikörpern,	1. Frühe Menarche (<12 J.): 120 Mädchen (40.4%) Normale Menarche (≥12 J.): 177 Mädchen (59.6%)			
				Biomarker (Blut (2.), Urin (3.)), n=297:			
				<b>Hormon/Stoff</b>	<b>Einheit</b>	<b>GM</b>	<b>M</b>
	<b>TT</b>	ng/mL	25.65	28.81			

Mädchen 12-19 Jahre (n=297)  USA, 2013-2016	(einzeln und als Mischung) mit den Reproduktionshormonen und der frühen Menarche bei präadoleszenten und heranwachsenden Mädchen	b. Sexualhormon bindendes Globulin (SHBG)  3. BPA-Konzentration im Urin	Chemo-Lumineszenz-Messungen der Reaktionsprodukte  3. On-line SPE-HPLC-ID-MS/MS	<b>E2</b>	pg/mL	65.13	141.68	
				<b>SHBG</b>	nmol/L	50.71	62.13	
				<b>BPA</b>	ng/mL	1.34	2.52	
<b>β-Koeffizienten für LASSO-Regression, n=297:</b>								
				<b>TT</b>	<b>E2</b>	<b>SHBG</b>	<b>Frühe Menarche</b>	
				<b>BPA</b>	0	0	<b>0.04</b>	0
<b>Korrelationen</b>								
- kein signifikanter Zusammenhang zwischen BPA und E2, TT sowie früher Menarche								
- Positiver linearer Zusammenhang zwischen BPA und SHBG (β = 0.04)								

**2. Associations between exposure to a mixture of phenols, parabens, and phthalates and sex steroid hormones in children 6–19 years from NHANES, 2013–2016 (Hu, et al., 2022) Published in Science of the Total Environment**

Analysen im Rahmen von NHANES  Mädchen (n=574) und Jungen (n=605), 6-19 J. (Gesamt: n=1179)  USA, 2013-2016	Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Exposition gegenüber Gemischen aus 7 Chemikalien (2 Phenole – BPA und BPS; 2 Parabene und 3 Phthalat-Metabolite) und Sexualsteroidhormonen im Serum bei Kindern und Adoleszenten	1. BPA-Konzentration im Urin  2. Sexualsteroidhormone: a. E2, TT b. SHBG c. freier Androgen-Index (FAI: TT*100/SHBG) d. Ratio TT/E2	1. On-line SPE-HPLC-ID-MS/MS  2. a. ID-LC-MS/MS  b. Quantifizierung anhand der Reaktion von SHBG mit Immuntikörpern und Chemolumineszenzmessungen der Reaktionsprodukte  c., d. Ableitung aus den gegebenen Werten	1. BPA-Urinkonzentrationen (µg/L), n=1179: GM = 0,52      M = 1.15																		
				2. <u>β-Koeffizienten (95% KI) für Assoziation zwischen BPA-Urinkonzentrationen und Sexualsteroidhormonen im Serum, n=574:</u>																		
				<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th><b>E2</b></th> <th><b>TT</b></th> <th><b>SHBG</b></th> <th><b>FAI</b></th> <th><b>TT/E2</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Präpubertär (BPA)</b></td> <td>-0.07 (-0.17, 0.03)</td> <td>0.02 (-0.08, 0.11)</td> <td>0.05 (-0.02, 0.12)</td> <td>-0.04 (-0.16, 0.09)</td> <td>0.09 (-0.03, 0.20)</td> </tr> <tr> <td><b>Pubertär (BPA)</b></td> <td>-0.05 (-0.14, 0.04)</td> <td>-0.02 (-0.07, 0.03)</td> <td>0.03 (-0.03, 0.08)</td> <td>-0.05 (-0.12, 0.03)</td> <td>0.03 (-0.07, 0.12)</td> </tr> </tbody> </table>		<b>E2</b>	<b>TT</b>	<b>SHBG</b>	<b>FAI</b>	<b>TT/E2</b>	<b>Präpubertär (BPA)</b>	-0.07 (-0.17, 0.03)	0.02 (-0.08, 0.11)	0.05 (-0.02, 0.12)	-0.04 (-0.16, 0.09)	0.09 (-0.03, 0.20)	<b>Pubertär (BPA)</b>	-0.05 (-0.14, 0.04)	-0.02 (-0.07, 0.03)	0.03 (-0.03, 0.08)	-0.05 (-0.12, 0.03)	0.03 (-0.07, 0.12)
	<b>E2</b>	<b>TT</b>	<b>SHBG</b>	<b>FAI</b>	<b>TT/E2</b>																	
<b>Präpubertär (BPA)</b>	-0.07 (-0.17, 0.03)	0.02 (-0.08, 0.11)	0.05 (-0.02, 0.12)	-0.04 (-0.16, 0.09)	0.09 (-0.03, 0.20)																	
<b>Pubertär (BPA)</b>	-0.05 (-0.14, 0.04)	-0.02 (-0.07, 0.03)	0.03 (-0.03, 0.08)	-0.05 (-0.12, 0.03)	0.03 (-0.07, 0.12)																	
				→ <u>Präpubertäre Mädchen</u> : Negative Zusammenhänge zwischen BPA und E2, FAI; positive Zusammenhänge zwischen BPA und SHBG, TT, TT/E2																		
				→ <u>Pubertäre Mädchen</u> : Negative Zusammenhänge zwischen BPA und E2, TT, FAI; positive Zusammenhänge zwischen BPA und SHBG, TT/E2																		
				<b>Generell</b> : Stärkere Ausprägung der Zusammenhänge zwischen den Konzentrationen von 7 Chemikalien und Sexualhormonen in der Pubertät (beide Geschlechter gesamt, eher nicht bei den Mädchen)																		

**3. Bisphenol A substitutes and sex hormones in children and adolescents (Wang, et al., 2021) Published in Chemosphere**

Analysen im Rahmen von NHANES	Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den Bisphenolen (BPA, BPF, BPS) und Sexualsteroidhormonen bei Kindern sowie	1. BPA-Konzentration im Urin  2. Blutserum-Sexualsteroidhormone: a. TT, E2 b. SHBG c. FAI, TT/E2	1. On-line SPE-HPLC-ID-MS/MS  2. a. ID-ESI-LC-MS/MS b. Reaktion von SHBG mit Immuntikörpern und Chemolumineszenzmessungen der Reaktionsprodukte	1. <u>BPA-Urinkonzentration bei jeweils weiblichen Kindern und Adoleszenten (ng/mL, Mittelwert (IQR))</u> BPA: 1.22 (1.2)      1.3 (1.7)								
				2. <u>Sexhormone bei weiblichen Kindern und Adoleszenten (Mittelwert (IQR)), n=655:</u>								
				<table border="1"> <thead> <tr> <th><b>Hormon</b></th> <th><b>Einheit</b></th> <th><b>Kinder, n=274</b></th> <th><b>Adoleszente, n=381</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	<b>Hormon</b>	<b>Einheit</b>	<b>Kinder, n=274</b>	<b>Adoleszente, n=381</b>				
<b>Hormon</b>	<b>Einheit</b>	<b>Kinder, n=274</b>	<b>Adoleszente, n=381</b>									

Mädchen und Jungen, 6-19 J. (n=1317)  USA, 2013-2016	Jugendlichen beider Geschlechter	3. Zusammenhang zwischen Bisphenolen und Sexualsteroidhormonen	c. Ableitung aus den gegebenen Werten  3. Regressionsanalysen	<table border="1"> <tr><td><b>TT</b></td><td>ng/mL</td><td>5.3 (6.8)</td><td>26.1 (15.2)</td></tr> <tr><td><b>E2</b></td><td>pg/mL</td><td>2.1 (9.9)</td><td>54.1 (81.0)</td></tr> <tr><td><b>SHBG</b></td><td>nmol/L</td><td>84.3 (63.6)</td><td>52.0 (37.8)</td></tr> <tr><td><b>FAI</b></td><td>-</td><td>0.1 (0.2)</td><td>0.5 (0.5)</td></tr> <tr><td><b>TT/E2</b></td><td>-</td><td>1.1 (1.2)</td><td>0.5 (0.6)</td></tr> </table> <p><b>3. Positive Zusammenhänge:</b> <u>Adoleszente Mädchen:</u> BPA und SHBG [<math>\beta = 0.077</math>; 95% KI: 0.02, 0.134 pro ln-mg/L Erhöhung der Exposition]; BPA und TT/E2 [<math>\beta = 0.083</math>; 95% KI: 0.003, 0.162 pro ln-mg/L Erhöhung der Exposition] <u>Heranwachsende Mädchen:</u> BPA und SHBG; BPA und TT/E2</p> <p><b>Negative Zusammenhänge:</b> <u>Adoleszente Mädchen:</u> BPA und FAI [<math>\beta = -0.104</math>; 95% KI: 0.202, -0.007 pro ln-mg/L Erhöhung der Exposition]; BPA und E2 [<math>\beta = -0.11</math>; 95% KI: 0.194, -0.025 pro ln-mg/L Erhöhung der Exposition] <u>Heranwachsende Mädchen:</u> BPA und FAI; BPA und E2 → sporadische Assoziationen zwischen BPA und Sexualhormonen, hauptsächlich bei weiblichen Jugendlichen</p>	<b>TT</b>	ng/mL	5.3 (6.8)	26.1 (15.2)	<b>E2</b>	pg/mL	2.1 (9.9)	54.1 (81.0)	<b>SHBG</b>	nmol/L	84.3 (63.6)	52.0 (37.8)	<b>FAI</b>	-	0.1 (0.2)	0.5 (0.5)	<b>TT/E2</b>	-	1.1 (1.2)	0.5 (0.6)
<b>TT</b>	ng/mL	5.3 (6.8)	26.1 (15.2)																					
<b>E2</b>	pg/mL	2.1 (9.9)	54.1 (81.0)																					
<b>SHBG</b>	nmol/L	84.3 (63.6)	52.0 (37.8)																					
<b>FAI</b>	-	0.1 (0.2)	0.5 (0.5)																					
<b>TT/E2</b>	-	1.1 (1.2)	0.5 (0.6)																					

**4. Pre-pubertal exposure with phthalates and bisphenol A and pubertal development (Kasper-Sonnenberg, Wittsiepe, Wald, Koch, & Wilhelm, 2017) Published in PLoS ONE**

Analysen von longitudinalen Geburtskohortenstudien  8-13 J.: Mädchen (n=198), Jungen (n=210)  Deutschland, 2009-2013	Untersuchung des Zusammenhangs von BPA und 21 Phthalat-Metaboliten im Urin mit dem geschlechtsspezifischen Zeitpunkt des Pubertätseintritts	1. BPA-Konzentration im Urin  2. Pubertäre Entwicklung anhand der PD-Items (PH, B) + Menarche	1. LC/LC-MS/MS (+ isotopenmarkierte Standards)  2. Selbstauskunftsskalen zur pubertären Entwicklung (Pubertal Development [PD] Scales), deutsche Version nach Petersen et al. + Berechnung von PD-Scores (PH, B) und Pubertätsstadien nach Carskadon und Acebo	<p><b>Baseline-Untersuchung (8-10 J.)</b> 1. <u>BPA-Konzentrationen im Urin</u>, (<math>\mu\text{g/L}</math>) GM (95% KI), n=198: 2.1 (1.9±2.5)</p> <p>2. PD-Score (Mittelwert): 2</p> <p><b>Alle Untersuchungen:</b> <i>Berechnung der Pubertätsstadien nach Carskadon und Acebo für Mädchen in der Baseline-Studie und 3 Follow-up-Studien, n=198:</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Alter</th> <th colspan="4">Pubertätsstadium (%)</th> <th colspan="3">PD Skalen (n)</th> </tr> <tr> <th>S1</th> <th>S2</th> <th>S3</th> <th>S4</th> <th>Menarche</th> <th>B</th> <th>PH</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>8-10</td><td>78</td><td>13</td><td>7.6</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>3</td></tr> <tr><td>9-11</td><td>58</td><td>23</td><td>18</td><td>1</td><td>2</td><td>7</td><td>9</td></tr> <tr><td>10-12</td><td>30</td><td>25</td><td>39</td><td>5.6</td><td>11</td><td>28</td><td>26</td></tr> <tr><td>11-13</td><td>15</td><td>19</td><td>49</td><td>18</td><td>35</td><td>56</td><td>59</td></tr> </tbody> </table> <p>→ kein Postpubertätsstadium (S5) erreicht → Menarche bei 18 % der Mädchen (n=35, Durchschnittsalter = 11,3 ± 0,9)</p> <p>GEE-Analysen von PD-Skalen: Regressionskoeffizient <math>\beta</math> in Abhängigkeit von BPA-Konzentrationen (ln-<math>\mu\text{g/L}</math>) bei Mädchen, n=198:</p>	Alter	Pubertätsstadium (%)				PD Skalen (n)			S1	S2	S3	S4	Menarche	B	PH	8-10	78	13	7.6	1	2	3	3	9-11	58	23	18	1	2	7	9	10-12	30	25	39	5.6	11	28	26	11-13	15	19	49	18	35	56	59
Alter	Pubertätsstadium (%)					PD Skalen (n)																																													
	S1	S2	S3	S4	Menarche	B	PH																																												
8-10	78	13	7.6	1	2	3	3																																												
9-11	58	23	18	1	2	7	9																																												
10-12	30	25	39	5.6	11	28	26																																												
11-13	15	19	49	18	35	56	59																																												

	$\beta$ (95% KI)	% Änderung
<b>BPA (Einzelmodell)</b>	-0.027 (-0.150; 0.097)	-0.81
<b>BPA (nicht lineare Assoziationen)</b>	-0.251 (-0.451; -0.051)	-7.49

→ negative Zusammenhänge zwischen den BPA-Werten mit den PD-Scores → verzögerte pubertäre Entwicklung  
 → überwiegend nicht-lineare Effekte von BPA auf die PD-Werte bei Mädchen

**Binomiale GEE-Analysen einzelner PD-Skalen (OR 95% KI) mit BPA-Konzentrationen (ln - µg/L), n=198:**

	<b>B</b>	<b>PH</b>	<b>Menarche</b>
<b>BPA</b>	0.79 (0.57; 1.10)	1.18 (0.87; 1.60)	1.25 (0.84; 1.88)

→ kein konsistenter Zusammenhang mit den einzelnen PD-Skalen

**5. Urinary bisphenol A and pubertal development in Chinese school-aged girls: a cross-sectional study (Miao, et al., 2017) Published in Environmental Health**

<p>Querschnittstudie Mädchen, 9–18 J. (n=655) China, 2011</p>	<p>Untersuchung des Zusammenhangs zwischen BPA-Exposition und pubertärer Entwicklung bei Mädchen im Schulalter</p>	<p>1. BPA-Konzentration im Urin 2. Pubertäre Entwicklung a. Beginn der Pubertät: - Thelarche (B2+) - Pubarche (PH2+) b. Mittlere Pubertät - Menarche</p>	<p>1. HPLC 2. Tanner-Stadien</p>
---	--	--	--------------------------------------

1. BPA-Urinkonzentrationen (Betroffene in %): LOD=0.31 µg/L, Cr – Kreatinin  
 < LOD < 0.31 µg/L; LOD-M: 3.75 µg/gCr; > M = > 3.75 µg/gCr

Mädchen, gesamt, n=655	BPA-Belastung in %		
	< LOD	LOD-M	> M
	39.7	30.2	30.1

→ Mediane BPA-Konzentration im Urin: 1.24 µg/gCr (IQR: LOD -4.80 µg/gCr)

2. Meilensteine der pubertären Entwicklung der Mädchen (n, %) in Abhängigkeit vom Alter, n=655:

Alter	Menarche	B2+	B5	PH2+	PH5
9	3 (3.9)	60 (76.0)	0 (0.0)	4 (5.0)	0 (0.0)
12	51 (64.6)	80 (100.0)	12 (15.0)	74 (92.5)	0 (0.0)
14	59 (100.0)	59 (100.0)	18 (30.5)	59 (100.0)	6 (10.2)
18	9 (100.0)	9 (100.0)	7 (77.8)	9 (100.0)	5 (55.6)

a. Mädchen <14 (n = 383):  
 ≥12 J. (100 % B2+; 92,5 % PH2+)  
 ≥14 J. (100 % PH2+)  
 b. ≥14 J. (100% Menarche)

Zusammenhang (n, %) zwischen BPA und Menarche (9-13 J., n=383):

BPA-Belastung in %		
< LOD	LOD-M	> M
153 (37.3)	114 (32.5)	116 (32.8)

→ negativer Zusammenhang zwischen BPA und Menarche

Zusammenhang (n, %) zwischen BPA und Pubarche (n=573):

Alter + PH-Stadium	BPA-Belastung in %		
	< LOD	LOD-M	> M
9-11 (PH2+)	107 (14.0)	69 (23.2)	65 (27.7)
13-18 (PH5)	130 (33.9)	106 (18.9)	96 (24.0)

→ größter positiver Zusammenhang zwischen moderaten BPA-Werten und Anzahl der Mädchen mit PH2+  
 → negativer Zusammenhang zwischen moderaten und erhöhten BPA-Werten und Anzahl der Mädchen mit PH5

Zusammenhang (n, %) zwischen BPA und Thelarche (n=574):

Alter + B-Stadium	BPA-Belastung in %		
	< LOD	LOD-M	> M
9-11 (B2+)	107 (85.1)	69 (94.2)	66 (86.4)
13-18 (B5)	130 (51.5)	106 (34.0)	96 (43.8)

→ größter positiver Zusammenhang zwischen moderaten BPA-Werten und Anzahl der Mädchen mit B2+  
 → sporadische negative Zusammenhänge zwischen moderaten und erhöhten BPA-Werten und Anzahl der Mädchen mit PH5

**6. Phthalate and bisphenol A exposure during in utero windows of susceptibility in relation to reproductive hormones and pubertal development in girls (Watkins, et al., 2017)**

*Published in Environmental Research*

<p>Untersuchung im Rahmen von ELEMENT</p> <p>Schwangere, 1-3 Trimester (n=120)</p> <p>Mädchen, 8-13 J. (n=120)</p> <p>Mexiko, 2004-2011</p>	<p>Untersuchung der trimesterspezifischen Phthalat- und BPA-Belastung während der Schwangerschaft im Zusammenhang mit der pubertären Entwicklung bei Mädchen</p>	<p><u>Schwangere:</u></p> <p>1. BPA-Urinkonzentration (trimesterspezifisch)</p> <p><u>Mädchen:</u></p> <p>1. BPA-Urinkonzentration (Peripubertät)</p> <p>2. Bluthormonkonzentrationen: a. E2, TT, SHBG, DHEA-S b. Inhibin B</p> <p>3. Pubertäre Entwicklung (Thelarche, Pubarche)</p> <p>4. Alter der Menarche</p>	<p><u>Schwangere und Mädchen:</u></p> <p>1. ID-LC-MS/MS</p> <p><u>Mädchen:</u></p> <p>2. a. Chemilumineszenz-Immunoassay b. Gen-II-ELISA-Bestimmung</p> <p>3. Tanner Stadien der pubertärer Entwicklung (Marshall &amp; Tanner, 1969)</p> <p>4. Fragebogen zur reproduktiven Gesundheit</p>
---	--	--	---

1. Mittleres Gestationsalter:

Besuch 1: 13,5 (Bereich: 9-24) Wochen (1. Trimester)  
 Besuch 2: 25,1 (Bereich: 19-37) Wochen (2. Trimester)  
 Besuch 3: 34,4 (Bereich: 28-43) Wochen (3. Trimester)

Trimesterspezifische BPA-Urinkonzentrationen während der Schwangerschaft (GM):

Trimester	1. Trimester (n = 107)	2. Trimester (n = 109)	3. Trimester (n = 117)	Pränatal (n = 120)
ln BPA (µg/L)	1.12	1.06	0.79	0.97

2. Einfluss von Urin-BPA (trimesterspezifisch) auf Änderung des Hormonspiegels bei den peripubertären Mädchen:

BPA % Änderung/IQR (95% KI)	1. Trimester (n = 106)	2. Trimester (n = 108)	3. Trimester (n = 116)	Pränatal (n = 119)
E2	0 (-14.6, 17.0)	14.9 (-1.9, 34.6)	-3.5 (-20.3, 17.0)	6.0 (-8.3, 22.4)
TT	-0.7 (-28.1, 37.3)	33.2 (0.3, 77.0)	3.2 (-27.0, 46.0)	11.5 (-13.8, 44.4)
SHBG	3.6 (-10.5, 19.9)	6.0 (-7.2, 21.1)	-2.7 (-17.1, 14.4)	2.2 (-9.5, 15.5)

<b>DHEA-S</b>	4.7 (-15.3, 29.4)	-6.2 (-21.9, 12.8)	14.6 (-9.3, 44.6)	5.0 (-11.8, 25.1)
<b>Inhibin B</b>	-4.1 (-20.8, 16.2)	-0.8 (-19.7, 22.5)	4.0 (-20.3, 35.7)	3.1 (-15.5, 25.7)

→ Kein signifikanter Zusammenhang zwischen BPA und peripubertären E2-, SHBG- oder Inhibin-B-Konzentrationen (Studie: „nicht gezeigt“ **sic!**)  
 → Positiver Zusammenhang zwischen BPA und TT, DHEA-S

3. Einfluss von Urin-BPA (trimesterspezifisch) auf Thelarche und Pubarche bei den peripubertären Mädchen (OR/IQR (95% KI)):

<b>BPA</b> OR/IQR (95% KI)	<b>1. Trimester</b> (n = 107)	<b>2. Trimester</b> (n = 109)	<b>3. Trimester</b> (n = 117)	<b>Pränatal (n = 120)</b>
<b>B&gt;1</b>	0.92 (0.47, 1.82)	<b>2.15 (1.04, 4.46)</b>	1.40 (0.64, 3.06)	1.95 (0.82, 4.60)
<b>PH&gt;1</b>	Nicht zugänglich	<b>1.88 (0.61, 5.85)</b>	1.08 (0.38, 3.02)	1.05 (0.30, 3.68)

→ 29% B>1; 21 % PH>1

4. Einfluss von Urin-BPA (trimesterspezifisch) auf Menarche bei den peripubertären Mädchen (OR/IQR (95% KI)):

<b>BPA</b> OR/IQR (95% KI)	<b>1. Trimester</b> (n = 107)	<b>2. Trimester</b> (n = 109)	<b>3. Trimester</b> (n = 117)	<b>Pränatal (n = 120)</b>
<b>Menarche</b>	0.62 (0.20, 1.86)	1.23 (0.43, 3.51)	0.62 (0.26, 1.46)	0.7 (0.22, 2.19)

→ Menarche erlebt: 18 %

**Zusammenhänge:**

Peripubertäre Entwicklung der Thelarche und Pubarche in Abhängigkeit von den Befunden im ersten Trimester (OR/IQR (95% KI)), n=119:

	<b>B&gt;1</b>	<b>PH&gt;1</b>	<b>Menarche</b>
<b>BPA</b>	1.31 (0.66, 2.59)	0.58 (0.17, 1.98)	0.78 (0.29, 2.12)

→ Konsistente Zusammenhänge bei intrauterinen BPA-Werten (1. Trimester) und intrauterinen sowie peripubertären Menarche-, Thelarche- und Pubarche-Status

**Sekundäranalysen:** signifikanter positiver Zusammenhang zwischen BPA-Konzentrationen und peripubertärem TT (1. Trimester)

**7. Urinary bisphenol A and age at menarche among adolescent girls: Evidence from NHANES 2003–2010 (McGuinn, Ghazarian, Su, & Ellison, 2015)**

Analysen im Rahmen von NHANES Mädchen (n=987), 12-19 J. USA, 2003-2010

Untersuchung des Zusammenhangs zwischen BPA und Zeitpunkt der Menarche bei den Mädchen

1. Alter der Menarche
2. BPA-Konzentration im Urin
3. Zusammenhang zwischen BPA und Menarche vor 12 J.

1. Fragebogen zur reproduktiven Gesundheit
2. On-line SPE-HPLC-ID-MS/MS
3. Logistische Regression

1. Menarche-Status  
 Durchschnittsalter der Menarche = 12.14 J. (8-17 J.)  
 27.8% M. (n=301) - Menarche vor 12 J.

2. BPA-Konzentration im Urin:  
 Gesamter GM: 2.64 ng/mL (95% KI 2.41; 2.89)

BPA-Gehalte für beide Altersgruppen (N, %), aufgeteilt nach 3 Kategorien der Urinkonzentrationen:

Alter	N, gesamt (%)	BPA-Urinkonzentrationen (ng/mL)		
		Niedrig (<1.9), (%)	Moderat (1.9–4.1), (%)	Hoch (44.1), (%)
12-15	482 (49.0)	164 (33.8)	169 (35.7)	149 (30.5)
16-19	505 (51.0)	172 (35.4)	155 (32.9)	178 (31.7)

→ leicht erhöhte BPA-Urinkonzentrationen bei den Mädchen ab 16

Zusammenhang zwischen Alter, gemessenen BPA-Gehalten und Menarche:

	N	Durchschnittsalter der Menarche (95% KI)	N	Menarche <12 J. (%)
<b>BPA-Urinkonzentrationen (ng/mL)</b>				
<b>Niedrig (&lt;1.9)</b>	319	12.06 (11.85; 12.26)	336	111 (32.5)
<b>Moderat (1.9–4.1)</b>	316	12.34 (12.20; 12.47)	324	97 (23.1)
<b>Hoch (44.1)</b>	293	12.02 (11.82; 12.22)	327	93 (27.8)
<b>Alter (J.)</b>				
<b>12-15</b>	424	11.75 (11.63; 11.87)	482	166 (32.1)
<b>16-19</b>	504	12.47 (12.33; 12.61)	505	135 (23.7)

→ sporadische Zusammenhänge zwischen BPA-Belastung und Menarche-Durchschnittsalter  
 → geringerer Durchschnittsalter bei der jüngeren Altersgruppe (12-15 J.)

3. Vergleich der Menarche-Auftrittswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Altersgruppe (vor und nach 12 Jahren):

	Menarche <12 J./ ≥ 12	OR (95% KI)
<b>BPA-Urinkonzentrationen (ng/mL)</b>		
<b>Niedrig (&lt;1.9)</b>	111/ 225	1.00 (Referenzwert)
<b>Moderat (1.9–4.1)</b>	97/ 227	0.55 (0.31; 0.99)
<b>Hoch (44.1)</b>	93/ 234	0.73 (0.39; 1.37)
<b>Log Urin-BPA (ng/mL)</b>	301/ 686	0.84 (0.62; 1.15)

→ 45 % sowie 27% geringere Wahrscheinlichkeit eines frühen Eintritts der Menarche bei jeweils moderaten und hohen BPA-Werten  
 → 15% Rückgang der relativen Wahrscheinlichkeit des frühen Einsetzens der Menarche bei dem Anstieg des logarithmischen kontinuierlichen BPA-Spiegels um 1 Einheit (ng/ml)

Generell: Moderate BPA-Werte werden insgesamt mit verzögerter Menarche assoziiert

**8. In utero and peripubertal exposure to phthalates and BPA in relation to female sexual maturation (Watkins, et al., 2014) Published in Environmental Research**

Analysen im Rahmen von ELEMENT

Schwangere, 3. Trimester (n=116)  
Mädchen, 8-13 J. (n=129)

Mexiko, 2004-2010

Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der In Utero sowie peripubertärer Phthalat-Metaboliten- und BPA- Exposition, Blutkonzentration der Sexualhormone sowie sexueller Reifung bei den Mädchen

Schwangere:  
1. BPA-Urinkonzentrationen (3. Trimester)

Mädchen:  
1. BPA-Konzentration im Urin  
2. Hormonkonzentrationen im Serum  
a. E2, TT, SHBG, DHEA-S  
b. Inhibin B  
3. Pubertäre Entwicklung (Pubarche, Thelarche)  
4. Beginn der Menarche

Schwangere und Mädchen:  
1. ID-LC-MS/MS

Mädchen:  
2. a. Chemilumineszenz-Immunoassay  
b. Gen II ELISA Bestimmung  
3. Tanner Stadien der pubertärer Entwicklung (Marshall & Tanner, 1969)  
4. Interview-basierter Fragebogen

1. BPA-Konzentration (geometrischer Mittelwert)

Zeitpunkt	µg/L
In Utero (n=116)	0.78
Peripubertär (n=129)	1.2

2. Serumhormonkonzentrationen abhängig vom BPA im Urin (prozentuelle Änderung der Hormone pro IQR-Anstieg von BPA:

% der Änderung + 95% KI; ln – natürlicher Logarithmus)

	ln E2	ln TT	ln SHBG	ln DHEA-S	ln Inhibin B
<b>In BPA In Utero (n=115)</b>	-4.4 (-26.0; 23.5)	2.0 (-35.7; 61.8)	-7.1 (-24.4; 14.2)	20.9 (-11.4; 65.1)	6.5 (-25.3; 52.0)
<b>In BPA peripubertär (n=128)</b>	-5.0 (-19.6; 12.2)	10.7 (-16.4; 46.7)	-3.2 (-15.6; 11.1)	-1.9 (-19.3; 19.3)	15.9 (-8.1; 46.2)

Generell: keine signifikante Assoziationen zwischen BPA und Serum-Hormonen

3. Tannerstadien (OR + 95% KI):

	Menarche	B>1	PH>1
<b>ln BPA</b>	0.35 (0.06; 2.18)	2.04 (0.39; 10.79)	1.15 (0.13; 10.38)

B>1: n=45; PH>1: n=34

→ Kein Zusammenhang zwischen In utero BPA, peripubertärem BPA und Menarche-Status, Thelarche oder Pubarche

4. Mit Menarche: n=30

Ohne Menarche: n=101

→ höhere Konzentrationen von E2, TT, DHEA-S und Inhibin-B und niedrigere SHBG-Konzentrationen bei den Mädchen mit Menarche

Kein Zusammenhang zwischen BPA und In utero/peripubertären Serumhormonen oder der sexuellen Reifung

Im Allgemeinen sind die Studienergebnisse widersprüchlich und inkonsistent. Tendenziell wurde kein signifikanter Zusammenhang (Bigambo, et al., 2022; Watkins, et al., 2017; Watkins, et al., 2014) oder eine negative Assoziation zwischen BPA-Exposition und Östrogen-Blutkonzentration beobachtet (Hu, et al., 2022; Wang, et al., 2021). Die Assoziationen zwischen BPA und TT sind widersprüchlich und fallen bei den verwendeten Studien sowohl positiv als auch negativ aus. Bei einer Ausarbeitung waren die primären und die sekundären TT-Konzentrationen positiv mit BPA assoziiert (Watkins, et al., 2017). In einer Studie zeigten die pubertären Mädchen positive Zusammenhänge zwischen BPA und TT, wobei BPA bei präpubertären Mädchen negativ mit TT korrelierte (Hu, et al., 2022). Bei einigen Studien gab es keine Korrelation dazwischen (Bigambo, et al., 2022). Dafür wurde in vielen Studien ein positiver Zusammenhang zwischen BPA und SHBG (Bigambo, et al., 2022; Hu, et al., 2022; Wang, et al., 2021) sowie TT/E2 und SHBG (Hu, et al., 2022; Wang, et al., 2021) bestätigt.

Einige Forscher wiesen darauf hin, dass keiner signifikanter Zusammenhang zwischen BPA und früher eintretenden Menarche besteht (Bigambo, et al., 2022). Bei den anderen ist diese Korrelation negativ ausgefallen (Miao, et al., 2017; Watkins, et al., 2014). Ebenso wird eine verzögerte Menarche bei steigender BPA-Konzentration vermutet, was auf die negativen Korrelationen zwischen BPA-Konzentrationen und Pubertal Development Scores (PD) zurückzuführen ist (Kasper-Sonnenberg, Wittsiepe, Wald, Koch, & Wilhelm, 2017). Bemerkenswert sind unter anderem die Studienergebnisse, welche eine geringe Verschiebung des Menarche-Zeitpunkts nach unten bei der jüngeren Mädchen-Untersuchungsgruppe (12-15 Jahre) im Vergleich zur älteren gezeigt haben (Bigambo, et al., 2022; McGuinn, Ghazarian, Su, & Ellison, 2015). Hingegen wurde in der anderen Studie nachweisbare signifikante positive Assoziation zwischen den gemessenen moderaten BPA-Konzentrationen und Tanner-Stadien für Pubertätseinsatz PH2+ sowie B2+ illustriert, wobei sich eher sporadische negative Zusammenhänge zwischen evaluierten moderaten sowie erhöhten BPA-Urinkonzentrationen und B5 bzw. PH5 (Miao, et al., 2017).

Einige der betrachteten Studien weisen darauf hin, dass eine separate Exposition mit BPA nicht realistisch ist und im Rahmen der durchgeführten Analysen im Zusammenspiel mit anderen endokrinen Disruptoren betrachtet werden soll, um realistische Schlussfolgerungen abzuleiten. Aus diesem Grund wird vermutet, dass das Ensemble unterschiedlicher endokrin wirksamer Substanzen und nicht lediglich die separate Wirkung der jeweiligen Chemikalie ausschlaggebend für die Pubertätsverschiebung ist (Bigambo, et al., 2022; Hu, et al., 2022). Bei der Betrachtung der Zusammenhänge zwischen der BPA-Exposition und der Sexualsteroidhormonkonzentrationen im Blut hatten sich überwiegend negative Zusammenhänge ergeben, welche mit dem Eintritt der Pubertät nur noch verstärkt wurden (Hu, et al., 2022). Eine Studie schlussfolgert, dass der Effekt von sogenannter Ko-Exposition bei den endokrinen Chemikalien ausschlaggebend für verstärkte synergetische Wirkung auf den Organismus ist. Darüber hinaus wird betont, dass die Benutzung unterschiedlicher Pflegeprodukte von pubertären und sogar präadoleszenten Mädchen ebenfalls von großer Bedeutung ist, indem dies die bereits im hohen Ausmaß

vorhandene Oral- und Umweltexposition ergänzt und das Überdosierungsrisiko steigert (Bigambo, et al., 2022).

Bei präadoleszenten Mädchen (6-12 Jahre) waren die Mittelwerte der Bisphenolgehalte (BPA, BPF, BPS) im Urin niedriger als bei den Mädchen in der Adoleszenzphase (13-19 Jahre). Dabei waren die BPA-Gehalte bei den beiden Altersgruppen am höchsten. Auch die durchschnittlichen Blutserumkonzentrationen der Sexualsteroidhormone sowie davon abgeleitete Werte (TT, E2, FAI, TT/E2) waren bei den älteren Mädchen signifikant höher (insbesondere die Estradiol-Serumkonzentration), wobei lediglich der SHBG-Anstieg bei den jüngeren Mädchen festgestellt wurde (Wang, et al., 2021).

Es wird nach durchgeführten Untersuchungen eine Hypothese aufgestellt, dass die niedrig-Dosis vorpubertäre BPA-Exposition bei Mädchen sich eher auf den Zeitpunkt des Pubertätseintritts auswirken könnte (Kasper-Sonnenberg, Wittsiepe, Wald, Koch, & Wilhelm, 2017; McGuinn, Ghazarian, Su, & Ellison, 2015; Miao, et al., 2017).

Darüber hinaus wird bei der wirksameren BPA-Exposition während der besonders sensiblen intrauterinen und peripubertären Entwicklungsphasen berichtet. Es wird angenommen, dass ausgerechnet diese Zeitfenster die Entwicklungsrichtung des Hormonsystems und weiterer Voraussetzungen für die (peri)pubertäre Entwicklung vorgeben (Watkins, et al., 2014; Watkins, et al., 2017). Dabei kann sich die Sensibilität für die Belastung mit Bisphenol A in Abhängigkeit vom jeweiligen Trimester unterscheiden. Auf diese Art und Weise konnte festgestellt werden, dass die BPA-Exposition während des zweiten Trimesters mit erhöhtem Testosteron-Spiegel einhergeht, wobei das erste Trimester eher positive Assoziationen zwischen der BPA-Exposition der weiblichen Nachkommen und peripubertärer Brust- und Schamhaarentwicklung sowie Menarche-Eintritt aufweist. Demnach können die Untersuchungen während der kritischen intrauterinen Zeitfenster der Entwicklung ausschlaggebend für die künftige Entwicklung in Zeiten der Pubertät sein (Watkins, et al., 2017).

Auch andere relevante Faktoren, welche den Pubertätseintritt beschleunigen können, haben Einfluss auf die Reliabilität der Studienergebnisse. Beispielsweise betonen McGuinn et al. in der Studie vom 2015 die Relevanz der dritten Variable– Fettleibigkeit auf die Akzeleration des Reifungseintritts. Nach durchgeführten Untersuchungen wurde ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen Übergewicht und Menarche deutlich: Mädchen mit Übergewicht hatten den Studienergebnissen zufolge eine 52% höhere Wahrscheinlichkeit der frühen Menarche (OR=1.52; 95% KI 1.07; 2.16) als Normalgewichtige (McGuinn, Ghazarian, Su, & Ellison, 2015). Die bekannte Fettleibigkeit vor dem Beginn der Studierendurchführung diente auch als eins der Ausschlusskriterien bei der Literaturrecherche (s. Abbildung 8).

Es wurde empirisch nachgewiesen, dass hochmolekulare BPA-Verbindungen tendenziell eine positive Korrelation mit verfrühter Menarche und Thelarche zeigen können. Den Autoren zufolge handelt es sich bei dem Zusammenhang zwischen verzögerter Menarche und hoher BPA-Belastung um einen nicht signifikanten Trend (McGuinn, Ghazarian, Su, & Ellison, 2015). Obwohl viele Studien zeigen, dass es

keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Bisphenol A Exposition und sexueller Reifung gibt, weisen diese gleichzeitig darauf hin, dass die Ergebnisse durch Querschnittuntersuchungen stark verzerrt sein können (Watkins, et al., 2014; Watkins, et al., 2017; McGuinn, Ghazarian, Su, & Ellison, 2015). Manche vermuten trotz negativer Resultate dennoch einen Zusammenhang zwischen den beiden Determinanten (McGuinn, Ghazarian, Su, & Ellison, 2015)

## 5. Diskussion

Aus dem Kapitel 2.4.3 wird ersichtlich, dass eine verfrühte Pubertät keine Vorteile für die betroffenen jungen Mädchen mit sich bringt und dass die Verschiebung des Zeitpunkts der Pubertät bei Mädchen nach unten mit negativen körperlichen, psychischen und sozialen Folgen verbunden wird.

### 5.1 Diskussion der Studienergebnisse

Während der Studienaushwertung wurde festgestellt, dass sich die Sichtweisen auf die Risikopunkte der BPA-Belastung in diversen Publikationen unterscheiden und des Öfteren nicht zu einem gemeinsamen Konsensus hinsichtlich der endokrin geprägten Toxizität von Bisphenol A beitragen können. Des Weiteren wurden in den gesichteten Studien unterschiedliche Methodiken und Instrumente verwendet, welche einerseits die Aussagekraft dieser Studien beeinflussen und andererseits eine einheitliche Bewertung vom pathogenen Potenzial des genannten Bisphenols deutlich erschweren. Dazu fokussieren sich die Ergebnisse der Studien auf unterschiedliche Altersgruppen der Mädchen, worunter sich welche in präpubertärer Phase befinden, die anderen jedoch zum Zeitpunkt der Forschung den Pubertätseintritt bereits erlebten, was die Publikationsergebnisse widersprüchlich erscheinen lässt. Der Zeitpunkt der Publikation ist ebenfalls bei der toxikologischen Bewertung ausschlaggebend, da sich die meisten Studien auf die älteren Werte beziehen, welche sich seit dem Zeitpunkt der Publikation geändert haben und aus wissenschaftlicher Sicht in Abhängigkeit von der Zeit anderweitig ausgewertet werden könnten. Demnächst ist es wichtig zu berücksichtigen, dass diverse in der vorgelegten Arbeit betrachtete Quellen aus unterschiedlichen Ländern und Kontinenten stammen, was ebenfalls für die Exposition und Bewertung relevant ist. Dies kann dazu führen, dass sowohl das methodische Vorgehen im Allgemeinen als auch die Intensität der Exposition mit diesem Stoff unterschiedlich betrachtet werden können.

Ein zusätzlicher relevanter Punkt wird durch andere Einflussfaktoren dargestellt, welche ohnehin den Zeitpunkt der Pubertät verschieben könnten. Diese sind zum einen ein deutliches Wachstum der sozioökonomischen Gegebenheiten im Mittel weltweit, insbesondere aber in den europäischen Ländern, und zum anderen ein möglicher Zusammenhang zwischen einer wachsenden Zunahme der kardiometabolischen Erkrankungen innerhalb der Bevölkerung, worunter auch Fettleibigkeit fällt. Diese könnte den Zeitpunkt des Eintretens der Pubertät bei Mädchen zusätzlich begünstigen (Watkins, et al., 2017; McGuinn, Ghazarian, Su, & Ellison, 2015).

Dazu beziehen sich viele wissenschaftliche Untersuchungsstudien bei der Aussage über den Pubertätseintritt lediglich auf den Zeitpunkt der Menarche bei Mädchen. Dabei wird die Tatsache nicht berücksichtigt, dass die eigentliche Pubertät mit Entwicklungsstadien Pubarche und Thelarche (PH2+, B2+ nach Tanner) bereits mindestens zwei Jahre vor der ersten Regelblutung auftritt (Bigambo, et al., 2022; Kasper-Sonnenberg, Wittsiepe, Wald, Koch, & Wilhelm, 2017).

## 5.2 Wissenschaftliche Institutionen

Obwohl die gefährliche endokrine Wirkung von BPA im Laufe der letzten Jahre mehrfach durch EFSA, BfR, UBA usw. belegt wurde, bewertet jede wissenschaftliche Einrichtung die eigenen Bewertungsmaßstäbe und -instrumente, aufgrund welcher die möglichen gesundheitlichen Risiken unterschiedlich ausgewertet werden können. Nichtsdestotrotz sind sich die benannten Forschungseinrichtungen darin einig, dass sich die wissenschaftlichen und methodischen Divergenzen förderlich auf die Aussagekraft und Qualität weiterer Forschung auswirken. Denn es ist nur dann möglich, eine geeignete Antwort auf die wissenschaftliche Fragestellung zu finden, wenn alle Institutionen Zusammenarbeit ausüben, in enger wissenschaftlicher Kommunikation und sachlichem Austausch miteinander stehen und nachfolgend zu einer gemeinsamen Lösung kommen, indem jede Perspektive unterschiedlich beleuchtet und dadurch trotzdem nicht minder berücksichtigt wird.

## 5.3 Wirksamkeit der Bisphenol-A-Derivate

Ausgehend aus den publizierten wissenschaftlichen Literaturquellen könnte eine Schlussfolgerung gezogen werden, dass eine Alternative zu Bisphenol A aufgrund der in den letzten Jahren vermehrt nachgewiesenen nachteiligen Gesundheitseffekten bei Primärverpackungen notwendig ist (Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit, 2023 b). BPF und BPS sind die am häufigsten eingesetzten alternativen Stoffe zu BPA, da diese eine vergleichbare chemische Struktur besitzen und dementsprechend ähnliche technische Eigenschaften aufweisen (Chen, et al., 2016). Dabei gelten diese nach dem gesetzlichen Stand als eine „sichere Alternative“ zu BPA gelten. Dennoch kann diese Behauptung wissenschaftlich nicht unterstützt werden, da die anderen Bisphenole lediglich weniger erforscht sind und in diesem Zusammenhang nicht viele bekannte pathologische Auswirkungen besitzen (Wang, et al., 2021). Aus diesem Grund ist auch die Erforschung anderer Bisphenole mit dem Ziel, BPA im Lebensmittelsektor zu ersetzen, von großer Relevanz.

Selbst wenn die Lebensmittelindustrie auf den Einsatz von BPA vollständig verzichten würde, könnte diese Chemikalie in anderen Einsatzbereichen, wie beispielsweise Bauteile der Turbinen oder Windkraftträder, mit welchen die Menschen nicht täglich in Berührung kommen. Zumindest könnte auf gesetzlicher Ebene durchgesetzt werden, BPA nur als Sekundärverpackung zu benutzen, wobei das jeweilige Lebensmittel ebenfalls nicht im direkten Kontakt mit dieser chemischen Substanz stünde. Somit könnte die Migration der BPA in die Lebensmittel und folglich auch die Exposition in der Bevölkerung maßgeblich verringert und das gesundheitliche Risiko minimiert werden.

## 5.4 Limitation

Die Themen Hormonsystem und endokrine Wirkmechanismen wurden bis heute nicht ausreichend erforscht, wodurch die Zusammenhänge nicht immer eindeutig und Studienergebnisse des Öfteren widersprüchlich erscheinen. Es ist außerdem auch für Wissenschaftler eine Herausforderung, den genauen Zeitpunkt des Pubertätseintritts wie auch den Anfang und das Ende der Adoleszenzphase bei den

Mädchen zu definieren und dies zu erkennen. Deshalb variierten häufig die Ergebnisse allein im Rahmen derselben Studie. Die Datenerhebung für die Risikobewertung der BPA-Exposition ist veraltet (2012 oder 2015) und wenig spezifisch, weshalb diese somit keine präzisen Ergebnisse über die aktuelle Belastung der Individuen abbilden kann. Außerdem ist aus diesem Grund der Zusammenhang zwischen der Exposition und dem neu festgelegten TDI-Wert uneindeutig, weshalb die Ableitung des wahrheitsgemäß unbedenklichen Werts für die Menschen erschwert werden kann.

Es gibt wenige Studien, welche sich spezifisch auf die Zielgruppe Mädchen in Peripubertät im Zusammenhang mit dem Bisphenol-A-Einfluss als individuelle Untersuchungschemikalie konzentrieren. Die meisten Ausarbeitungen berücksichtigen entweder anderes Geschlecht oder beide Geschlechter ungetrennt oder untersuchen andere Substanzen bzw. die Mischungen von Substanzen. Meistens werden auch Individuen des erwachsenen Alters für Untersuchungen genommen, weil es von den ethischen Anforderungen in der Wissenschaft leichter anzuleiten ist. Dies erschwert die sorgfältige Trennung der Untersuchungsparameter, -methoden und Interpretation der auf die Forschungsfrage bezogenen Ergebnisse. Außerdem steht Bisphenol A selten eigenständig im Fokus der Untersuchungen, da diese Chemikalie in der Umwelt selten allein vorkommt und noch seltener im Rahmen eines längeren Zeitraums auf den weiblichen Organismus vor bzw. während der Pubertät erforscht wurde.

In verwendeten Studien (beispielsweise Wang et al. 2021 – eigene Tabelle: Spalte „Ergebnisse“ Punkt 3.) gab es des Öfteren nicht zugängliche „supplementäre Elemente“ – die Tabellen oder anderweitige Daten, auf welche ausnahmsweise kein Zugriff vorhanden ist. Dies könnte das Fehlen genauer Zahlen bei manchen Ergebnissen herbeiführen und somit die Schätzung der untersuchten Zusammenhänge beeinträchtigen.

## 6. Fazit

Die pathogene Wirkung des Bisphenols A als EDCs ist vielfältig geprägt und stark (Europäische Behörde für die Lebensmittelsicherheit, 2023 a), wobei noch viele unerforschte BPA-Wirkmechanismen im Körper vorhanden sind. Dies wird beispielsweise durch die mangelnden Erkenntnisse über die genaue Funktionsweise der Steroidhormonrezeptoren mit verschiedenen Signalübertragungsmustern bestätigt (Kleine & Rossmann, 2021, S. 386-387).

Die Aufgabe der wissenschaftlichen Einrichtungen besteht darin, kooperative wissenschaftliche Arbeit bezüglich der weiteren BPA-Regulationen durchzuführen, da die Exposition der letzten Jahre in Europa bereits rückläufig ist (European Environment Agency, 2024). Humanes Biomonitoring durch offizielle Behörden für Risikobewertung auf der nationalen und EU-Ebene könnte häufiger als valides Instrument zur Expositionsabschätzung eingesetzt werden. Die Ergebnisse könnten dabei eine Auskunft darüber geben, ob weitere Schadstoffminimierungsmaßnahmen zu treffen sind oder wie sich die entstehenden Maßnahmen bereits auf den menschlichen Körper ausgewirkt haben. Dabei sollte stets auf die Aktualität und Repräsentativität der Daten geachtet werden.

Außerdem muss nach den sicheren, jedoch aus der lebensmittel- und verpackungstechnischen Sicht nach vergleichbaren praktischen BPA-Alternativen nicht aus dem Bereich der Bisphenole gesucht werden (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2023), da BPF und BPS bereits einige Bedenken auslösen (Wang, et al., 2021). Als Präventionsmaßnahme soll eine umfangreiche Gefahrenanalyse und Risikobewertung im Rahmen eines HACCP-Konzepts bei der Anwendung dieses Stoffes im Endprodukt als Primärverpackung durchgeführt werden.

Abschließend lässt sich sagen, dass der Einfluss von Bisphenol A auf die Verschiebung des Pubertätszeitpunkts bei peripubertären Mädchen nicht konsistent und widersprüchlich Ergebnisse demonstrieren. Größtenteils sind die Korrelationen zwischen BPA-Urinkonzentrationen und Sexualsteroidhormonen entweder nicht signifikant oder negativ. Obwohl die zur Auswertung der Ergebnisse herangezogene Studien des Öfteren negative Zusammenhänge zwischen der BPA-Exposition und Sexualhormonen sowie geschlechtlicher Reifung im Allgemeinen belegten, werden die positiven Trends trotzdem stark vermutet (McGuinn, Ghazarian, Su, & Ellison, 2015). Darum soll zukünftig die Rolle von BPA bei der Verschiebung des Zeitpunkts der Geschlechtsreifung bei jungen Mädchen anhand der longitudinalen Kohortenstudien mit häufigeren Urin- und Blutproben gründlicher untersucht werden. Diese soll unter Nutzung valider Messinstrumente, Ausschließung relevanter Störfaktoren (beispielsweise Adipositas, bereits diagnostizierte Vorpubertät) in besonders sensiblen Entwicklungszeitfenstern wie intrauterine und peripubertäre Phase stattfinden (Watkins, et al., 2017). Dabei soll der kontinuierliche Einfluss der besagten Chemikalie auf den Organismus abgebildet und nicht lediglich eine Momentaufnahme dargestellt werden.

## 7. Literaturverzeichnis

- Baker, W., McOmie, J., & Weaving, A. S. (1956). 395. Condensation products of phenols and ketones. Part XI. A rational synthesis of Dianin's compound. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, S. 2018.
- Bigambo, F. M., Zhang, M., Zhang, J., Yang, X., Yu, Q., Wu, D., . . . Xia, Y. (Dezember 2022). Exposure to a mixture of personal care product and plasticizing chemicals in relation to reproductive hormones and menarche timing among 12–19 years old girls in NHANES 2013–2016. *Food and Chemical Toxicology* (170), S. 1-12.
- Binder, A., Corvalan, C., Calafat, A., Ye, X., Mericq, V., Pereira, A., & Michels, K. (3. April 2018). Childhood and adolescent phenol and phthalate exposure and the age of menarche in Latina girls. *Environmental Health*, 17:32, S. 1-11.
- Biro, F., Khoury, P., & Morrison, J. (Februar 2006). Influence of obesity on timing of puberty. *International Journal of Andrology*, 29 (1), S. 272-277.
- Biro, F., Wolff, M., & Kushi, L. (Februar 2009). Impact of yesterday's genes and today's diet and chemicals on tomorrow's women. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 22 (1), S. 3-6.
- Bridges, N., Christopher, J., Hindmarsh, P., & Brook, C. (Februar 1994). Sexual precocity: sex incidence and aetiology. *Archives of Disease in Childhood* 70 (2), S. 116-118.
- Buck Louis, G., Earl Gray, L., Marcus, M., Ojeda, S., Pescovitz, O., Feldman Witchel, S., . . . Euling, S. (1. Februar 2008). Environmental Factors and Puberty Timing: Expert Panel Research Needs. *Pediatrics* (121), S. 192-207.
- Bundesinstitut für Risikobewertung . (7. Juli 2023). *Bisphenol A in Alltagsprodukten: Antworten auf häufig gestellte Fragen*. Von Bundesinstitut für Risikobewertung : [https://www.bfr.bund.de/de/bisphenol\\_a\\_in\\_alltagsprodukten\\_\\_antworten\\_auf\\_haeufig\\_gestellte\\_fragen-7195.html](https://www.bfr.bund.de/de/bisphenol_a_in_alltagsprodukten__antworten_auf_haeufig_gestellte_fragen-7195.html) abgerufen am 25.08.2024
- Bundesinstitut für Risikobewertung. (17. März 2017). *Fragen und Antworten zu endokrinen Disruptoren*. Von Bundesinstitut für Risikobewertung: [https://www.bfr.bund.de/de/fragen\\_und\\_antworten\\_zu\\_endokrinen\\_disruptoren-50513.html](https://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zu_endokrinen_disruptoren-50513.html) abgerufen am 25.08.2024
- Bundesinstitut für Risikobewertung. (26. Juli 2022). *Entwurf einer Stellungnahme zu Bisphenol A: BfR kommentiert Neubewertung durch die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit*. Von [www.bfr.bund.de](http://www.bfr.bund.de): <https://mobil.bfr.bund.de/cm/343/entwurf-einer-stellungnahme-zu-bisphenol-a-bfr-kommentiert-neubewertung-durch-die-europaeische-behoerde-fuer-lebensmittelsicherheit.pdf> abgerufen am 25.08.2024
- Bundesinstitut für Risikobewertung. (19. April 2023). *Bisphenol A: BfR schlägt gesundheitsbasierten Richtwert vor, für eine vollständige Risikobewertung werden aktuelle Expositionsdaten benötigt*. Von Bundesinstitut für Risikobewertung: <https://www.bfr.bund.de/cm/343/bisphenol-a-bfr-schlaegt-gesundheitsbasierten-richtwert->

vor-fuer-eine-vollstaendige-risikobewertung-werden-aktuelle-expositionsdaten-benoetigt.pdf  
abgerufen am 25.08.2024

Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft. (9. Februar 2024). *Bisphenol A*. Von Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft: <https://www.bmel.de/DE/themen/verbraucherschutz/lebensmittelsicherheit/lebensmittelverpackungen/bisphenol-a-vorsorglich-verboden.html> abgerufen am 25.08.2024

Cesario, S., & Hughes, L. (2007). Precocious puberty: a comprehensive review of literature. *Journal of Obstetric, Gynecologic and Neonatal Nursing*, S. 263-274.

Chen, D., Kannan, K., Tan, H., Zheng, Z., Feng, Y.-L., Wu, Y., & Widelka, M. (4. Mai 2016). Bisphenol Analogues Other Than BPA: Environmental Occurrence, Human Exposure, and Toxicity - A Review. *Environmental Science & Technology*, S. 5438–5453.

Clauss, W., & Clauss, C. (2. Dezember 2018). Hormonsystem des Menschen. In W. Clauss, & C. Clauss, *Humanbiologie kompakt* (S. 185-210). Berlin, Berlin, Deutschland: Springer Verlag.

Cohn, P., & Fan, A. (22. Februar 2019). Chapter 25 - Bisphenol A Biomarkers and Biomonitoring. *Biomarkers in Toxicology (Second Edition)*, S. 429-454.

Dianin, A. P. (24. Oktober 1889). *Condensation of ketones with phenols*. St. Petersburg, Russisches Imperium: Typografie von N. A. Lebedev.

Dianin, A. P. (1891). Condensation of ketones with phenols. *Journal of Russian Society for Physics and Chemistry*, 488–517, 523–546, 601–611.

Dodds, E., & Lawson, W. (27. April 1938). Molecular structure in relation to oestrogenic activity. Compounds without a phenanthrene nucleus. *Proceeding of the Royal Society B*, S. 222-232.

ECHA. (7. Oktober 2022). *Bisphenols with endocrine disrupting properties for the environment and their salts*. Von ECHA: European Chemicals Agency: <https://echa.europa.eu/de/registry-of-restriction-intentions/-/dislist/details/0b0236e1853413ea> abgerufen am 25.08.2024

ECHA. (kein Datum). *4,4'-isopropylidenediphenol*. Von ECHA: European Chemicals Agency: <https://echa.europa.eu/de/substance-information/-/substanceinfo/100.001.133> abgerufen am 25.08.2024

ECHA. (o. J. ). *Liste der für eine Zulassung in Frage kommenden besonders besorgniserregenden Stoffe*. Von Europäische Chemikalienagentur: <https://echa.europa.eu/de/candidate-list-table#:~:text=Gem%C3%A4%C3%9F%20Artikel%2059%20Absatz%2010,zu%20ver%C3%B6ffentlichen%20und%20zu%20aktualisieren.> abgerufen am 25.08.2024

Europäische Behörde für die Lebensmittelsicherheit. (2018). *Endokrin aktive Substanzen*. Von Europäische Behörde für die Lebensmittelsicherheit: [https://www.efsa.europa.eu/de/topics/topic/endocrine-active-substances#:~:text=Endokrin%20aktive%20Substanzen%20\(EAS\)%20sind,endokrine%20Disruptoren%20\(ED\)%20bezeichnet.](https://www.efsa.europa.eu/de/topics/topic/endocrine-active-substances#:~:text=Endokrin%20aktive%20Substanzen%20(EAS)%20sind,endokrine%20Disruptoren%20(ED)%20bezeichnet.) abgerufen am 25.08.2024

Europäische Behörde für die Lebensmittelsicherheit. (19. April 2023 a). *Bisphenol A in Lebensmitteln stellt ein Gesundheitsrisiko dar*. Von EFSA: Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit: <https://www.efsa.europa.eu/de/news/bisphenol-food-health-risk> abgerufen am 25.08.2024

- Europäische Behörde für die Lebensmittelsicherheit. (1. Dezember 2023 c). *Bisphenol A*. Von Europäische Behörde für die Lebensmittelsicherheit: <https://www.efsa.europa.eu/de/topics/topic/bisphenol> abgerufen am 25.08.2024
- Europäische Behörde für die Lebensmittelsicherheit. (o. J.). *Niedrigdosis-Wirkung*. Von Europäische Behörde für die Lebensmittelsicherheit: <https://www.efsa.europa.eu/de/glossary/low-dose-effect> abgerufen am 25.08.2024
- Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit. (21. Januar 2015). *Kein Gesundheitsrisiko für Verbraucher durch Bisphenol A-Exposition*. Von Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit: <https://www.efsa.europa.eu/de/press/news/150121> abgerufen am 25.08.2024
- Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit. (19. April 2023 b). *Re-evaluation of the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs*. Von Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2023.6857> abgerufen am 25.08.2024
- European Environment Agency. (16. April 2024). *Human exposure to bisphenols (Signal)*. Von European Environment Agency: <https://www.eea.europa.eu/en/european-zero-pollution-dashboards/indicators/human-exposure-to-bisphenol> abgerufen am 25.08.2024
- FAO & WHO. (November 2010). *Toxicological and Health Aspects of Bisphenol A*. Von World Health Organization: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44624/97892141564274\\_eng.pdf?sequence=1](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44624/97892141564274_eng.pdf?sequence=1) abgerufen am 25.08.2024
- Food and Drug Administration . (kein Datum). *About FDA*. Von U. S. Food and Drug Administration (FDA): <https://www.fda.gov/about-fda> abgerufen am 25.08.2024
- Food and Drug Administration. (20. April 2023). *Bisphenol A (BPA): Use in Food Contact Application*. Von U. S. Food and Drug Administration (FDA): <https://www.fda.gov/food/food-packaging-other-substances-come-contact-food-information-consumers/bisphenol-bpa-use-food-contact-application#:~:text=had%20been%20abandoned,-,FDA%20has%20amended%20its%20regulations%20to%20no%20longer%20provide%20for,Marketkey%20> abgerufen am 25.08.2024
- Hamilton, J. L., Hamlat, E. J., Stange, J. P., Abramson, L. Y., & Alloy, L. B. (Februar 2014). Pubertal Timing and Vulnerabilities to Depression in Early Adolescence: Differential Pathways to Depressive Symptoms by Sex. *Journal of Adolescence*, S. 165-174.
- Haz-Map. (2024). *Bisphenol A*. Von Haz-Map, Information on Hazardous Chemicals and Occupational Diseases: <https://haz-map.com/Agents/842> abgerufen am 25.08.2024
- Helpdesk: reach-clp-biozid. (2023). *Beschränkung von Bisphenol A und verwandten Bisphenolen mit ähnlicher Besorgnis für die Umwelt*. Von Helpdesk: reach-clp-biozid: [https://www.reach-clp-biozid-helpdesk.de/DE/REACH/Verfahren/Beschraenkungsverfahren/Deutsche\\_Vorschlaege/BPA/BPA.html](https://www.reach-clp-biozid-helpdesk.de/DE/REACH/Verfahren/Beschraenkungsverfahren/Deutsche_Vorschlaege/BPA/BPA.html) abgerufen am 25.08.2024
- Hu, P., Pan, C., Su, W., Vinturache, A., Hu, Y., Dong, X., & Ding, G. (Mai 2022). Associations between exposure to a mixture of phenols, parabens, and phthalates and sex steroid hormones in

- children 6–19 years from NHANES, 2013–2016. *Science of the Total Environment* (822), S. 1-11.
- Kasper-Sonnenberg, M., Wittsiepe, J., Wald, K., Koch, H. M., & Wilhelm, M. (20. November 2017). Pre-pubertal exposure with phthalates and bisphenol A and pubertal development. *PLoS ONE* 12 (11), S. 1-18. Von PLoS ONE 12 (11): <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0187922> abgerufen am 25.08.2024
- Kim, Y., Kwon, A., Jung, M., Kim, K., Suh, J., Chae, H., . . . Kim, H. (Mai 2019). Incidence and Prevalence of Central Precocious Puberty in Korea: An Epidemiologic Study Based on a National Database. *The Journal of Pediatrics*, S. 221-228.
- Kleine, B., & Rossmannith, W. G. (2021). *Hormone und Hormonsystem – Lehrbuch der Endokrinologie (4., erweiterte Auflage)*. Berlin, Heidelberg: Springer Spektrum.
- Marshall, W. A., & Tanner, J. M. (Juni 1969). Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Archives of Disease in Childhood* 44 (235), S. 291-303.
- McGuinn, L. A., Ghazarian, A. A., Su, L. J., & Ellison, G. L. (Januar 2015). Urinary bisphenol A and age at menarche among adolescent girls: Evidence from NHANES 2003–2010. *Environmental Research* (136), S. 381-386.
- Miao, M., Wang, Z., Liu, X., Liang, H., Zhou, Z., Tan, H., . . . Li, D.-K. (2017). Urinary bisphenol A and pubertal development in Chinese school-aged girls: a cross-sectional study. *Environmental Health* (16: 80), S. 1-7.
- Molina-Molina, J., Amaya, E., Grimaldi, M., Sáenz, J., Real, M., Fernández, M., . . . Olea, N. (1. Oktober 2013). In vitro study on the agonistic and antagonistic activities of bisphenol-S and other bisphenol-A congeners and derivatives via nuclear receptors. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 272 (1), S. 127-136.
- Monneret, C. (2017). What is an endocrine disruptor? *Comptes Rendus Biologies, Volume 340*, S. 403-405.
- Mordor Intelligence. (2024). *Bisphenol-A-Marktgrößen- und Anteilsanalyse – Wachstumstrends und -prognosen (2024 – 2029)*. Von Mordor Intelligence: <https://www.mordorintelligence.com/de/industry-reports/bisphenol-a-bpa-market> abgerufen am 25.08.2024
- Morris, D., Jones, M., Schoemaker, M., Ashworth, A., & Swerdlow, A. (4. Januar 2011). Familial concordance for age at menarche: analyses from the Breakthrough Generations Study. *Pediatric and Perinatal Epidemiology* 25 (3), S. 306-311.
- National Library of Medicine. (2024). *Bisphenol A*. Von Hazardous Substances Data Bank (HSDB): <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/513> abgerufen am 25.08.2024
- Papadimitriou, A. (29. Dezember 2016). The Evolution of the Age at Menarche from Prehistorical to. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, S. 527-530.
- Pereira, J., Moura, C., Ayres, C., & Stávale, L. (Januar 2021). An Innovative and Accessible Chemical Approach to Bisphenol Identification on Plastic Surfaces. *Revista Virtual de Química*, 13 (1), S. 1-8.

- Pschyrembel, W. (2017 a). Adrenarche. In W. Pschyrembel, *Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch (Auflage 267)* (S. 27). Berlin: De Gruyter.
- Pschyrembel, W. (2017 b). Gonadarche. In W. Pschyrembel, *Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch (Auflage 267)* (S. 688). Berlin: De Gruyter.
- Pschyrembel, W. (2017 c). Gonadotropine. In W. Pschyrembel, *Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch (Auflage 267)* (S. 688). Berlin: De Gruyter.
- Pschyrembel, W. (2017 d). Menarche. In W. Pschyrembel, *Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch (Auflage 267)* (S. 1143). Berlin: De Gruyter.
- Pschyrembel, W. (2017 e). Menstruatio praecox. In W. Pschyrembel, *Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch (Auflage 267)* (S. 1147). Berlin: De Gruyter.
- Pschyrembel, W. (2017 f). Menstruation. In W. Pschyrembel, *Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch (Auflage 267)* (S. 1147). Berlin: De Gruyter.
- Pschyrembel, W. (2017 g). Pubarche. In W. Pschyrembel, *Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch (Auflage 267)* (S. 1493). Berlin: De Gruyter.
- Pschyrembel, W. (2017 h). Pubertas praecox. In W. Pschyrembel, *Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch (Auflage 267)* (S. 1493). Berlin: De Gruyter. Von Pschyrembel : <https://www.pschyrembel.de/Pubertas%20praecox/K0J3C/doc/> abgerufen
- Pschyrembel, W. (2017 i). Pubertät. In W. Pschyrembel, *Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch (Auflage 267)* (S. 1493). Berlin: De Gruyter. Von Pschyrembel : <https://www.pschyrembel.de/Pubert%C3%A4t/K0J38/doc/> abgerufen
- Pschyrembel, W. (2017 j). Thelarche. In W. Pschyrembel, *Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch (Auflage 267)* (S. 1788). Berlin: De Gruyter.
- PubChem. (o. J.). *Bisphenol A*. Von PubChem: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bisphenol-A> abgerufen
- Roth, E., Flich, K., & Huber, J. (2018). Endokrines System. In N. Bachl, H. Löllgen, H. Tschan, & H. Wackerhage, *Molekulare Sport- und Leistungsphysiologie* (S. 229-264). Wien: Springer.
- Roy, J., Chakraborty, S., & Chakraborty, T. (Juni 2009). Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans - a review. *Medical Science Monitor*, S. 137-145.
- Tanner, J. M. (1962). *Growth at adolescence with a general consideration of the effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth to maturity*. Oxford: Blackwell Scientific Publications.
- U.S. Coast Guard. (1999). *Chemical Hazards Response Information System (CHRIS) Hazardous Chemical Data*. Von Health & Environmental Research Online (HERO): [http://www.suttercountyfire.org/YSHMRT/CHRIS%20MANUAL%20CIM\\_16465\\_12C.pdf](http://www.suttercountyfire.org/YSHMRT/CHRIS%20MANUAL%20CIM_16465_12C.pdf) abgerufen
- Umweltbundesamt. (2005). Normierung von Stoffgehalten im Urin-Kreatinin: Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsbibliothek - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 5*, S. 616-618. Von Umweltbundesamt: <https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/377/dokumente/urin-kreatinin.pdf> abgerufen

- Umweltbundesamt. (6. Juni 2016). *Endokrine Disruptoren*. Von Umweltbundesamt:  
<https://www.umweltbundesamt.de/endokrine-disruptoren?parent=49281#1-bis-2> abgerufen
- Walker, D. M., & Gore, A. C. (April 2011). Transgenerational neuroendocrine disruption of reproduction. *Nature Reviews. Endocrinology*: 7 (4), S. 197-207.
- Wang, Y., Aimuzi, R., Nian, M., Zhang, Y., Luo, K., & Zhang, J. (September 2021). Bisphenol A substitutes and sex hormones in children and adolescents. *Chemosphere* (278), S. 1-8.
- Watkins, D. J., Sánchez, B. N., Téllez-Rojo, M. M., Lee, J. M., Mercado-García, A., Blank-Goldenberg, C., . . . Meeker, J. D. (November 2017). Phthalate and bisphenol A exposure during in utero windows of susceptibility in relation to reproductive hormones and pubertal development in girls. *Environmental Research* (159), S. 143-151.
- Watkins, D. J., Téllez-Rojo, M. M., Ferguson, K. K., Lee, J. M., Solano-Gonzalez, M., Blank-Goldenberg, C., . . . Meeker, J. D. (Oktober 2014). In utero and peripubertal exposure to phthalates and BPA in relation to female sexual maturation. *Environmental Research* (134), S. 233-241.
- Watson, C. S., Hu, G., & Paulucci-Holthausen, A. A. (März 2014). Rapid actions of xenoestrogens disrupt normal estrogenic signaling. *Steroids* (Vol. 81), S. 36-42.
- Werny, F., & Schlatt, S. (2019). Pubertät, Adoleszenz, Menopause. In R. Brandes, F. Lang, & R. F. Schmidt, *Physiologie des Menschen* (S. 977-980). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Whittle, S., Simmons, J. G., Byrne, M. L., Strikwerda-Brown, C., Kerestes, R., Seal, M. L., . . . Allen, N. B. (September 2015). Associations between early adrenarche, affective brain function and mental health in children. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, S. 1282-1290.
- Wolff, M. S., Teitelbaum, S. L., McGovern, K., Pinney, S. M., Gayle C. Windham, G. C., Galvez, M., . . . the Breast Cancer and Environment Research Program. (November 2015). Environmental phenols and pubertal development in girls. *Environment International* (Vol. 84), S. 174-180.
- World Health Organization (WHO). (2002). *Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors*. Von World Health Organization (WHO):  
[https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/67357/WHO\\_PCS\\_EDC\\_02.2.pdf?sequence=1](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/67357/WHO_PCS_EDC_02.2.pdf?sequence=1) abgerufen
- Zhou, F., Jin, Z., Zhu, L., Huang, F., Ye, A., & Hou, C. (14. Juni 2022). A preliminary study on the relationship between environmental endocrine disruptors and precocious puberty in girls. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*.

## Rechtsquellenverzeichnis

### Europäische Gesetze:

**Verordnung (EG) Nr. 1935/2004** des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 2004 „über Materialien und Gegenstände, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen“ und **zur Aufhebung der Richtlinien 80/590/EWG und 89/109/EWG**.

**Verordnung (EG) Nr. 1907/2006** des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2006 „zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH), zur Schaffung einer Europäischen Chemikalienagentur“, **zur Änderung der Richtlinie 1999/45/EG und zur Aufhebung der Verordnung (EWG) Nr. 793/93 des Rates, der Verordnung (EG) Nr. 1488/94 der Kommission, der Richtlinie 76/769/EWG des Rates sowie der Richtlinien 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/EG und 2000/21/EG der Kommission**.

**Verordnung (EU) Nr.10/2011** der Kommission vom 14. Januar 2011 „über Materialien und Gegenstände aus Kunststoff, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen“.

**Durchführungsverordnung (EU) Nr. 321/2011** der Kommission vom 1. April 2011 **zur Änderung der Verordnung (EU) Nr. 10/2011 hinsichtlich der Beschränkung der Verwendung von Bisphenol A in Säuglingsflaschen aus Kunststoff**.

**Verordnung (EU) Nr. 609/2013** des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Juni 2013 „über Lebensmittel für Säuglinge und Kleinkinder, Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke und Tagesrationen für gewichtskontrollierende Ernährung“ und **zur Aufhebung der Richtlinie 92/52/EWG des Rates, der Richtlinien 96/8/EG, 1999/21/EG, 2006/125/EG und 2006/141/EG der Kommission, der Richtlinie 2009/39/EG des Europäischen Parlaments und des Rates sowie der Verordnungen (EG) Nr. 41/2009 und (EG) Nr. 953/2009 des Rates und der Kommission**.

**Verordnung (EU) 2018/213** der Kommission vom 12. Februar 2018 „über die Verwendung von Bisphenol A in Lacken und Beschichtungen, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen“, und **zur Änderung der Verordnung (EU) Nr. 10/2011 hinsichtlich der Verwendung dieses Stoffes in Lebensmittelkontaktmaterialien aus Kunststoff**.

### **Food Additive Regulations Amended to No Longer Provide for the Use of BPA-Based Materials in Baby Bottles, Sippy Cups, and Infant Formula Packaging:**

**FDA regulation to no longer provide for the use of BPA-based polycarbonate resins in baby bottles and sippy cups** from July, 2012 *in response to a food additive petition filed by the American Chemistry Council (ACC)*

**FDA regulation to no longer provide for the use of BPA-based epoxy resins as coatings in packaging for infant formula** from July, 2013 *in response to a food additive petition filed by Congressman Edward Markey of Massachusetts*

## Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel genutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Tarmstedt, 26.08.2024



Unterschrift Studierende