

DOI <https://doi.org/10.17590/20230419-111937-0>

Bisphenol A: BfR schlägt gesundheitsbasierten Richtwert vor, für eine vollständige Risikobewertung werden aktuelle Expositionsdaten benötigt

Stellungnahme Nr. 018/2023 des BfR vom 19. April 2023

Bisphenol A (BPA) ist eine chemische Verbindung, die als Rohstoff bei der Herstellung von Polycarbonat-Kunststoffen und Epoxidharzen verwendet wird. Sie ist in zahlreichen Konsumgütern wie Smartphones, Trinkflaschen, Plastikgeschirr, Farben, Klebstoffen und Beschichtungen von Konservendosen enthalten. Die Aufnahme dieser Verbindung erfolgt hauptsächlich mit der Nahrung, aber auch Luft, Staub oder Wasser sind mögliche Quellen für eine BPA-Aufnahme. BPA ist von geringer akuter Toxizität. In Langzeitstudien an Tieren wurde der Stoff jedoch mit bestimmten toxikologischen Wirkungen in Verbindung gebracht. Die Bewertung des Gesundheitsrisikos von BPA ist seit Jahren weltweit Gegenstand wissenschaftlicher und öffentlicher Debatten.

Im April 2023 veröffentlichte die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) eine Neubewertung von BPA (<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6857>). Darin wurde die von der EFSA im Jahr 2015 abgeleitete vorläufige tolerierbare tägliche Aufnahmemenge (TDI, 4 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag) um den Faktor 20.000 auf 0,2 Nanogramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag reduziert. Der TDI-Wert beschreibt die Menge einer bestimmten Verbindung, die täglich über die gesamte Lebenszeit aufgenommen werden kann, ohne ein erkennbares Gesundheitsrisiko darzustellen. Obwohl die Gesamtaufnahme von BPA in der Bevölkerung seit Jahren rückläufig ist, übersteigt sie den neuen TDI-Wert für Menschen aller Altersgruppen dennoch um mehrere Größenordnungen. Die EFSA hat den TDI-Wert in erster Linie aufgrund von Beobachtungen in Studien an Mäusen herabgesetzt. Diesen Daten zufolge wiesen die Nachkommen von Muttertieren, die während und nach der Schwangerschaft BPA aufgenommen hatten, einen erhöhten Anteil eines bestimmten Typs von T-Helferzellen (Th17-Zellen) auf.

Das BfR unterstützt den von der EFSA abgeleiteten neuen TDI aufgrund mehrerer wissenschaftlicher und methodischer Unstimmigkeiten (Divergenzen) nicht. So gibt es beispielsweise derzeit keine Belege dafür, dass die beobachteten relativen Erhöhungen der Th17-Zellen schädliche Auswirkungen auf die untersuchten Mäuse haben, und die Relevanz der Ergebnisse für die menschliche Gesundheit ist fraglich.

Die Verordnung (EG) 178/2002 enthält Bestimmungen für den Fall abweichender wissenschaftlicher Stellungnahmen. Auf der Website der EFSA sind sowohl die Stellungnahme des BfR im Rahmen der öffentlichen Konsultation zum EFSA-Gutachten (<https://open.efsa.europa.eu/consultations/a0c1v00000JA9rGAAT>) als auch der Bericht über abweichende Meinungen veröffentlicht (<https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2023-04/bfr-efsa-art-30.pdf>). Außer dem BfR hat auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) ihre unterschiedlichen Ansichten zur Methodik der EFSA-Neubewertung dargelegt.

Auf Basis einer detaillierten Analyse der wissenschaftlichen Daten zu den toxikologischen Auswirkungen der gastrointestinalen (oralen, über den Mund) Exposition gegenüber BPA hat das BfR einen TDI-Wert von 0,2 Mikrogramm (das entspricht 200 Nanogramm) pro Kilogramm Körpergewicht und Tag abgeleitet. Dieser Wert ist 20-mal niedriger als der vorherige vorläufige TDI-Wert der EFSA aus dem Jahr 2015. Das BfR verfolgte dabei einen konservativen Ansatz und berücksichtigte mittels eines quantitativen, statistikbasierten Verfahrens auch eine Reihe von Unsicherheiten. Die Bewertung konzentrierte sich auf die in

der EFSA-Stellungnahme aus dem Jahr 2023 identifizierten kritischen Endpunkte (Auswirkungen auf das Immunsystem, Reproduktionstoxizität, erhöhte Harnsäuregehalte im Blutserum). Der vom BfR abgeleitete TDI ist jedoch aufgrund der konservativen Herangehensweise und auf der Grundlage von Bewertungen anderer Behörden auch gegenüber weiteren toxikologischen Endpunkten protektiv (z. B. allgemeine Toxizität, Karzinogenität, Auswirkungen auf Gehirn und Verhalten). Das BfR schlägt daher vor, den TDI-Wert von 0,2 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag als gesundheitlichen Richtwert für die Risikobewertung zu verwenden.

Da keine aktuellen Expositionsabschätzungen für die Bevölkerung in Deutschland und Europa vorliegen, kann eine zuverlässige und umfassende Risikobewertung von BPA derzeit nicht durchgeführt werden. Auf der Grundlage von Daten, die hauptsächlich aus den Jahren 2008 bis 2012 stammen, schätzte die EFSA im Jahr 2015 die Exposition über Lebensmittel für die europäische Bevölkerung auf 0,1 - 0,4 (Erwachsene) und 0,1 - 0,9 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag (Säuglinge und Kinder). Urindaten aus dem Human-Biomonitoring deuten jedoch darauf hin, dass diese Expositionsschätzung zu hoch sein könnte. Außerdem wird davon ausgegangen, dass die Exposition in den letzten Jahren weiter zurückgegangen ist, was zum Teil auf gesetzliche Regulierungsmaßnahmen zurückzuführen ist. Um beurteilen zu können, ob BPA ein Gesundheitsrisiko für Verbraucherinnen und Verbraucher darstellt, empfiehlt das BfR, zusätzliche und aktuellere Expositionsdaten zu erheben und auszuwerten.

Für beide Institutionen, die EFSA und das BfR, ist es wichtig zu betonen, dass Diskussionen über die Methodik und die Interpretation der Ergebnisse Teil des normalen wissenschaftlichen Prozesses sind. Sie tragen zur Weiterentwicklung von Risikobewertungsmethoden und damit langfristig zu einer besseren Einschätzung möglicher Gesundheitsrisiken bei.

Inhaltsübersicht

1	Gegenstand der Bewertung	5
2	Ergebnisse.....	5
2.1	Literaturrecherche und Studienauswertung	5
2.2	Toxikologische Wirkungen im Zusammenhang mit oraler BPA-Exposition	6
2.2.1	Toxikokinetik und Ableitung von „human equivalent dose“ Faktoren.....	6
2.2.2	Immunotoxizität	6
2.2.3	Reproduktionstoxizität.....	8
2.2.4	Erhöhte Harnsäurekonzentration im Serum	8
2.3	Ableitung einer tolerierbaren täglichen Aufnahmemenge (TDI) und Auswirkungen auf Risikokommunikation und -management	8
3	Begründung	9
3.1	Gefahrenidentifizierung und -charakterisierung.....	9
3.1.1	Methodik	9
3.1.2	Toxikokinetik und “human equivalent dose“ Faktoren	13
3.1.2.1	Ratten	15
3.1.2.2	Mäuse	16
3.1.2.3	Kaninchen	17
3.1.2.4	Menschen.....	17
3.1.2.5	Berechnung von „human equivalent dose“ Faktoren (HEDF).....	18
3.1.3	Immunotoxizität	20
3.1.3.1	Methodik.....	20
3.1.3.2	IL-17-vermittelte Immunität	22
3.1.3.3	Spezifische IgE-Spiegel.....	34
3.1.3.4	Eosinophile Infiltration in die BALF.....	39
3.1.3.5	Neutrophile Infiltration in den Nebenhoden und in die BALF bei allergischen Erkrankungen	42
3.1.4	Reproduktionstoxizität.....	45
3.1.4.1	Methodik.....	45
3.1.4.2	Männliche Fortpflanzung	46
3.1.4.3	Weibliche Fortpflanzung	51
3.1.5	Wirkungen auf Stoffwechselprozesse	53
3.1.6	Sonstige Toxizität	55
3.1.6.1	Genotoxizität und Karzinogenität	55

3.1.6.2	Allgemeine Toxizität	55
3.1.6.3	Toxizität für die neurologische Entwicklung	56
3.1.7	Dosis-Wirkungs-Analyse	56
3.1.7.1	Auswahl der Studien	56
3.1.7.2	Verfahren zur Ableitung der Startpunkte (Points of Departure, PoD) für die Gefahrencharakterisierung	56
3.1.7.3	Ergebnisse: mögliche PoDs für die Gefahrencharakterisierung	57
3.1.8	Kombinierte Unsicherheitenbewertung und TDI-Ableitung	69
3.1.8.1	Einführung	69
3.1.8.2	Quantitative Unsicherheitenanalyse	69
3.1.8.3	Bestimmung des Gesamt-TDI.....	75
3.1.8.4	Relevante nicht quantifizierbare Unsicherheiten	88
3.1.9	Schlussfolgerung zur Gefahrencharakterisierung	88
3.2	Expositionsschätzung und -bewertung	91
3.3	Risikocharakterisierung	91
4	Abkürzungen.....	92
5	Referenzen	96
6	Anhang A: Auswahl und Bewertung von Studien zur Reproduktionstoxizität	120
7	Anhang B: Auswahl und Bewertung von Studien zu metabolischen Effekten (erhöhte Harnsäurekonzentration im Serum).....	131
8	Anhang C: Auswahl und Bewertung von Studien zur Immunotoxizität.....	132
	Über das BfR	135

1 Gegenstand der Bewertung

Die Industriechemikalie BPA (auch 2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)propan oder 4,4'-Isopropylidendiphenol genannt), CAS-Nr. 80-05-7, EG-Nr. 201-245-8, wird vor allem als Ausgangsstoff für die Herstellung von Polycarbonat-Kunststoffen und synthetischen Epoxidharzen verwendet. Polycarbonat wird im Gebäude- und Fahrzeugbau, in Konsumgütern wie DVDs und Smartphones sowie in Lebensmittelverpackungen und Flaschen verwendet. BPA wird auch bei der Herstellung von Innenbeschichtungen für Getränke- und Lebensmitteldosen verwendet. Bis zu einem EU-weiten Verbot Anfang 2020 kam BPA auch in Thermopapier zum Einsatz.

Im Juli 2016 wurde BPA von der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) als reproduktionstoxisch Kat. 1B gemäß der europäischen Verordnung zur Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung (CLP; Verordnung (EU) Nr. 1272/2008) eingestuft. Auf der Grundlage dieser Einstufung wurde BPA im Januar 2017 als besonders besorgniserregender Stoff (SVHC) gemäß Artikel 57c der REACH-Verordnung (Verordnung (EU) Nr. 1907/2006) identifiziert. In den Jahren 2017 und 2018 wurde BPA zusätzlich aufgrund seiner Eigenschaften als endokriner Disruptor (Stoff, der durch hormonähnliche Wirkung Schäden verursachen kann) für die menschliche Gesundheit sowie die Umwelt gemäß REACH Art. 57f als SVHC identifiziert. Im Jahr 2011 wurde BPA beispielsweise in Babyflaschen verboten.

Im Jahr 2015 leitete die EFSA eine vorläufige tolerierbare tägliche Aufnahmemenge (tolerable daily intake, TDI) von 4 µg/kg KG/Tag ab, der auf toxischen Wirkungen auf die Nieren von Mäusen in einer Zwei-Generationen-Reproduktionstoxizitätsstudie basierte, wobei verbleibende Unsicherheiten für Wirkungen auf die Brustdrüse, die Fortpflanzung, das Verhalten, das Immunsystem und den Stoffwechsel durch einen zusätzlichen Unsicherheitsfaktor berücksichtigt wurden (EFSA, 2015). Kürzlich hat die EFSA den TDI um den Faktor 20.000 auf 0,2 ng/kg KG/Tag gesenkt. Der neue TDI basiert auf einer Studie an Mäusen, die einen statistisch signifikanten Anstieg des relativen Anteils von T-Helfer 17 (Th17) Zellen zeigte (Luo, 2016). In diesem Dokument legt das BfR eine Neubewertung der von der EFSA (2023) identifizierten kritischen Endpunkte vor und leitet einen eigenen TDI ab.

2 Ergebnisse

2.1 Literaturrecherche und Studienauswertung

Mittels eines umfassenden und systematischen Literaturscreenings wurden mehr als 500 Studien zur Reproduktionstoxizität und mehr als 100 Studien zu immunologischen Wirkungen von BPA erfasst. Von diesen Veröffentlichungen wurden etwa 100 Studien zur Reproduktionstoxizität und 26 Studien zu immunologischen Wirkungen als relevant für die Gefahrencharakterisierung von BPA bewertet. Die jeweilige Belastbarkeit einer Studie wurde auf der Grundlage vorab festgelegter Parameter (z. B. statistische Aussagekraft, Dokumentation, Verblindung, mögliche Hintergrundbelastung) bewertet. Alle berücksichtigten Studien wurden in eine von drei Kategorien (Tiers) eingeteilt, wobei Tier 1 die höchste, und Tier 3 die geringste Beweiskraft, bzw. Belastbarkeit bedeutet.

Für den Endpunkt „erhöhte Harnsäurekonzentration im Serum“ wurden nur drei epidemiologische Studien und eine Studie an Nagetieren identifiziert. Aufgrund methodischer Schwächen oder biologischer Implausibilitäten in den Studienergebnissen wurden all diese Studien als Tier 3 eingestuft und somit bei der Ableitung des TDI nicht berücksichtigt.

Da das BfR in der Entwurfsfassung der EFSA (2023) den verwendeten Faktor für die Extrapolation von kritischen Dosen in Nagetierstudien (insbesondere für Mäuse) auf humanäquivalente Dosen („human equivalent dose“ Faktor, HEDF) kritisiert hat, wurde auch die verfügbare Literatur zur Toxikokinetik von BPA in Nagetieren und im Menschen gesichtet. Insgesamt wurden 13 Studien mit relevanten Informationen identifiziert, von denen je drei Studien mit Mäusen und Ratten sowie zwei Studien an Menschen als geeignet bewertet wurden, um einen HEDF zur Ermittlung humanäquivalenter Dosen aus Tierstudien abzuleiten.

2.2 Toxikologische Wirkungen im Zusammenhang mit oraler BPA-Exposition

2.2.1 Toxikokinetik und Ableitung von „human equivalent dose“ Faktoren

Um Dosen aus Tierstudien auf den Menschen zu extrapolieren, wurden toxikokinetische Daten für BPA bei Tieren und Menschen (soweit verfügbar) verwendet, um sogenannte „human equivalent dose“ Faktoren (HEDFs) abzuleiten. Zur Berechnung dieser HEDFs wurden Blutkonzentrationen von freiem BPA in der jeweiligen Tierspezies und im Menschen herangezogen.

Die HEDFs wurden für Ratten in einem Bereich von 0,11 - 1,58 (Median: 0,56) und für Mäuse von 0,19 - 1,56 (Median: 0,56) berechnet. Das 5. und 95. Perzentil sowie der Median des Bereichs wurden im Rahmen der probabilistischen Unsicherheitenbewertung für die Ableitung des TDI verwendet.

Toxikokinetische Studien für Kaninchen waren nicht verfügbar, daher wurde die standardmäßige allometrische Skalierung gemäß des REACH-Leitfadens angewendet.

2.2.2 Immunotoxizität

Wie in der EFSA-Stellungnahme (EFSA (2023)) wurden mehrere Studien an Mäusen identifiziert, die nach BPA-Exposition über immunologische Effekten berichteten. Dazu gehörten ein erhöhter Anteil an Th17-Zellen in der Milz, erhöhte Interleukin (IL)17-Spiegel im Serum oder erhöhte Gehalte an spezifischem Immunglobulin E (IgE) sowie Infiltration von Eosinophilen in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF) in Tiermodellen zu Atemwegsallergien. Bei der Auswertung wurde jedoch festgestellt, dass sich die Daten zwischen den Studien in Bezug auf die Effektgröße und die Effektdosis unterschieden. Häufig fehlt eine standardisierte Methodik bei der Untersuchung der jeweiligen Parameter, so dass viele der Studien nur schwer miteinander vergleichbar sind. Darüber hinaus wurden Mängel in der Versuchsanordnung und der Dokumentation festgestellt. Für die kritischen Endpunkte, die in der Stellungnahme der EFSA aus dem Jahr 2023 (EFSA, 2023) identifiziert wurden, wurden keine Tier 1 Studien identifiziert.

Darüber hinaus stellen die gemessenen Effekte nach Auffassung des BfR nur intermediäre Endpunkte dar, für die ein kausaler Zusammenhang mit apikalen Effekten in einem für die menschliche Exposition relevanten Dosisbereich - insbesondere für Effekte auf das unbelastete Immunsystem - unklar ist. Bislang gibt es keinen etablierten sogenannten „Adverse Outcome Pathway“ (AOP). Was einen Zusammenhang mit gesundheitsschädlichen apikalen Wirkungen betrifft, so wurden die Effekte (vor allem Entzündungen), von denen erwartet wird, dass sie mit den gemessenen intermediären Endpunkten der EFSA (2023) in Verbindung stehen (z. B. erhöhte Th17-Zellaktivität) in mehreren (sub)chronischen oder multigenerationalen Studien bis hin zu sehr hohen BPA-Dosen nicht beobachtet. Lediglich in belasteten, bzw. „challenged“ Immunsystemen, wie z. B. in Asthamamodellen der Maus, wurden apikale Effekte beobachtet. Dazu gehörten erhöhte Entzündungswerte von Lungenabschnitten und verringerter Lungenfunktionen bei Methacholinbelastung.

Die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf den Menschen ist unklar. Die vorhandenen Krankheitsmodelle (z. B. zu induziertem Asthma) zur Untersuchung immuntoxischer Wirkungen sind weit davon entfernt, die Situation beim Menschen zu repräsentieren. Bisher wurde neben Mäusen keine andere Tierart auf diese Effekte untersucht, und in einer *in-vitro*-Studie mit menschlichen Zellen wurden keine BPA-induzierten IL-17-bezogenen Wirkungen beobachtet. Darüber hinaus wurden trotz vorhandener Ähnlichkeiten zwischen murinem (Maus) und humanem Immunsystem einige wichtige Unterschiede identifiziert, wie zum Beispiel unterschiedliche Reifungs- und Regulierungsprozesse. Zusätzlich sind die Methoden zur Messung des relativen Anstiegs der Th17-Zellen, einschließlich ihrer Extraktion, Stimulation, Sortierung und/oder Zählung, nicht standardisiert oder validiert. Für alle oben genannten intermediären Endpunkte gibt es keine Informationen über die mit den Assays verbundene Messunsicherheit und keine Positivkontrollen, die eine Qualitätsbewertung der Messungen ermöglichen würden.

Aus den genannten Gründen sind der intermediäre Effektmarker "relativer Anstieg von Th17-Zellen" und die anderen identifizierten immunologischen Effekte aus Sicht des BfR derzeit nicht für die Vorhersage gesundheitsschädlicher Auswirkungen bei Tieren oder Menschen geeignet und sollten daher nicht zur Ableitung eines gesundheitsbasierten Richtwertes (health based guidance value, HBGV) verwendet werden. Um dennoch die von der EFSA identifizierten Endpunkte zu berücksichtigen, wurden auch diese Effekte im Rahmen dieser Stellungnahme modelliert. Im Ergebnis ist für jeden dieser Endpunkte eine „Benchmark Response“ (kritische Effektgröße, BMR) von 100 % (Verdopplung der Effektgröße) durch den vom BfR vorgeschlagenen TDI abgedeckt. Die BMR von 100 % wurde für die immunologischen Endpunkte auf der Grundlage der biologischen Variationen für IL-17-Serumspiegel sowie die Infiltration von Eosinophilen oder Neutrophilen in die BALF gewählt.

Das BfR kommt zu dem Schluss, dass nachteilige immunologische Effekte beim Menschen - wenn überhaupt vorhanden - bei einer BPA-Exposition im Bereich des TDI von 0,2 µg/kg KG/Tag unwahrscheinlich sind. Das BfR betont, dass weitere Forschung und Standardisierung auf dem Gebiet der immunologischen Wirkungen von Chemikalien notwendig ist.

2.2.3 Reproduktionstoxizität

Nach detaillierter Analyse der aus der Literaturrecherche hervorgegangenen Studien kam das BfR zu dem Schluss, dass Auswirkungen auf das männliche Fortpflanzungssystem (z. B. Spermienzahl, Spermienmotilität, Hodenhistologie) sowohl in Studien an Mäusen, Ratten als auch Kaninchen beobachtet wurden. Wie auch die EFSA (2023) festgestellt hat, gab es in den Studien eine hohe Variabilität in Bezug auf Inzidenzen und Wirkungs Dosen: In einigen Studien wurden Wirkungen ab ca. 100 µg/kg KG/Tag beobachtet, während andere vergleichbare Studien bis zu 450 000 µg/kg KG/Tag keine Wirkungen berichteten. In einem konservativen Ansatz identifiziert das BfR Wirkungen auf das männliche Fortpflanzungssystem als den empfindlichsten Endpunkt und stützt seine TDI-Ableitung auf die in zwei Studien mit Wistar-Ratten beobachtete Effektdosis für eine reduzierte Spermienzahl.

Auswirkungen auf das weibliche Reproduktionssystem (z. B. Eierstöcke (Ovarien) und Gebärmutter (Uterus)) wurden zwar berichtet, allerdings bei deutlich höheren Dosen, die für die aktuelle Exposition des Menschen als irrelevant erachtet werden.

2.2.4 Erhöhte Harnsäurekonzentration im Serum

Die verfügbaren Studien zum Anstieg der Harnsäurekonzentration im Serum im Zusammenhang mit einer BPA-Exposition wurden aufgrund methodischer Schwächen oder biologischer Implausibilitäten in den Studienergebnissen als nicht geeignet für eine quantitative Gefahrencharakterisierung erachtet. In Bezug auf diesen Endpunkt besteht jedoch weiterhin Unsicherheit, und es sollten mehr Daten erhoben werden.

2.3 Ableitung einer tolerierbaren täglichen Aufnahmemenge (TDI) und Auswirkungen auf Risikokommunikation und -management

Das BfR stützt sich bei der Ableitung des TDI auf zwei Studien, die eine verringerte Spermienzahl nach subchronischer BPA-Exposition von adulten (geschlechtsreifen) Wistar-Ratten zeigen (Liu et al., 2013a; Srivastava and Gupta, 2018). Die Dosis-Wirkungs-Analyse wurde mittels Benchmark Dose (BMD) Modelling durchgeführt, was zu einem $BMDL_{10}$ von 26 µg/kg KG/Tag, beziehungsweise einem NOAEL von 50 µg/kg KG/Tag führte. Diese Ergebnisse wurden gemäß dem Leitfaden von WHO IPCS (2018) einer probabilistischen Unsicherheitenbewertung unterzogen. Dabei wurde die Verteilung möglicher HEDFs, die sich aus der Auswertung der Literatur zur Toxikokinetik ergab, mit typischen Verteilungen für andere Unsicherheiten (z. B. interindividuelle Variabilität, Studiendauer) kombiniert. Es wurden zwei Ansätze miteinander verglichen, die sich hinsichtlich der Konservatismus der getroffenen Annahmen zu möglichen Unsicherheitsbeiträgen unterschieden.

Der konservativere Ansatz gemäß WHO IPCS (2018) führte zu einem Konfidenzintervall für den TDI von 0,14 bis 39 µg/kg KG/Tag (Liu et al., 2013a) und 0,20 bis 78 µg/kg KG/Tag, (Srivastava and Gupta, 2018). Das BfR entschied sich, als konservative Vorgehensweise den Mittelwert der unteren Grenze der Konfidenzintervalle als TDI zu wählen. Daraus errechnet

sich ein TDI-Wert von 0,2 µg/kg KG/Tag, der auch für alle anderen in der vorliegenden Bewertung diskutierten relevanten Effekte protektiv ist.

Es ist nochmals zu betonen, dass sich die detaillierte Auswertung der verfügbaren Literatur durch das BfR auf die Bereiche Reproduktionstoxizität, immunologische Wirkungen, erhöhte Harnsäurekonzentration im Serum und Toxikokinetik konzentrierte. Basierend auf den Bewertungen anderer Organisationen (ECHA, 2014; EFSA, 2015; EFSA, 2023) wird der vom BfR abgeleitete TDI von 0,2 µg/kg KG/Tag auch hinsichtlich anderer toxikologischer Endpunkte (allgemeine Toxizität, Kanzerogenität, Wirkungen auf Gehirn und Verhalten) als protektiv angesehen.

Auch wenn die immunologischen intermediären Endpunkte, wie in der Stellungnahme der EFSA (2023) beschrieben, als nicht advers (nachteilig) und teilweise von begrenzter Relevanz für den Menschen eingeschätzt wurden und ungeachtet der Mängel in vielen der immunologischen Studien (z. B. in Bezug auf die tatsächlich applizierte BPA-Dosis), wäre der vom BfR abgeleitete TDI von 0,2 µg/kg KG/Tag immer noch schützend für einen 100%igen Anstieg der jeweiligen intermediären Effektmarker. Wie oben ausgeführt, kommt das BfR zu dem Schluss, dass nachteilige immunologische Wirkungen beim Menschen - wenn überhaupt vorhanden - bei einer BPA-Exposition im Bereich des TDI von 0,2 µg/kg KG/Tag unwahrscheinlich sind.

Eine aktuelle Expositionsabschätzung für die Bevölkerung in Deutschland und Europa ist nicht verfügbar. Daher konnte keine umfassende Risikobewertung durchgeführt werden. Im Jahr 2015 schätzte die EFSA (auf der Grundlage von Daten hauptsächlich aus den Jahren 2008-2012) die Exposition der europäischen Bevölkerung über Lebensmittel auf 0,1 - 0,4 µg/kg KG/Tag (Erwachsene) bzw. 0,1 - 0,9 µg/kg KG/Tag (Säuglinge und Kinder) (EFSA, 2015). Urindaten aus dem humanen Biomonitoring deuten jedoch darauf hin, dass diese Expositionsabschätzung zu hoch ist (EFSA, 2015). Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass die BPA-Exposition in den letzten Jahren vor allem aufgrund bereits bestehender regulatorischer Maßnahmen (z. B. bei Thermopapieren) weiter gesunken ist (vgl. z. B. Boon et al. (2017)). Eine Risikobewertung auf der Grundlage des TDI von 0,2 µg/kg KG/Tag kann durchgeführt werden, sobald aktuelle Expositionsdaten vorliegen.

3 Begründung

3.1 Gefahrenidentifizierung und -charakterisierung

3.1.1 Methodik

Die EFSA-Stellungnahme aus dem Jahr 2015 wurde bei Veröffentlichung vom BfR unterstützt und als Ausgangspunkt für die aktuelle Gefahrencharakterisierung verwendet. Es wurde eine Literaturrecherche durchgeführt, die Studien seit ca. 2013 bis heute einschließt (die genauen Zeitpunkte sind in den einzelnen Abschnitten für die verschiedenen Kategorien der gesundheitlichen Auswirkungen (HOC) angegeben), um neue toxikologische und toxikokinetische Daten zu ermitteln, die den vorläufigen t-TDI von 4 µg/kg KG/Tag der EFSA (2015) in Frage stellen könnten. Dabei konzentrierte sich das BfR auf die - laut EFSA (2023) - sensitivsten Endpunkte, die möglicherweise zu einem sehr niedrigen HBGV führen könnten:

- Immunotoxizität (IL-17-bezogene Immunität, allergische Lungenentzündung, spezifische IgE-Werte)
- Reproduktionstoxizität in Bezug auf Sexualfunktion und Fruchtbarkeit (Spermienzahl und -beweglichkeit; Hodenhistologie; Eierstockhistologie; Gebärmutterhistologie)
- Metabolische Wirkungen (erhöhte Harnsäurekonzentration im Serum)
- Toxikokinetik (da diese für die Ableitung eines TDI benötigt wird und das BfR in dieser Hinsicht nicht der Bewertung von EFSA (2023) folgt)

Für andere Endpunktkategorien (z. B. allgemeine Toxizität, Genotoxizität, Karzinogenität), für die EFSA (2015), EFSA (2023) und ECHA (2014) übereinstimmend über das Fehlen gesundheitsschädlicher Wirkungen im relevanten Dosisbereich ($\leq 4 \mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{Tag}$ für den Menschen) berichteten, wurde keine zusätzliche Literaturrecherche durchgeführt.

Es wurden endpunktspezifische Sets von Suchbegriffen für eine gezielte Literatursuche in den Datenbanken Pubmed, Web of Science, Embase, Scopus und Wiley Online Library verwendet. Darüber hinaus wurden relevante Artikel nach Literaturzitatoren ohne Einschränkung nach dem Veröffentlichungsdatum durchsucht, sowie relevante frühere regulatorische Bewertungen berücksichtigt. Es wird darauf hingewiesen, dass die für die vorliegende Bewertung berücksichtigte Literatur möglicherweise nicht vollständig ist.

Aus der Gesamtheit der gesammelten Literatur hat das BfR nur Studien, welche die unten genannten Kriterien erfüllen, im Detail bewertet.

- (1) Originalstudie
- (2) Orale Verabreichung
- (3) Studien in Säugetieren
- (4) für die quantitative Bewertung "Wildtyp"-Stämme (d. h. keine Knockout-Stämme) und "intakte" Tiere (d. h. keine kastrierten Männchen usw.)
- (5) zusätzliche Kriterien für Studien zur Reproduktionstoxizität
 - a. mindestens drei Dosisgruppen + Kontrolle
 - b. *In-vivo*-Studie

Um über die wissenschaftliche Belastbarkeit und Relevanz der einzelnen Studien zu entscheiden, wurden diese entsprechend den in Tabelle 1 gelisteten Kriterien in drei Tiers eingeordnet:

Tabelle 1: Kriterien für die Einstufung in verschiedene Tiers, die das jeweilige Gewicht der Evidenz widerspiegeln.

Tierversuche					
	Anzahl Tiere pro Gruppe (n)*	Dosisgruppen	Charakterisierung der Exposition	Studiendesign, Dokumentation	Testmodell
Tier 1 (höchste Relevanz)	≥ 10	3 oder mehr Dosisgruppen + Kontrolle	Hohes Verlässlichkeit; gut definiert, Hintergrundbelastung auf ein Minimum reduziert, phytoöstrogenfreies Futter; BPA-Reinheit/Quelle bekannt	Randomisierung; Verblindung; validierte Messmethode; Dokumentation vollständig; berechnete Werte nachvollziehbar; Würfe berücksichtigt	<i>in vivo</i>
Tier 2 (eingeschränkte Relevanz)	≥ 5	≥ 2 Dosen + Kontrolle	Phytoöstrogen-haltiges Futter in allen Dosisgruppen; Hintergrundbelastung unklar (z. B. Käfigmaterialien oder Futter oder Wasser), aber als nicht relevant für das Studienergebnis bewertet	Einer oder mehrere der oben genannten Punkte sind unzureichend, stehen aber einer quantitativen Bewertung nicht im Wege	<i>in vivo</i>
Tier 3 (nur in einigen Fällen mit gewisser Relevanz)	< 5	Nur 1 Dosis + Kontrolle	unklare Hintergrundexposition (z. B. durch Käfigmaterialien, Futter und Wasser), die als relevant für das Studienergebnis bewertet wird	Eines oder mehrere der oben genannten Kriterien unzureichend erfüllt, dadurch quantitative Bewertung erschwert	<i>in vivo</i> oder <i>in vitro</i>

*bei Studien mit Exposition während der Trächtigkeit und Entwicklung der Nachkommen war n die Anzahl der Muttertiere, unabhängig von der angegebenen Anzahl der untersuchten Nachkommen

Im Allgemeinen wurden GLP-konforme Studien, die nach international anerkannten Prüfrichtlinien (z. B. OECD) durchgeführt wurden, als am zuverlässigsten und relevantesten angesehen. Eine Tieranzahl pro Dosisgruppe ≥ 5 wurde für die quantitative Bewertung akzeptiert, eine Tieranzahl pro Dosisgruppe < 10 führte jedoch zu einer Herabstufung in Tier 2. Es wird darauf hingewiesen, dass 5 Tiere pro Dosisgruppe eine vergleichsweise geringe statistische Aussagekraft darstellen. Für eine subchronische Studie gemäß OECD-Prüfrichtlinie 408 sind z. B. 20 Tiere pro Dosisgruppe (10 männliche und 10 weibliche) erforderlich. Für Langzeiteffekte mit geringer Inzidenz, wie z. B. Krebs, müssen nach der

OECD-Prüfrichtlinie 453 pro Dosisgruppe 100 Tiere (50 Männchen, 50 Weibchen) verwendet werden. Aufgrund dieser hohen Anforderungen an die Anzahl der Tiere wären die meisten Studien in dieser Stellungnahme von der quantitativen Gefahrencharakterisierung ausgeschlossen worden, obwohl sie wertvolle Erkenntnisse für die Bewertung der gesamten Datenlage (Weight of Evidence, WoE) liefern könnten. Die Ergebnisse einzelner Studien könnten jedoch mit großer Unsicherheit behaftet sein.

Es wird darauf hingewiesen, dass in mehreren Studien eine BPA-Hintergrundexposition festgestellt wurde, obwohl sorgfältige Maßnahmen zu ihrer Vermeidung getroffen wurden (Bauer et al., 2012; Camacho et al., 2019; Churchwell et al., 2014; Delclos et al., 2014; Heindel et al., 2015; Nygaard et al., 2015; Petzold et al., 2014). Eine BPA-Kontamination in unkontrolliertem Standardfutter oder Trinkwasser, aber auch die Unterbringung in Käfigen aus Polycarbonat oder Polysulfon (Howdeshell et al., 2003) kann eine Quelle für eine BPA-Hintergrundexposition sein. Es ist zu erwarten, dass die Hintergrundexposition in Studien, in denen keine sorgfältigen Vermeidungsmaßnahmen getroffen wurden, noch höher ist. Der Einfluss dieser Hintergrundexposition ist jedoch vor allem in Studien mit sehr niedrigen Nominaldosen (d. h. unter 10 µg/kg KG/Tag) von Bedeutung und wird bei hohen Dosen im Bereich von mg/kg KG/Tag irrelevant.

Die herangezogene Literatur wurde von mindestens zwei Experten pro Endpunktkategorie bewertet. Die BPA-induzierten Wirkungen innerhalb der oben genannten Endpunktkategorien wurden im Hinblick auf ihre Adversität und Relevanz für den Menschen sowie unter Berücksichtigung der Expositionsdauer bewertet. Die Daten für die Dosis-Wirkungs-Analyse wurden entweder direkt aus Tabellen übernommen oder mittels WebPlotDigitizer (<https://apps.automeris.io/wpd/>) aus Abbildungen extrahiert. Daten aus Tier 3 Studien wurden nur für qualitative (aber nicht quantitative) Informationen berücksichtigt. Um auch ältere relevante Studien für die betrachteten Endpunkte mit Humanrelevanz einzubeziehen, wurden darüber hinaus Studien, die bereits in EFSA (2015) berücksichtigt wurden, neu bewertet und in die WoE-Betrachtung aufgenommen.

Die Dosis-Wirkungs-Analyse erfolgte mittels Benchmark Dose Modellierung (BMD) gemäß den EFSA-Leitlinien zur Verwendung des BMD-Ansatzes bei der Risikobewertung (EFSA, 2022). Die BMD und die entsprechenden unteren und oberen Konfidenzgrenzen (BMDL/BMDU) wurden mit Bayes'schem Model Averaging unter Verwendung des von der EFSA über die R4EU-Plattform (<https://r4eu.efsa.europa.eu>) zur Verfügung gestellten "Bayesian BMD"-Tools mit den vorgegebenen Standardeinstellungen (außer der kritischen Effektgröße CES/BMR, die auf den vorher individuell definierten Wert festgelegt wurde) berechnet. Parallel dazu wurden sie mit dem "bmd"-Tool der EFSA (PROAST Web-Software Version 70.0; ebenfalls über die R4EU-Plattform) mit Standard Modell Averaging berechnet. Wenn es nicht möglich war, eine BMD zu berechnen (wegen fehlender Dosis-Wirkungsbeziehung), wurde der NOAEL oder, falls auch dieser nicht verfügbar war, der LOAEL aus der jeweiligen Studie als Ausgangspunkt für die Risikobewertung verwendet.

Spezies-spezifische und datenbasierte „human equivalent dose“ Faktoren (HEDFs) wurden aus der Fläche unter der Kurve (AUC) der Blutkonzentrationen von freiem BPA in Tierstudien im Vergleich zu Humanstudien berechnet (Einzelheiten siehe nächster Abschnitt).

Für eine gegebene Spezies wurden die 5. und 95. Perzentile sowie der Median des Bereichs möglicher HEDFs als Unsicherheitsbereich für die toxikokinetische Interspezies-Variabilität

verwendet. Diese wurde dann zur Erstellung einer Wahrscheinlichkeitsverteilung als Input für den kombinierten Schritt zur Unsicherheitenbewertung und TDI-Ableitung verwendet (für Details siehe Abschnitt 3.1.8). In ähnlicher Weise wurden Unsicherheitsverteilungen für alle anderen Schritte der Gefahrencharakterisierung (LOAEL-zu-NOAEL, Expositionsdauer, Interspezies-Toxikodynamik und interindividuelle Extrapolation beim Menschen) erstellt, sofern zutreffend, und ein TDI wurde für jede einzelne Studie berechnet, indem der Ausgangspunkt für die Risikobewertung („Point of Departure“-PoD) mit diesen Unsicherheitsverteilungen kombiniert wurde, wie im Leitfaden WHO IPCS (2018) erläutert (vgl. Abschnitt 3.1.8). Um einen gesundheitsbasierten Richtwert zu erhalten, der für alle in diesem Bericht bewerteten gesundheitsschädlichen Wirkungen protektiv ist, hat das BfR den niedrigsten aus allen relevanten Einzelstudien ermittelten TDI als endgültigen TDI ausgewählt und für die Gefahrencharakterisierung verwendet.

3.1.2 Toxikokinetik und “human equivalent dose“ Faktoren

Um abgeleitete BMDLs aus Tierstudien auf den Menschen zu extrapolieren, wurden - in Übereinstimmung mit EFSA (2015); EFSA (2023) - toxikokinetische Daten (soweit verfügbar) für BPA bei Tieren und Menschen verwendet, um artspezifische „human equivalent dose“ (in etwa: Menschliche Äquivalentdosis) Faktoren (HEDF) abzuleiten. Der HEDF wird als das Verhältnis der Fläche unter der Kurve (engl. „area under the curve“, AUC) der Blutkonzentrations-Zeit-Profile von freiem BPA bei Tieren und Menschen bei der gleichen externen (oralen) Dosis berechnet:

$$HEDF_{species} = \frac{AUC_{species}}{AUC_{humans}}$$

Somit stellt der HEDF einen Wert dar, der mit der externen Dosis aus einer Tierstudie zu multiplizieren ist, um die entsprechende externe Exposition des Menschen zu erhalten, die zu einer vergleichbaren internen Dosis (d. h. Konzentration von freiem BPA im Blut) wie bei den Tieren führt.

Zu diesem Zweck wurden toxikokinetische Studien mit oraler Verabreichung von BPA an Menschen und an Tieren (Ratten, Mäuse, Kaninchen) für diese Bewertung herangezogen. Die in der Literatur angegebenen AUCs wurden linear auf eine externe Dosis von 100 µg/kg KG umgerechnet. Dies ist gerechtfertigt, da es eine lineare Beziehung zwischen der externen oralen Exposition und der Serumkonzentration von freiem BPA im Blut über einen breiten Dosisbereich gibt, was eine lineare Kinetik widerspiegelt (vgl. z.B. EFSA (2008); EFSA (2010); Poet and Hays (2018); Taylor et al. (2011)). Es wird darauf hingewiesen, dass es Vermutungen gibt (EFSA, 2015; EFSA, 2023) dass die Toxikokinetik von BPA dosisabhängig sein könnte, z. B. aufgrund einer Sättigung der Phase II Enzyme im Darm bei hohen Dosen (Hanioka et al., 2022). Dementsprechend wäre die dosisangepasste AUC von unkonjugiertem BPA im Serum bei höheren Dosen höher als bei niedrigeren Dosen. Allerdings haben Taylor et al. (2011) und

andere (siehe Referenzen oben) eindeutig eine Linearität der Konzentrationen von unkonjugiertem BPA im Serum von Mäusen 24 Stunden nach oraler Verabreichung über einen breiten Dosisbereich (2 - 100.000 µg/kg KG) aufgezeigt. Auch die linear dosisangepassten Serum-Konzentrations-Zeit-Profile nach oraler Verabreichung von 400 bzw. 100.000 µg/kg KG stimmen perfekt überein - mit Ausnahme des letzten Zeitpunkts von 24 h (niedrigere Dosis), bei dem möglicherweise analytische Probleme aufgetreten sind (Taylor et al., 2011). Das Vorhandensein einer linearen Kinetik erscheint plausibel im Hinblick auf die mäßig hydrophoben Eigenschaften (Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient von ~3,3) und die geringe Löslichkeit von BPA in Wasser. BPA, das in Fett (z. B. Maisöl) oder Nagetierfutter verabreicht wird, wie in vielen in dieser Stellungnahme berücksichtigten Studien, wird aufgrund seiner physikochemischen Eigenschaften nur langsam in die wässrige Phase des Darmlumens und der Zellen verteilt. Daher ist eine Sättigung der Enzyme in den Darmzellen, wie sie in *in-vitro*-Versuchen beschrieben ist (Hanioka et al., 2022), *in vivo* selbst bei vergleichsweise hohen Dosen unwahrscheinlich.

Es ist anzumerken, dass der hier beschriebene HED-Ansatz Einschränkungen aufweist, die hauptsächlich darauf zurückzuführen sind, dass nur eine einmalige (Bolus-)Verabreichung von BPA in Betracht gezogen wurde. Eine Studie von Pollock and deCatanzaro (2014) lieferte relevante Informationen über die Auswirkungen einer wiederholten Verabreichung auf die Toxikokinetik von BPA. In dieser Studie wurden 50 µg/kg KG ¹⁴C-BPA oral (in 0,2 g Erdnussbutter als Nahrungsergänzung) an erwachsene weibliche Mäuse als einmalige Dosis, über 7 Tagesdosen oder über 28 Tagesdosen verabreicht. Die Serumkonzentration von Gesamt-BPA wurde 24 Stunden nach der Verabreichung gemessen. Die einmalige Verabreichung führte zu einer Serumkonzentration von 14 ng/L (0,58 nmol/L), was bei einer Dosis von 100 µg/kg KG einer Serumkonzentration von 1,2 nmol/L entspricht. Diese dosisangepasste Serumkonzentration 24 Stunden nach der Verabreichung stimmt gut mit der in Sieli et al. (2011) berichteten überein (vgl. Abb. 4G von Teil II in EFSA (2015)). Die wiederholte Verabreichung führte zu 4- bis 5-fach höheren Serumspiegeln von Gesamt-BPA, was auch für unkonjugiertes BPA zu erwarten ist, da die terminalen Steigungen der logarithmischen Plasma-Konzentrations-Zeit-Profile von Gesamt- und unkonjugiertem BPA parallel verlaufen (vgl. Abb. 4 in EFSA (2015)). Die Auswirkung der wiederholten Verabreichung auf die BPA-Serumspiegel lässt auf scheinbar längere Eliminationshalbwertszeiten bei Mäusen schließen, die sehr wahrscheinlich durch den enterohepatischen Kreislauf (enterohepatic recycling - EHR) begründet werden können.

Es ist seit langem bekannt, dass der EHR für BPA bei Nagetieren in einem viel höheren Ausmaß auftritt als beim Menschen, da die Molekularmassenschwelle für die Ausscheidung über die Galle bei Ratten und Menschen unterschiedlich ist. Aufgrund des EHR sind die Blutkonzentrationen und Eliminationshalbwertszeiten bei Nagetieren höher als beim Menschen. Für weitere Einzelheiten siehe z. B. EFSA (2007); EFSA (2008). Eine neuere Studie zum Vergleich verschiedener Tierarten bestätigte die Ergebnisse früherer Studien (Collet et al., 2015).

3.1.2.1 Ratten

Es wurden drei Studien mit toxikokinetischen Daten in erwachsenen Ratten identifiziert, die sich für die Ableitung einer oralen HEDF für erwachsene Ratten eignen (Doerge et al., 2010; Domoradzki et al., 2003; Pottenger et al., 2000). Die AUC für unkonjugiertes BPA lag in diesen Studien, angepasst an eine externe Dosis von 100 µg/kg KG, zwischen 0,1 ng*h/mL und 5 ng*h/mL (siehe Tabelle 2). Es ist zu beachten, dass die Werte für freies BPA aus Domoradzki et al. (2003) als Differenz zwischen Gesamt-BPA (berechnet aus der Gesamtmenge ¹⁴C) und BPA-Glucuronat berechnet wurden, wobei andere mögliche Metabolite wie BPA-Sulfat nicht berücksichtigt wurden. Im Gegensatz dazu wurden die Werte für freies BPA in Doerge et al. (2010) und Pottenger et al. (2000) explizit gemessen. Das Verhältnis von freiem BPA zu Gesamt-BPA lag jedoch in allen Studien im gleichen Bereich.

Tabelle 2: Überblick über Studien zur Toxikokinetik von BPA, die für die Ableitung eines oralen HEDF für erwachsene Ratten geeignet sind.

Studie	Spezies	Dosis (µg/kg KG)	AUC* Freies BPA	AUC* Gesamt-BPA	Freies BPA/Gesamt-BPA
Doerge (2010)	erwachsene Ratte	100	0,594	155,2	0,0038
Pottenger (2000)	Ratte weiblich	100	4,400	94,9	0,0464
Pottenger (2000)	Ratte weiblich	10	4,200	95,4	0,0440
Pottenger (2000)	Rattenmännchen	100	0,100	66,5	0,0015
Domoradzki (2003)	Ratte nicht trächtig	10.000	3,000	61,0	0,0492
Domoradzki (2003)	Ratte schwanger GD6-10	10.000	1,000	124,0	0,0081
Domoradzki (2003)	Ratte schwanger GD14-18	10.000	3,000	71,0	0,0423
Domoradzki (2003)	Ratte schwanger GD17-21	10.000	5,000	102,000	0,0490

*in ng*h/mL, angepasst an eine externe Dosis von 100 µg/kg KG/Tag
Verabreichung in allen Fällen als Bolus mit Schlundsonde

In vielen toxikologischen Studien, die in dieser Stellungnahme berücksichtigt werden, erfolgt die BPA-Exposition über die Muttertiere während der Trächtigkeit und Laktation (Exposition während der Entwicklung von Föten und Neugeborenen/Jungtieren) oder während der Adoleszenz. Aufgrund der unvollständigen Entwicklung des Stoffwechsels sind die entsprechenden Konzentrationen von freiem BPA im Blut von neugeborenen oder jungen Nagetieren viel höher als bei erwachsenen Nagetieren - und auch höher als bei neugeborenen Menschen, die die gleiche Dosis erhalten (Doerge et al., 2010; EFSA, 2007; EFSA, 2008; EFSA, 2015). Daher könnte man argumentieren, dass die interne Blutkonzentration von freiem

BPA bei Nagetieren in diesem spezifischen Expositionszeitraum im Vergleich zum Menschen unterschätzt wird, wenn man den von erwachsenen Tieren und Menschen abgeleiteten HEDF anwendet - der entsprechend zu niedrig ist. Für eine konservative Bewertung hat das BfR jedoch den niedrigeren (d. h. konservativeren), aus Studien mit erwachsenen Tieren abgeleiteten HEDF auch für Studien angewendet, bei denen die BPA Exposition während der Entwicklung der Tiere (und im Erwachsenenalter) stattfand.

3.1.2.2 Mäuse

Es wurden drei Studien identifiziert, die toxikokinetische Daten für erwachsene Mäuse liefern, die sich für die Ableitung eines oralen HEDF eignen (Doerge et al., 2011; Sieli et al., 2011; Taylor et al., 2011). Allerdings wurden in Doerge et al. (2011) nur für die ersten drei Zeitpunkte und nur bei einer oder zwei der zwölf untersuchten Mäuse pro Zeitpunkt Werte von freiem BPA oberhalb der Nachweisgrenze ermittelt. Daher war die AUC von freiem BPA sehr niedrig. Daraus lässt sich schließen, dass die Daten dieser Studie den EHR nicht erfassen. Dementsprechend war die AUC für freies BPA und damit der HEDF sehr niedrig im Vergleich zu den Werten aus anderen Studien (Sieli et al., 2011; Taylor et al., 2011). Darüber hinaus unterscheidet sich das Verhältnis von Gesamt-BPA zu freiem BPA im Serum deutlich von den anderen Studien. Außerdem war in allen anderen Studien, einschließlich der Studien mit intravenöser Verabreichung (Collet et al., 2015; Doerge et al., 2012; Sieli et al., 2011; Taylor et al., 2011) das Konzentrations-Zeit-Profil von freiem BPA im Serum sehr ähnlich zu dem (allerdings vertikal verschobenen) Konzentrations-Zeit-Verlauf von Gesamt-BPA. Dies war bei Doerge et al. (2011) nicht der Fall, da die Studie die Endphase, in der die Wirkung des EHR sichtbar wird, nicht erfassen konnte. Daher kommt das BfR zu dem Schluss, dass die Daten aus Doerge et al. (2011) nicht für die Ableitung eines HEDF geeignet sind.

Bei Taylor et al. (2011) ist der letzte Datenpunkt (24 Stunden nach Verabreichung) für die Konzentration von freiem BPA im Blut nach oraler Verabreichung von 400 µg/kg KG vermutlich zu hoch, was wahrscheinlich auf ein analytisches Problem zurückzuführen ist, das zur Dekonjugation von glucuronidiertem BPA während der Probenaufarbeitung führte. Folglich ist die resultierende AUC sehr wahrscheinlich zu hoch. Das dosisangepasste Konzentrations-Zeit-Profil für die Gruppe, der 100.000 µg/kg KG verabreicht wurden, ist jedoch, abgesehen vom letzten Datenpunkt, fast identisch mit dem der 400 µg/kg KG Dosisgruppe. Daher hat das BfR beschlossen, den letzten Datenpunkt der 400 µg/kg KG-Gruppe durch den dosisangepassten letzten Datenpunkt der 100.000 µg/kg KG-Gruppe zu ersetzen, was zu einer korrigierten AUC für die niedrigere Dosisgruppe führt (siehe Tabelle 3). Die resultierenden AUCs für freies BPA (ohne den unkorrigierten Wert aus Taylor et al. (2011)) liegen in einem Bereich von 1,005 - 2,960 ng*h/ml.

Table 3: Überblick über Studien zur Toxikokinetik von BPA, die für die Ableitung eines oralen HEDF für erwachsene Mäuse geeignet sind.

Studie	Spezies	Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}$ KG)	AUC ¹ Freies BPA	AUC ¹ Gesamt-BPA	Freies BPA/Gesamt BPA	Kommentar
Sieli (2011)	Erwachsene Maus	20.000	1,005	109,8965	0,0091	
Sieli (2011)	Erwachsene Maus	13.000 ²	1,137	88,825	0,0128	
Taylor (2011)	Erwachsene Maus	400	4,180	Nicht angegeben	-	AUC _{0-24h} ³
Taylor (2011)	Erwachsene Maus	400	9,680	Nicht angegeben	-	AUC _{0-inf} ³
Taylor (2011)	Erwachsene Maus	400	2,960	-	-	AUC _{0-inf} korrigiert ⁴
Taylor (2011)	Erwachsene Maus	100.000	2,936	367,887	0,0080	

¹ in $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$, angepasst an eine externe Dosis von $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ KG

² Dosierung im Futter, in allen anderen Fällen als oraler Bolus

³ analytisches Problem am Datenpunkt für 24 h, Wert zu hoch

⁴ Berechnet mit 24 h dosisangepasstem Wert für $100.000 \mu\text{g}/\text{kg}$ KG Dosis (Abbildung 6 in Taylor et al. 2011)

3.1.2.3 Kaninchen

Für Kaninchen lagen keine Daten zur Toxikokinetik vor, die für die Ableitung eines oralen HEDF geeignet wären. Daher wurde eine allometrische Skalierung angewandt, indem der allometrische Skalierungsfaktor in Übereinstimmung mit Abschnitt R.8 des REACH-Leitfadens zu Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung, (ECHA, 2012) als $(\text{menschliches KG}/\text{tierisches KG})^{0.25}$ mit einem menschlichen KG von 70 kg berechnet, und dann als medianer Sicherheitsfaktor (Assessment factor – AF) zur Berücksichtigung der toxikokinetischen Variabilität zwischen den Spezies verwendet wurde.

3.1.2.4 Menschen

Es wurden zwei Studien mit toxikokinetischen Daten für erwachsene Menschen identifiziert, die sich für die Ableitung eines oralen HEDF für erwachsene Menschen eignen (Teeguarden et al., 2015; Thayer et al., 2015). In Teeguarden et al. (2015) wurde 10 Männern eine Stunde nach dem Frühstück eine Tomatensuppe mit $30 \mu\text{g}$ d6-BPA/kg KG verabreicht. In Thayer et al. (2015) wurde 14 Freiwilligen - sechs Männern und acht Frauen - ein Keks mit $100 \mu\text{g}$ d6-BPA/kg KG verabreicht, nachdem sie ab Mitternacht gefastet hatten; nach dem Verzehr des Kekses wurde den Probandinnen und Probanden ein Glas Wasser zu trinken gegeben. Die mittleren AUCs für freies BPA - umgerechnet auf $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ KG - betragen $5,3 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (Thayer et al., 2015) und $1,9 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ in (Teeguarden et al., 2015). Es wurde diskutiert, ob der höhere

Wert nach dem Verzehr eines Kekses auf die längere Verweildauer des Kekses (der das BPA in deutlich höherer Konzentration als die Suppe enthielt) im Mund im Vergleich zur Tomatensuppe zurückzuführen sein könnte. Es ist plausibel, dass eine längere Verweildauer zu einer höheren Aufnahme von BPA über die Mundschleimhaut und damit zu höheren freien BPA-Konzentrationen im Blut führt. Allerdings sollten auch interindividuelle Unterschiede in Bezug auf die Studienpopulation (Populationsgröße, Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index usw.) sowie der unterschiedliche Fastenstatus (1 Stunde nach dem Frühstück vs. mehrere Stunden nüchtern) berücksichtigt werden.

Tabelle 4: Überblick über Studien zur Toxikokinetik von BPA, die sich für die Ableitung eines oralen HEDF für erwachsene Menschen eignen.

Studie	Arten	Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg KG}$)	AUC* Freies BPA	AUC* Ge- samt-BPA	Freies BPA/Ge- samt-BPA	Kommentar
Thayer (2015)	Erwach- sene Men- schen	100	5.3	973.2	0.0054	oraler Bolus (Keks + Glas Wasser) nach Fasten
Teeguarden (2015)	Erwach- sene Men- schen	30	1.9	804.3	0.0024	Tomatensuppe 1 h nach dem Frühstück

* in $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, angepasst an eine externe Dosis von $100 \mu\text{g}/\text{kg KG}$

3.1.2.5 Berechnung von „human equivalent dose“ Faktoren (HEDF)

In Tabelle 5 sind die HEDFs für Mäuse und Ratten angegeben, berechnet wie oben beschrieben als Verhältnis der AUC für $100 \mu\text{g}/\text{kg KG}$ für die jeweilige Spezies und der AUC beim Menschen für $100 \mu\text{g}/\text{kg KG}$. Alle Studien an den jeweiligen Spezies wurden mit den beiden toxikokinetischen Humanstudien in Beziehung gesetzt, woraus sich eine Spanne möglicher HEDFs ergibt. Der entsprechende Median, das 5. und das 95. Perzentil für diese Spanne sind ebenfalls in der nachstehenden Tabelle angegeben. Auf diese Weise wird die Unsicherheit in Bezug auf diesen Schritt der Gefahrencharakterisierung deutlich.

Um den Studien von Pottenger et al. (2000) und Domoradzki et al. (2003) im Vergleich zu der Studie von Doerge et al. (2010) nicht zu viel Gewicht beizumessen, wurden die unterschiedlichen Ergebnisse der ersten beiden Studien für jede Studie gemittelt.

Tabelle 5: HEDFs für Mäuse und Ratten, berechnet als Verhältnis zwischen der AUC bei 100 µg/kg KG für die jeweilige Spezies und der AUC beim Menschen bei 100 µg/kg KG.

Spezies	Tierstudie	Humanstudie	HEDF	
Maus	Sieli (2011) (oraler Bolus 20 mg/kg KG)	Thayer (2015) (Keks + Wasser, 100 µg/kg KG)	0.19	
	Sieli (2011) (Futter 13 mg/kg KG)		0.22	
	Taylor (2011) (oraler Bolus 0,4 mg/kg KG; Daten angepasst)		0.56	
	Taylor (2011) (oraler Bolus 100 mg/kg KG)		0.56	
	Sieli (2011) (oraler Bolus 20 mg/kg KG)	Teegarden (2015) (Tomatensuppe, 30 µg/kg KG)	0.53	
	Sieli (2011) (Futter 13 mg/kg KG)		0.60	
	Taylor (2011) (oraler Bolus 0,4 mg/kg KG; Daten angepasst)		1.56	
	Taylor (2011) (oraler Bolus 100 mg/kg KG)		1.54	
	Median			0.56
	95. Perzentil			1.55
5. Perzentil			0.20	
Ratte	Doerge (2010) (Schlundsonde 0,1 mg/kg KG)	Thayer (2015) (Keks + Wasser, 100 µg/kg KG)	0.11	
	Pottenger (2000) (Schlundsonde 0,1 oder 0,01 mg/kg KG; Mittelwert aller Werte)		0.55	
	Domoradzki (2003) (Schlundsonde 10 mg/kg KG; Mittelwert aller Werte)		0.57	
	Doerge (2010) (Schlundsonde 0,1 mg/kg KG)	Teegarden (2015) (Tomatensuppe, 30 µg/kg KG)	0.31	
	Pottenger (2000) (Schlundsonde 0,1 oder 0,01 mg/kg KG; Mittelwert aller Werte)		1.52	
	Domoradzki (2003) (Verabreichung von 10 mg/kg KG; Mittelwert aller Werte)		1.58	
	Median			0.56
	95. Perzentil			1.56
5. Perzentil			0.16	

Ein aktueller Übersichtsartikel (Poet and Hays, 2018) kam zu dem Schluss, dass ein HEDF von 0,9 sowohl für Ratten als auch für Mäuse wissenschaftlich fundiert wäre. Wie in der obigen Tabelle dargestellt, liegt dieser Wert sehr gut im Bereich der möglichen HEDFs für Mäuse und Ratten und scheint, wie bereits erwähnt, auch im Hinblick auf die Auswirkungen einer wiederholten Verabreichung plausibel zu sein. Das BfR hat sich jedoch entschieden, nicht einen einzelnen HEDF-Wert, sondern den berechneten Bereich für die Ableitung eines TDI im Rahmen der Unsicherheitenbewertung zu verwenden.

3.1.3 Immunotoxizität

3.1.3.1 Methodik

Es wurde eine systematische Literaturrecherche mit Hilfe von Schlüsselwörtern und verschiedenen bibliografischen Datenbanken aus dem Bereich der Biowissenschaften durchgeführt, die den Zeitraum vom 01.01.2014 bis zum 29.09.2022 abdeckt (Abbildung 1). Insgesamt wurden 127 Einträge erhalten, von denen Studien, die die folgenden Kriterien nicht erfüllten, ausgeschlossen wurden:

- Reviews und Studien ohne Originaldaten
- Studien mit anderen als oralen Expositionswegen
- Studien, die sich nicht mit den von der EFSA ermittelten adversen Immunotoxizitätsendpunkten befassen

Diese Bewertung konzentriert sich auf die vier von der EFSA ermittelten adversen Immunotoxizitätsendpunkte (EFSA, 2023):

- Zelluläre Immunität: erhöhter Anteil an Th17-Zellen in der Milz („wahrscheinlich“)
- Allergische Lungenentzündung: erhöhte spezifische IgE-Werte („sehr wahrscheinlich“)
- Allergische Lungenentzündung: erhöhte eosinophile Infiltration der BALF („wahrscheinlich“)
- Entzündung: Neutrophilen-vermittelte Entzündung der Epididymis (Nebenhoden, „wahrscheinlich“)

Die systematische Literatursuche ergab 14 Studien. Die Artikelauswahl wurde durch einen nicht systematischen Ansatz erweitert, bei dem zusätzliche Studien aus den EFSA-Stellungnahmen (EFSA, 2007; EFSA, 2015; EFSA, 2023) (8 Studien) oder aus anderen Quellen, z. B. Zitate (4 Studien, Abbildung 1). Wie in der aktuellen EFSA-Stellungnahme (EFSA, 2023) wurden auch Studien berücksichtigt, die nicht OECD Guideline-konform nicht GLP-konform sind. Insgesamt wurden 26 Studien aus 18 verschiedenen Labors bewertet. Alle Studien wurden an Mäusen durchgeführt, außer Ogo et al., 2018 (Ogo et al., 2018), die für den Endpunkt Neutrophileninfiltration in die Nebenhoden Ratten verwendete. Von den 26 analysierten Studien waren zwölf Teil der aktuellen EFSA-Bewertung (EFSA, 2023).

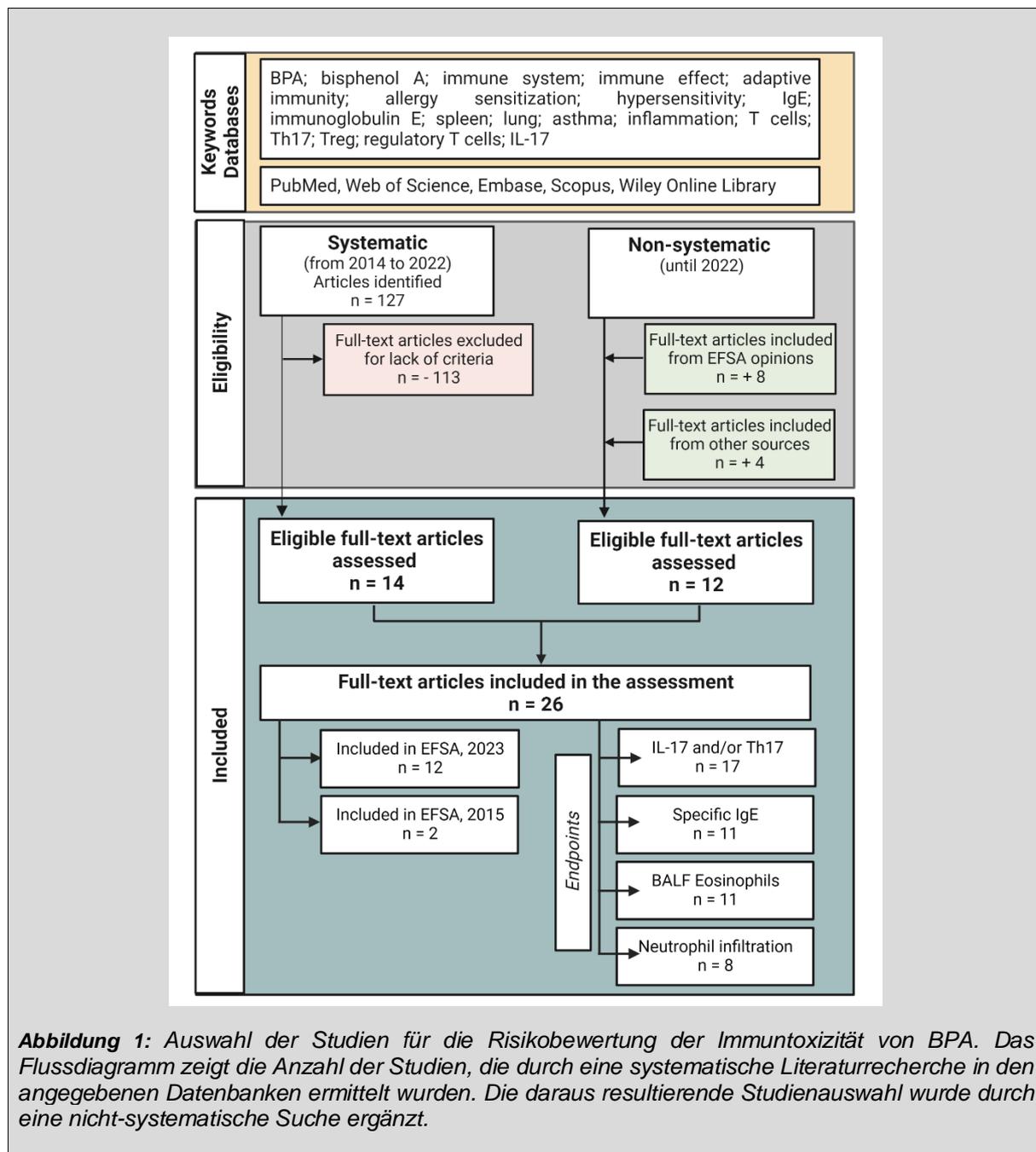


Abbildung 1: Auswahl der Studien für die Risikobewertung der Immuntoxizität von BPA. Das Flussdiagramm zeigt die Anzahl der Studien, die durch eine systematische Literaturrecherche in den angegebenen Datenbanken ermittelt wurden. Die daraus resultierende Studienauswahl wurde durch eine nicht-systematische Suche ergänzt.

Es wurden keine Studien, die den Tier 1 Kriterien entsprachen, ermittelt. Sieben Tier 2 Studien waren verfügbar. Die übrigen Studien wurden Tier 3 zugeordnet. Die Hauptgründe für eine Herabstufung in einen niedrigeren Tier waren ein unzureichender Stichprobenumfang, eine begrenzte Anzahl von Dosisgruppen und unklare Informationen über die Hintergrundbelastung

im Falle sehr niedriger Dosierungen. Von den zwölf Studien, die in der Stellungnahme der EFSA enthalten waren (EFSA, 2023), wurde der Hälfte (6/12) ein identischer Tier zugewiesen. Eine Studie wurde einem höheren Tier zugeordnet (Nygaard et al., 2015) und fünf wurden einem niedrigeren Tier zugeordnet (Luo et al., 2016; Malaisé et al., 2017; O'Brien et al., 2014; Ogo et al., 2018; Tajiki-Nishino et al., 2018).

Nygaard et al., 2025 (Nygaard et al., 2015) wurde von der EFSA als Tier 3 eingestuft (EFSA, 2023) weil Informationen über die Quelle und den Reinheitsgrad von BPA fehlten. Die Autoren gingen jedoch sorgfältig auf die BPA-Hintergrundkontamination ein und bestätigten auf Nachfrage, dass BPA von TCI mit einem Reinheitsgrad von ≥ 99 % verwendet wurde, weshalb in dieser Bewertung Tier 2 vergeben wurde.

Vier Studien zur Immunotoxizität, die von der EFSA mit Tier 1 bewertete wurden (EFSA, 2023), wurden vom BfR Tier 3 zugeordnet. Luo et al., 2016 (Luo et al., 2016) verwendeten Polycarbonatkäfige und Standardfutter. Die daraus sehr wahrscheinlich resultierende Hintergrundbelastung mit BPA ist in Kombination mit der sehr niedrigen Expositionsdosisgruppe von 0,475 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{Tag}$ aus Sicht des BfR ergebnisrelevant. In ähnlicher Weise wurde die BPA-Hintergrundkontamination von Ogo et al. (2018) nicht ausreichend berücksichtigt (Ogo et al., 2018). Die Studie machte keine Angaben zum Material der Wasserflaschen und verwendete Standardfutter, berichtete aber über recht starke Effekte auf die IL-6-Sekretion bei einer Dosis von 20 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{Tag}$. Tajiki-Nishino et al. (2018) (Tajiki-Nishino et al., 2018) machten keine Angaben zu Futter- oder Haltungsbedingungen, außerdem fehlen eine Gating-Strategie oder Marker, die zur Identifizierung der Eosinophilen in der BALF verwendet wurden. O'Brien et al. (2014) (O'Brien et al., 2014) wurde aufgrund der geringen Stichprobengröße ($n = 4$ Mütter pro Gruppe) mit BfR Tier 3 bewertet. Malaisé et al., 2017 (Malaisé et al., 2017) wurde von der EFSA, 2023, als Tier 2 (EFSA, 2023), vom BfR jedoch als Tier 3 eingestuft, da nur eine einzige BPA-Dosis getestet wurde.

Die genannten Unterschiede in der Tier-Zuordnung waren nicht ausschlaggebend für die unterschiedlichen TDI-Ableitungen von BfR und EFSA (EFSA, 2023) da die gleichen immunotoxischen Wirkungen identifiziert wurden (wenn auch mit leichten Unterschieden, ob eine Wirkung „wahrscheinlich“ oder „sehr wahrscheinlich“ war). Der höhere TDI des BfR ist auf methodische Unterschiede zurückzuführen, einschließlich der BMD-Modellierung, der Ableitung des HED-Faktors und der Festlegung der BMR. Aus den weiter unten erläuterten Gründen hat das BfR entschieden, für die Ableitung des TDI keinen immuntoxizitätsbezogenen Endpunkt zu verwenden. Dennoch wurde geprüft, ob der TDI des BfR Effekte zur Immuntoxizität abdeckt, wenn eine höhere BMR als die der EFSA verwendet wird (100 % anstelle von 20 - 40 %), wie weiter unten erläutert.

3.1.3.2 IL-17-vermittelte Immunität

Es wurden 17 Artikel von elf Forschungsgruppen ausgewertet, die *In-vivo*-Studien an Mäusen über die Auswirkungen von BPA auf die IL-17-vermittelte Immunität beschreiben. Die meisten Studien wiesen IL-17A nach. Einige wenige der verwendeten Kits können sowohl IL-17A als auch IL-17F detektieren, und es wurde nicht angegeben, welches Zytokin detektiert wurde. Es

ist jedoch anzunehmen, dass es sich um IL-17A handelt (Bauer et al., 2012; Bodin et al., 2014; Luo et al., 2016; Nygaard et al., 2015; Wang et al., 2020a).

IL-17-Spiegel im Serum

Bewertung des Effekts

Die Auswirkungen von BPA auf den IL-17-Spiegel im Serum wurden von zwei Laboren in Shenyang untersucht (Dong et al., 2020; Gao et al., 2020a) (beide Tier 2, C57BL/6-Stamm) und Anhui (Luo et al., 2016; Wang et al., 2020a) (beide Tier 3, ICR-Stamm). Eine Studie ist Teil der Bewertung der EFSA, 2023 (Luo et al., 2016). Die Studien exponierten von Schwangerschaftstag (GD)0 oder GD6 bis PND21 (Exposition während der Entwicklung). Darüber hinaus untersuchten Gao et al., 2020 (Gao et al., 2020a) eine kontinuierliche Exposition bis PND50. Die Analysezeitpunkte lagen zwischen PND21 und PND50.

Alle vier Studien berichten von einem dosisabhängigen Anstieg des IL-17-Serumspiegels bei beiden Geschlechtern nach BPA-Exposition. Signifikante Ergebnisse wurden ab BPA-Expositionen von ~50 µg/kg KG/Tag (Dong et al., 2020; Gao et al., 2020a; Wang et al., 2020a) und ~5 µg/kg KG/Tag (Luo et al., 2016) beobachtet. Der Effekt scheint reproduzierbar, wenn auch reversibel zu sein, wenn man die geringere Effektstärke zum späteren Analysezeitpunkt bedenkt (Luo et al., 2016). Die Reversibilität wird auch von Wang et al., 2020, bestätigt (Wang et al., 2020a) die zeigen, dass die Exposition von Muttertieren gegenüber Vitamin D (4 µg/kg KG/Tag) den BPA-induzierten IL-17-Serumanstieg bei ~50 µg/kg KG/Tag verhindert. Darüber hinaus war die Effektgröße bei einer kontinuierlichen BPA-Exposition bis zum Erwachsenenalter (PND50) ähnlich, was auf eine Anpassungsfähigkeit des Organismus auf diesen BPA Effekt hinweist (Gao et al., 2020a).

Insgesamt wurden die Auswirkungen von BPA auf die IL-17-Serumspiegel während der Entwicklungs- oder Entwicklungs- bis Erwachsenenphase bei Mäusen mit dem Wahrscheinlichkeitsgrad „wahrscheinlich“ bewertet.

Neben IL-17 wurden auch andere Serumzytokine untersucht, allerdings meist von einem einzigen Labor, so dass die Ergebnisse derzeit nicht unabhängig voneinander reproduziert vorliegen. TGFβ und IFNγ wurden herunterreguliert (Dong et al., 2020; Gao et al., 2020a) (unverändert in (Luo et al., 2016; Wang et al., 2020a)), während TNFα, IL-21, IL-6 und IL-23 hochreguliert wurden (Luo et al., 2016; Wang et al., 2020a).

Verbindung zu unerwünschten (apikalen) Endpunkten

Krankheits- oder Immuninduktionsmodelle wurden nicht untersucht, so dass der Anstieg der IL-17-Serumspiegel nicht mit einem adversen Endpunkt in Verbindung gebracht werden konnte.

Effektgrößen und Hintergrundinformationen für die Dosis-Wirkungs-Analyse

Die IL-17-Konzentrationen im Serum lassen sich mit handelsüblichen Kits relativ leicht quantifizieren, und die Ergebnisse sind weniger abhängig von den Versuchsbedingungen als bei der Analyse von IL-17-produzierenden Zellen oder IL-17-Gewebespiegel. Die Hintergrundkonzentration von IL-17 im Serum lag bei drei der vier Studien bei ~10 pg/ml,

während bei Wang et al., 2020 (Wang et al., 2020a) ~20 pg/ml gemessen wurden. Daher wurde eine BMR von 100 % festgelegt. Die Ergebnisse zu IL-17-Serumspiegeln bei Mäusen wurden für eine Dosis-Wirkungs-Analyse verwendet.

Die Effektstärken in den Expositionsgruppen mit ~50 µg/kg KG/Tag reichten von 5-12 pg/ml IL-17 zusätzlich zu den Hintergrundwerten. Für die höheren Dosisgruppen von ~500 µg/kg KG/Tag (Dong et al., 2020; Gao et al., 2020a) wurden bis zu 15 pg/ml IL-17-Anstieg beobachtet.

Die Daten über den Zusammenhang zwischen dem intermediären Endpunkt „erhöhter IL-17-Serumspiegel“ bei Mäusen und einem nachteiligen apikalen Effekt beim Menschen sind sehr begrenzt, wie weiter unten im Abschnitt mit einigen Hintergrundinformationen zu IL-17-vermittelten Immuneffekten erläutert wird. Die Beurteilung, ob eine BMR von 100 % prädiktiv für nachteilige Auswirkungen beim Menschen ist, lag außerhalb des Rahmens dieser Stellungnahme. Gezielte Untersuchungen wären auch für die anderen intermediären Immuntoxizitätseindpunkte erforderlich, einschließlich des prozentualen Anteils der Th17-Zellen in der Milz, der IL-17-Sekretion durch Milzzellen, der spezifischen IgE-Werte im Serum und der eosinophilen Infiltration der BALF. Bislang fehlen für diese intermediären Immuntoxizitätseindpunkte methodische Standardisierung, Positivkontrollen und Validierung. Eine oberflächliche Recherche ergab, dass die IL-17-Spiegel im Humanserum niedriger als in der Maus sind und sich bei Krankheiten um mehr als 100 % vervielfachen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Schwankungen sehr groß sind, z. B. bei systemischer Sklerose (gesund $0,6 \pm 2$ pg/ml, n=21, krank $4,68 \pm 16$ pg/ml, n=12) (Robak et al., 2019).

Anteil der Th17-Zellen in der Milz (durchflusszytometrisch bestimmt)

Bewertung des Effekts

Ähnlich wie die Zytokinspiegel im Serum weist die Untersuchung von Milzzellen auf systemische Immunwirkungen von BPA hin. Drei Labore (7 Studien) bewerteten die Auswirkungen von BPA auf den Anteil der Th17-Zellen in der Milz durch Visualisierung der intrazellulären IL-17-Produktion mittels spektraler Durchflusszytometrie (oder FACS, beide Begriffe werden synonym verwendet). Drei der Studien sind Teil der EFSA-Bewertung (2023) (Luo et al., 2016; Malaisé et al., 2017; Malaisé et al., 2018). Neben den vier Studien, die auch den IL-17-Serumspiegel untersuchten (zwei Tier-2- und zwei Tier-3-Studien), befassten sich drei Studien von Malaisé et al. mit diesem Endpunkt (Malaise et al., 2020a; Malaisé et al., 2017; Malaisé et al., 2018) (alle Tier 3). In allen Studien wurden die Nachkommen während der Entwicklung über die Muttertiere exponiert. Die BPA-Dosierung endete an PND21 mit dem Absetzen und die Nachkommen wurde an ~PND50 analysiert. Ausnahmen waren Gao et al. (2020), die auch die Exposition im Erwachsenenalter bis PND50 einschlossen, und Malaise et al. (2017), die an PND45 und PND170 analysierten (Gao et al., 2020a; Malaisé et al., 2017).

Um die intrazelluläre IL-17-Produktion nachzuweisen, wurden Milzzellen 4-6 Stunden lang mit PMA-Ionomycin in Gegenwart von Golgi-Inhibitoren stimuliert. Es wurde nur über einen relativen Anstieg des Anteils an Th17 Zellen berichtet, die Th17-Zellen wurden nicht quantifiziert. In den Studien des Shenyang- und des Anhui-Labors wurden CD4+IL-17+ als

Marker für die Identifizierung von Th17-Zellen verwendet, in den Studien von Malaisé et al. aus Toulouse eine CD3+ ROR γ T+IL-17+ Färbung.

Alle sieben Studien zeigen einen signifikanten Anstieg des Prozentsatzes von Th17-Zellen in der Milz bei einer BPA-Exposition ab ~50 μ g/kg KG/Tag bei beiden Geschlechtern. Luo et al., 2016 (Luo et al., 2016) war die einzige Studie, die diesen Effekt bei niedrigeren Dosen mit signifikanten Ergebnissen ab ~5 μ g/kg KG/Tag untersuchte und zeigte. Dosisabhängige Anstiege wurden bei bis zu 520 μ g/kg KG/Tag BPA Exposition gemessen (Dong et al., 2020; Gao et al., 2020a). Auch hier schien der Effekt reversibel zu sein, wie die Längsschnittanalyse oder die Blockade mit Vitamin D zeigen (Luo et al., 2016; Malaisé et al., 2017; Wang et al., 2020a).

Insgesamt wird ein Anstieg des Prozentsatzes der Th17-Zellen in der Milz aufgrund einer BPA-Exposition während der Entwicklungs- oder Entwicklungs- bis Erwachsenenphase bei Mäusen (C57BL/6, ICR, C3H/HeN-Stämme) als sehr wahrscheinlich angesehen.

Erhöhte Gewebespiegel des RAR-verwandten Orphan-Rezeptor-Gamma-Proteins (ROR γ T) (Dong et al., 2020; Gao et al., 2020a) oder der kodierenden mRNA (Luo et al., 2016; Wang et al., 2020a) sprechen für einen absoluten Anstieg der IL-17-produzierenden Zellen in der Milz. Dieser könnte jedoch auch andere Zellpopulationen wie IL-17 produzierende CD8+ T-Zellen, NKT-Zellen, $\gamma\delta$ T-Zellen oder ILCs umfassen.

Der Anstieg des Anteils der Th17-Zellen ging im Allgemeinen mit einem Rückgang des Anteils der regulatorischen T-Zellen (Tregs) einher, die in allen Studien als CD4+CD25+Foxp3+ identifiziert wurden (Dong et al., 2020; Gao et al., 2020a; Malaise et al., 2020a; Malaisé et al., 2018) (keine Änderung für (Malaisé et al., 2017)). Diese Daten wurden durch einen Rückgang der Foxp3-Proteinspiegel unterstützt (Dong et al., 2020; Gao et al., 2020a).

In den drei Malaisé-Studien wurden auch die Zellen der Lamina propria des Dünndarms (siLP) untersucht. Die Ergebnisse zeigen einen Anstieg an Th17-Zellen in den beiden späteren Studien (Malaise et al., 2020a; Malaisé et al., 2018) und einen (geringen) Rückgang in der ältesten Studie (Malaisé et al., 2017).

Misme-Aucouturier et al., 2022 (Misme-Aucouturier et al., 2022) berichteten über einen dosisabhängigen Anstieg des Anteils der Th17-Zellen in mesenterialen Lymphknoten (MLN) nach einer BPA-Exposition in der Wachstums- und Erwachsenenphase von 0,4, 4 und 40 μ g/kg KG/Tag. Hier verwendeten die Autoren die CD3+CD4+ ROR γ T+-Expression zur Identifizierung von Th17-Zellen, keine intrazelluläre IL-17-Färbung. Somit wurde ein größerer Anteil der Zellen angefärbt (etwa ~5 % gegenüber ~1 % bei intrazellulärer IL-17-Färbung). Auch hier war der Anteil der Treg-Zellen unter BPA-Exposition verringert.

Verbindung zu adversen (apikalen) Endpunkten

In allen Studien, in denen der Anteil der funktionellen (IL-17 produzierenden) Th17-Zellen untersucht wurde, wurde kein Krankheits- oder Immuninduktionsmodell verwendet. Dennoch lassen sich aus den Studien von Malaisé et al. einige Hinweise auf unerwünschte apikale Endpunkte ableiten. Malaisé et al. (2017) (Malaisé et al., 2017) beobachteten, dass eine BPA-Exposition von 50 μ g/kg KG/Tag während der Entwicklung bei männlichen C3H/HeN-

Nachkommen Stoffwechselstörungen mit erhöhtem Körpergewicht hervorrief (nicht reproduziert durch (Malaise et al., 2020a)), erhöhtem Gewicht des perigonadalen weißen Fettgewebes und M1-Makrophagen-Infiltration sowie erhöhten Blutzuckerspiegeln, begleitet von einer verminderten langfristigen Insulin-Toleranz (PND170). Die fäkalen IgA- und Lysozymwerte (antimikrobielle Funktionen) waren reduziert. Es wurden Ergebnisse zu gestörten Barrierefunktionen des Darms und erhöhter Kolonpermeabilität beschrieben, die mit einer Abnahme der Lysozym-Expression, der IgA-Darm- und Stuhlspiegel sowie der antimikrobiellen Funktion des Stuhls einhergingen. Die *Antikommensalen-E.-coli*-IgG-Spiegel waren in beiden Studien erhöht, was eine Folge der erhöhten Durchlässigkeit der Darmbarriere sein könnte. Die Anti-Nahrungs-IgG-Spiegel blieben jedoch unverändert, was gegen eine erhöhte Antigenexposition über die Nahrung und/oder für eine Toleranzinduktion spricht (Malaise et al., 2020a; Malaisé et al., 2018). In ähnlicher Weise waren Anti-*Ecoli*-IgG in einem IL-10-/- Knockout-Stamm erhöht (Malaise et al., 2020b), aber die Kolitis wurde nicht verschlimmert.

Misme-Aucouturier et al., 2018 (Misme-Aucouturier et al., 2022) sensibilisierten Mäuse in einem Lebensmittelallergiemodell für Weizengliadin, beobachteten aber nur sehr geringe Veränderungen, z. B. bei der Körpertemperatur (reduziert) oder den MCP-1-Plasmaspiegeln (erhöht) durch BPA Exposition von bis zu 40 µg/kg KG/Tag.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Auswirkungen von BPA auf die Darmbarriere in mehreren Studien, in denen die BPA-Exposition über eine Schlundsonde erfolgte (d. h. eine tägliche BPA-Bolusgabe), reproduzierbar waren.

Effektgrößen und Hintergrundinformationen für die Dosis-Wirkungs-Analyse

Die Isolation und Stimulierung von Milzzellen mit PMA-Ionomycin und die anschließende intrazelluläre IL-17-Färbung sind mäßig abhängig von den Versuchsbedingungen. In Kontrolltieren wurden in den Studien ~0,1 - 2 % Th17-Zellen bestimmt. Die Effektgrößen bei BPA-Exposition reichten von plus 0,1 bis 2,0 Prozent gegenüber der Kontrollprobe. Aufgrund dieser Variabilität bei Hintergrund und Effektgröße wurden die Ergebnisse nicht für eine Dosis-Wirkungs-Analyse herangezogen.

Gewebe wie die siLP haben einen höheren Anteil an Th17-Zellen, ~7-17 %, und die BPA-induzierten Effekte waren ebenfalls größer (-2,4 bis plus 6 %; (Malaise et al., 2020b; Malaisé et al., 2017; Malaisé et al., 2018)). Daher muss jedes Gewebe separat betrachtet werden, und die Isolierungsbedingungen sind schwer zu standardisieren, insbesondere bei nicht-lymphoiden Organen (Steinert et al., 2015). Beim Menschen ist in der Regel nur der prozentuale Anteil der Th17-Zellen im Blut zugänglich und dieser weist große Schwankungen bei Gesundheit und Krankheit auf (z. B. gesund: <1 %; COPD: 0,9-23 %, Mittelwert 9,8 %; CD3+CD4+IL-17+-Zellen, n=37 (Aparicio-Soto et al., 2020; Vargas-Rojas et al., 2011)). EFSA, 2023 (EFSA, 2023) zitiert eine Arbeit für rheumatoide Arthritis (0,91 %, n=12) und ankylosierende Spondylitis (0,94 %, n=20), bei denen geringe prozentuale Veränderungen in den Th17-Zellanteilen bei Patienten im Vergleich zu gesunden Spendern auftraten (0,5 %, n=16; p = 0,005 für beide Vergleiche) (Shen et al., 2009). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die gemessenen experimentellen Unterschiede bei gesunden oder kranken Spendern die Festlegung einer BMR für den Endpunkt erhöhter Anteils an Th17-Zellen in der Milz und in anderen Geweben erschweren.

IL-17-Sekretion von Milzzellen (bestimmt durch Zytokinnachweis in Kulturüberständen)

Bewertung des Effektes

Die Wirkungen von BPA auf die IL-17-Produktion können in Überständen von stimulierten Milzzellen untersucht werden. Je nach den verwendeten Simulationsbedingungen kann die IL-17-Sekretion durch verschiedene Zellen wie Th17-Zellen, CD8+ T-Zellen, $\gamma\delta$ T-Zellen oder ILCs nachgewiesen werden. Diese Methode erlaubt keine Einzelzellauflösung, da einzelne Zellen sehr unterschiedliche Mengen an Effektorzytokinen produzieren (Helmstetter et al., 2015). In den Studien wurden hauptsächlich polyklonale Stimulationen mittels CD3/CD28 für 72 h (Malaise et al., 2020a; Malaise et al., 2020b; Malaisé et al., 2017; Malaisé et al., 2018) oder Concanavalin A (ConA) für 48 h (Cetkovic-Cvrlje et al., 2017) verwendet. In einer Studie wurde mit LPS für 48 Stunden inkubiert, welches B-Zellen und Monozyten aktiviert und somit nur indirekt die IL-17-Sekretion von z. B. Th17-Zellen stimuliert (Bodin et al., 2014). Eine antigenspezifische Stimulation wurde mit MOG-Peptid (72 h) (Krementsov et al., 2013), Lupinenextrakt (5 d) (Nygaard et al., 2015), OVA-Protein oder *E.coli*-Lysat (72 h) (Malaise et al., 2020b) untersucht.

Insgesamt wurden 8 Studien zu diesen Endpunkt analysiert (zwei Tier 2- und sechs Tier 3-Studien), von denen zwei nicht in die Bewertung der EFSA (2023) einbezogen wurden (Malaise et al., 2020a; Malaise et al., 2020b).

Die drei Malaisé-Studien, welche eine BPA-Exposition während der Entwicklung untersuchen, reproduzierten die mittels FACS festgestellte Wirkung auf den Anteil der Th17-Zellen und zeigten einen Anstieg des IL-17-Proteinspiegels nach dreitägiger *In-vitro*-Stimulation (Malaise et al., 2020a; Malaisé et al., 2017; Malaisé et al., 2018). Es wurde auch ein Trend, beziehungsweise eine statistisch signifikant erhöhte IFN γ Expression beobachtet.

Bodin et al., 2014 (Bodin et al., 2014) verwendeten den zu Diabetes neigenden NOD/ShiLtJ-Stamm. Die Autoren beobachteten nach BPA Exposition während der Entwicklung bei der höchsten BPA-Dosis von 4500 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{Tag}$ eine signifikant erhöhte IL-17-Produktion. Wurden die Milzzellen mit LPS stimuliert, wurde zudem ein noch viel höherer Anstieg der IL-10-Spiegel gemessen. Bei niedrigeren Dosen (45, 450 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{Tag}$) oder in Bezug auf Th-, Treg- oder NKT-Zellen aus Lymphknoten- oder der Milz wurden keine Wirkungen beobachtet. Ähnlich wie in anderen Studien könnten BPA-vermittelte Wirkungen bei niedrigeren Dosen zu diesem relativ späten Analysezeitpunkt nicht mehr nachweisbar sein.

Krementsov et al., 2013 (Krementsov et al., 2013) analysierten ebenfalls die Auswirkungen einer BPA Exposition während der Entwicklungsphase, wobei die Analysen zu einem späten Zeitpunkt (PND86) erfolgten. Es wurden zwei verschiedene Mäusestämme und Protokolle zur Induktion von experimenteller autoimmuner Enzephalomyelitis (EAE), einem Modell für menschliche Multiple Sklerose (MS), verwendet. Die Stimulierung von Milz- und Lymphknotenzellen durch EAE-spezifische Peptide (MOG₃₅₋₅₅ für C57BL/6 und PLP₁₃₅₋₁₅₁ für SJL-Zellen) (kombinierte Analyse) zeigte keine Veränderung der IL-17- (oder IFN γ -) Produktion bei männlichen bzw. weiblichen Zellen.

Nygaard et al., 2015 (Nygaard et al., 2015) führten eine kontinuierliche BPA-Exposition von GD0 bis PND64 (Exposition in der Entwicklungs-, Wachstums- und Erwachsenenphase) mit bis zu 22000 µg/kg KG/Tag durch. In Kombination mit einer Allergieinduktion durch Lupinenextrakt (Lebensmittelallergiemodell) wurde ein Trend zu einer erhöhten IL-17-Sekretion nach einer 5-tägigen spezifischen Stimulation von Milzzellen beobachtet, kombiniert mit einem viel höheren und signifikanten Anstieg der IL-13-Spiegel. Die IL-17-Ergebnisse waren nicht signifikant und wurden bei niedrigeren BPA-Dosen (230 und 2300 µg/kg KG/Tag) nicht beobachtet. In einem zweiten Allergiemodell für die Atemwege, bei dem nur die Exposition während der Entwicklung und die Analyse nach PND30 verwendet wurde, wurde keine Veränderung der IL-17-Produktion in ConA (48 h) stimulierten Milzzellen beobachtet.

Die IL-17-Produktion durch stimulierte Milzzellen war in Studien, die eine BPA-Exposition in der Erwachsenenphase untersuchten, unverändert oder reduziert (Cetkovic-Cvrlje et al., 2017; Malaise et al., 2020b). Malaisé et al., 2020 (Malaise et al., 2020b) exponierte Mäuse von PND56-98 (0,5, 5 und 50 µg/kg KG/Tag). Die Milzzellen zeigten keine dosisabhängigen Effekte, weder für die polyklonale (CD3/CD28) noch für die OVA-spezifische IL-17-Freisetzung durch Milzzellen in OVA-toleranzinduzierten oder OVA-immunisierten Mäusen. IL-10/-Knockout-Zellen reagierten mit einer leicht erhöhten *E. coli*-spezifischen IL-17-Sekretion auf eine BPA-Exposition von 5 µg/kg KG/Tag, was darauf hindeutet, dass der BPA-induzierte Effekt auf die IL-17-vermittelte Immunität im Erwachsenenalter nicht vollständig aufgehoben ist.

Cetkovic-Cvrlje et al., 2017 (Cetkovic-Cvrlje et al., 2017) exponierten C57BL/6-Mäuse mit 160 und 1600 µg BPA/kg KG/Tag (PND28-112) im Rahmen einer Streptozotocin (STZ)-induzierten Diabetes. ConA-stimulierte Milzzellen zeigten bei beiden Expositionsdosen und zu zwei Analysezeitpunkten (PND74, PND113) keine erhöhte IL-17-Freisetzung. Ebenso wurden keine Veränderungen bei den IL-2, -4, -6, -10, TNF α oder IFN γ Zytokinspiegeln beobachtet.

Da Studien, in denen nur Erwachsene exponiert wurden, für die Endpunkte IL-17 im Serum und erhöhte Th17-Zell-Prozentsätze in der Milz fehlen, sind diese Ergebnisse die ersten, die auf eine höhere Empfindlichkeit für BPA-induzierte IL-17-bezogene Immunwirkungen in der Entwicklungsphase hinweisen, mit geringeren oder fehlenden Wirkungen bei Exposition von Erwachsenen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass aufgrund des Anstiegs des Prozentsatzes der Th17-Zellen in der Milz eine Wirkung von BPA auf die IL-17-Zytokinproduktion durch stimulierte Milzzellen als wahrscheinlich angesehen wird. Die Auswirkungen scheinen bei Exposition von Erwachsenen weniger schwerwiegend und insgesamt reversibel zu sein.

Verbindung zu adversen (apikalen) Endpunkten

Zusätzlich zu den bereits oben besprochenen Studien (Endpunkt Th17-Zellanteile in der Milz) (Malaise et al., 2020a; Malaise et al., 2020b; Malaisé et al., 2017; Malaisé et al., 2018) werden im folgenden auch adverse apikale Effekte für die anderen Studien diskutiert (Bodin et al., 2014; Cetkovic-Cvrlje et al., 2017; Kremontsov et al., 2013; Nygaard et al., 2015).

Bodin et al., 2014 (Bodin et al., 2014) zeigten einen Trend zu einem Anstieg der Diabetesinzidenz bei diabetisch anfälligen NOD/ShiLtJ, begleitet von einer erhöhten Insulinitis

(Pankreas-H&E-Färbescore, 4500 µg/kg KG/Tag) mit reduzierter Makrophageninfiltration und erhöhten Tregs Zahlen.

Ein Trend für eine dosisabhängig erhöhte Diabetesinduktion wurde auch von Cetkovic-Cvrlje et al., 2017 bis zu einer BPA-Exposition von 1600 µg/kg KG/Tag beobachtet (Cetkovic-Cvrlje et al., 2017) (beide Studien ohne statistische Signifikanz für die Diabetes-Inzidenz).

Krementsov et al., 2013 (Krementsov et al., 2013) beobachteten keine Veränderungen in Bezug auf das Auftreten, den Verlauf und den Schweregrad bei beiden EAE-Modelle im Zusammenhang mit einer BPA-Exposition von 900 µg/kg KG/Tag der Muttertiere.

Nygaard et al., 2015 (Nygaard et al., 2015) zeigten, dass BPA in den Modellen für Lebensmittelallergien den klinischen Anaphylaxie-Score oder die Temperaturveränderung bis zu 22000 µg/kg KG/Tag nicht veränderte. Die MMCP-1-Spiegel, die auf eine Mastzellenaktivierung hinweisen, waren reduziert, was gegen proinflammatorische BPA-Effekte in diesem Modell spricht.

Insgesamt sind die Belege für eine Verschlechterung von entzündlichen Erkrankungen selbst bei sehr hohen BPA Dosen in diesen Studien uneinheitlich.

Effektgrößen und Hintergrundinformationen für die Dosis-Wirkungs-Analyse

Die Versuchsbedingungen für diesen Endpunkt (IL-17-Sekretion durch stimulierte Milzzellen) sind äußerst variabel. Zellisolierung und -handhabung, Kulturbedingungen und polyklonale (CD3/CD28, LPS, ConA) bzw. antigenspezifische (OVA, Lupinenextrakt, Peptide oder *E.coli*-Lysate) Stimulationsverfahren sowie die Inkubationszeiten (1-5 Tage) sind unterschiedlich. All diese Faktoren können sich auf das Überleben, die Proliferation und die Fähigkeit zur Zytokinproduktion der Milzzellen auswirken, wie die große Bandbreite von gemessenen IL-17-Spiegeln von 3 bis >1100 pg/ml in Kontrollproben verschiedener Studien zeigt (Malaise et al., 2020b; Nygaard et al., 2015). Daher konnte keine geeignete BMR für diesen Effekt ermittelt werden, und die Ergebnisse wurden nicht für eine Dosis-Wirkungs-Analyse herangezogen.

IL-17-Gehalt im Gewebe

Bewertung des Effektes

Die Wirkungen von BPA auf den IL-17-Gehalt im Gewebe wurde in fünf Studien untersucht, die verschiedene Gewebe analysierten (Leber, Herz und Bauchspeicheldrüse sowie BALF; eine Tier 2- und vier Tier 3-Studien). Es wurde IL-17 mRNA (relative Werte im Vergleich zu einem Kontrollgen) (Malaisé et al., 2017) und/oder IL-17 Proteingehalte (pg pro 1 mg Gesamtprotein bei Geweben und pg/mL bei Analyse von BALF) erfasst.

Bauer et al., 2012 (Bauer et al., 2012) beobachteten in einem Schleimhautsensibilisierungsmodell bis zur höchsten BPA-Dosis bei beiden Geschlechtern (500 µg/kg KG/Tag, Exposition während der Entwicklung und Analyse an ~PND63-91; Ergebnisse sind nur im Text erwähnt, nicht gezeigt) keine Veränderungen der IL-17-Spiegel in der BALF.

O'Brien et al., 2014 (O'Brien et al., 2014) beobachteten signifikant verringerte IL-17-Werte in der BALF mit dosisabhängigen Effekten in einem Asthmodell, bei dem Nachkommen über die Muttertiere mit BPA-Dosen von 0,0075, 7,5 und 7500 µg/kg KG/Tag exponiert wurden.

In zwei weiteren Studien wurde ebenfalls eine BPA-Exposition während der Entwicklung untersucht, jedoch nicht im Asthma-Modell.

Bansal et al., 2017 (Bansal et al., 2017) beobachteten einen Trend zu erhöhten IL-17- und IL-6-Spiegeln in Pankreaslysaten von männlichen F1-Nachkommen nach Exposition mit 10000 µg/kg KG/Tag BPA (bis PND21, Analyse PND112-117). Die Ergebnisse waren bei den F2-Nachkommen signifikant, aber hier wiesen die Kontrollen nur halb so hohe Zytokinwerte auf wie in der F1 Generation.

Malaisé et al., 2017 (Malaisé et al., 2017) fanden einen signifikanten, aber reversiblen Anstieg von IL-17 im Lebergewebe (d. h. Rückgang auf den Ausgangswert zu einem späteren Zeitpunkt, PND170 vs. PND45). Im weißen Fettgewebe (WAT) war IL-17 zu beiden Zeitpunkten erhöht.

Nur eine Studie untersuchte die BPA-Exposition im Erwachsenenalter. Bruno et al., 2019 (Bruno et al., 2019) verwendeten 5 µg/kg KG/Tag und ein virusinduziertes Myokarditismodell, um erhöhte IL-17-Spiegel im Überstand des Herzgewebes zu beobachten, die mittels ELISA gemessen wurden.

Insgesamt sind die Daten über einen möglichen Anstieg von IL-17 in Geweben bei BPA-Exposition nach wie vor sehr begrenzt. Wie bei den anderen IL-17-bezogenen Endpunkten scheinen die Wirkungen reversibel zu sein, und je nach anfänglicher BPA-Dosis und der Zeit seit der Analyse nimmt die Effektstärke ab. Das BfR betrachtete daher einen BPA-vermittelten Anstieg von IL-17 in Geweben als ALAN („so wahrscheinlich wie unwahrscheinlich“).

Verbindung zu adversen (apikalen) Endpunkten

Bauer et al., 2012 (Bauer et al., 2012) beobachteten keine erhöhte Infiltration von Eosinophilen, Neutrophilen oder Lymphozyten in der BALF oder im Lungengewebe. Bei weiblichen (nicht männlichen) Mäusen wurde eine verstärkte Lungenentzündung durch H&E-Färbung von Lungengewebeschnitten bei 50 und 500 µg/kg KG/Tag festgestellt. Zusätzliche Studien, die mit niedrigeren Dosen (bis zu 5 µg/kg KG/Tag) durchgeführt wurden, zeigten keine Wirkung. In einem zweiten Sensibilisierungsmodell mit *i.p.* OVA-Injektion wurde eine verringerte Eosinophileninfiltration in die Lunge beobachtet, ein erhöhter Atemwegswiderstand wurde allerdings bis zu 500 µg/kg KG/Tag nicht beobachtet.

O'Brien et al., 2014 (O'Brien et al., 2014) beobachteten bis zur höchsten getesteten Dosis (7500 µg/kg KG/Tag) unveränderte oder verringerte Leukozytenzahlen und Zytokinpiegel in der BALF, sowie pulmonale histopathologische Entzündungswerte.

Bansal et al., 2017 (Bansal et al., 2017) beobachteten keine konsistenten Auswirkungen auf die Insulinfreisetzung (nicht dosisabhängig, Unterschiede bei Männchen und Weibchen). Die Histologie der Bauchspeicheldrüse zeigte eine signifikante CD3- und Makrophageninfiltration hauptsächlich bei F1-Nachkommen für die höhere BPA-Dosis von 10000 µg/kg KG/Tag.

Malaisé et al., 2017 wurde bereits oben unter "Th17-Zellanteile in der Milz" diskutiert. (Malaisé et al., 2017).

Eine BPA-Exposition von 0,5, 5 und 50 µg/kg KG/Tag bei adulten Mäusen während einer virusinduzierten Perikarditis erhöhte die Infiltration von Immunzellen in einer dosisabhängigen Weise, begleitet von einer Infiltration von CD4+ T-Zellen (Bruno et al., 2019).

Effektgrößen und Hintergrundinformationen für die Dosis-Wirkungs-Analyse

Die Analyse des IL-17-Spiegels in Geweben ist nicht standardisiert. Messwerte für mRNA- und Proteinspiegel können nicht miteinander verglichen werden. Ein weiterer möglicher Messwert, die Anzahl der IL-17+ Zellen/mm² wurde in den ausgewerteten Studien nicht verwendet. Bei den IL-17-Proteinspiegeln lagen die beobachteten Daten zwischen den Experimenten für Kontrollproben und verschiedene Geweben in einem Bereich von mehreren Größenordnungen. Daher konnte keine BMR ermittelt werden, und die Ergebnisse wurden nicht für eine Dosis-Wirkungs-Analyse herangezogen.

In-vitro-Studien und Wirkungsweise von BPA

Malaisé et al. 2020 (Malaisé et al., 2020) untersuchten *In-vitro*-Effekte von BPA. Die Autoren wiesen eine durch BPA gesteigerte IL-17-Sekretion in Milzzellen der Maus nach (unter CD3/CD28-Stimulation für 4 Tage), nachdem die letzten drei Tage mit 0,05 - 5 nM BPA inkubiert wurde. Das Ergebnis wurde für naive CD4+ T-Zellen in einem Priming-Assay und mit siLP-Zellen reproduziert. Die letztgenannten Zellen reagierten auch auf den Arylkohlenwasserstoffrezeptor (AhR)-Agonisten 6-Formylindolo[3,2-b]carbazol (FICZ), während die BPA-induzierte IL-17-Sekretion in Gegenwart eines AhR-Antagonisten blockiert wurde. Die BPA-vermittelte IL-17-Sekretion war bei höheren BPA-Konzentrationen (500 nM, 50 µM) geringer oder gar nicht vorhanden, was auf toxische Wirkungen (Beeinträchtigung der T-Zell-Funktion, bevor eine tatsächliche Zelltoxizität beobachtet werden kann) in diesen mehrtägigen Kulturen zurückzuführen sein könnte.

Interessanterweise reagierten menschliche PBMC (periphere mononukleäre Blutzellen) unter den gleichen Versuchsbedingungen (mit dem Unterschied, dass CD3/CD28-Beads anstelle von beschichteten vernetzten Antikörpern auf der Oberfläche der Zellkulturplatte verwendet wurden) nicht auf die BPA-Exposition. Diese Studie ist die einzige dem BfR bekannte, die eine mögliche Übertragung von BPA-induzierten IL-17-bezogenen Effekten aus der Maus auf menschliche Zellen untersucht. Das Ergebnis der Studie spricht gegen eine Übertragbarkeit der diskutierten Befunde in der Maus auf den Menschen. In dieser Studie werden nur relative Signalverstärkungen gezeigt, absolute Effektgrößen bleiben unbekannt (Malaise et al., 2020a).

Eine Beeinflussung der IL-17-Immunität durch BPA *in vitro* wurde auch von Gao et al., 2020, nachgewiesen (Gao et al., 2020a). Nach einer 24-stündigen Inkubation mit PHA wurden murine PBMC 30 Minuten lang 80 und 160 µM BPA ausgesetzt, und es wurden erhöhte

Proteinspiegel von ROR γ T und verringerte Spiegel von foxp3 festgestellt. Die Effekte konnten mit Rapamycin blockiert werden, was auf einen mTOR-abhängigen Signalweg hinweist.

Loffredo et al., 2020 (Loffredo and Berdnikovs, 2020) beobachteten ein verringertes Wachstum einer Epithelzelllinie bei einer Exposition gegenüber 10-100 nM BPA. He et al., 2016 (He et al., 2016) zeigten eine BPA-induzierte IL-1 β -, IL-6- und CCL3-mRNA-Expression in einer Makrophagen-ähnlichen Zelllinie der Maus bei einer Exposition von 2,2-22 μ M BPA für 12 Stunden.

Die durch BPA bedingte Beeinträchtigung der Reifung dendritischer Zellen (DC) (reduzierte Hochregulierung von MHC II, CD80 oder CCR7 nach 27-stündiger LPS/Poly(I:C)-Stimulation) wurde *ex vivo* unter Verwendung von siLP- und Milzzellen aus Mäusen gezeigt, die während ihrer Entwicklung BPA-Dosen von 50 μ g/kg KG/Tag ausgesetzt waren (Malaisé et al., 2018). Petzold et al. 2014 (Petzold et al., 2014) erzeugten DC aus Knochenmark von BALB/cByJ-Mäusen, sowie aus menschlichen Monozyten. Die Exposition mit 0,1-10 μ M BPA führte in beiden Spezies zu einer verminderten IL-12-Produktion, was auf eine beeinträchtigte DC-Funktion hinweist.

Auf molekularer Ebene ist die Wirkungsweise von BPA nach wie vor unbekannt. Bei den Effektormolekülen könnte es sich um BPA oder einen Metaboliten handeln. Es wurde gezeigt, dass BPA an Östrogen-, Glukokortikoid- und Androgenrezeptoren (ER, GR und AR) bindet, aber auch andere Proteine könnten BPA oder einen Metaboliten binden (Li et al., 2015). Bezüglich der Wirkungen in Zusammenhang mit IL-17, so blockierten AhR- und mTOR-Antagonisten den Effekt, was auf eine Beteiligung der jeweiligen rezeptorvermittelten Signalwege hindeutet (Gao et al., 2020a; Gao et al., 2022; Malaise et al., 2020a).

Hintergrundinformationen zu IL-17-vermittelter Immunität

Das pleiotrope Zytokin IL-17A ist das wichtigste Mitglied der IL-17-Zytokinfamilie. Es initiiert die Expression von antimikrobiellen Peptiden und pro-inflammatorischen Zytokinen und Chemokinen, z. B. IL-6, G-CSF oder GM-CSF. IL-17 wirkt über den heterodimeren Membranrezeptorkomplex IL-17RA/IL-17RC, der u. a. auf Makrophagen, Endothelzellen, Fibroblasten, Epithelzellen und Keratinozyten exprimiert wird. Aufgrund der strukturellen und funktionellen Ähnlichkeit werden IL-17A und IL-17F oft zusammen betrachtet. Hier liegt der Fokus auf IL-17A, wofür IL-17 als Abkürzung verwendet wird (wie in den ausgewerteten Mausstudien) (Li et al., 2018c; Zwicky et al., 2020).

Vor etwa 17 Jahren wurden die Th17-Zellen als eigenständige T-Zell-Linie und Hauptproduzenten von IL-17 entdeckt (Harrington et al., 2005). Seitdem stehen diese Zellen im Mittelpunkt immunologischer Forschung. Andere IL-17-Produzenten sind CD8⁺ T-Zellen, $\gamma\delta$ T-Zellen, invariante natürliche Killer-T-Zellen (iNKT) und angeborene lymphoide Zellen (ILC), einschließlich natürlicher Killerzellen (NK) und Typ-3-ILC. Bei Mäusen kann eine Differenzierung von Th17-Zellen aus naiven T-Zellen durch TGF β und IL-6 über STAT3 und den Master-Transkriptionsfaktor ROR γ T induziert werden. Neben anderen Faktoren scheint IL-23 für die Entwicklung eines pathogenen Th17-Zell-Phänotyps wesentlich zu sein (Schnell et al., 2023). Eine kürzlich durchgeführte genetische Studie stellt das IL-23/Th17-Paradigma

der Maus für den Menschen in Frage. Die Arbeit zeigt, dass IL-23 für die Th17-vermittelte Immunität entbehrlich aber für die Produktion von IFN γ in angeborenen adaptiven Immunzellen wesentlich ist (Philippot et al., 2023). Diese Erkenntnis stellt auch die Annahme in Frage, dass erfolgreiche Therapeutika, die auf den IL-23-Signalweg abzielen sowie mit Krankheiten assoziierte IL-23R-Polymorphismen, mit Th17-vermittelten Entzündungen beim Menschen in Verbindung stehen.

Th17-Zellen besiedeln in großer Zahl Barriereorgane, wo sie einen wesentlichen Schutz vor Infektionen ausüben und die Gewebekomöostase und Barrierenintegrität aufrechterhalten. Th17 Zellen sind jedoch auch mit Entzündung assoziiert. Die Entwicklungswege von homöostatischen und pathogenen Th17-Zellen, ihre phänotypische Plastizität, die zugrundeliegenden regulatorischen Netzwerke, die metabolischen Anforderungen, die mikrobiellen Interaktionen und die Beziehungen zu anderen Th-Zelllinien sowie die allgemeine Rolle von IL-17 werden noch erforscht. In Ermangelung von Funktionsgewinn-Mutationen fehlt nach wie vor der genetische Beweis für die Beteiligung von IL-17 an der Pathogenese von menschlichen Autoimmunerkrankungen oder allergischen Reaktionen (Li et al., 2018c; Sallusto, 2016; Stockinger and Omenetti, 2017).

Erhöhte IL-17-Serum- und Gewebespiegel sowie prozentuale und absolute Zahlen verschiedener IL-17-produzierender Zelltypen, zu denen auch Th17-Zellen gehören, wurden in verschiedenen Mausmodellen und bei menschlichen Erkrankungen gemessen. Dysregulierte Zytokinnetzwerke sind ein Kennzeichen von entzündlichen allergischen und Autoimmunerkrankungen wie Asthma oder Multipler Sklerose (MS). Eine Korrelation mit klinischen Symptomen ist jedoch nicht gleichbedeutend mit einer ursächlichen Rolle, und viele klinische Anti-IL-17-Studien blieben weit hinter den Erwartungen zurück (Zwicky et al., 2020).

Bislang konnte bei der menschlichen Plaque-Psoriasis, der Psoriasis-Arthritis und Morbus Bechterew eine erfolgreiche therapeutische Blockade des IL-17-Signalwegs in Patientensubpopulationen erreicht werden (Zwicky et al., 2020). Diese Ergebnisse waren aus Tiermodellen vorhergesagt worden. Allerdings wurde auch gezeigt, dass bei Mäusen IL-17 aus lokalen ILC und $\gamma\delta$ T-Zellen – nicht aus Th17-Zellen - für die Krankheit entscheidend ist (Pantelyushin et al., 2012). Im Allgemeinen wird in Mausmodellen die IL-17-bezogene Pathologie durch das Vorhandensein zusätzlicher IL-17-produzierender Zellpopulationen potenziell überschätzt (Zwicky et al., 2020). Das gleichzeitige Vorhandensein von läSIONaler und nicht-läSIONaler Haut bei Psoriasis-Patienten, während die Serum-IL-17A-Werte systemweit erhöht sind, verdeutlicht die Bedeutung der lokalen Gewebe-Mikro-Umgebung (Fotiadou et al., 2015; Kolbinger et al., 2017; Teunissen et al., 1998). Die schwer zugänglichen, gewebsresidenten IL-17-produzierenden autoantigenspezifischen CD4 $^{+}$ - und CD8 $^{+}$ -Gedächtnis-T-Zellen (T $_{RM}$) sind wahrscheinlich die wesentlichen Treiber der menschlichen Psoriasis. Bislang wurden jedoch nur zwei Autoantigene identifiziert (Arakawa et al., 2021; Clark, 2015; Lande et al., 2014).

Bei MS war eine Anti-IL-17-Studie ineffizient, eine andere vielversprechend, obwohl sie mit höheren Infektionsraten verbunden war (Schnell et al., 2023). In EAE-Modellen bei Mäusen scheinen GM-CSF- und T-bet-positive T-Zellen einen pathogenen (Ex-) Th17-Subtyp zu repräsentieren, der mit der Krankheitsinduktion in Verbindung steht. Als mögliche umweltbedingte Auslöser von pathogenen Th17 werden eine salzreiche Ernährung (Kleinewietfeld et al., 2013; Wu et al., 2013) oder langkettige Fettsäuren (Haghighi et al., 2015)

diskutiert. Die Theorie der salzreichen Ernährung ist jedoch umstritten, und es wurden gegenteilige Ergebnisse veröffentlicht (Na et al., 2021). Umweltbedingte Liganden des AhR, die von Th17-Zellen und Treg-Subpopulationen exprimiert werden, könnten schützende Wirkungen haben (Gagliani et al., 2015). In ähnlicher Weise kann Vitamin D mit seinen vielfältigen Wirkungen auf das Immunsystem und den Körper von Vorteil sein (Chang et al., 2010). Insgesamt ist die Rolle von aus T-Zellen produzierten IL-17 und von Th17-Zellen im Darm bei EAE noch nicht vollständig geklärt, ebenso wenig wie das Ausmaß, in dem die Ergebnisse auf den Menschen übertragen werden können (Schnell et al., 2023).

Bei rheumatoider Arthritis waren klinische Studien der Phase II, die auf IL-17 und den IL-17AR abzielten, nur mäßig wirksam. Eine zentrale pathogene Rolle für IL-17 scheint bei einer kleinen Untergruppe von Patienten zu bestehen (Zwicky et al., 2020). Bei entzündlichen Darmerkrankungen (IBD) verschlimmerte eine IL-17-Blockade die Symptome, was die wesentliche Rolle von IL-17 für die Integrität der Darmbarriere verdeutlicht. Bei Patienten mit Asthma zeigten klinische Phase-II-Studien mit Anti-IL17RA keine Wirkung, ähnlich wie bei COPD (Li et al., 2018c; Zwicky et al., 2020). Daher ist die Rolle von IL-17 im pathophysiologischen Weg von Asthma nicht abschließend definiert (Hofmann et al., 2021).

Zu den aktuellen Herausforderungen in der Th17-Forschung gehören die unklare Herkunft von IL-17 bei Zytokinmessungen und die Schwierigkeiten, Th17-Zellen *in vivo* zu erfassen (Stockinger and Omenetti, 2017). Weitere Forschungen zu den Haupttreibern der pathogenen Th17-Zellentwicklung über die Rolle von IL-23 hinaus sind erforderlich.

3.1.3.3 Spezifische IgE-Spiegel

Bewertung des Effekts

Elf In-vivo-Studien an Mäusen mit Ergebnissen zu spezifischem IgE wurden ausgewertet. Vier davon wurden in der EFSA-Stellungnahme von 2023 berücksichtigt (Nygaard et al., 2015; O'Brien et al., 2014; Petzold et al., 2014; Tajiki-Nishino et al., 2018), eine Studie war Teil der EFSA-Stellungnahme von 2015 (Bauer et al., 2012) und sechs wurden von der EFSA nicht bewertet (He et al., 2016; Loffredo and Berdnikovs, 2020; Midoro-Horiuti et al., 2010; Misme-Aucouturier et al., 2022; Wang et al., 2020b; Yanagisawa et al., 2019).

Spezifische IgE Antikörper bilden sich bei der Induktion einer Allergie. In den Studien wurde hauptsächlich eine Immunisierung mit OVA in Kombination mit Asthmodellen untersucht, während in zwei Studien auch IgE Antikörper im Zusammenhang mit Nahrungsmittelallergien analysiert wurden (Misme-Aucouturier et al., 2022; Nygaard et al., 2015). Eine Studie untersuchte als Kontrolle für die Atemwegsallergie ein Kontaktallergiemodell (Tajiki-Nishino et al., 2018). Einige Studien berichten parallel von mehreren Allergiemodellen, z. B. für Asthma und Nahrungsmittelallergien (Nygaard et al., 2015).

Vier Studien verwendeten kein Adjuvans (suboptimale Sensibilisierung), sondern wiederholten Allergenexpositionen, um eine BPA-induzierte pro-inflammatorische Wirkung besser zu erkennen, drei davon über eine Sensibilisierung der Atemwege (*i.t.* oder *i.n.*) (He et al., 2016; Loffredo and Berdnikovs, 2020; Yanagisawa et al., 2019), eine durch *i.p.*-Sensibilisierung (Nygaard et al., 2015). Die meisten Studien verwendeten eine *i.p.* Sensibilisierung mit

unterschiedlichen OVA-Dosen und Aluminiumsalze als Adjuvans (Midoro-Horiuti et al., 2010; O'Brien et al., 2014; Petzold et al., 2014; Wang et al., 2020b). Für die orale Sensibilisierung wurden Weizen-Gliadine und Aluminiumsalz (Misme-Aucouturier et al., 2022) oder Lupinenextrakt und Cholera-Toxin (Nygaard et al., 2015) kombiniert. Bauer et al., 2012 verwendeten *i.t.* OVA mit LPS als Adjuvans (Bauer et al., 2012). Tajiki-Nishino et al. (2018) führten eine dermale Sensibilisierung mit dem chemischen Sensibilisator Toluol-2,4-Diisocyanat (TDI) mit Aceton als Reizstoff in Kombination mit dermalen oder Atemwegsreizung für das Kontakthypersensitivitäts- bzw. Asthma-Modell durch.

Das Alter der Mäuse zum Zeitpunkt der Sensibilisierung wurde nicht immer genau angegeben (Bauer et al., 2012; Loffredo and Berdnikovs, 2020). In einigen Studien begann die Sensibilisierung bei sehr jungen Mäusen, z. B. an PND4 (Midoro-Horiuti et al., 2010; Nygaard et al., 2015) was im Fall von Nygaard (2015) zu einer Toleranzinduktion geführt haben könnte (Fehlen eines Adjuvans). In den anderen Studien wurden erwachsene Mäuse zwischen PND21 und PND84 sensibilisiert. Die Anzahl, Abstände und Dosen der Antigenexpositionen zur Sensibilisierung und Auslösung variierten und beinhalteten optional eine vorherige Toleranzinduktion oder ein separates Boost-Regime. Darüber hinaus variierten die Mäusestämme und die BPA-Expositionsregimes (Dosen und Zeiträume, z. B. Exposition in der Entwicklungs- oder Erwachsenenphase, Exposition während oder außerhalb der Sensibilisierung und/oder Auslösung), was die Integration und Vergleichbarkeit der Studienergebnisse erschwert.

Bei fehlender Allergenexposition sind die Gesamt-IgE-Spiegel sehr niedrig, weshalb die Gesamt-IgE-Spiegel bei spezifischer Allergensensibilisierung als Ersatz für die spezifischen IgE-Spiegel im Tiermodell dienen können, wie im Modell der Lupinen-Lebensmittelallergie (Nygaard et al., 2015) und im Modell der dermalen Sensibilisierung (Tajiki-Nishino et al., 2018) berichtet.

Bauer et al., 2012 (Bauer et al., 2012) untersuchten die zirkulierenden Spiegel von Anti-OVA-IgE in einem Schleimhautsensibilisierungsmodell und stellten bis zur höchsten getesteten Dosis (500 µg/kg KG/Tag, Entwicklungsexposition, Allergieinduktion an PND63 oder später) keine Veränderungen fest. Hinsichtlich apikaler adverser Wirkungen wurde bei den weiblichen Maus-Nachkommen bei einer BPA-Dosierung von 50 und 500 µg/kg KG/Tag mittels H&E-Färbung von Lungengewebeschnitten eine verstärkte Lungenentzündung beobachtet. Dieser Befund wurde allerdings nicht durch eine verstärkte Infiltration von Eosinophilen, Neutrophilen oder Lymphozyten in der BAL-Flüssigkeit oder der Lunge bestätigt. Zusätzliche Studien mit niedrigeren Dosen (bis zu 5 µg/kg KG/Tag) zeigten keine Wirkung. In einem *i.p.*-Sensibilisierungsmodell wurde bis zu 500 µg/kg KG/Tag kein erhöhter Atemwegswiderstand beobachtet, und das zirkulierende Anti-OVA-IgE nahm bei allen Dosen (bis zu 500 µg/kg KG/Tag) signifikant ab. Zusammenfassend erbringt die Studie von Bauer et al. (2012) Hinweise für BPA-bedingte Effekte auf die allergische Lungenentzündung ab 50 µg/kg KG/Tag. Hinweise auf funktionelle Konsequenzen fehlen jedoch.

Nygaard et al., 2015 (Nygaard et al., 2015) detektierten einen nicht-signifikanten Trend zu erhöhtem Anti-OVA-IgE in einem Modell der OVA-induzierten allergischen Atemwegsentszündung. Die Muttertiere wurden mit 43700 µg/kg KG/Tag BPA exponiert, was in den Nachkommen zu einer mäßigen Verstärkung von Atemwegsallergien führte. In den Modellen für Nahrungsmittelallergien wurden keine Veränderungen der IgE-Werte beobachtet.

Midoro-Horiuti et al., 2010 (Midoro-Horiuti et al., 2010) untersuchten, ob die Exposition von Muttertieren mit einer BPA-Dosis von 800 µg/kg KG/Tag einen Einfluss auf die Ausbildung einer allergischen Lungenentzündung bei den Nachkommen hat. Die Autoren beobachteten eine erhöhte Hyperreaktivität der Lunge und erhöhte Anti-OVA-IgE-Antikörperspiegel im Serum. Bei den Anti-OVA-IgG-Werten wurden keine Veränderungen festgestellt.

O'Brien et al., 2014 (O'Brien et al., 2014) beobachteten bei weiblichen und männlichen Nachkommen keine bzw. eine verringerte Ausbildung von Lungenentzündungen. Die Tiere wurden während der Entwicklung über die Muttertiere mit 0,0075, 7,5 und 7500 µg/kg KG/Tag BPA ausgesetzt und spät an PND84 immunisiert. Die Anti-OVA IgE-Antikörper in den Seren stiegen nach der BPA-Exposition signifikant an und zeigten eine dosisabhängige Tendenz.

Wang et al., 2020 und Yanagisawa et al., **2019** (Wang et al., 2020b; Yanagisawa et al., 2019) untersuchten die Auswirkungen der BPA-Exposition auf die Entwicklung von allergischem Asthma bei erwachsenen Mäusen. Wang et al., 2020 (Wang et al., 2020b) verwendeten ein OVA-induziertes Asthma-Modell bei adulten weiblichen Mäusen. BPA in einer Dosierung von 25, 50 und 100 µg/kg KG/Tag verstärkte die pathologischen Veränderungen und verringerte die Lungenfunktion. Die Autoren berichteten von einem signifikanten Anstieg der Serumspiegel von Anti-OVA-IgE, der dosisabhängig erfolgte. Yanagisawa et al. (2019). (Yanagisawa et al., 2019) verwendeten ein OVA-induziertes allergisches Asthma-Modell bei adulten männlichen Mäusen, die 0,09, 0,9 oder 9 µg/kg KG/Tag BPA ausgesetzt waren. Die Autoren beobachteten bei allen Dosierungen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine verstärkte Lungenentzündung und erhöhte Serumspiegel von Anti-OVA-IgE und Anti-OVA-IgG1. Nur die beiden höheren Dosen führten zu einem signifikanten Anstieg der spezifischen IgE-Werte im Vergleich zur mit OVA behandelten Gruppe.

He et al., 2016 (He et al., 2016) untersuchten die Auswirkungen von BPA auf eine allergische Lungenentzündung bei erwachsenen männlichen Mäusen mit einer Dosis von 20000 µg/kg KG/Tag. Die Autoren beobachteten eine erhöhte Proliferation von Becherzellen, die mit einer Zellinfiltration in den Atemwegen einherging, aber nur einen Trend zu erhöhten Serumspiegeln von Anti-OVA-IgE. Der Serumspiegel von Anti-OVA IgG1 stieg bei OVA-sensibilisierten Mäusen, die BPA ausgesetzt waren, signifikant an.

Loffredo et al., 2016 (Loffredo and Berdnikovs, 2020) beobachteten eine BPA-induzierte Sensibilisierung auf OVA in einem tolerogenen Modell ohne Verabreichung eines Adjuvans. Adulte Mäuse, die mit einer BPA-Konzentration von 5000 µg/kg KG/Tag exponiert wurden, wiesen infolgedessen signifikant erhöhte Anti-OVA-IgE Serumlevel auf.

Petzold et al., 2014 (Petzold et al., 2014) untersuchten die Wirkung einer BPA-Exposition zu verschiedenen Zeitpunkten auf die Entwicklung einer Modell-Asthmaerkrankung im Erwachsenenalter. Nachkommen oder erwachsene Mäuse wurden in vier verschiedenen Expositionsregimen mit 0,45 µg/kg KG/Tag BPA exponiert. Veränderungen im Anti-OVA-IgE Spiegel wurden bei einer Exposition während der Entwicklung nicht beobachtet. Bei lebenslanger Exposition (ab Geburt) stiegen die Hyperreaktivität der Atemwege und die Anti-OVA-IgE-Konzentrationen im Serum an. Eine begrenzte Exposition während der Sensibilisierungsphase reduzierte das allergische Asthma und den Gehalt an Anti-OVA-IgE-Antikörpern im Serum.

Insgesamt wurde ein Anstieg der allergenspezifischen IgE-Spiegel vor allem dann festgestellt, wenn eine Exposition gegenüber höheren BPA-Dosen während der Entwicklung erfolgte oder wenn die BPA-Exposition im Erwachsenenalter stattfand und es eine zeitliche Überschneidung oder Nähe zur Immunherausforderung gab. Im letzteren Fall waren der Anstieg der allergenspezifischen IgE-Produktion und die Entwicklung einer Lungenentzündung robuster und reproduzierbarer, selbst bei niedrigeren BPA Dosen. Ein BPA-induzierter Anstieg der allergenspezifischen IgE-Spiegel wird daher als sehr wahrscheinlich eingestuft.

Verbindung zu adversen (apikalen) Endpunkten

In mehreren Studien wurde ein durch BPA verstärkter entzündlicher Phänotyp in der Lunge beobachtet, der durch Immunhistochemie oder eine verringerte Lungenfunktion, z. B. durch Methacholin-Test, bestimmt wurde und mit erhöhten allergenspezifischen IgE-Serumspiegeln einherging (He et al., 2016; Midoro-Horiuti et al., 2010; Petzold et al., 2014; Wang et al., 2020b; Yanagisawa et al., 2019). In diesen Studien wurde eine BPA-Exposition bei Erwachsenen angewandt, die erst bis zu 48 Stunden vor den Parametermessungen endete.

In der Studie von O'Brien et al. (2014) wurde keine Zunahme, beziehungsweise Verstärkung der allergischen Lungenentzündung festgestellt (O'Brien et al., 2014). Hier gab es eine vergleichsweise viel längere Verzögerungsphase zwischen der BPA Exposition in der Entwicklungsphase und der Auslösung der Allergie. Dies war ähnlich bei Bauer et al., 2014 (Bauer et al., 2012). Hier stellten die Autoren ebenfalls keine Veränderung der Lungenfunktion für das *i.p.*-Sensibilisierungsmodell fest, was für die Reversibilität von BPA-induzierten Immuneffekten spricht, sobald die Exposition endet, auch in Kombination mit einer Immunherausforderung.

Effektgrößen und Argumente für die Dosis-Wirkungs-Analyse

Der Gesamt- und allergenspezifische IgE-Spiegel im Serum kann mit kommerziellen Kits leicht quantifiziert werden. Einige Studien geben jedoch nur relative Werte an (Absorptionswerte oder relative Signalerhöhungen im Vergleich zur Messung mit Puffer), die für eine Dosis-Wirkungs-Analyse nicht geeignet sind (Bauer et al., 2012; Misme-Aucouturier et al., 2022). In den Studien, in denen IgE quantifiziert wurde (ng/ml), bestimmt das Sensibilisierungsprotokoll entscheidend die resultierenden allergenspezifischen IgE-Spiegel, was zu großen Schwankungen der Hintergrund-IgE-Menge führt. Daher sollte eine Berechnung mit einem einfachen prozentualen Anstieg einer BMR-Reaktion nicht verwendet werden. Darüber hinaus ist der Zusammenhang zwischen dem intermediären Endpunkt allergenspezifischer IgE-Serumspiegel bei Mäusen und einem adversen (nachteiligen) apikalen Ergebnis bei beiden Spezies nach wie vor schlecht verstanden, wie weiter unten erläutert wird. Infolgedessen konnte eine BMR nicht definiert werden. Die Bestimmung einer geeigneten BMR lag außerhalb des Rahmens dieser Stellungnahme. Eine Dosis-Wirkungs-Analyse wurde nicht durchgeführt. Für alle intermediären Immuntoxizitätspunkte (IL-17-bezogene, spezifische IgE-Spiegel, Eosinophile in der BALF, neutrophile Infiltration) sind weitere Untersuchungen erforderlich, um quantitative Veränderungen zu bestimmen, die sich in einem negativen apikalen Ergebnis niederschlagen würden, wie oben im Abschnitt über die IL-17-vermittelte Immunität erörtert.

Hintergrundinformationen zu spezifischen IgE-Spiegeln

Seit der Entdeckung von IgE in den 1960er Jahren hat dieser Parameter die Diagnose und Behandlung von allergischen Erkrankungen stark beeinflusst. IgE ist von zentraler Bedeutung für die unmittelbare allergische Reaktion. In den drainierenden Lymphknoten des Bronchialgewebes sowie der Nasen- und Darmschleimhaut findet ein Wechsel der Antikörper-Isotypenklasse zu IgE statt. Nach der Antigen-/Allergenaufnahme präsentieren die DC das verarbeitete Antigen spezifischen naiven T-Zellen, die in Gegenwart von IL-4 und IL-13 einen Th2-Phänotyp annehmen. Wenn Th2-Zellen in den Keimzentren der Lymphknoten mit spezifischen B-Zellen (die ebenfalls die Fähigkeit zur Antigenpräsentation besitzen) zusammentreffen, kommt es zu einem Antikörper-Isotypenwechsel in den B-Zellen. Allergenspezifische IgE verstärken entzündliche Signale nach Kreuzvernetzung der an FcεRI-Rezeptoren auf Mastzellen und Basophilen oder CD23 (FcεRII)-Rezeptoren auf B-Zellen gebundenen IgE.

Es muss sorgfältig geprüft werden, ob die Gesamt- und/oder allergenspezifischen IgE-Spiegel klinisch relevant sind. Beim Menschen sind die Gesamtserum-IgE-Spiegel weitgehend altersabhängig, niedrig im Nabelschnurblutserum (<4,8 ng/ml), dann ansteigend bis zu einem Lebensalter von 15 Jahren, gefolgt von einem Rückgang vom zweiten bis zum achten Lebensjahrzehnt. Bei Vorliegen einer ausreichend hohen Gesamt-IgE-Antikörpermenge (d. h. >20 kU/L, > 48 ng/ml) kann eine negative allergenspezifische IgE-Reaktion das Risiko einer allergischen Sensibilisierung und Allergie gegen das getestete Allergen ausschließen. Eine positive allergenspezifische IgE-Reaktion bedeutet eine allergische Sensibilisierung und ein Risiko für eine allergische Erkrankung. Solange jedoch keine allergischen Symptome in der Anamnese vorliegen, ist sie klinisch irrelevant (EACCI Molecular Allergology User's Guide 2.0, 2022). Faktoren wie die allergenspezifische IgE-Antikörperkonzentration, Antikörperaffinitäten und das Verhältnis von allergenspezifischem zu Gesamt-IgE bestimmen die Stärke der Freisetzung von Effektormolekülen und letztlich die klinischen Symptome. Daher ist es nach wie vor schwierig, über die Sensibilisierung hinaus eine Korrelation zwischen den allergenspezifischen IgE-Antikörperspiegeln im Serum und den allergischen klinischen Symptomen herzustellen, weshalb Provokationsstudien nach wie vor der Standard zur Bestimmung der individuellen Reizschwellen sind (Shamji et al., 2021).

Mütterliche Immunglobuline werden während der Schwangerschaft (Trächtigkeit) und Laktation auch auf die Nachkommen übertragen. Mütterliches spezifisches IgG kann über einen Weg, der Tregs einschließt, vor allergischer Sensibilisierung schützen (Lupinek et al., 2019; Mosconi et al., 2010). Diese Faktoren werden in den experimentellen Studien an Mäusen nicht berücksichtigt. Darüber hinaus wurden die verfügbaren Daten zu den Auswirkungen von BPA auf allergenspezifische IgE-Reaktionen nur bei einer Spezies, nämlich Mäusen, gewonnen. Dabei wurde ein Modellallergen (OVA) verwendet, um eine künstliche allergische asthmaähnliche Erkrankung zu induzieren. Mäuse entwickeln keine natürlichen/spontanen Allergien oder allergisches Asthma (Eckl-Dorna and Niederberger, 2013; Zosky and Sly, 2007). Daher werden Protokolle mit hohen Allergendosen zur Sensibilisierung und Provokation von Mäusen verwendet, und der Phänotyp, der dem

allergischen/asthmatischen Ergebnis zugrunde liegt, kann bei verschiedenen Mäusestämmen stark variieren (Shinagawa and Kojima, 2003). In keiner der Studien wurde ein klinisch relevantes Allergen verwendet, und die verwendeten Dosen entsprechen nicht den Allergendosen, denen sensibilisierte Personen ausgesetzt sind und die bei diesen Patienten eine allergenspezifische IgE-Reaktion auslösen. Die im Mausmodell entwickelte asthmatische Reaktion vom Typ Th₂, die durch hohe allergenspezifische IgE-Spiegel und Zytokine wie IL-4, IL-5 und IL-13 gekennzeichnet ist, kann durch die Verwendung des Adjuvans (häufig Alaun) gefördert werden, wobei fehlende Chronizität und wiederholte Antigenexposition zu Allergentoleranz und schließlich zu Immunsuppression führen (Zosky and Sly, 2007).

3.1.3.4 Eosinophile Infiltration in die BALF

Bewertung des Effekts

Es wurden elf Artikel ausgewertet, die *In-vivo*-Studien mit Mäusen mit Ergebnissen zur eosinophilen Infiltration der BALF beschreiben. Vier Studien sind Teil der Bewertung der EFSA, 2023 (Nygaard et al., 2015; O'Brien et al., 2014; Petzold et al., 2014; Tajiki-Nishino et al., 2018). Zwei Studien waren Teil der Bewertung der EFSA, 2015 (Bauer et al., 2012; Nakajima et al., 2012), fünf wurden in den EFSA-Stellungnahmen nicht berücksichtigt.

Bauer et al., 2012 (Bauer et al., 2012) untersuchten in Nachkommen von BPA exponierten Muttertieren die Anzahl der eosinophilen Zellen in der BALF nach mukosaler Sensibilisierung. Es wurden bis zur höchsten getesteten Dosis für die Muttertierexposition (500 µg/kg KG/Tag) keine Veränderungen festgestellt. In Bezug auf adverse apikale Wirkungen beobachtete Bauer (2012) bei weiblichen Mäusen bei 50 und 500 µg/kg KG/Tag eine verstärkte Ausbildung von Lungenentzündung, die durch H&E-Färbung von Lungengewebeschnitten bestimmt wurde, was jedoch nicht durch eine verstärkte Infiltration von Eosinophilen, Neutrophilen oder Lymphozyten in die BALF oder Lunge bestätigt wurde. Zusätzliche Studien mit niedrigeren Dosen (bis zu 5 µg/kg KG/Tag) zeigten keine Wirkung. In einem *i.p.*-Sensibilisierungsmodell wurde bis zu 500 µg/kg KG/Tag kein erhöhter Atemwegswiderstand beobachtet, und die Eosinophilen in der BALF akkumulierten bei keiner Dosis (bis zu 500 µg/kg KG/Tag). Zusammenfassend erbringt die Studie von Bauer et al. (2012) Hinweise für BPA-bedingte Effekte auf die allergische Lungenentzündung ab 50 µg/kg KG/Tag. Hinweise auf funktionelle Konsequenzen fehlen jedoch.

Nygaard et al., 2015 (Nygaard et al., 2015) stellten Nachkommen BPA exponierter Mäuse einen signifikanten Anstieg der Eosinophilenzahlen in der BALF in einem Modell der OVA-induzierten Atemwegsallergie fest. Die Muttertiere wurden einer BPA-Dosis von 43700 µg/kg KG/Tag ausgesetzt.

Midoro-Horiuti et al., 2010 (Midoro-Horiuti et al., 2010) untersuchten, ob die BPA-Exposition von Muttertieren eine allergische Lungenentzündung bei den Nachkommen beeinflusst. Die Autoren beobachteten eine erhöhte Hyperreaktivität der Lunge und erhöhte Eosinophilenzahlen in der BALF bei einer Exposition von 800 µg/kg KG/Tag.

Nakajima et al., 2012 (Nakajima et al., 2012) berichteten, dass eine BPA-Exposition von Muttertieren mit einer Dosis von 800 µg/kg KG/Tag die Asthma-Neigung der Nachkommen

erhöhte. Die Eosinophilenzahl in der BALF stieg nur bei vorgeburtlicher BPA Exposition oder BPA-Exposition während der Entwicklungsphase signifikant an. Diese Studie war Teil der Bewertung der EFSA (2015) und gilt als Hinweis darauf, dass ein sich entwickelndes Immunsystem empfindlicher für BPA-induzierte Wirkungen ist.

O'Brien et al., 2014 (O'Brien et al., 2014) berichteten über das Ausbleiben oder eine verringerte Ausbildung von Lungenentzündungen bei weiblichen und männlichen Nachkommen von Müttern, die BPA-Dosen von 0,0075, 7,5 und 7500 µg/kg KG/Tag ausgesetzt waren. Die Anzahl der Eosinophilen in der BALF der Nachkommen verringerte sich, beziehungsweise veränderte sich nicht nach der BPA-Exposition der Muttertiere.

Tajiki-Nishino et al., 2018 (Tajiki-Nishino et al., 2018) untersuchten die Verstärkung allergischer Haut- und Atemwegsentzündungen in TDI-induzierten Allergie-Modellen nach Exposition erwachsener Tiere mit BPA in einer Dosis von 60 und 200 µg/kg KG/Tag. Dermale Entzündungen (Ohrschwellungen) nahmen nach BPA-Exposition signifikant ab, Lungenentzündungen nahmen zu. Der Zustrom von Eosinophilen in die BALF nahm dosisabhängig zu.

Wang et al., 2020 und Yanagisawa et al., 2019 (Wang et al., 2020b; Yanagisawa et al., 2019) versuchten, die Auswirkungen der BPA-Exposition auf die Entwicklung von allergischem Asthma bei erwachsenen Mäusen zu bestimmen. Wang et al. verwendeten ein OVA-induziertes Modell der Lungenentzündung bei erwachsenen weiblichen Mäusen. Die Exposition gegenüber BPA 25, 50 und 100 µg/kg KG/Tag verstärkte die pathologischen Veränderungen und verringerte die Lungenfunktion. Die Autoren berichteten über einen signifikanten, dosisabhängigen Anstieg der Eosinophilenzahl in der BALF. Yanagisawa et al. verwendeten ein OVA-induziertes allergisches Asthma-Modell bei männlichen Mäusen, die 0,09, 0,9 oder 9 µg/kg KG/Tag BPA ausgesetzt waren. Die Autoren beobachteten eine verstärkte Lungenentzündung und eine erhöhte Anzahl von Eosinophilen in der BALF bei allen Dosen. Beide Studien berichteten über einen Anstieg der Th2-Zytokinproduktion in der BALF bzw. in den Zellen des mesenterialen Lymphknotens.

He et al., 2016 (He et al., 2016) untersuchten die Auswirkungen von BPA auf allergische Lungenentzündungen bei adulten männlichen Mäusen, die einer BPA-Dosis von 20000 µg/kg KG/Tag ausgesetzt waren. Die Autoren beobachteten eine erhöhte Eosinophilenzahl in der BALF und eine Proliferation der Becherzellen im Atemwegsgewebe.

Loffredo et al., 2016 (Loffredo and Berdnikovs, 2020) beobachteten, dass eine BPA-Exposition eine OVA-Sensibilisierung ohne die Verabreichung von Adjuvanz in einem ansonsten tolerogenen Modell ermöglichte. Bei erwachsenen weiblichen Mäusen, die einer BPA-Dosis von 5000 µg/kg KG/Tag ausgesetzt waren, stieg die Anzahl der eosinophilen Granulozyten in der BALF signifikant an.

Petzold et al., 2014 (Petzold et al., 2014) untersuchten die Auswirkungen einer BPA-Exposition zu verschiedenen Zeitpunkten auf die Entwicklung einer Asthmaerkrankung. Muttertiere oder weibliche und männliche erwachsene Mäuse wurden während der Entwicklungs- bzw. der Erwachsenenphase mit 0,45 µg/kg KG/Tag BPA exponiert. Die Exposition gegenüber BPA während der Entwicklungsphase veränderte den Asthma-Phänotyp und die Anzahl der Eosinophilen in der BALF der Nachkommen nicht. Nur bei lebenslanger Exposition (ab Geburt)

nahmen die Hyperreaktivität der Atemwege und die Anzahl der Eosinophilen in der BALF zu. Eine begrenzte BPA-Exposition während der Sensibilisierungsphase reduzierte das allergische Asthma und die Eosinophilenzahl in der BALF.

Insgesamt wird die Wirkung einer durch BPA verstärkten eosinophilen Infiltration der BALF bei Mäusen als sehr wahrscheinlich angesehen.

Verbindung zu adversen (apikalen) Endpunkten

In denselben Studien wie bei den spezifischen IgE-Werten wurde auch die Eosinophilen-Infiltration der BALF untersucht und ein erhöhter Entzündungsphänotyp in der Lunge beobachtet, der immunhistochemisch oder über eine verringerte Lungenfunktion, z. B. unter Methacholin-Challenge, bestimmt wurde (He et al., 2016; Midoro-Horiuti et al., 2010; Petzold et al., 2014; Wang et al., 2020b; Yanagisawa et al., 2019). In diesen Studien wurde die Exposition von Erwachsenen gegenüber BPA bis zu 48 Stunden vor den Parametermessungen beendet. Darüber hinaus beobachteten Nakajima et al. (2012) auch eine verminderte Lungenfunktion (Nakajima et al., 2012).

Effektgrößen und Argumente für die Dosis-Wirkungs-Analyse

Die Zellzusammensetzung der BALF, einschließlich der Eosinophilenzahl, wurde hauptsächlich zytologisch bestimmt, d. h. die BALF-Zellen wurden auf Objektträgern gefärbt und gezählt. In einer Studie wurde eine FACS-Analyse verwendet, allerdings mit einer unklaren Gating-Strategie (keine Dosis-Wirkungs-Analyse möglich) (Tajiki-Nishino et al., 2018).

Ähnlich wie beim spezifischen IgE variiert die Anzahl der Eosinophilen, die die BALF infiltrieren, mit dem verwendeten Sensibilisierungs- und Auslöseprotokoll. Daher müssen die prozentualen Veränderungen für eine BMR mit Vorsicht festgelegt werden. Das BfR hat hier eine BMR von 100 % festgelegt, um die Dosis-Wirkungs-Beziehung für diesen Endpunkt zu analysieren, was jedoch nicht als endgültiger Wert für die Betrachtung der Effektgröße angesehen werden sollte (wie oben geschrieben, detaillierte Untersuchung erforderlich). Was geeignete Studien betrifft, so erfüllten nur drei die angegebenen Kriterien (z. B. eine ausreichende Stichprobengröße und mindestens zwei BPA Dosen) für diesen Endpunkt (Bauer et al., 2012; Nygaard et al., 2015; Wang et al., 2020b).

Hintergrundinformationen zur eosinophilen Infiltration der BALF

Asthma ist eine komplexe, chronische und heterogene Krankheit, die mit genetischen Faktoren zusammenhängt und von der Lebensweise sowie von Umweltfaktoren beeinflusst wird. Weltweit sind mehr als 350 Millionen Menschen von Asthma betroffen, in Europa sind es 30 Millionen. In den Industrieländern hat die Prävalenz von Asthma in den letzten 60 Jahren stark zugenommen. Die Exposition gegenüber Umweltschadstoffen hat dabei wahrscheinlich eine

Rolle gespielt. Genetische Faktoren, die für Asthma prädisponieren, sind gut bekannt, z. B. die elterliche Allergie und anfällige Gene, die durch genomweite Assoziationsstudien ermittelt wurden.

Allergisches eosinophiles Asthma ist der häufigste und am besten charakterisierte Endotyp (Phänotyp) von Asthma (Agache and Akdis, 2019; Lötvall et al., 2011; Tan et al., 2019). Eine wiederholte Exposition gegenüber dem Allergen führt zu einer Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ IV/b mit Infiltration von Th2-Zellen und Eosinophilen. Die Wanderung der Eosinophilen in die Atemwege wird durch Typ-2-Zytokine (z. B. IL-4, IL-5, IL-13) vermittelt. In der Lunge angekommen, sind die Eosinophilen durch die Freisetzung von Granulationsproteinen an der allergischen Entzündung und der Verletzung, Reparatur und Umgestaltung der Atemwege beteiligt. Die Aktivierung der Eosinophilen erfolgt im Spätstadium der allergischen Reaktion und spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese von Asthma (Akdis et al., 2020). Eine Anhäufung von Eosinophilen in den Atemwegen kann mit einer anhaltenden Atemwegsobstruktion verbunden sein (Dunican et al., 2018).

In den Leitlinien der Globalen Initiative für Asthma (GINA) wird die Bestimmung der Eosinophilenzahl im Blut empfohlen, um die Patienten mit dem höchsten Risiko für Asthmaexazerbationen zu ermitteln. Eine erhöhte Eosinophilenzahl im peripheren Blut (>150 Zellen/ μ l) und im Sputum (>2 %) deutet auf einen Entzündungsphänotyp vom Typ 2 hin und markiert ein erhöhtes Risiko für Asthmaexazerbationen, obwohl der zugrunde liegende Mechanismus noch nicht vollständig geklärt ist (Wenzel, 2012). Studien zu leichtem bis schwerem Asthma deuten darauf hin, dass etwa 50 % der Asthmafälle mit einer hohen Anzahl von Eosinophilen in Verbindung gebracht werden können (Wenzel et al., 1999; Woodruff et al., 2009). Obwohl 75 % der Personen positive Allergen-Hauttests haben, sind klinische allergische Reaktionen nicht oder nur geringfügig vorhanden. Die späte Th2-Reaktion bei allergischem Asthma kann sich von einem früher einsetzenden allergischen Phänotyp unterscheiden (Wenzel, 2012).

3.1.3.5 Neutrophile Infiltration in den Nebenhoden und in die BALF bei allergischen Erkrankungen

Ogo et al., 2018 (Ogo et al., 2018) (Tier 3) zeigten bei Wistar-Ratten, die während der Wachstumsphase (PND36-66) einer BPA-Konzentration von 200 μ g/kg KG/Tag ausgesetzt waren, eine erhöhte Neutrophilen-, aber keine Makrophagen-Infiltration in die Nebenhoden. Die niedrigere Dosis von 20 μ g/kg KG/Tag zeigte keine Wirkung. Die Anzahl der Neutrophilen wurde durch die Aktivität der Myeloperoxidase (MPO) bestimmt, die Anzahl der Makrophagen durch die Aktivität der N-Acetyl-b-D-Glucosaminidase (NAG). IL-6 im Gewebe, bestimmt durch Immunhistochemie, stieg bei der niedrigeren Dosis von 20 μ g/kg KG/Tag stark an und zeigte keine dosisabhängigen Effekte.

Eine Neutrophilen-Infiltration der BALF wurde in Studien mit OVA-induzierten Asthmodellen, die oben beschrieben wurden, weiter analysiert. O'Brien et al., 2014 (O'Brien et al., 2014) beobachteten keine erhöhte Neutrophileninfiltration, ähnlich wie Bauer et al., 2012 (Bauer et al., 2012) und Petzold et al., 2014 (Petzold et al., 2014). In der Studie von

Yanagisawa et al. (2019) zeigte die Neutrophileninfiltration keine konsistente oder dosisabhängige Wirkung.

Zwei Studien analysierten nur eine einzige BPA-Dosis und beobachteten eine signifikante BPA-induzierte erhöhte Neutrophilen-Infiltration in die BALF (He et al., 2016; Loffredo and Berdnikovs, 2020). Wang et al., 2020 beobachteten eine dosisabhängige Zunahme der Neutrophilen-Infiltration (Wang et al., 2020b).

Mehrere Langzeitstudien (die hier nicht im Detail ausgewertet wurden), die sehr hohe Expositionsdosen bei Mäusen und Ratten umfassten, berichteten nicht über konsistente Veränderungen der allgemeinen entzündlichen Endpunkte im unbelasteten Immunsystem (Delclos et al., 2014; Li et al., 2018a; Li et al., 2018b; Tyl et al., 2008a).

In Anbetracht der uneindeutigen Datenlage wurde für die Endpunkte neutrophile Infiltration in den Nebenhoden und in die BALF bei allergischen Krankheitsmodellen ein Gesamtwahrscheinlichkeitsgrad von „wahrscheinlich“ vergeben.

Verbindung zu adversen (apikalen) Endpunkten

Die Infiltration von Immunzellen in das Zielgewebe kann bereits als nachteiliger apikaler Endpunkt betrachtet werden. Funktionelle Defekte, die sich in einer verminderten Lungenfunktion, z. B. bei Methacholin-Challenge, zeigen, würden jedoch die Schlussfolgerungen zur Adversität unterstützen.

Ogo et al., 2018 haben über keine weiteren funktionellen Endpunkte berichtet (Ogo et al., 2018). O'Brien et al., 2014 berichteten über einen verminderten Schweregrad der Lungenentzündung bei H&E-gefärbten Gewebeschnitten (O'Brien et al., 2014). Wang et al. (2020) berichteten über einen erhöhten Lungenentzündungs-Score für gefärbte Gewebeschnitte und eine verringerte Lungenfunktion bei Methacholin-Challenge (Wang et al., 2020b). Die Ergebnisse der von Yanagisawa et al. (2019) durchgeführten Exposition mit niedrigeren Dosen zeigten ähnliche Tendenzen, jedoch meist ohne statistische Signifikanz (Yanagisawa et al., 2019).

Effektgrößen und Argumente für die Dosis-Wirkungs-Analyse

Die EFSA hat in ihrer Stellungnahme (EFSA, 2023) die Ergebnisse aus der Ogo-Studie (Ogo et al., 2018) einer BMD-Modellierung unterzogen. Um zu bewerten, ob der Effekt durch den vom BfR abgeleiteten TDI abgedeckt wird, wurden die Ergebnisse bezüglich der neutrophilen Infiltration der Nebenhoden (Ogo et al., 2018) ebenfalls einer Dosis-Wirkungs-Analyse unterzogen. Hinsichtlich der allergischen Lungenentzündung kann die neutrophile Infiltration in ähnlicher Weise berücksichtigt werden wie die eosinophile Infiltration. Die Ergebnisse der Studien von Wang et al. (2020) und Bauer et al. (2012) erfüllten die Kriterien für eine Dosis-Wirkungs-Analyse und wurden ebenfalls für eine Dosis-Wirkungs-Analyse verwendet (Bauer et al., 2012; Wang et al., 2020b).

Schlussfolgerung zur BPA-Immunotoxizität

Der Mangel an standardisierten Leitlinien für Immuntoxizitätseindpunkte manifestiert sich nach wie vor in relativ wenigen Studien, die zudem häufig einem niedrigen Tier zuzuordnen sind, was die insgesamt geringe Belastbarkeit zum Ausdruck bringt. Dies gilt auch für Studien zu den von der EFSA identifizierten kritischen Endpunkten (EFSA, 2023). Obwohl intermediäre Endpunkte wie der prozentuale Anteil an Th17-Zellen der Milz in mehreren Studien betrachtet wurden, waren die Ergebnisse zu damit verbundenen adversen apikalen Endpunkten wenig standardisiert und einzelne Ergebnisse könnten Publikationsverzerrungen widerspiegeln (DeVito and Goldacre, 2019). Dennoch zeigt die Abwägung der Evidenz insgesamt konsistente immuntoxische Wirkungen von BPA bei männlichen und weiblichen Mäusen (männliche Ratten bei Ogo, et al., 2018) für die gleichen Endpunkte, die von der EFSA als relevant identifiziert wurden (EFSA, 2023).

- Erhöhte IL-17-Serumspiegel („wahrscheinlich“)
- Erhöhter Anteil an Th17-Zellen in der Milz („sehr wahrscheinlich“)
- Erhöhte IL-17-Produktion durch stimulierte Milzzellen („wahrscheinlich“)
- Erhöhte IL-17-Werte im Gewebe („ALAN“)
- Erhöhtes spezifisches IgE bei allergischer Lungenentzündung („sehr wahrscheinlich“)
- Vermehrte Eosinophile in der BALF bei allergischer Lungenentzündung („sehr wahrscheinlich“)
- Erhöhte Neutrophilen-vermittelte Nebenhodenentzündung und BALF-Neutrophileninfiltration bei allergischer Lungenentzündung („wahrscheinlich“)

Die Wirkungen von BPA gelten als reversibel und adaptiv, wobei die Effekte bei Exposition von Erwachsenen geringer sind. Sensibilisierungs- und Auslösereaktionen in Gegenwart von BPA verstärkten Entzündungsreaktionen. In der unbelasteten Situation können sehr hohe BPA-Dosen ohne Veränderungen allgemein erfasster Immunparameter toleriert werden (Delclos et al., 2014; Li et al., 2018a; Li et al., 2018b; Tyl et al., 2008a).

Für die kritischen Endpunkte der Immunotoxizität wurde nur eine Spezies getestet (Mäuse, mit Ausnahme einer Studie an Ratten zur Neutrophileninfiltration der Nebenhoden). Daher muss die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Spezies noch ermittelt werden, insbesondere angesichts einer *In-vitro*-Studie, bei der menschliche Zellen parallel zu Mäusezellen verwendet wurden und welche die IL-17-bezogene Wirkungen bei Mäusezellen, nicht aber bei menschlichen Zellen, bestätigte. Darüber hinaus bleibt die Übertragbarkeit der untersuchten Tiermodelle auf den Menschen unklar, und auch hier wurde keine zweite Spezies für die unter Immunherausforderung auftretenden Effekte untersucht. Für die Situation beim Menschen bewertete die EFSA (2023) die Qualität der verfügbaren epidemiologischen Studien als zu gering, um darauf eine (quantitative) Risikobewertung zu stützen. Das BfR hat diese Studien nicht neu bewertet, und es wird betont, dass qualitativ hochwertige Studien (d. h. mit wiederholten 24-Stunden-Urinproben und Kontrolle für Störfaktoren wie den sozioökonomischen Status) erforderlich sind, um die Risikobewertung beim Menschen weiter zu untermauern.

Das BfR hat in seiner Stellungnahme, wann immer dies aufgrund der vorliegenden Daten möglich war, die Dosis-Wirkungs-Beziehungen für die einzelnen Endpunkte bewertet, um zu untersuchen, ob die Wirkungen durch den vom BfR abgeleiteten TDI abgedeckt werden. Da es keinen Standard gibt, wurden Berechnungen mit einer BMR von 100% für die IL-17-Serumspiegel, die Eosinophileninfiltration in die BALF bei allergischer Lungenentzündung und die Neutrophileninfiltration durchgeführt. Insgesamt wurden drei Studien (Dong et al., 2020; Gao et al., 2020a; Luo et al., 2016), zwei Studien (Nygaard et al., 2015; Wang et al., 2020b) und zwei Studien (Ogo et al., 2018; Wang et al., 2020b) zur Dosis-Wirkungs-Analyse für die jeweiligen Endpunkte verwendet.

3.1.4 Reproduktionstoxizität

3.1.4.1 Methodik

In ihrer Stellungnahme aus dem Jahr 2015 kam die EFSA zu dem Schluss, dass BPA in Tierversuchstudien bei hohen Dosen (oberhalb einer HED von 3,6 mg/kg KG/Tag) reproduktionstoxische Wirkungen verursacht. Die EFSA merkte auch an, dass es zwischen den untersuchten Studien eine „hohe Variabilität in Bezug auf die Häufigkeit und das Ausmaß etwaiger gesundheitsschädlicher Auswirkungen“ gibt, insbesondere im Niedrigdosisbereich. Daher wurde die Wahrscheinlichkeit reproduktionstoxischer Wirkungen nach prä- und postnataler Exposition unterhalb einer HED von 3,6 mg/kg KG/Tag von der EFSA als „as likely as not“ (ALAN, so wahrscheinlich wie unwahrscheinlich) eingestuft. Seit dem Jahr 2013 sind zahlreiche Studien erschienen, die über die Auswirkungen einer BPA-Exposition auf die Reproduktionstoxizität berichten, jedoch ist die Variabilität der Ergebnisse und der Dosis-Wirkungs-Beziehungen weiterhin beträchtlich.

Bei dieser BfR-Bewertung liegt der Schwerpunkt auf Parametern im Zusammenhang mit der männlichen und weiblichen Fruchtbarkeit und Sexualfunktion (Spermienzahl und -beweglichkeit; Hodenhistopathologie, beziehungsweise Histopathologie der Ovarien; Uterushyperplasie).

Die initiale Literaturrecherche umfasste den Zeitraum vom 2013-01-01 bis 2022-10-25 und resultierte in insgesamt 1905 Studien. Nach der Auswahl von Studien, die sich mit den Auswirkungen von BPA auf reproduktionstoxische Parameter im Zusammenhang mit der Fruchtbarkeit und Sexualfunktion befassten, wurden nur Studien berücksichtigt, die die folgenden Kriterien erfüllten:

- Originaldaten
- *In-vivo*-Studien an Säugetieren
- Orale Exposition

529 Studien erfüllten diese Kriterien. Von diesen wurden nur englischsprachige Studien mit intakten Tieren berücksichtigt, in denen mindestens drei BPA-Dosierungen sowie eine Kontrollgruppe eingesetzt und untersucht wurden. Daraus ergaben sich 101 Studien, die wie oben beschrieben in drei Tiers eingeteilt und gegebenenfalls für die Dosis-Wirkungs-Analyse verwendet wurden (nur Tier 1 und 2). Darüber hinaus wurden die Ergebnisse der

Schlüsselstudien, die von der EFSA (2015) verwendet wurden, in die Dosis-Wirkungs-Analyse einbezogen, sofern Daten zu den betrachteten Endpunkten verfügbar waren.

Von allen Studien zur Reproduktionstoxizität, die bei dieser Literaturrecherche erfasst wurden, wurden 19 als Tier 1, 23 als Tier 2 und die restlichen 59 Studien als Tier 3 eingestuft.

Die Bewertung konzentrierte sich auf die Endpunkte, die von der EFSA (2023) im Bereich der Reproduktionstoxizität als „likely“ (eine Wirkung durch BPA ist wahrscheinlich) identifiziert wurden, wie z.B. Spermienmotilität, Histologie von Ovarien und Uterus sowie Hoden und Nebenhoden. Zusätzlich wurden auch Effekte auf folgende Organe/Gewebe/Parameter betrachtet: Hoden, Nebenhoden, Prostata, Spermienparameter, Zeit bis zur Separation von Eichel und Vorhaut, Anogenital-Abstand, Ovarien, Uterus, Vagina, Östruszyklus, Zeit bis zur Vaginalöffnung, Implantationen. Effekte, die als „likely“ und relevant bewertet wurden, wurden bei der TDI-Ableitung berücksichtigt, wie z. B. (epididymale) Spermienzahl.

3.1.4.2 Männliche Fortpflanzung

Spermienzahl

Es wurden drei Tier 2-Studien und 10 Tier 3-Studien berücksichtigt, in denen Effekte auf die Spermienzahl nach BPA-Exposition adulter (erwachsener) Tiere gemessen wurden. Eine Tier 1-Studie wurde zu diesem Endpunkt nicht identifiziert. Eine Tier 2-Studie wurde an Kaninchen (Karabulut and Gulay, 2020), die beiden anderen Studien an Ratten (Liu et al., 2013a; Srivastava and Gupta, 2018) durchgeführt. In allen drei Studien wurden verringerte Spermienzahlen im Ejakulat bzw. in den Nebenhoden beobachtet. Die Exposition dauerte bei den Kaninchen 9 Wochen, bei den Ratten in der Studie von Liu 60 Tage und von Srivastava 90 Tage. Die Effekte auf die Spermienzahl waren bei 10 mg/kg KG/Tag (Karabulut and Gulay, 2018), 0,2 mg/kg KG/Tag (Liu et al., 2013) bzw. 0,5 mg/kg KG/Tag (Srivastava and Gupta, 2018) statistisch signifikant. Eine Studie an adulten BPA-exponierten Mäusen (Alabi et al., 2021) wurde gemäß unseren Kriterien zunächst als Tier 2 eingestuft. Da den Ergebnissen zur Spermienzahl sowohl SD als auch SEM fehlten, wurde die Studie für diesen Endpunkt auf Tier 3 herabgestuft. Darüber hinaus zeigten die meisten Tier 3-Studien, in denen adulten Tieren Dosen im Bereich von mg/kg KG/Tag bei verabreicht wurden, statistisch signifikante Abnahmen der Spermienzahl. Obwohl diese Tier 3-Studien nicht in die Dosis-Wirkungs-Analyse einbezogen wurden, unterstützen sie den Befund einer reduzierenden Wirkung von BPA auf die Spermienzahl nach einer Exposition im Erwachsenenalter.

Eine Studie, in der juvenile (vor der Geschlechtsreife) Ratten (mit einem Gewicht von 140-160 g zu Beginn des Versuchs) vier Wochen lang exponiert wurden, wurde ebenfalls als Tier 2 eingestuft (Wang et al., 2014a). In dieser Studie wurde die Spermienkonzentration bei Dosen von 100 und 200 mg/kg KG/Tag beeinträchtigt.

In zwei Tier-1-Studien (Camacho et al., 2019; Delclos et al., 2014) wurden Ratten pränatal (vor der Geburt) bis zum Erwachsenenalter exponiert (gestational day (GD, Schwangerschaftstag)6 – postnatal day (PND, Tag nach der Geburt) 365 bzw. GD6 - PND 90) und in die Dosis-Wirkungs-Analyse einbezogen. In diesen Studien wurde keine Wirkung der BPA-Behandlung auf die Spermienzahl beobachtet.

Die Spermienzahl wurden in sechs Tier-2-Studien mit prä- oder perinataler (um den Geburtszeitraum, inklusive Stillzeit) Exposition bei Ratten und Mäusen bestimmt (Camacho et al., 2019; Hass et al., 2016; Quan et al., 2017; Rahman et al., 2017; Rahman et al., 2021; Ullah et al., 2019b). Die beiden Studien von Hass und Quan zeigten keine Dosis-Wirkungs-Beziehung (nur die niedrigste Dosis bzw. die beiden niedrigsten Dosen zeigten eine signifikante Wirkung). In beiden Studien von Rahman beziehen sich die Daten auf drei Wiederholungsexperimente mit je drei Tieren pro Experiment für die Spermienzahl, so dass diese Studien aufgrund der unklaren Statistiken nicht für die Dosis-Wirkungs-Analyse verwendet wurden. In der Studie von Ullah wurde keine Wirkung auf die kaudale Spermienzahl nach einer BPA-Exposition von GD 1 bis PND 1 gezeigt. Ebenso wurde im STOP-Dosis-Arm der CLARITY-Studie (Camacho et al., 2019) mit einer BPA-Exposition von GD 6 bis PND 21 keine statistisch signifikante Wirkung auf die Spermienzahl festgestellt.

Von den vor 2013 veröffentlichten und in der EFSA-Stellungnahme von 2015 berücksichtigten Studien wurden eine Zwei-Generationen-Studie an Mäusen und eine Drei-Generationen-Studie an Ratten als Tier 2 (Tyl et al., 2008a; Tyl et al., 2002) eingestuft. Auswirkungen der BPA-Exposition auf die Spermienzahl wurden bei der höchsten getesteten Dosis in der F1-Generation in der Mausstudie (450 mg/kg KG/Tag) bzw. in der F0-Generation in der Rattenstudie (600 mg/kg KG/Tag) beobachtet.

Zusammenfassend wurden Effekte auf die Spermienzahl nach Exposition adulter Tiere in mehreren Tier 2- und 3-Studien berichtet, wobei die wirksamen Dosen um mehrere Größenordnungen variierten. Im Gegensatz dazu zeigten Tier-1-Studien mit einer Exposition von der Trächtigkeit bis zum Erwachsenenalter selbst bei hohen Dosen keine statistisch signifikanten Auswirkungen auf die Spermienzahl. Studien, in denen Tiere während der Trächtigkeit und darüber hinaus (perinatal) exponiert wurden, zeigten entweder nicht-monotone Dosis-Wirkungsbeziehungen oder gar keine Effekte. In ihrer Stellungnahme aus dem Jahr 2023 kam die EFSA (EFSA, 2023) zu dem Schluss, dass Auswirkungen auf die Spermienzahl bei keinem Expositionsszenario wahrscheinlich sind. Trotz der teilweise widersprüchlichen Ergebnisse hält das BfR die Effekte der BPA-Exposition bei erwachsenen Tieren auf die Spermienzahl für zu relevant, um sie bei der TDI-Ableitung unberücksichtigt zu lassen.

Spermienbeweglichkeit

Es wurden drei Tier-2-Studien identifiziert, in denen die Auswirkungen auf die Spermienbeweglichkeit nach BPA-Exposition im Erwachsenenalter oder in der Pubertät gemessen wurden, eine davon an Kaninchen (Karabulut and Gulay, 2020) und zwei bei Ratten (Ullah et al., 2019a; Wang et al., 2014a). In der Kaninchenstudie war der Anteil beweglicher Spermien in der niedrigsten Dosisgruppe (10 mg/kg KG/Tag (Karabulut and Gulay, 2020)) reduziert. In der Studie an geschlechtsreifen Mäusen wurde dieser Effekt bei 200 mg/kg KG/Tag (Wang et al., 2014a) beobachtet. In der Studie an adulten Mäusen wurde in der höchsten Dosis (50 mg/kg KG/Tag) lediglich eine marginale Abnahme der Anzahl beweglicher Spermien beobachtet (Ullah et al., 2019a). Zwei als Tier 1 bewerteten Studien (Camacho et al., 2019; Delclos et al., 2014) mit pränataler und erwachsener Exposition (GD6 - PND 365 bzw. GD6 - PND 90) über einen breiten Dosisbereich bis zu 300 bzw. 25 mg/kg KG/Tag

berichteten von keinen Wirkungen auf die Spermienbeweglichkeit. Für die Dosis-Wirkungs-Analyse wurden die Daten aus den drei oben genannten Tier 2-Studien sowie den Tier 1-Studien von Delclos et al. und Camacho et al. verwendet.

Die von der EFSA im Jahr 2023 identifizierte Schlüsselstudie zur Spermienbeweglichkeit (Wang et al., 2016) wurde im Rahmen des BfR-Auswahlprotokolls aufgrund der unklaren BPA Hintergrundbelastung durch Käfige und Wasserflaschen sowie durch undefiniertes Futter als Tier 3 eingestuft. In dieser Studie wurden bei allen getesteten Dosen (10 - 250 µg/kg KG/Tag) nach achtwöchiger Exposition von erwachsenen Mäusen statistisch signifikante Auswirkungen auf die Spermienbeweglichkeit beobachtet.

Zwei Studien mit pränatal oder perinatal exponierten Ratten wurden für die Dosis-Wirkungs-Analyse verwendet (Camacho et al., 2019; Ullah et al., 2019b). Im Stop-Arm der CLARITY-Studie (Camacho et al., 2019) wurden die Ratten von GD 6 - PND 21 exponiert, in der Ullah-Studie von GD1 - PND1. Eine dritte Studie mit einer Exposition von GD 14 - GD 21 zeigte eine Abnahme der Dichte der beweglichen Spermien, die nicht dosisabhängig und nur in den beiden niedrigsten Dosen signifikant war (Quan et al., 2017). In beiden Studien von Rahman basierten die Daten für diesen Endpunkt auf nur drei Tieren und wurden daher nicht für eine quantitative Bewertung verwendet (Rahman et al., 2017; Rahman et al., 2021). Weder in der Camacho-Studie (CLARITY) noch in der Ullah-Studie wurden signifikante Veränderungen festgestellt. Dies gilt auch für die Tier 2 eingestuft Tyl-Studien (Tyl et al., 2008a; Tyl et al., 2002), die in der EFSA-Stellungnahme aus dem Jahr 2015 bewertet wurden.

Zusammenfassend beurteilt das BfR die Auswirkungen von BPA auf die Spermienbeweglichkeit als „not likely“ (unwahrscheinlich) bei Dosen unter 1 mg/kg KG/Tag. Dennoch hat das BfR die oben diskutierten Studien zur Dosis-Wirkungs-Analyse und zur Ableitung des TDI herangezogen.

Hoden-Histologie

Insgesamt untersuchten 15 als Tier 1 oder 2 eingestufte Studien verschiedene histologische Veränderungen in den Hoden. Für die vorliegende Bewertung wurden ausschließlich Studien mit quantitativen Parametern für die quantitative Gefahrenbewertung berücksichtigt. So wurden immunhistologische Studien, in denen die Expression bestimmter Proteine untersucht wurde, nicht bei der TDI-Ableitung berücksichtigt.

In der Clarity-Studie (Camacho et al., 2019) wurden die Hoden von Ratten nach perinataler Exposition (GD 6 - PND 21) histopathologisch untersucht. Der einzige signifikante Effekt auf die Hoden war eine Polyarteritis in der zweithöchsten Dosisgruppe (2500 µg/kg KG/Tag) des Stop-Dosis-Arms. In einer Zwei-Generationen-Studie zur Reproduktionstoxizität bei Mäusen resultierte eine BPA-Exposition von bis zu 600 mg/kg KG/Tag in minimaler Hypoplasie der Hodenkanälchen (Tyl et al., 2008b). In der Drei-Generationen-Studie an Ratten derselben Autoren, wurden keine veränderten Inzidenzen von Atrophie oder Degeneration der Hodenkanälchen beobachtet (Tyl et al., 2002). In der CLARITY-assoziierten Studie von Dere et al. (2018) wurden bis zu einer Dosis von 25 mg/kg KG/Tag keine Auswirkungen auf die Anzahl der durch TUNEL-Färbung identifizierten apoptotischen Zellen berichtet. Im Gegensatz dazu zeigten drei andere Studien einen Anstieg von TUNEL-gefärbten Zellen in Hodenschnitten: zwei mit pränataler Exposition (Karmakar et al., 2020; Quan et al., 2017) und

eine mit pubertärer Exposition (Wang et al., 2014a). Effekte wurden bei Dosen von 50 mg/kg KG/Tag, 1 mg/kg KG/Tag bzw. 100 mg/kg KG/Tag beobachtet. In der Studie von Karmakar et al. (2020) wurden jedoch einige Defizite in Bezug auf die Dokumentation festgestellt. Die Auswertung berücksichtigt zum Beispiel mehr F1-Tiere, als Muttertiere behandelt wurden, ohne einen diesbezüglichen Kommentar zur statistischen Auswertung. Es fehlte weiterhin die Information, ob die Daten mit SD oder SEM dargestellt wurden. Daher wurde diese Studie auf Tier 3 herabgestuft.

Drei Studien zur Entwicklungstoxizität derselben Universität berichteten über eine Abnahme von Hodenkanälchen (Tubuli seminiferi) in von Stadium VIII, was auf eine Hemmung der Spermienbildung/-reifung hindeutet (Karmakar et al., 2020; Rahman et al., 2017; Rahman et al., 2021). Zwei Entwicklungstoxizitätsstudien (Karmakar et al., 2020; Rahman et al., 2021) berichteten über eine Zunahme veränderter Hodenkanälchen bei Mäusen. Aus den oben beschriebenen Gründen wurde die Karmakar-Studie aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Auch in den Studien von Rahman ist nicht klar, ob sich die Statistiken auf den Wurf als statistische Einheit beziehen. Über eine Abnahme der Tubuli des Stadiums VIII wurde auch in einer Studie eines weiteren Labors mit adulten Ratten berichtet. Allerdings wurde hier nur eine BPA-Dosis (200 µg/kg KG/Tag) für diesen Parameter getestet (Liu et al., 2013a).

In der NTP-Studie (Delclos et al., 2014) wurden Riesenzellen in den Hodenkanälchen und die Degeneration des Keimepithels untersucht. In keiner BPA-Dosis war das Keimepithel degeneriert und die Anzahl an Riesenzellen im Hodenepithel war nur in der niedrigsten Dosisgruppe signifikant erhöht. Daher sieht das BfR für diese Studie eine BPA-bedingte Wirkung auf diese Endpunkte als nicht wahrscheinlich an. In zwei Studien von Ullah et al. (Ullah et al., 2019b; Ullah et al., 2018a) wurden die Hoden von Ratten histologisch untersucht. In der pränatalen Studie (Ullah et al., 2019b) waren der prozentuale Anteil der Fläche der Hodentubuli und des Interstitiums, der prozentuale Anteil der Fläche des Lumens und des Epithels, die Höhe des Hodentubulusepithels und der Durchmesser der Hodentubuli leicht verändert. Mit Ausnahme des prozentualen Anteils Fläche des Interstitiums hatten die Veränderungen eine Effektgröße von unter 5 %. Zusammen mit den geringfügig veränderten Spermienparametern (siehe oben) wurde die toxikologische Relevanz der Veränderung dieses Parameters als unklar betrachtet. Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus der nicht ausreichend beschriebenen Zuordnung der Jungtiere zu den Würfen. Daher wurden die Ergebnisse der Hodenhistologie aus dieser Studie nicht für die TDI-Ableitung verwendet. In der Studie mit adulten Ratten (Ullah et al., 2018a) war in der höchsten Dosis (50 mg/kg KG/Tag) nur die Epithelhöhe signifikant verändert, während für den prozentualen Anteil der Fläche der Hodenkanälchen und des Interstitiums sowie den Durchmesser der Hodenkanälchen keine Veränderung beobachtet wurde.

Eine weitere Studie mit Exposition adulter Tiere, jedoch mit höheren Dosen (Sencar et al., 2021), berichtete zusätzlich zum Johnson's Score über Veränderungen der Höhe des Hodentubulusepithels und des Durchmessers der Hodenkanälchen. Zu beachten ist, dass mit Ausnahme der CLARITY-Studien (Camacho et al., 2019; Dere et al., 2018) Informationen zur Verblindung der histologischen Proben fehlten.

Die von der EFSA (2023) bewertete Studie zum Durchmesser der Hodenkanälchen (Gurmeet et al., 2014) wurde nach unserer Methodik als Tier 3 eingestuft, da die BPA

Hintergrundexposition unbekannt ist und Informationen über das Futter fehlen. In dieser Studie traten Effekte nur in der höchsten Dosisgruppe von 100 mg/kg KG/Tag auf.

Weitere Parameter

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Parametern wurden das Organgewicht der Hoden sowie Daten zur Spermienmorphologie und zur Viabilität (Lebensfähigkeit) der Spermien qualitativ bewertet. Die Mehrheit aller Studien (drei Tier 1-Studien, 11 Tier 2-Studien und beide Studien von Tyl), die das Hodengewicht untersuchten, zeigten keine Auswirkungen nach BPA-Exposition.

In der Delclos/NTP-Studie war die Inzidenz verkleinerter Hoden in den Dosisgruppen von 0,26 und 300 mg/kg KG/Tag erhöht, jedoch nicht in den dazwischenliegenden Dosen. In der CLARITY- assoziierten Studie (Dere et al., 2018) wurde ein verringertes Hodengewicht nur in der hohen Dosis (250 mg/kg KG/Tag) beobachtet. In einer Studie mit pränatal exponierten Mäusen (GD1 bis zur Geburt, (Ma et al., 2017)) wurde bei allen Dosen (50 - 2500 mg/kg KG/Tag) eine Abnahme des absoluten und relativen Hodengewichts beobachtet. Im Gegensatz dazu wurde in einer Studie mit pränatal exponierten Ratten (GD 14 - GD 21) eine Zunahme des Hodengewichts nur bei der mittleren Dosis von 10 mg/kg KG/Tag (Quan et al., 2017) beobachtet. Eine Studie mit erwachsenen Ratten berichtete über eine dosisabhängige Abnahme des Hodengewichts bei 0,5 und 1 mg/kg KG/Tag (Srivastava and Gupta, 2018). In der Drei-Generationen-Studie an Ratten von Tyl et al. (2002) war das relative Hodengewicht in allen Generationen bei der höchsten Dosis von 500 mg/kg KG/Tag erhöht, während das absolute Hodengewicht bei 50 und 500 mg/kg KG/Tag erniedrigt war. In der Zwei-Generationen-Studie an Mäusen von Tyl et al., 2008, war das Hodengewicht bei der höchsten Dosis von 600 mg/kg KG/Tag verringert.

In Übereinstimmung mit der EFSA-Stellungnahme aus dem Jahr 2023 wurde das Hodengewicht vom BfR nicht als ein wahrscheinlicher Endpunkt für die BPA-Exposition angesehen, zumindest nicht bei niedrigen Dosen.

Hinsichtlich der Spermienmorphologie wurden in der Delclos-Studie bei Ratten keine signifikanten Effekte beobachtet. Auch in der CLARITY-Studie wurde die Zahl abnormer Spermien bei Ratten in beiden Studienarmen nicht durch die BPA-Exposition beeinflusst. Nach Exposition adulter Mäuse waren die Spermienanomalien in der Studie von Alabi et al. (2021), erhöht. Die Mäuse waren 5 Tage exponiert, und die Analyse der Spermien aus den Nebenhoden fand 35 Tage später statt, nachdem ein Zyklus der Spermatogenese abgeschlossen war. Eine Studie, ursprünglich als Tier 2 eingestuft (Wang et al., 2014a), hat das BfR aufgrund der uneindeutigen Datenpräsentation von der weiteren Bewertung ausgeschlossen. In einer Tier 2-Studie mit Exposition von GD14 - GD21 wurde von Spermienmissbildungen bei Dosierungen von 1 – 100 mg/kg KG/Tag, jedoch ohne Dosisabhängigkeit (Quan et al., 2017), berichtet. In den Mehrgenerationenstudien an Mäusen und Ratten (Tyl et al., 2008a; Tyl et al., 2002) war der Prozentsatz abnormer Spermien durch die BPA-Exposition nicht beeinflusst. Zusammenfassend schätzt das BfR Auswirkungen auf die Spermienmorphologie durch BPA-Exposition als unwahrscheinlich („not likely“) ein.

Die Spermienviabilität war bei Ratten in der Tier 1-Studie von Delclos und in der Tier 2-Studie von Ullah nicht beeinträchtigt (Ullah et al., 2019b). Die EFSA (2023) kam zu dem Schluss, dass Auswirkungen von BPA auf die Lebensfähigkeit von Spermien wahrscheinlich sind, basierend auf der Studie von Wang (Wang et al., 2016), die vom BfR als Tier 3 bewertet wurde. Im Gegensatz dazu geht das BfR davon aus, dass dieser Endpunkt nicht durch die BPA-Exposition beeinflusst wird.

3.1.4.3 Weibliche Fortpflanzung

Histologie der Ovarien (Eierstöcke)

Zu den Auswirkungen von BPA auf die Histologie der Ovarien bei Ratten und Mäusen (einschließlich Anzahl ovarieller Follikel) wurden drei Tier 1-Studien (Camacho et al., 2019; Delclos et al., 2014; Patel et al., 2017), eine Tier 2-Studie (Wang et al., 2014b) und neun Tier 3-Studien identifiziert (Berger et al., 2016; Cao et al., 2018; Hu et al., 2018; Lin et al., 2021; Mahalingam et al., 2017; Osman et al., 2021; Rashid et al., 2018; Shi et al., 2019; Wei et al., 2020). Die von der EFSA (2023) für die BMD-Modellierung verwendete Schlüsselstudie zur Histologie der Ovarien (Hu et al., 2018) wurde nach BfR-Kriterien aufgrund der unklaren Hintergrundexposition (über Käfige und Wasserflaschen sowie durch undefiniertes Futter) und insbesondere der fehlenden Verblindung mit hohem Verzerrungsrisiko (systematischer Fehler, Bias) für das gemessene Ergebnis (Follikelzahl) als Tier 3 eingestuft. Die vom BfR letztlich berücksichtigten Parameter waren:

- Follikelzahlen (Verhältnis Primär-/Gesamtfollikel) nach pränataler und postnataler Exposition bis zum Absetzen der Jungtiere sowie pränataler und postnataler Exposition bis zum Erwachsenenalter bei Ratten (Patel et al., 2017) sowie nach pränataler Exposition bei Mäusen (Wang et al., 2014b).
- Inzidenz von Ovarialläsionen (z. B. Follikelzysten, reduzierte Anzahl von Corpora lutea, oder der Antralfollikel, interstitielle Zellhyperplasie) nach Exposition während der Entwicklung (pränatale und postnatale Exposition bis zum Absetzen der Jungtiere) sowie nach Exposition während der Entwicklung bis ins Erwachsenenalter (perinatal bis Geschlechtsreife) in Ratten und Mäusen (Tyl et al., 2008b).

Histologie des Uterus (Gebärmutter)

Zu den Auswirkungen auf die Uterushistologie bei Ratten und Mäusen wurden vier Tier 1-Studien (Camacho et al., 2019; Delclos et al., 2014; Kendzioriski and Belcher, 2015a; Kendzioriski and Belcher, 2015b) und eine Tier 3-Studie (Yuan et al., 2018) identifiziert. Die Studie von Kendzioriski and Belcher (2015b) wurde nur dann als Tier 1 eingestuft, wenn CD-1-Mäuse verwendet wurden, da die Anzahl der Tiere im Fall der C57B1/6N-Mäuse weniger als fünf betrug (daher Tier 3). Nach Meinung des BfR wurden bei CD-1-Mäusen sowohl nach Exposition im Erwachsenenalter (Kendzioriski and Belcher, 2015b) als auch nach juveniler und adulter Exposition + (Kendzioriski and Belcher, 2015a) keine behandlungsbedingten Veränderungen in der Häufigkeit von Gebärmutterzysten beobachtet. Auch in den zuvor von der EFSA berücksichtigten Studien von Tyl und Mitarbeitern (EFSA, 2015) wurden keine

Auswirkungen auf die Histopathologie des Uterus berichtet (Tyl et al., 2008b; Tyl et al., 2002). Daher wurden für die Dosis-Wirkungs-Analyse schließlich folgende Parameter verwendet:

- Inzidenz von Uterusläsionen (zystische Endometriumhyperplasie, Plattenepithel-metaplasie des Endometriums, Uterusapoptose) nach Exposition während der Entwicklung (pränatale und postnatale Exposition bis zum Absetzen der Jungtiere) (Camacho et al., 2019) sowie nach Exposition während der Entwicklung bis ins Erwachsenenalter (perinatal bis Geschlechtsreife) (Camacho et al., 2019; Delclos et al., 2014).

Östruszyklus

Zu den Auswirkungen auf den Östruszyklus bei Ratten und Mäusen wurden vier Tier 1-Studien (Camacho et al., 2019; Delclos et al., 2014; Hass et al., 2016; Tucker et al., 2018), zwei Tier 2 (Leung et al., 2017; Wang et al., 2014b) und eine Tier 3-Studie (Cao et al., 2018) identifiziert. Einige Studien gaben die durchschnittliche Zeit an, die in einer bestimmten Phase des Östruszyklus verbracht wurde (Cao et al., 2018; Tucker et al., 2018), oder den prozentualen Anteil der in verschiedenen Zyklusphasen verbrachten Zeit (Wang et al., 2014b). Andere Studien erfassten die Häufigkeit von Tieren mit abnormalen Zyklen (Camacho et al., 2019; Delclos et al., 2014; Hass et al., 2016). In ihrer Veröffentlichung erwähnten Leung et al. (2017), dass BPA keine Auswirkungen auf den Östruszyklus bei den Nachkommen nach pränataler Exposition über die Mutter gab, jedoch ohne die Daten zu veröffentlichen. Daten über die Zeit oder den Prozentsatz der Zeit, die in einer bestimmten Phase des Zyklus verbracht wird, sind nicht direkt mit der Häufigkeit von Tieren mit abnormalen Zyklen vergleichbar. Daher, und weil die Tier 1- und 2- Studien von Tucker et al. (2018) und Wang et al. (2014b) sowie die Studien, die von EFSA in ihrer Stellungnahme aus dem Jahr 2015 berücksichtigt wurden (Tyl et al., 2008b; Tyl et al., 2002) aus Sicht des BfR keine behandlungsbedingten Auswirkungen auf den Östruszyklus zeigten, wurde der folgende Parameter für die Dosis-Wirkungs-Analyse verwendet:

- Inzidenz der Ratten mit abnormalen Zyklen nach Exposition während der Entwicklung (pränatal und postnatal bis zur Entwöhnung) (Camacho et al., 2019; Hass et al., 2016) sowie nach Exposition während der Entwicklung + adulter Exposition (pränatal und postnatal bis zum Erwachsenenalter) (Camacho et al., 2019; Delclos et al., 2014)

Histologie der Vagina

Für histopathologische Befunde der Vagina von Ratten wurden zwei Tier-1-Studien identifiziert (Camacho et al., 2019; Delclos et al., 2014). Da die Studien von Tyl an Ratten und Mäusen (Tyl et al., 2008b; Tyl et al., 2002) keine Effekte auf die Vagina ergaben, wurde der folgende Parameter für die Dosis-Wirkungs-Analyse herangezogen:

- Hyperplasie des Vaginalepithels nach Exposition während der Entwicklung (pränatal und postnatal bis zur Entwöhnung) sowie nach Exposition während der Entwicklung + adulter Exposition (pränatal und postnatal bis zum Erwachsenenalter) (Camacho et al., 2019; Delclos et al., 2014).

Brustdrüsen

Für die Auswirkungen auf die (weibliche) Brustdrüsen bei Ratten und Mäusen wurden fünf Tier 1-Studien (Camacho et al., 2019; Delclos et al., 2014; Mandrup et al., 2016; Montévil et al., 2020; Tucker et al., 2018) und eine Tier 2-Studie (Leung et al., 2017) identifiziert. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse einer 2-Generationen-Reproduktionsstudie mit Mäusen (Tyl et al., 2008b) die von der EFSA in ihrer früheren Stellungnahme (EFSA, 2015) berücksichtigt wurden, herangezogen.

Von diesen Studien sieht das BfR nur die Effekte, welche von Delclos et al. (2014) beobachtet wurden als behandlungsbedingt an. Daher wurde der folgende Parameter für die Dosis-Wirkungs-Analyse berücksichtigt:

- Inzidenz von Brustdrüsengang-Hyperplasie nach Exposition während der Entwicklung (pränatal und postnatal bis zur Entwöhnung) sowie nach Exposition während der Entwicklung + adulter Exposition (pränatal und postnatal bis zum Erwachsenenalter) (Delclos et al., 2014).

3.1.5 Wirkungen auf Stoffwechselprozesse

In ihrer Stellungnahme aus dem Jahr 2023 (EFSA (2023)) hat die EFSA acht Kategorien von gesundheitlichen Auswirkungen (Health Outcome Categories, HOC) auf der Grundlage von Tierstudien und 5 HOC auf der Grundlage von Humanstudien identifiziert. Bezüglich der Humandaten wurden in keinem der auf den Stoffwechsel bezogenen Effekt-Cluster (Fettleibigkeit, kardiometabolische Wirkungen, Schilddrüseneffekte, Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) und Schwangerschaftsdiabetes mellitus) Effekte gefunden, deren Auftreten als sehr wahrscheinlich oder wahrscheinlich im Zusammenhang mit einer BPA-Aufnahme stehend eingestuft wurden. Nur der positive Zusammenhang zwischen BPA-Exposition und Fettleibigkeit und T2DM wurde als "so wahrscheinlich wie unwahrscheinlich" (ALAN) eingestuft. In den Tierstudien waren die untersuchten Cluster Fettleibigkeit, Fettablagerung in der Leber, Glukoseregulierung, Blutfette, Harnsäure, Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM), andere Stoffwechselhormone und Schilddrüsenhormone. Für keinen dieser Cluster wurde der Zusammenhang zwischen BPA-Exposition und den untersuchten Effekten als sehr wahrscheinlich eingestuft. Ein Zusammenhang zwischen der Harnsäurekonzentration im Serum und der Aufnahme von BPA wurde dagegen als wahrscheinlich eingestuft, wenn die Exposition im Erwachsenenalter erfolgt. Die folgenden Effekt-Cluster wurden als ALAN eingestuft: Fettleibigkeit, Fettablagerung in der Leber, Glukoseregulierung, Blutfette und T1DM.

Im Gegensatz zu anderen Säugetieren ist Harnsäure (englisch uric acid, UA) bei Primaten das letzte Stoffwechselprodukt des Purinstoffwechsels und wird überwiegend über den Urin ausgeschieden. Es wird von der Xanthinoxidase aus Xanthin, einem Zwischenprodukt des Purinstoffwechsels, synthetisiert. Bei Säugetieren, die keine Primaten sind, wird UA weiter zu Allantoin metabolisiert. Infolgedessen sind die UA-Serumspiegel beim Menschen höher als bei anderen Säugetierarten, einschließlich Nagetieren (Kratzer et al., 2014)

Bei männlichen SD-Ratten liegen die Serumkonzentrationen zwischen 0,5 - 1,6 mg/dL (Kurtz and Travlos, 2018). Im Gegensatz dazu liegt die UA-Konzentration im menschlichen Serum aufgrund der metabolischen Unterschiede im Bereich zwischen 3,5 - 7 mg/dl bei Männern und 2,5 - 5,9 mg/dL bei Frauen. Innerhalb des Nephrons wird Harnsäure aktiv in den distalen Tubulus sezerniert und aktiv im proximalen Tubulus rückresorbiert (Kurtz and Travlos, 2018). Diese Rückresorption wird durch viele Faktoren wie Medikamente und Nahrungsmittel (-zusammensetzung) beeinflusst.

Ma und Mitarbeiter (Ma et al., 2018) zeigten, dass BPA einen konzentrationsabhängigen Anstieg von UA im Serum eines Rattenstamms und zweier Mäusestämme induzierte. Die Autoren wiesen nach, dass BPA die Xanthinoxidase aktiviert, die Hypoxanthin und Xanthin in UA umwandelt. Die Tierdaten zeigten jedoch auch in der Kontrollgruppe außergewöhnlich hohe UA-Konzentrationen (ca. 18 mg/dL bei CD1-Mäusen, 7,5 mg/dL bei C57BL/6-Mäusen und 5 mg/dL bei SD-Ratten). Der Grund für die stark erhöhten Konzentrationen ist nicht klar. Da die Methodik der UA-Messungen im Serum im Abschnitt "Materialien und Methoden" nicht beschrieben ist, ist sie möglicherweise nicht geeignet. Es ist möglich, dass falsch erhöhte Konzentrationen berichtet wurden (Watanabe et al., 2014). Insgesamt ist die Zuverlässigkeit, beziehungsweise Belastbarkeit des Testsystems und der erzeugten Daten gering. Darüber hinaus ergab die Dosis-Wirkungs-Analyse eine hohe Unsicherheit in den Daten (EFSA, 2023). Der NOAEL lag bei beiden Mäusestämmen bei 5 µg/kg KG/Tag. Für Ratten war ein NOAEL nicht bestimmbar, da nur eine Dosis (500 µg/kg KG/Tag) verabreicht wurde.

Die gleichen Autoren (Ma et al., 2018) zeigten einen schwachen positiven Zusammenhang zwischen der UA-Konzentration und der BPA-Konzentration im Serum bei 240 menschlichen Probanden. Allerdings wurden keine Informationen zum Auswahlverfahren der Probanden berichtet. Weiterhin ist aufgrund fehlender Dokumentation unklar, ob bekannte Störfaktoren für Stoffwechselkrankheiten, wie dem sozioökonomischen Status der Probanden oder ihre Lebensumstände, berücksichtigt wurden. Informationen über die mögliche Aufnahme von Medikamenten und die Zusammensetzung der kürzlich verzehrten Lebensmittel, die einen Einfluss auf die UA-Konzentration haben (Sanchez-Lozada et al., 2020), fehlten. Außerdem wurde die BPA-Konzentration im Serum nur einmalig gemessen. Aufgrund des schnellen Metabolismus von BPA kann die Serumkonzentration innerhalb von 24 h um mehr als eine Größenordnung schwanken (Fleck et al., 2018). Entsprechend spiegeln einzelne Konzentrationsmessungen von BPA nicht unbedingt die durchschnittliche tägliche Exposition wider.

Die gleiche Autorengruppe untersuchte auch den Zusammenhang zwischen BPA und UA in einer 6-jährigen prospektiven Studie mit 482 Teilnehmern (Hu et al., 2019). Auch hier kamen die Autoren auf der Grundlage einzelner BPA-Bestimmungen im Serum zu dem Schluss, dass Probanden mit hoher BPA-Konzentration ein 2-fach höheres Risiko für die Entwicklung einer Hyperurikämie innerhalb der folgenden 6 Jahre aufwiesen. Mehrere potenzielle Störfaktoren wie Ernährung, Alkoholkonsum oder Krankheiten wurden berücksichtigt und die statistische Analyse wurde um diese Faktoren korrigiert. Die Korrelation zwischen BPA und der jährlichen Veränderung des Serum-UA war sehr schwach, aber signifikant ($r = 0,18$). Die Autoren stellten fest, dass "die Anzahl der Probanden, die eine Hyperurikämie entwickelten, im niedrigen, mittleren und hohen Terzil 12, 24 bzw. 26 betrug". Die genauen Zeitpunkte der Probenahme und die Anzahl der Serumanalysen wurden jedoch nicht angegeben. Demzufolge könnten die Ergebnisse auf nur zwei Messungen zu Beginn und am Ende der Studie beruhen.

In einer dritten epidemiologischen Studie (Lee et al., 2022) wurde der Zusammenhang zwischen der BPA-Konzentration im Spot-Urin und der UA-Konzentration im Serum bei Kindern im Schulalter (n = 489, Durchschnittsalter 6 Jahre) untersucht. Es wurde kein Zusammenhang festgestellt. Auch in dieser Studie bestand eine wesentliche Einschränkung in der einmaligen Bestimmung beider Parameter, die aufgrund des schnellen Stoffwechsels innerhalb eines Tages in einem breiten Bereich schwanken. Unter Bezugnahme auf Ma et al. (2018) sollte die vorgeschlagene direkte Aktivierung der Xanthinoxidase durch BPA unabhängig vom Alter der untersuchten Population erfolgen.

Basierend auf den vorgegebenen Kriterien (3.1.1) wurden die aufgeführten Studien als Tier 3 eingestuft. Die Wirkung von BPA auf die menschliche Xanthinoxidase ist experimentell bisher nicht nachgewiesen worden. Die epidemiologischen Studien wiesen Einschränkungen hinsichtlich der Probenahmebedingungen, der Eignung des Testsystems und der Berücksichtigung von Störfaktoren auf. Neuere Studien von dritter Seite, die den Zusammenhang belegen würden, sind aus Sicht des BfR nicht verfügbar. Insbesondere fehlt eine Kurzzeitstudie, die einen Zusammenhang zwischen BPA-Exposition und UA-Erhöhung beim Menschen zeigt. Daher bewertet das BfR den Effekt als ALAN („so wahrscheinlich wie unwahrscheinlich“). Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass in Bezug auf diesen Effekt Unsicherheiten bestehen.

3.1.6 Sonstige Toxizität

Wie bereits erwähnt, konzentrierte sich das BfR bei seiner Literaturrecherche auf die Endpunkte, die für die TDI-Ableitung als am relevantesten angesehen wurden, d. h. Reproduktionstoxizität, immunologische Effekte, erhöhte Serumharnsäure und Toxikokinetik. Weitere Endpunkte werden in der Literatur und in Risikobewertungsberichten zuständiger Behörden diskutiert.

3.1.6.1 Genotoxizität und Karzinogenität

Das BfR schließt sich der Schlussfolgerung der EFSA (2023) an, dass es „unwahrscheinlich“ bis „sehr unwahrscheinlich“ ist, dass BPA infolge eines direkten Wirkmechanismus genotoxisch wirkt und dass "die Ergebnisse von Nagetierstudien keine tumorauslösende Wirkung von BPA gezeigt haben".

3.1.6.2 Allgemeine Toxizität

Das BfR schließt sich der Schlussfolgerung in EFSA (2015) und EFSA (2023) an, dass in Studien mit Nagetieren gesundheitsschädliche Wirkungen auf mehrere Organe, insbesondere Niere und Leber, beobachtet wurden. Im Vergleich zu den Effekten, die der Ableitung des TDI zugrunde liegen, traten die Wirkungen auf Niere und Leber erst bei viel höheren Dosen auf.

3.1.6.3 Toxizität für die neurologische Entwicklung

Wirkungen von BPA auf das Gehirn und das Verhalten wurden in verschiedenen Studien beobachtet und sowohl von der EFSA (2023) und ECHA (2014) als relevant bewertet. Allerdings ist die Bewertung der Adversität und der Relevanz für den Menschen, insbesondere von Verhaltenseffekten wie Angst oder Emotionalität, unsicher. Darüber hinaus variierten die Ergebnisse in Bezug auf Häufigkeit und Wirkungs-dosis erheblich und waren aufgrund der großen Unsicherheit der Daten häufig nicht für eine Dosis-Wirkungs-Analyse geeignet.

Die ECHA (2014) leitete einen sogenannten DNEL (derived no effect level; vergleichbar mit einem TDI, aber nicht auf Lebensmittel beschränkt) für Wirkungen auf das Gehirn und das Verhalten ab. Dieser Wert basierte auf einem NOAEL von 50 µg/kg KG/Tag aus einer Entwicklungsstudie mit Mäusen (Xu et al., 2010). Auf dieser Grundlage ist der vom BfR neu abgeleitete TDI auch für Wirkungen auf Gehirn und Verhalten schützend.

3.1.7 Dosis-Wirkungs-Analyse

3.1.7.1 Auswahl der Studien

Die Auswahl der für die jeweiligen Endpunkte relevanten Studien wurde oben beschrieben. Es wurden nur Studien aus Tier 1 oder 2 berücksichtigt.

3.1.7.2 Verfahren zur Ableitung der Startpunkte (Points of Departure, PoD) für die Gefahrencharakterisierung

Für jeden Endpunkt wurde im Voraus die kritische Effektgröße (CES, nach EFSA-Terminologie) bzw. die Benchmark Response (BMR, Terminologie in dieser Bewertung) für Adversität festgelegt. Die BMR betrug 10 % für alle außer den immunologischen Effekten (für die sie auf 100 % festgelegt wurde), siehe die jeweiligen endpunktspezifischen Abschnitte.

Standardmäßig wurde eine Benchmark Dose (BMD) Analyse durchgeführt, um den PoD für die Ableitung des TDI zu bestimmen. In Übereinstimmung mit den Empfehlungen in EFSA (2022) wurden BMD, BMDL und BMDU mit Bayesian Model Averaging (BMA) unter Verwendung des "Bayesian BMD"-Tools der R4EU-Plattform der EFSA (<https://r4eu.efsa.europa.eu>) mit den Standardeinstellungen berechnet (außer CES/BMR, die auf den oben definierten Wert gesetzt wurde). Parallel dazu wurden sie mit der „Standardmethode“ für Model Averaging (SMA) unter Verwendung des "bmd"-Tools der EFSA (basierend auf der Software "PROASTweb" Version 70.0; ebenfalls über die R4EU-Plattform) berechnet.

Wenn einer der beiden oder beide Ansätze kein einzelnes über die Modelle gemittelt BMDL/BMD/BMDU-Triplett bzw. BMDL/BMDU-Werte ergaben, jedoch für zwei oder mehrere einzelne Modelle Ergebnisse berechnet wurden, wurden die mittlere BMD, die niedrigste BMDL und die höchste BMDU aus diesen Modellen für die weiteren Berechnungen verwendet.

Jede auf diese Weise abgeleitete BMDL wurde anhand der Empfehlung der EFSA (2022) überprüft, entsprechend der:

"Empfohlen wird, Alternativen zur BMDL als Referenzpunkt, wie unten beschrieben, zu verwenden, wenn:

- *keines der in Frage kommenden Modelle ausreichend gut zu den Daten passt (siehe Abschnitt 2.5.3 in EFSA (2022))*
- *BMD/BMDL > 20, oder*
- *die BMD 10mal niedriger ist als die niedrigste Dosis, die nicht Null ist, oder*
- *BMDU/BMDL > 50."*¹

Wenn für eine bestimmte Studie und einen bestimmten Endpunkt nach diesem Verfahren immer noch BMDLs/BMDs/BMDUs sowohl nach dem Standard- als auch nach dem Bayes'schen Modellierungsansatz verfügbar und akzeptabel waren, wurde das Ergebnis nach der BMA gewählt, da dieser Ansatz die aktuellen Empfehlungen der EFSA widerspiegelt.

Wenn kein akzeptables BMDL/BMD/BMDU-Triplett (bzw. BMDL/BMDU-Paar) verfügbar war, wurde dies im Allgemeinen dadurch gelöst, dass der NOAEL oder (falls nicht verfügbar) LOAEL aus der jeweiligen Studie als PoD für die TDI-Ableitung verwendet wurde.

Die BMDL-Werte werden in den folgenden Unterabschnitten dargestellt, allerdings nur für diejenigen Endpunkte, bei denen mindestens eine Studie eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zeigte. Ihre Verwendung für die TDI-Ableitung wird in Abschnitt 3.1.8 beschrieben.

Die in EFSA (2023) identifizierten immunologischen Endpunkte und Studien wurden vom BfR im Hinblick auf Adversität, Humanrelevanz, Beweiskraft und/oder Studienqualität als nicht geeignet für die TDI-Ableitung bewertet. Dennoch wurden die entsprechenden Studien einer BMD-Modellierung unterzogen, um zu evaluieren, inwieweit der vom BfR abgeleitete TDI auch für diese immunologischen Effekte protektiv wäre - trotz der oben genannten Vorbehalte.

3.1.7.3 Ergebnisse: mögliche PoDs für die Gefahrencharakterisierung

BMDLs und BMDUs (sofern verfügbar) und NOAELs/LOAELs (sofern zutreffend) wurden für alle Tier 1 und 2 Studien, die für die Bewertung als relevant angesehen wurden, abgeleitet. Studien aus Tier 3 wurden als zu unzuverlässig angesehen, um als Grundlage für eine quantitative Gefahrenbewertung Verwendung zu finden. Tabelle 6 und Tabelle 7 geben einen Überblick über alle auf diese Weise abgeleiteten möglichen PoDs. Diejenigen PoDs, die für eine quantitative Gefahrenbewertung herangezogen wurden, sind fett gedruckt.

¹ Es wird darauf hingewiesen, dass nur das „Bayesian BMD“-Tool einen BMD-Wert erzeugt, weshalb die zweite und dritte Regel nur auf die Ergebnisse dieses Tools angewendet werden konnten.

Reproduktionstoxizität

Tabelle 6: Übersicht über die NOAEL-, LOAEL- und BMD-/BMDL-/BMDU-Werte, die aus allen Tier-1- und Tier-2-Studien abgeleitet wurden, die einer Dosis-Wirkungs-Analyse unterzogen werden sollten (siehe entsprechender Abschnitt oben). Alle Zahlen stellen Dosierungen in µg/kg KG/Tag dar, die auf ganze Zahlen gerundet wurden (nur für die Darstellung in dieser Tabelle; für die weiteren Berechnungen wurden alle Dezimalstellen beibehalten), es sei denn, eine solche Rundung hätte zu einer Erhöhung oder Verringerung um mehr als 10 % geführt (in diesem Fall wurde auf die nächste signifikante Stelle gerundet). MA = Model Averaging, na = nicht verfügbar/anwendbar.

Studie	Tier	Spezies	Endpunkt	Dosisbereich		NOAEL	LOAEL	Standard MA		Bayes'sches MA		
				Niedrigste	Höchste			BMDL	BMDU	BMDL	BMD	BMDU
Spermienzahl (BMR = 10 %)												
(Camacho et al., 2019)	1	Ratte	Spermienzahl Cauda epididymidis, SD, interim	2,5	25000	25000	na	na	na	na	na	na
	1	Ratte	Spermienzahl Cauda epididymidis, CD, interim	2,5	25000	25000	na	na	na	na	na	na
(Delclos et al., 2014)	1	Ratte	Spermienzahl Cauda epididymidis (ohne Ausreißer)	2,5	300000	840	2700	18000	684000	764	1907	4248
	1	Ratte	Spermienzahl Testes (ohne Ausreißer)	2,5	300000	300000	na	na	na	na	na	na
	1	Ratte	Spermienzahl Testes (HRSH)	2,5	250000	250000	na	na	na	na	na	na
(Ullah et al., 2019b)	2	Ratte	Spermienzahl, Caput/Corpus epididymidis	0,6	6	6	na	na	na	na	na	na
	2	Ratte	Spermienzahl Cauda epididymidis	0,6	6	6	na	na	na	na	na	na
(Wang et al., 2014a)	2	Ratte	Spermienzahl Cauda epididymidis	50000	200000	50000	100000	7310	131000	na	na	na

Studie	Tier	Spezies	Endpunkt	Dosisbereich		NOAEL	LOAEL	Standard MA		Bayes'sches MA		
				Niedrigste	Höchste			BMDL	BMDU	BMDL	BMD	BMDU
(Hass et al., 2016)	2	Ratte	Spermienzahl Cauda epididymidis	S	50000	50000	na	na	na	na	na	na
(Liu et al., 2013a)	2	Ratte	Spermienzahl Cauda epididymidis	2	200	20	200	2	130	26	96	298
(Quan et al., 2017)	2	Ratte	Spermien-dichte	1000	100000	100000	na	na	na	na	na	na
(Srivastava and Gupta, 2018)	2	Ratte	Spermienzahl Cauda epididymidis	50	1000	50	500	0,7	173	na	na	na
(Tyl et al., 2002)	2	Ratte	Spermienzahl Epididymis, F0	0,9	450000	450000	na	na	na	4829	124440	3E06
	2	Ratte	Spermienzahl Epididymis, F1	1	500000	45000	450000	17500	437000	136602	326447	573429
	2	Ratte	Spermienzahl Epididymis, F2	1	500000	450000	na	na	na	na	na	na
	2	Ratte	Spermienzahl Epididymis, F3	1	500000	450000	na	na	na	na	na	na
(Tyl et al., 2008a)	2	Maus	Spermienzahl Cauda epididymidis, F0	3	600000	600000	na	144000	616000	362761	505285	657065
	2	Maus	Spermienzahl Cauda epididymidis, F1	3	600000	600000	na	na	na	na	na	na
	2	Maus	Spermienzahl Cauda epididymidis, "F1 retained"	3	600000	600000	na	4490	2E06	354442	609314	1E06
(Karabulut and Gulay, 2020)	2	Kaninchen	Spermienkonzentration im Ejakulat	10000	100000	na	10000	0,01	8980	1364	4376	13844
Spermienmotilität (BMR = 10 %)												
(Camacho et al., 2019)	1	Ratte	Motilität (%), SD, interim	2,5	25000	25000	na	na	na	na	na	na
	1	Ratte	Motilität (%), CD, interim	2,5	25000	25000	na	na	na	na	na	na

Studie	Tier	Spezies	Endpunkt	Dosisbereich		NOAEL	LOAEL	Standard MA		Bayes'sches MA		
				Niedrigste	Höchste			BMDL	BMDU	BMDL	BMD	BMDU
(Delclos et al., 2014)	1	Ratte	Motilität (%)	2,5	300000	300000	na	319000	581000	na	na	na
(Ullah et al., 2019a)	2	Ratte	Motilität (%)	5000	50000	25000	50000	na	na	na	na	na
(Wang et al., 2014a)	2	Ratte	Motilität (%)	50000	200000	100000	200000	137000	6E06	na	na	na
(Quan et al., 2017)	2	Ratte	Motilität (%)	1000	100000	100000	na	na	na	na	na	na
(Tyl et al., 2002)	2	Ratte	Motilität (%), F0	0,9	450000	450000	na	na	na	na	na	na
	2	Ratte	Motilität (%), F1	0,9	450000	450000	na	na	na	na	na	na
	2	Ratte	Motilität (%), F2	0,9	450000	450000	na	na	na	na	na	na
	2	Ratte	Motilität (%), F3	0,9	450000	450000	na	na	na	na	na	na
(Tyl et al., 2008a)	2	Maus	Motilität (%), F0	3	600000	600000	na	na	na	na	na	na
	2	Maus	Motilität (%), F1	3	600000	600000	na	na	na	na	na	na
	2	Maus	Motilität (%), „F1 retained“	3	600000	600000	na	na	na	na	na	na
(Karabulut and Gulay, 2020)	2	Kaninchen	Motilität (%)	10000	100000	na	10000	4	4750	1496	2520	6105
Spermienmorphologie (BMR = 10 %)												
(Camacho et al., 2019)	1	Ratte	Abnorme Spermien, SD, interim	2,5	25000	25000	na	na	na	na	na	na
	1	Ratte	Abnorme Spermien, CD, interim	2,5	25000	25000	na	na	na	na	na	na

Studie	Tier	Spezies	Endpunkt	Dosisbereich		NOAEL	LOAEL	Standard MA		Bayes'sches MA		
				Niedrigste	Höchste			BMDL	BMDU	BMDL	BMD	BMDU
(Delclos et al., 2014)	1	Ratte	Abnorme Spermien (ohne Ausreißer)	2,5	300000	300000	na	0,16	31200	na	na	na
(Quan et al., 2017)	2	Ratte	Abnorme Spermien	1000	100000	10000	100000	3210	49300	2843	15461	258159
(Tyl et al., 2002)	2	Ratte	Abnorme Spermien, F0	0,9	450000	450000	na	na	na	na	na	na
	2	Ratte	Abnorme Spermien, F1	0,9	450000	450000	na	na	na	na	na	na
	2	Ratte	Abnorme Spermien, F2	0,9	450000	450000	na	na	na	na	na	na
	2	Ratte	Abnorme Spermien, F3	0,9	450000	450000	na	na	na	na	na	na
(Tyl et al., 2008a)	2	Maus	Abnorme Spermien, F0	3	600000	600000	na	na	na	na	na	na
	2	Maus	Abnorme Spermien, F1	3	600000	600000	na	na	na	na	na	na
	2	Maus	Abnorme Spermien, F1 „retained“	3	600000	600000	na	na	na	na	na	na
(Alabi et al., 2021)	2	Maus	Abnorme Spermien	500	5000	500	1000	293	394	na	na	na
Testeshistologie (BMR = 10%)												
(Camacho et al., 2019)	1	Ratte	Polyarteritis, SD, terminal	2,5	25000	25000	na	na	na	na	na	na
	1	Ratte	Polyarteritis, CD, terminal	2,5	25000	25000	na	na	na	na	na	na
(Delclos et al., 2014)	1	Ratte	Riesenzellen in den Samenkanälchen	2,5	300000	300000	na	na	na	na	na	na
	1	Ratte	Keimepithel, Degeneration	2,5	300000	300000	na	na	na	na	na	na
(Dere et al., 2018)	1	Ratte	Apoptotische Zellen	2,5	250000	250000	na	na	na	na	na	na

Studie	Tier	Spezies	Endpunkt	Dosisbereich		NOAEL	LOAEL	Standard MA		Bayes'sches MA		
				Niedrigste	Höchste			BMDL	BMDU	BMDL	BMD	BMDU
(Quan et al., 2017)	2	Ratte	Apoptotische Zellen	1000	100000	na	1000	1E-06	0,03	na	na	na
(Wang et al., 2014a)	2	Ratte	Apoptose	50000	200000	50000	100000	287	36400	3538	21423	65919
(Sencar et al., 2021)	2	Ratte	Epithelhöhe	50000	200000	na	50000	na	na	na	na	na
	2	Ratte	Durchmesser der Samenkanälchen	50000	200000	na	50000	na	na	na	na	na
(Ullah et al., 2018a)	2	Ratte	Epithelhöhe	5000	50000	5000	25000	12700	43000	22638	33250	49111
(Rahman et al., 2017)	2	Maus	Spermieneithelzellen im Stadium VIII	50	50000	50	5000	0,003	863	458	1928	7148
	2	Maus	Abnorme Samenkanälchen, F1	50	50000	50	5000	98	2460	839	2467	7121
	2	Maus	Abnorme Samenkanälchen, F2	50	50000	5000	50000	15	4190	86	1135	5479
	2	Maus	Spermieneithelzellen im Stadium VIII, F1	50	50000	50	5000	3	1170	27	57	150
	2	Maus	Spermieneithelzellen im Stadium VIII, F2	50	50000	50	5000	0,1	2000	17	49	129
Ovarien/Follikel (BMR = 10%)												
(Camacho et al., 2019)	1	Ratte	Zystische Follikel, CD, interim	2,5	25000	25000	na	0,00034	514000	6315	18745	41249
	1	Ratte	Interstitielle Zellhypertrophie, CD, interim	2,5	25000	250	2500	0,015	25600	6418	17929	37352

Studie	Tier	Spezies	Endpunkt	Dosisbereich		NOAEL	LOAEL	Standard MA		Bayes'sches MA		
				Niedrigste	Höchste			BMDL	BMDU	BMDL	BMD	BMDU
	1	Ratte	Abnahme der Corpora lutea, CD, interim	2,5	25000	250	2500	0,00028	29900	6949	18936	38672
	1	Ratte	Zystische Follikel, SD, interim	2,5	25000	250	2500	3	2720	45	659	8230
	1	Ratte	Interstitielle Zellhypertrophie, interim	2,5	25000	25000	na	0,7	4E06	9579	23857	56475
	1	Ratte	Abnahme der Corpora lutea, SD, interim	2,5	25000	2500	25000	2	647000	8816	20010	35563
(Delclos et al., 2014)	1	Ratte	Zystische Follikel	2,5	300000	100000	300000	3390	166000	95460	174313	297245
	1	Ratte	Abnahme der Corpora lutea	2,5	300000	100000	300000	94200	233000	na	na	na
	1	Ratte	Antralfollikel, Abnahme	2,5	300000	100000	300000	38200	248000	59796	131787	295506
(Tyl et al., 2002)	2	Ratte	Zystische Follikel, F0	0,9	500000	500000	na	na	na	na	na	na
	2	Ratte	Zystische Follikel, F1	0,9	500000	500000	na	na	na	na	na	na
(Tyl et al., 2008a)	2	Maus	Eierstöcke, Histologie, F0	3	600000	600000	na	na	na	na	na	na
	2	Maus	Eierstöcke, Histologie, F1	3	600000	600000	na	na	na	na	na	na
(Wang et al., 2014a)	2	Maus	Anzahl der Ovarialfollikel	0,5	50	50	na	na	na	na	na	na
Östruszyklus (BMR = 10 %)												
(Delclos et al., 2014)	1	Ratte	Anöstrus	2,5	300000	100000	300000	87600	239000	79054	166038	320080
	1	Ratte	Abnormer Zyklus	2,5	300000	100000	300000	12800	204000	53092	136472	289824
(Hass et al., 2016)	2	Ratte	Abnormer Zyklus	25	50000	50000	na	3E-06	1E06	na	na	na

Studie	Tier	Spezies	Endpunkt	Dosisbereich		NOAEL	LOAEL	Standard MA		Bayes'sches MA		
				Niedrigste	Höchste			BMDL	BMDU	BMDL	BMD	BMDU
Uterushistologie (BMR = 10 %)												
(Camacho et al., 2019)	1	Ratte	Zystische Hyperplasie, SD, interim	2,5	25000	2500	25000	88	31800	8019	17549	30509
	1	Ratte	Zystische Hyperplasie, SD, terminal	2,5	25000	2500	25000	0	350000	7237	24930	80837
	1	Ratte	Zystische Hyperplasie, CD, interim	2,5	25000	25000	na	0,2	1,4E06	na	na	na
	1	Ratte	Zystische Hyperplasie, CD, terminal	2,5	25000	25000	na	0,5	7E06	7189	23565	76864
	1	Ratte	Plattenepithelmetaplasie, SD, interim	2,5	25000	25000	na	1920	1,3E06	na	na	na
	1	Ratte	Plattenepithelmetaplasie, SD, terminal	2,5	25000	25000	na	25400	3,6E06	0	5370	∞
	1	Ratte	Plattenepithelmetaplasie, CD, interim	2,5	25000	25000	na	0,002	1,5E06	10100	22961	46479
	1	Ratte	Plattenepithelmetaplasie, CD, terminal	2,5	25000	25000	na	na	na	15908	27717	53844
	1	Ratte	Apoptose, SD, interim	2,5	25000	25000	na	100	241000	9171	19257	32127
	1	Ratte	Apoptose, CD, interim	2,5	25000	25000	na	0,08	17900	24	8963	90124
(Leung et al., 2020)	1	Ratte	Apoptose (TUNEL), subchronisch	2,5	25000	2500	25000	9E-06	11500	1	54	369
	1	Ratte	Apoptose (TUNEL), chronisch	2,5	25000	2500	25000	na	na	40	8932	1,7E06
(Delclos et al., 2014)	1	Ratte	Hyperplasie	2,5	300000	300000	na	2170	262000	na	na	na
	1	Ratte	Metaplasie	2,5	300000	100000	300000	0,03	3E08	na	na	na

Studie	Tier	Spezies	Endpunkt	Dosisbereich		NOAEL	LOAEL	Standard MA		Bayes'sches MA		
				Niedrigste	Höchste			BMDL	BMDU	BMDL	BMD	BMDU
Vaginalepithel (BMR = 10%)												
(Camacho et al., 2019)	1	Ratte	Hyperplasie, SD, interim	2,5	25000	2500	25000	50	431000	8883	19371	33229
	1	Ratte	Hyperplasie, CD, interim	2,5	25000	250	2500	0,8	21200	625	14578	40264
(Delclos et al., 2014)	1	Ratte	Hyperplasie	2,5	300000	300000	300000	na	na	na	na	na
(Tyl et al., 2002)	2	Ratte	Hyperplasie, F0	0,9	500000	500000	na	na	na	na	na	na
	2	Ratte	Hyperplasie, F1	0,9	500000	500000	na	na	na	na	na	na
(Tyl et al., 2008a)	2	Maus	Hyperplasie, F0	3	600000	600000	na	na	na	na	na	na
Brustdrüsen (BMR = 10%)												
(Delclos et al., 2014)	1	Ratte	Hyperplasie der Brustdrüsenausführungsgänge, PND 21, weibl. Tiere	2,5	300000	840	2700	0,02	4490	1	126	87269
	1	Ratte	Hyperplasie der Brustdrüsenausführungsgänge, PND 90, weibl. Tiere	2,5	300000	100000	300000	0,006	66600	9719	53248	296668
	1	Ratte	Hyperplasie der Brustdrüsenausführungsgänge, PND 21, männl. Tiere	2,5	300000	840	2700	10000	760000	na	na	na
	1	Ratte	Hyperplasie der Brustdrüsenausführungsgänge, PND 90, männl. Tiere	2,5	300000	300000	na	284000	6E09	na	na	na
(Mandrup et al., 2016)	1	Ratte	Intraduktale Hyperplasie der Brustdrüse, PND 400, weibl. Tiere	25	50000	50000	na	na	na	na	na	na

Studie	Tier	Spezies	Endpunkt	Dosisbereich		NOAEL	LOAEL	Standard MA		Bayes'sches MA		
				Niedrigste	Höchste			BMDL	BMDU	BMDL	BMD	BMDU
	1	Ratte	Intraduktale Hyperplasie der Brustdrüse, PND 100, männl. Tiere	25	50000	250	25000	0,00001 4	26400	6586	27025	84523
(Camacho et al., 2019)	1	Ratte	Brustdrüsenhyperplasie, SD, interim	2,5	25000	25000	na	na	na	na	na	na
	1	Ratte	Brustdrüsenhyperplasie, CD, Interim	2,5	25000	25000	na	na	na	na	na	na
(Leung et al., 2017)	2	Ratte	Brustdrüsenhyperplasie	2,5	2500	2500	na	na	na	na	na	na
(Tyl et al., 2008a)	2	Maus	Brustdrüsenhyperplasie, F1	3	600000	600000	na	na	na	na	na	na
(Tucker et al., 2018)	1	Maus	Anzahl terminaler Knospen	500	50000	50000	na	na	na	na	na	na

Immunologische Effekte

Tabelle 7: Übersicht über die NOAEL-, LOAEL- und BMD/BMDL/BMDU-Werte, die aus allen Tier-1- und Tier-2-Studien abgeleitet wurden, die einer Dosis-Wirkungs-Analyse unterzogen werden sollten (s. den entsprechenden Abschnitt oben). Alle Zahlen stellen Dosierungen in µg/kg KG/Tag dar, die auf ganze Zahlen gerundet wurden (nur für die Darstellung in dieser Tabelle; für die weiteren Berechnungen wurden alle Dezimalstellen beibehalten), es sei denn, eine solche Rundung hätte zu einer Erhöhung oder Verringerung um mehr als 10 % geführt (in diesem Fall wurde auf die nächste signifikante Stelle gerundet). MA = Model Averaging, na = nicht verfügbar/anwendbar.

Studie	Tier	Spezies	Endpunkt	Dosisbereich		NOAEL	LOAEL	Standard MA		Bayesianische MA		
				Niedrigste	Höchste			BMDL	BMDU	BMDL	BMD	BMDU
Immunologie (BMR = 100 %)												
(Bauer et al., 2012)	2	Maus	Eosinophile in BALF	50	500	500	na	na	na	na	na	na
	2	Maus	Neutrophile in BALF	50	500	500	na	na	na	na	na	na
(Dong et al., 2020)	2	Maus	IL-17 im Serum	0,2	2	na	30	18	191	12	29	97
(Gao et al., 2020a)	2	Maus	IL-17 im Serum	52	517	na	52	29	459	35	56	99
	2	Maus	IL-17 im Serum	52	517	na	52	138	1590	88	360	574
(Luo et al., 2016)	2	Maus	IL-17 im Serum, PND21, männl. Tiere	0,5	48	0,5	5	21	121	46	90	183
	2	Maus	IL-17 im Serum, PND21, weibl. Tiere	0,5	48	0,5	5	30	502	17	37	78
	2	Maus	IL-17 im Serum, PND21 männl. + weibl. Tiere	0,5	48	0,5	5	35	175	33	62	121
	2	Maus	IL-17 im Serum, PND42, männl. Tiere	0,5	48	0,5	5	61	180000	28	122	1546
	2	Maus	IL-17 im Serum, PND42, weibl. Tiere	0,5	48	0,48	5	98	226000	14	233	11062

Studie	Tier	Spezies	Endpunkt	Dosisbereich		NOAEL	LOAEL	Standard MA		Bayesianische MA		
				Niedrigste	Höchste			BMDL	BMDU	BMDL	BMD	BMDU
	2	Maus	IL-17 im Serum, PND42, männl. + weibl. Tiere	0,5	48	0,48	5	76	111000	58	778	10464
(Nygaard et al., 2015)	2	Maus	Eosinophile in BALF, männl. Tiere	1410	13700	1410	13700	296	14100	na	na	na
	2	Maus	Eosinophile in BALF, weibl. Tiere	1410	13700	1410	13700	16	2,5E06	na	na	na
	2	Maus	Eosinophile in BALF männl. + weibl. Tiere	1410	13700	1410	13700	na	na	na	na	na
(Wang et al., 2020b)	2	Maus	Neutrophile in BALF	25	100	25	50	na	na	17	31	56
	2	Maus	Eosinophile in BALF	25	100	25	50	17	42	55	68	83
(Ogo et al., 2018)	2	Ratte	Neutrophile im Caput epididymidis	20	200	20	200	40	146	58	115	234

3.1.8 Kombinierte Unsicherheitenbewertung und TDI-Ableitung

3.1.8.1 Einführung

Die quantitative Gefahrencharakterisierung (Hazard Characterisation, HC) ist mit zahlreichen Unsicherheiten verbunden. Um einerseits einen unzureichenden Schutz der menschlichen Bevölkerung und andererseits Risikomanagemententscheidungen zu vermeiden, die auf zu konservativen oder unrealistischen Annahmen beruhen und zu unerwünschten wirtschaftlichen oder gesellschaftlichen Nebeneffekten führen, müssen diese Unsicherheiten transparent gemacht werden.

Diesbezügliche wichtige Fragen werden in den folgenden Abschnitten kurz erörtert, um die methodischen Entscheidungen zu erläutern, die für die Unsicherheitenbewertung im vorliegenden Bericht getroffen wurden. Für eine eingehendere konzeptionelle Behandlung wird auf Chiu and Slob (2015) und WHO IPCS (2018) verwiesen.

3.1.8.2 Quantitative Unsicherheitenanalyse

Deterministische Gefahrencharakterisierung

Die herkömmliche "deterministische" HC beginnt mit der Bestimmung eines Startpunktes (Point of Departure, PoD), in der Regel eines NOAEL-Wertes (No Observed Adverse Effect Level), eines LOAEL-Wertes (Lowest Observed Adverse Effect Level) oder einer Benchmark dose (BMD), die dann durch einen oder mehrere Bewertungsfaktoren (Assessment Factors, AF) geteilt wird, wobei die Unsicherheit und Variabilität der zugrundeliegenden Daten und Methoden berücksichtigt werden, um einen gesundheitsbasierten Richtwert (HBGV) zu erhalten, d. h. im Falle der vorliegenden Bewertung für BPA die tolerierbare tägliche Aufnahmemenge (Tolerable Daily Intake, TDI).

Handelt es sich beim PoD um eine BMD, wird in der Regel deren untere Grenze des Konfidenzintervalls (BMDL) verwendet. Darüber hinaus, auch wenn der Grad an Konservatismus einzelner Werte hinterfragt werden kann, sind die AF konzeptionell so ausgelegt, dass sie für den jeweiligen Aspekt der HC, wie z. B. die Extrapolation vom medianen Tier auf den medianen Menschen (Interspeziesextrapolation), vom medianen auf empfindliche Menschen oder von der subchronischen zur chronischen Exposition, individuell „reasonable Worst-Case“-Annahmen darstellen (oder, wie es in WHO IPCS (2018) heißt, "die meisten Fälle abdecken"). Infolgedessen wird oft angenommen, dass die auf diese Weise abgeleiteten deterministischen HBGV "auf der sicheren Seite" liegen.

Dieser deterministische Ansatz kann jedoch unter anderem aufgrund der folgenden Argumente kritisiert werden:

- In der Regel werden weder die Unsicherheit noch der Grad an Konservatismus der HBGV-Schätzung transparent gemacht.
- Das Ausmaß, in dem die Bevölkerung bei Überschreitung des TDI einem Risiko ausgesetzt ist (sowohl in Bezug auf das Ausmaß der Wirkung M als auch auf die Inzidenz I in der Bevölkerung), wird nicht transparent gemacht. Im Gegenteil, die angegebene Einzelpunktschätzung suggeriert, dass jede Überschreitung zu einem unannehmbaren Risiko führen würde, was jedoch nicht zwangsläufig der Fall ist.

In der Regel werden mehrere Worst-Case-Annahmen kombiniert, was zu einer insgesamt unrealistischen "Worst-Worst-Case"-Schätzung führt:

"Ein weiterer Nachteil ist, dass die Multiplikation einzelner konservativer Werte zu einem Gesamtfaktor führt, der noch konservativer ist, und zwar umso mehr, je größer die Anzahl der Aspekte in der spezifischen Gefahrencharakterisierung ist. Dies impliziert, dass das Ergebnis einer bestimmten Gefahrencharakterisierung konservativer sein kann, als es wünschenswert oder notwendig wäre." (WHO IPCS, 2018).

(Approximativ) probabilistische Analyse (APROBA)

Chiu and Slob (2015) haben ein einheitliches probabilistisches Rahmenwerk für die Dosis-Wirkungs-Analyse von Effekten auf die menschliche Gesundheit entwickelt. Dieses Konzept sowie ein praktischer Ansatz ("Approximate Probabilistic Analysis" oder APROBA) für seine Anwendung werden in WHO IPCS (2018) ausführlich beschrieben. Es ist wichtig hervorzuheben, dass es mit dem traditionellen deterministischen Ansatz vollständig kompatibel ist und als dessen Erweiterung und Ergänzung angesehen werden sollte.

Im ersten Schritt des WHO-IPCS-Konzepts wird, kurz gesagt, die Unsicherheit in jedem HC-Aspekt nicht durch eine Worst-Case-Punktschätzung (einen AF oder eine untere Grenze des PoD) dargestellt, sondern durch einen Bereich oder eine Wahrscheinlichkeitsverteilung. Zugleich werden zwei wichtige praktische Vereinfachungen eingeführt:

- Es wird angenommen, dass die jeweiligen Wahrscheinlichkeitsverteilungen einer Lognormalverteilung folgen.
- Wenn die genaue Verteilung nicht verfügbar ist, kann sie anhand des Medians (P50) und des 95. Perzentils (P95) geschätzt werden, sofern diese bekannt sind oder auf andere Weise, z. B. auf der Grundlage eines Expertenurteils, ermittelt werden können.

Im zweiten Schritt können diese Wahrscheinlichkeitsverteilungen für die einzelnen HC-Aspekte dann zu einer Schätzung der Gesamtwahrscheinlichkeitsverteilung für den HBGV, d. h. im vorliegenden Bericht den TDI, kombiniert werden.

Der Charme dieses Konzepts liegt darin, dass TDI-Ableitung und die Unsicherheitenanalyse nicht wie bei einer herkömmlichen Analyse getrennt werden, sondern der TDI als Ergebnis der Unsicherheitenanalyse auf integrierte Weise ermittelt wird. Zudem sorgt die Kombination einzelner Unsicherheiten auf statistisch fundierte Weise anstelle einer Anhäufung von Worst-Case-Annahmen für eine insgesamt realistischere Gesamtunsicherheitschätzung.

Ein weiterer wichtiger Aspekt des IPCS-Konzepts der WHO besteht darin, dass Anwender gezwungen sind, das Schutzziel explizit in Form der Effektgröße M (definiert durch die kritische Effektgröße oder Benchmark-Response (BMR)) und der Bevölkerungsinzidenz I anzugeben (für Details vgl. Chiu and Slob (2015)).

Zusammen mit dem WHO-IPCS-Konzept wurde auch ein einfaches Tabellenkalkulations-Tool namens "APROBA" bereitgestellt (siehe WHO IPCS (2018) für Details), das in der vorliegenden

Bewertung verwendet wurde². Das APROBA-Tool liefert verschiedene Ergebnisse für eine quantitative Charakterisierung der Gesamtunsicherheit des HBGV:

- Die "deterministische" Referenzdosis (RfD, z. B. ein TDI) wird als PoD-Punktschätzung geteilt durch den Gesamtbewertungsfaktor (Overall Assessment Factor, OAF, das Produkt aus allen einzelnen AF) angegeben.
- Ein "nicht-probabilistisches" Ergebnis; seine untere Konfidenzgrenze (LCL) entspricht dem "Worst-Worst-Case"-Szenario, d. h. der Kombination von Worst-Case-Annahmen für alle HC-Aspekte. Die obere Konfidenzgrenze (Upper Confidence Limit, UCL) stellt das "Best-Best-Case"-Szenario dar, d. h. die Kombination aller Best-Case-Annahmen. Der sich daraus ergebende Bereich ("Fold Range of Uncertainty") erstreckt sich in der Regel über viele Größenordnungen, umfasst aber 100 % der quantifizierbaren Unsicherheiten.
- Die eigentliche APROBA-Ausgabe: Hier wird das zweiseitige Konfidenzintervall für den probabilistischen RfD/TDI (erhalten durch die (approximativ) probabilistische Kombination der Wahrscheinlichkeitsverteilungen für alle HC-Aspekte) angegeben. Die untere Grenze dieses Intervalls kann dann als "probabilistischer" TDI verwendet werden. Wenn ein zweiseitiges 90%-Konfidenzintervall verwendet wird (dies ist typischerweise bei BMD-Berechnungen der Fall und wurde auch als Standard in WHO IPCS (2018) angewendet), stellt dieser probabilistische TDI den P05-Wert seiner Wahrscheinlichkeitsverteilung dar, d. h. er repräsentiert die TDI-Schätzung mit 95 %iger Konfidenz, dass der "wahre" TDI nicht niedriger als dieser Wert ist.

Eine offensichtliche Frage zum APROBA-Konzept betrifft den Punkt, wie realistische Wahrscheinlichkeitsverteilungen für die einzelnen HC-Aspekte ermittelt werden können. Hier gibt es mehrere Möglichkeiten:

- Die jeweilige stoffspezifische Verteilung kann auf der Grundlage experimenteller Daten bekannt sein (z. B. für die toxikokinetischen Aspekte der Extrapolation zwischen oder innerhalb von Spezies).
- Zuverlässige stoffspezifische Schätzungen für P50 und P95 können verfügbar sein.
- Üblicherweise verwendete Standard-AF können in Intervalle umgewandelt werden, für die P50- und P95-Werte angegeben werden können. So kann beispielsweise der Standardfaktor 10 für die interindividuelle Variabilität beim Menschen, der üblicherweise von der EFSA oder im Rahmen von REACH³ verwendet wird, als Extrapolationsfaktor vom Median des Menschen (daher P50 = 1) auf empfindliche Menschen interpretiert werden, die durch ein hohes Perzentil der Bevölkerung repräsentiert werden. Jedoch ist das genaue Schutzniveau, d. h. das genaue Perzentil der Bevölkerung, das durch einen Intraspeziesfaktor von 10 erreicht wird, nicht bekannt. Bei aktuell üblichen

² Hier wurde die ursprüngliche Version 1.00 verwendet, die sich auf die Gefahrenbeschreibung konzentrierte. Eine aktualisierte Version mit verbesserten Funktionen für die Expositions- und Risikobeschreibung namens APROBAplus ist auf der Website der niederländischen Behörde RIVM erhältlich (<https://www.rivm.nl/en/aproba-plus>, letzter Zugriff am 2023-03-09).

³ Verordnung (EG) 1907/2006 zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung von Chemikalien

Risikobewertungen wird jedoch davon ausgegangen, dass er ein hohes Schutzniveau bietet, das in dem Sinne ausreichend ist, dass z. B. unter Verwendung dieses Faktors abgeleitete TDI-Werte im Durchschnitt für eine große Zahl von Chemikalien die menschliche Bevölkerung, einschließlich empfindlicher Teilgruppen wie Kinder und ältere Menschen, ausreichend schützt.

In der vorliegenden Bewertung wird dieser Begriff in die Annahme übersetzt, dass "ausreichend" bedeutet, dass der Standard-Intraspeziesfaktor 99 % der Population mit 95-prozentiger Sicherheit schützt oder, mit anderen Worten, dass er ein Populationsinzidenzziel $I = 1\%$ erreicht. Wird die Intraspeziesvariabilität des Menschen als Wahrscheinlichkeitsverteilung angegeben, so kann der Standardfaktor von 10 mit dem P95-Wert dieser Verteilung gleichgesetzt werden (P05 ergibt sich dann aus $P50/P95$, d. h. in diesem Fall $P05 = P50/P95 = 1/10 = 0,1$). Auf die gleiche Weise können andere "hinreichend protektive" Standardfaktoren mit dem P95-Wert der jeweiligen Wahrscheinlichkeitsverteilung gleichgesetzt werden.

- Standardwahrscheinlichkeitsverteilungen können auch aus der Bewertung großer historischer Datensätze gewonnen werden, bei denen z. B. Daten zur renalen Clearance für eine große Anzahl von Chemikalien speziesübergreifend verglichen werden. WHO IPCS (2018) enthält eine Reihe solcher Standardverteilungen, die auch im APROBA-Tool implementiert sind (alternative Benutzereingaben sind jedoch jederzeit möglich). Zu beachten ist, dass solche Standardverteilungen auch vom Inzidenzziel I der Population abhängen, vgl. WHO IPCS (2018), Tabelle 4.5.

Im Rahmen der vorliegenden Bewertung wurde jeder Dosis-Wirkungs-Datensatz mit zwei Ansätzen parallel bewertet:

- "BfR"-Ansatz: stoffspezifische Daten hatten Vorrang vor Standardannahmen, sofern sie verfügbar und hinreichend zuverlässig waren, andernfalls wurden die Standardwerte der EFSA (gemäß EFSA (2012)) oder, wenn auch diese nicht verfügbar waren, REACH-Standardwerte für die AF verwendet. Im Gegensatz zu EFSA (2012) wurde jedoch die allometrische Skalierung gemäß ECHA (2012) unter Verwendung der REACH-Standardkörpergewichte aus ECHA (2017)⁴ angewendet, es sei denn, es lagen zuverlässige studienspezifische Daten vor, die etwas anderes nahelegten. Für Einzelheiten siehe den folgenden Abschnitt.

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass der BfR-Ansatz die üblichen Annahmen, die bei der Risikobewertung von Chemikalien verwendet werden, am besten widerspiegelt und so die Konsistenz mit früheren Risikobewertungen von BPA und anderen Chemikalien gewährleistet.

- "WHO"-Ansatz: Die Standardverteilungen des WHO IPCS für die AF sind häufig konservativer als die Standard-AF, die typischerweise in den Bewertungen der EFSA oder im Rahmen von REACH verwendet werden. Letztere sind in der Risikobewertung etablierter, so dass ihre Verwendung in einer Bewertung die Konsistenz dieser speziellen Bewertung mit der allgemeinen Risikobewertungspraxis gewährleistet, wie beim BfR-Ansatz erläutert.

⁴ Es wird darauf hingewiesen, dass sowohl die EFSA als auch die REACH-Verordnung ein Standard-Körpergewicht von 70 kg für die erwachsene Allgemeinbevölkerung zugrunde legen.

Andererseits stellen die EFSA/REACH-Standard-AF oft pragmatische Ansätze dar, und ihre genaue numerische Grundlage ist nicht immer klar. So ist z. B. die Aussage, dass die AF für die Intraspezies-Extrapolation 99 % der Bevölkerung mit 95-prozentiger Sicherheit schützt, und damit die Annahme, dass sie den P95-Wert darstellt (s. o.), mit Unsicherheit verbunden.

Die IPCS-Standardwerte der WHO stellen datenbasierte Bewertungen für eine große Zahl von Chemikalien dar, die eine genauere Charakterisierung der jeweiligen AF (Verteilungen) ermöglichen. Andererseits wurden sie für Stoffe und Wirkungen abgeleitet, die den zu bewertenden Stoffen möglicherweise nicht ähnlich genug sind. Um zu untersuchen, wie sich die Verwendung der konservativeren WHO-Standardwerte auf den Gesamt-TDI auswirkt, wurde daher die APROBA für alle relevanten Dosis-Wirkungs-Daten unter Verwendung der AF-Standardverteilungen der WHO parallel zum BfR-Ansatz durchgeführt. Dies kann als zusätzliche Komponente der Unsicherheitenanalyse angesehen werden, da auf diese Weise Aspekte der im BfR-Ansatz verwendeten Standardannahmen für die Risikobewertung hervorgehoben (und dann diskutiert) werden können, für die die Bewertung möglicherweise nicht konservativ genug ist.

Anwendung von APROBA auf die für BPA verfügbaren Daten zur Dosis-Wirkungs-Beziehung

Allgemeines Verfahren

Eine APROBA wurde für alle Dosis-Wirkungs-Datensätze von ausreichender Qualität aus Studien durchgeführt, die eine behandlungsbedingte unerwünschte Wirkung zeigten, es sei denn, sie wurden als für den Menschen irrelevant angesehen. Der Prozess der Studiauswahl wurde in den jeweiligen endpunktspezifischen Abschnitten dargestellt. Für die quantitative Risikobewertung wurden nur Studien aus Tier 1 und 2 berücksichtigt, für die ein zuverlässiger PoD ermittelt werden konnte (vgl. Abschnitt 3.1.7.3 für Details).

Für das Schutzziel Effektstärke (M) wurde die in den vorangegangenen Abschnitten definierte BMR verwendet. Für das Schutzziel Inzidenz (I) wurde in allen Fällen ein Wert von 1 % verwendet⁵, d. h. mindestens 99 % der Bevölkerung sollten vor einer Wirkung der Größenordnung M oder höher geschützt werden.

PoDs

Die Ableitung der PoDs für die quantitative Risikobewertung wurde im Abschnitt 3.1.7.2 des vorliegenden Dokuments beschrieben.

⁵ Wie oben erläutert bedeutet dies für den BfR-Ansatz, dass der EFSA/ECHA-Standard-AF von 10 so interpretiert wurde, dass er dem P95-Wert mit einer Bevölkerungsinzidenz von 1 % entspricht. Ein möglicher Mangel an Konservatismus bei dieser Annahme wurde dann durch einen Vergleich mit den Ergebnissen des WHO-Ansatzes untersucht.

AF für die Verwendung von NOAELs oder LOAELs anstelle der BMD

In dem vereinheitlichten Rahmenwerk von Chiu and Slob (2015) wird ein NOAEL konzeptionell als Schätzwert für die BMDL angesehen. Wenn also ein NOAEL anstelle einer BMDL verwendet wurde, wurde die entsprechende Standardverteilung aus WHO IPCS (2018) ($P_{50} = 0,33$, $P_{95} = 4,7$) für die NOAEL-zu-BMD-Extrapolation zusätzlich zu den anderen AFs/AF-Verteilungen verwendet (beide Ansätze). Wenn ein LOAEL als PoD verwendet wurde, wurde ein zusätzlicher AF von 6 (im Bereich von 3 - 10, empfohlen von ECHA (2012)) für die LOAEL-zu-NOAEL-Extrapolation angesetzt, der in eine Verteilung umgewandelt wurde, indem $P_{50} = 1$ und $P_{95} = 6$ (und somit $P_{05} = 1/6$; beide Ansätze) gesetzt wurden.

AF für die Expositionsdauer

BfR-Ansatz: Da sich der TDI auf die chronische Exposition bezieht, wurde ein zusätzlicher AF von 2 (oder als Verteilung: $P_{50} = 1$, $P_{95} = 2$, $P_{05} = 0,5$) für die Extrapolation von der subchronischen auf die chronische Exposition angewendet, wie von EFSA (2012) und ECHA (2012) empfohlen. Für die Extrapolation von subakut nach subchronisch wurde ein AF von 6 ($P_{50} = 1$, $P_{95} = 6$, $P_{05} = 1/6$) in Übereinstimmung mit der Empfehlung in ECHA (2012) angesetzt. Für Studien mit entwicklungsbezogener/perinataler Exposition kam kein zusätzlicher Extrapolationsfaktor zur Anwendung, da die relevante Expositionsdauer beim Menschen als vollständig abgedeckt angesehen wurde.

WHO-Ansatz: Es wurde die jeweilige WHO-IPCS-Standardverteilung verwendet (subchronisch-chronisch: $P_{50} = 2$, $P_{95} = 8$, $P_{05} = 0,5$; subakut-chronisch: $P_{50} = 5$, $P_{95} = 40$, $P_{05} = 5/8$).

AF für Interspeziesextrapolation (toxikokinetischer Anteil)

Standardmäßig wurden die speziesspezifischen Standardgewichte, die in ECHA (2012) angegeben sind, d. h. 0,022 kg für Mäuse, 0,5 kg für Ratten, 2 kg für Kaninchen und 70 kg für die erwachsene Allgemeinbevölkerung, verwendet. Als Ausnahme von dieser Regel wurden in einer Studie mit Kaninchen (Karabulut and Gulay, 2020), bei der die Autoren eine signifikante Abweichung vom o. g. Standardwert berichteten, studienspezifische Körpergewichtsdaten verwendet (d. h. zu Beginn der Studie wogen die Kaninchen zwischen 2,7 und 3,7 kg, weshalb für die Berechnungen ein durchschnittliches Körpergewicht von 3,2 kg verwendet wurde).

Beide Ansätze: Für Mäuse und Ratten wurden auf der Basis mehrerer Studien substanzspezifische „human equivalent dose“ Faktoren (HEDF) für BPA bestimmt, was zu einer Verteilung der HEDFs führte, deren Spanne bei Mäusen von 0,20 (P_{05}) bis 1,55 (P_{95}) und bei Ratten von 0,16 (P_{05}) bis 1,56 (P_{95}) reichte (vgl. Abschnitt 3.1.2). Umgerechnet in AF ($AF = 1/HEDF$) betragen die entsprechenden AF-Bereiche ($P_{05} - P_{95}$) 0,64 - 5 für Mäuse und 0,64 - 6,14 für Ratten⁶. Zur Berechnung des deterministischen TDI wurde die obere Grenze dieser Bereiche verwendet (z. B. wurde für Ratten anstelle des Standard-AF von 10 für die

⁶ Gerundete Werte, die in den Berechnungen verwendeten Werte wurden nicht gerundet.

Extrapolation zwischen den Tierarten ein AF von $6,14 \times 2,5$ (siehe nächster Unterabschnitt) = 15,4 verwendet).

Für Kaninchen waren keine studienspezifischen Daten für BPA verfügbar, daher wurde dieser Teil der Interspezies-AF durch allometrische Skalierung bestimmt, d. h. der allometrische Skalierungsfaktor (ASF) wurde gemäß ECHA (2012) als $(70 \text{ kg}/\text{Gewicht des Tieres})^{0,25}$ berechnet. Der resultierende ASF wurde anschließend als P50-Wert der Lognormalverteilung verwendet. Die Unsicherheit dieses ASF wurde dann mit der in WHO IPCS (2018) angegebenen Formel berechnet, d. h.

$$P95/P50 = (bw_{\text{human}}/bw_{\text{animal}})^{1,64 \times 0,024} = (bw_{\text{human}}/bw_{\text{animal}})^{0,03936}.$$

AF für Interspeziesextrapolation (verbleibender toxikokinetischer/toxikodynamischer Anteil)

BfR-Ansatz: In Übereinstimmung mit WHO IPCS (2018) wurde die Grundannahme angewendet, dass der P50 für die entsprechende Verteilung 1 beträgt, während der Standardfaktor in EFSA (2012) und ECHA (2012) den P95-Wert darstellt (oder, als Verteilung: P50 = 1, P95 = 2,5 und P05 = 0,4).

WHO-Ansatz: Es wurde ein etwas höherer P95-Wert von 3 verwendet (P50 = 1, P95 = 3, P05 = 1/3), basierend auf der Standardverteilung in WHO IPCS (2018).

AF für die Intraspezies-/Interindividualextrapolation beim Menschen

BfR-Ansatz: Der in EFSA (2012) und ECHA (2012) empfohlene Standard-AF von 10 (P50 = 1, P95 = 10, P05 = 0,1) wurde verwendet. Dies spiegelt die oben genannte Annahme wider, dass die Standard-AF die P95-Werte der interindividuellen Variabilitätsverteilung für ein Bevölkerungsinzidenzziel von $I = 1\%$ abdeckt.

WHO-Ansatz: Da der WHO-Ansatz als Prüfstein für den Konservatismus des BfR-Ansatzes dienen sollte, wurden die Standardwerte des IPCS der WHO verwendet, die einem Inzidenzziel von $I = 1\%$ der Bevölkerung entsprechen (P50 = 9,69, P95 = 41,88, P05 = 2,24).

AF, für die Berechnung des deterministischen TDI verwendet

Um sich eng an die derzeitige Regulierungspraxis anzulehnen, wurde der deterministische TDI (d. h. PoD geteilt durch AF) auf der Grundlage der für den BfR-Ansatz gewählten Parameter berechnet.

3.1.8.3 Bestimmung des Gesamt-TDI

Der Gesamt-TDI wurde als der niedrigste TDI aller TDIs bestimmt, die in der oben beschriebenen Weise auf Grundlage der PoDs aller in die quantitative Risikobewertung einbezogenen Studien berechnet wurden (vgl. Abschnitt 3.1.7.3). Eine Übersicht über alle aus den einzelnen Studien abgeleiteten TDIs findet sich in Tabelle 8 und Tabelle 9 am Ende dieses

Abschnitts. Es ist zu beachten, dass Studien, bei denen der PoD ein NOAEL bei der höchsten getesteten Dosis war, von der weiteren Bewertung ausgeschlossen wurden, da bei diesen Studien unklar ist, bei welcher Dosis, wenn überhaupt, die BMR erreicht, oder ob überhaupt eine Wirkung bei einer höheren Dosis beobachtet worden wäre.

Von den verbleibenden Studien mit einem PoD, der entweder eine BMDL, ein LOAEL oder ein NOAEL war, der nicht die höchste geprüfte Dosis darstellte, wurden zwei Studien, die die Wirkung von BPA auf die Spermienzahl bei Wistar-Ratten nach subchronischer Exposition untersuchten, als am relevantesten für die TDI-Berechnung angesehen.

Die TDI-Werte aus der Studie von Liu et al. (2013a) lagen bei 2 - 954 µg/kg KG/Tag (BfR-Ansatz, P05 und P95 des probabilistischen TDI) bzw. 0,14 - 39 µg/kg KG/Tag (WHO-Ansatz). Die TDIs auf der Grundlage der Studie von Srivastava and Gupta (2018) lagen bei 3 - 1873 µg/kg KG/T (BfR) und 0,2 - 78 µg/kg KG/Tag (WHO). Die Mittelung der TDIs für die beiden Studien ergab einen TDI von 0,2 µg/kg KG/Tag basierend auf der unteren Konfidenzgrenze des WHO-Ansatzes und einen TDI von 2,5 µg/kg KG/Tag basierend auf der unteren Konfidenzgrenze des BfR-Ansatzes.

Reproduktionstoxizität

Table 8: Ergebnisse der deterministischen und approximativ probabilistischen, quantitativen TDI-Ableitung und Unsicherheitenanalyse. Es sind nur Studien aufgeführt, deren PoD entweder eine BMDL, ein LOAEL oder ein NOAEL war, der nicht die höchste geprüfte Dosis darstellte. Die Gesamtbewertungsfaktoren (OAF) sind dimensionslos, alle anderen Werte sind in µg/kg KG/Tag angegeben. PoDs > 1, OAFs und TDIs wurden auf ganze Zahlen gerundet, alle anderen Zahlen wurden auf die erste signifikante Ziffer gerundet, es sei denn, der Rundungsfehler hätte 10 % überschritten; in diesem Fall wurden sie auf die zweite signifikante Ziffer gerundet⁷. Die für die Gefahrencharakterisierung verwendeten Werte sind fett gedruckt.

Studie	Tier	Spezies	Stamm	Endpunkt	Deterministisch							Probabilistisch BfR		Probabilistisch WHO	
					PoD	Typ	AF LOAEL zu NOAEL	AF Dauer	AF Inter-spezies-TK	OAF ⁸	TDI	TDI LCL	TDI UCL	TDI LCL	TDI UCL
Spermienzahl															
(Delclos et al., 2014)	1	Ratte	SD	Spermienzahl Cauda epididymidis (ohne Ausreißer)	764	BMDL	1	2	6,14	307	2	48	17176	3	698
(Wang et al., 2014a)	2	Ratte	SD	Spermienzahl Cauda epididymidis	7310	BMDL	1	6	6,14	921	8	442	552109	12	8937

⁷ Vgl. EFSA (2012): "Abgeleitete Werte, wie z. B. gesundheitsbezogene Leitwerte, sollten auf eine einzige signifikante Zahl gerundet werden, wenn die Auswirkungen des Rundens weniger als 10 % betragen, und auf zwei signifikante Zahlen, wenn die Auswirkungen des Rundens auf eine signifikante Zahl diesen Prozentsatz übersteigen. Die Rundung sollte so spät wie möglich im Bewertungsprozess erfolgen."

⁸ Gesamtbewertungsfaktor; Produkt aus dem LOAEL-zu-NOAEL-Wert (falls zutreffend), der Dauer-Extrapolation (falls zutreffend) und dem in dieser Tabelle angegebenen AF für die Toxikokinetik zwischen den Spezies, einem Standardfaktor von 2,5 für verbleibende Unterschiede zwischen den Spezies in der Toxikokinetik und -dynamik und einem Standardfaktor von 10 für die interindividuelle Variabilität beim Menschen.

Studie	Tier	Spezies	Stamm	Endpunkt	Deterministisch							Probabilistisch BfR		Probabilistisch WHO	
					PoD	Typ	AF LOAEL zu NOAEL	AF Dauer	AF Inter-spezies-TK	OAF ⁸	TDI	TDI LCL	TDI UCL	TDI LCL	TDI UCL
(Liu et al., 2013a)	2	Ratte	Wistar	Spermienzahl Cauda epididymidis	26	BMDL	1	2	6,14	307	0,09	2	954	0,14	39
(Srivastava and Gupta, 2018)	2	Ratte	Wistar	Spermienzahl Cauda epididymidis	50	NOAEL	1	2	6,14	307	0,16	3	1873	0,2	78
(Tyl et al., 2002)	2	Ratte	SD	Spermienzahl Epididymis, F1	136602	BMDL	1	2	6,14	307	445	7762	2,6E06	511	104039
(Tyl et al., 2008a)	2	Maus	CD-1 (Swiss)	Spermienzahl Cauda epididymidis, F0	362761	BMDL	1	2	5,00	250	1452	16789	4,4E06	1117	176603
	2	Maus	CD-1 (Swiss)	Spermienzahl Cauda epididymidis, „F1 retained“	354442	BMDL	1	2	5,00	250	1419	20121	6E06	1334	228107
(Karabulut and Gulay, 2020)	2	Kaninchen	NZW	Konzentration im Ejakulat	1364	BMDL	1	2	2,44	122	11	119	33871	8	1362
Spermienmotilität															
(Delclos et al., 2014)	1	Ratte	SD	Motilität (%)	319000	BMDL	1	2	6,14	307	1039	12858	3,7E06	852	147566
(Ullah et al., 2019a)	2	Ratte	SD	Motilität (%)	43355	BMDL	1	6	6,14	921	47	2893	4,3E06	37	15943
(Karabulut and Gulay, 2020)	2	Kaninchen	NZW	Motilität (%)	1496	BMDL	1	2	2,44	122	12	97	20189	7	799

Studie	Tier	Spezies	Stamm	Endpunkt	Deterministisch							Probabilistisch BfR		Probabilistisch WHO	
					PoD	Typ	AF LOAEL zu NOAEL	AF Dauer	AF Inter-spezies-TK	OAF ⁸	TDI	TDI LCL	TDI UCL	TDI LCL	TDI UCL
Spermienmorphologie															
(Alabi et al., 2021)	2	Maus	Albino (Swiss)	Abnorme Spermien	293	BMDL	1	6	5.00	749	0.4	8	4779	0.2	75
(Quan et al., 2017)	2	Ratte	SD	Abnorme Spermien	3210	BMDL	1	1	6.14	154	21	279	144492	51	8382
Testeshistologie															
(Quan et al., 2017)	2	Ratte	SD	Abnorme Spermien	1000	LOAEL	6	1	6,14	921	1,1	56	91985	6	2410
(Wang et al., 2014a)	2	Ratte	SD	Apoptose	3538	BMDL	1	6	6,14	921	4	216	274627	6	4448
(Rahman et al., 2017)	2	Maus	CD-1	Spermienepithelzellen im Stadium VIII	458	BMDL	1	1	5,00	125	4	50	20519	8,5	1278

Studie	Tier	Spezies	Stamm	Endpunkt	Deterministisch							Probabilistisch BfR		Probabilistisch WHO	
					PoD	Typ	AF LOAEL zu NOAEL	AF Dauer	AF Inter-spezies-TK	OAF ⁸	TDI	TDI LCL	TDI UCL	TDI LCL	TDI UCL
(Rahman et al., 2021)	2	Maus	CD-1	Abnorme Samenkanälchen, F1	839	BMDL	1	1	5,00	125	7	76	24428	13	1481
	2	Maus	CD-1	Abnorme Samenkanälchen, F2	5000	NOAEL	1	1	5,00	125	40	550	286050	92	18209
	2	Maus	CD-1	Spermieneithelzellen im Stadium VIII, F1	50	NOAEL	1	1	5,00	125	0,4	5,5	2861	0,9	35
	2	Maus	CD-1	Spermieneithelzellen im Stadium VIII, F2	50	NOAEL	1	1	5,00	125	0,4	5,5	2861	0,9	35
(Sencar et al., 2021)	2	Ratte	Wistar	Epithelhöhe	50000	LOAEL	6	6	6,14	5529	9	1346	4255771	54	45391
	2	Ratte	Wistar	Durchmesser der Samenkanälchen	50000	LOAEL	6	6	6,14	5529	9	1346	4255771	54	45391
(Ullah et al., 2018a)	2	Ratte	SD	Epithelhöhe	22638	BMDL	1	6	6,14	921	25	1338	1903184	17	7099

Studie	Tier	Spezies	Stamm	Endpunkt	Deterministisch							Probabilistisch BfR		Probabilistisch WHO	
					PoD	Typ	AF LOAEL zu NOAEL	AF Dauer	AF Inter-spezies-TK	OAF ⁸	TDI	TDI LCL	TDI UCL	TDI LCL	TDI UCL
Ovarien/Follikel															
(Camacho et al., 2019)	1	Ratte	SD	Zystische Follikel, CD, interim	6315	BMDL	1	1	6,14	154	41	457	145249	80	8794
	1	Ratte	SD	Interstitielle Zellhypertrophie, CD, interim	6418	BMDL	1	1	6,14	154	42	446	136815	79	8249
	1	Ratte	SD	Corpora lutea, Abnahme, CD, interim	6949	BMDL	1	1	6,14	154	45	475	143872	84	8660
	1	Ratte	SD	Zystische Follikel, SD, interim	250	NOAEL	1	1	6,14	154	2	24	13434	4	861
	1	Ratte	SD	Interstitielle Zellhypertrophie SD 1-yr int	9579	BMDL	1	1	6,14	154	62	669	205930	118	12421
	1	Ratte	SD	Corpora lutea depletion SD 1-yr int	8816	BMDL	1	1	6,14	154	57	537	148688	96	8857
(Delclos et al., 2014)	1	Ratte	SD	Zystische Follikel	95460	BMDL	1	2	6,14	307	311	4829	1,5E06	319	60382
	1	Ratte	SD	Corpora lutea, Abnahme	94200	BMDL	1	2	6,14	307	307	4336	1,3E06	287	51924
	1	Ratte	SD	Antralfollikel, Abnahme	59796	BMDL	1	2	6,14	307	195	3609	1,2E06	237	50572

Studie	Tier	Spezies	Stamm	Endpunkt	Deterministisch							Probabilistisch BfR		Probabilistisch WHO	
					PoD	Typ	AF LOAEL zu NOAEL	AF Dauer	AF Inter-spezies-TK	OAF ⁸	TDI	TDI LCL	TDI UCL	TDI LCL	TDI UCL
Östruszyklus															
(Delclos et al., 2014)	1	Ratte	SD	Anöstrus	79054	BMDL	1	2	6,14	307	257	4431	1,5E06	292	58847
	1	Ratte	SD	Abnormer Zyklus	53092	BMDL	1	2	6,14	307	173	3321	1,2E06	218	47917
Uterushistologie															
(Camacho et al., 2019)	1	Ratte	SD	Zystische Hyperplasie, SD, interim	8019	BMDL	1	1	6,14	154	52	478	130416	52	2600
	1	Ratte	SD	Zystische Hyperplasie, SD, terminal	7237	BMDL	1	1	6,14	154	47	620	240118	63	5124
	1	Ratte	SD	Zystische Hyperplasie, CD, terminal	7189	BMDL	1	1	6,14	154	47	608	231332	105	14282
	1	Ratte	SD	Plattenepithel-metaplasie, CD, interim	10100	BMDL	1	1	6,14	154	66	646	185073	115	11070
	1	Ratte	SD	Plattenepithel-metaplasie, CD, terminal	15908	BMDL	1	1	6,14	154	104	906	240785	163	14271
	1	Ratte	SD	Apoptose, SD, interim	9171	BMDL	1	1	6,14	154	60	529	141761	95	8410

Studie	Tier	Spezies	Stamm	Endpunkt	Deterministisch							Probabilistisch BfR		Probabilistisch WHO	
					PoD	Typ	AF LOAEL zu NOAEL	AF Dauer	AF Inter-spezies-TK	OAF ⁸	TDI	TDI LCL	TDI UCL	TDI LCL	TDI UCL
(Leung et al., 2020)	1	Ratte	SD	Apoptose (TUNEL), subchronisch	2500	NOAEL	1	2	6,14	307	8	60	16905	4,0	679
	1	Ratte	SD	Apoptose (TUNEL), chronisch	2500	NOAEL	1	1	6,14	154	16	65	15504	12	905
(Delclos et al., 2014)	1	Ratte	SD	Metaplasie	100000	NOAEL	1	2	6,14	307	326	2877	796204	317	87705
Vaginalepithel															
(Camacho et al., 2019)	1	Ratte	SD	Hyperplasie, SD, interim	8883	BMDL	1	1	6,14	154	58	526	142963	94	8497
	1	Ratte	SD	Hyperplasie, CD, vorläufig	625	BMDL	1	1	6,14	154	4.1	82	78071	13	5220

Studie	Tier	Spezies	Stamm	Endpunkt	Deterministisch							Probabilistisch BfR		Probabilistisch WHO	
					PoD	Typ	AF LOAEL zu NOAEL	AF Dauer	AF Inter-spezies-TK	OAF ⁸	TDI	TDI LCL	TDI UCL	TDI LCL	TDI UCL
Brustdrüsen															
(Delclos et al., 2014)	1	Ratte	SD	Hyperplasie der Brustdrüsenausführungsgänge, PND 21, weibl. Tiere	840	NOAEL	1	1	6,14	154	5	75	48654	13,4	2892
	1	Ratte	SD	Hyperplasie der Brustdrüsenausführungsgänge, PND 90, weibl. Tiere	9719	BMDL	1	2	6,14	307	32	1009	727125	64,4	30368
	1	Ratte	SD	Hyperplasie der Brustdrüsenausführungsgänge, PND 21, männl. Tiere	840	NOAEL	1	1	6,14	154	5	75	48654	13,4	2892
(Mandrup et al., 2016)	1	Ratte	SD	Intraduktale Hyperplasie, PND 100, männl. Tiere	6586	BMDL	1	1	6,14	154	43	543	260839	101	14998

Immunologische Effekte

Tabelle 9: Ergebnisse der deterministischen und approximativ probabilistischen quantitativen TDI-Ableitung und Unsicherheitenanalysen. Es sind nur Studien aufgeführt, deren PoD entweder eine BMDL, ein LOAEL oder ein NOAEL war, die nicht die höchste geprüfte Dosis darstellten. Die Gesamtbewertungsfaktoren (OAF) sind dimensionslos, alle anderen Werte sind in µg/kg KG/Tag angegeben. PoDs > 1, OAF und TDIs wurden auf ganze Zahlen gerundet, alle anderen Zahlen werden auf die erste signifikante Ziffer gerundet, es sei denn, der Rundungsfehler würde 10 % überschreiten; in diesem Fall werden sie auf die zweite signifikante Ziffer gerundet⁷. Die für die Gefahrencharakterisierung verwendeten Werte sind fett gedruckt.

Studie	Tier	Spezies	Stamm	Endpunkt	Deterministisch							Probabilistisch BfR		Probabilistisch WHO	
					PoD	Typ	AF LOAEL zu NOAEL	AF Dauer	AF Interspezies-TK	OAF ⁸	TDI	TDI LCL	TDI UCL	TDI LCL	TDI UCL
Immunologie															
(Dong et al., 2020)	2	Maus	C57BL/6	IL-17 im Serum	12	BMDL	1	1	5,00	125	0,1	1,1	337	0,2	20
(Gao et al., 2020a)	2	Maus	C57BL/6	IL-17 im Serum	35	BMDL	1	1	5,00	125	0,3	2	501	0,4	16
	2	Maus	C57BL/6	IL-17 im Serum	88	BMDL	1	2	5,00	250	0,35	7	2328	0,4	94

Studie	Tier	Spezies	Stamm	Endpunkt	Deterministisch							Probabilistisch BfR		Probabilistisch WHO	
					PoD	Typ	AF LOAEL zu NOAEL	AF Dauer	AF Interspezies-TK	OAF ⁸	TDI	TDI LCL	TDI UCL	TDI LCL	TDI UCL
(Luo et al., 2016)	2	Maus	ICR	IL-17 im Serum, PND 21 männl. Tiere	46	BMDL	1	1	5,00	125	0,4	3	822	0,6	48
	2	Maus	ICR	IL-17 im Serum, PND 21 weibl. Tiere	17	BMDL	1	1	5,00	125	0,14	1,3	331	0,23	20
	2	Maus	ICR	IL-17 im Serum, PND 21, männl. und weibl. Tiere	33	BMDL	1	1	5,00	125	0,27	2,2	556	0,4	33
	2	Maus	ICR	IL-17 im Serum, PND 42, männl. Tiere	28	BMDL	1	1	5,00	125	0,22	4	3297	0,7	218
	2	Maus	ICR	IL-17 im Serum, PND 42, weibl. Tiere	14	BMDL	1	1	5,00	125	0,11	3	15785	0,4	1162
	2	Maus	ICR	IL-17 im Serum, PND 42, männl. + weibl. Tiere	58	BMDL	1	1	5,00	125	0,5	10	18137	1,6	1262

Studie	Tier	Spezies	Stamm	Endpunkt	Deterministisch							Probabilistisch BfR		Probabilistisch WHO	
					PoD	Typ	AF LOAEL zu NOAEL	AF Dauer	AF Interspezies-TK	OAF ⁸	TDI	TDI LCL	TDI UCL	TDI LCL	TDI UCL
(Nygaard et al., 2015)	2	Maus	C3H/HeJ	Eosinophile in BALF, männl. Tiere	296	NOAEL	1	1	5,00	125	2,4	42	31016	7	2035
	2	Maus	C3H/HeJ	Eosinophile in BALF, weibl. Tiere	1410	NOAEL	1	1	5,00	125	11	86	64754	14	4254
	2	Maus	C3H/HeJ	Eosinophile in BALF, männl. + weibl. Tiere	1410	NOAEL	1	1	5,00	125	11	86	64754	14	4254
(Wang et al., 2020b)	2	Maus	C57BL/6	Eosinophile in BALF	17	BMDL	1	2	5,00	250	0,07	1,1	268	0,2	16
	2	Maus	C57BL/6	Neutrophile in BALF	55	BMDL	1	2	5,00	250	0,22	2,6	554	0,5	32
(Ogo et al., 2018)	2	Ratte	Wistar	Neutrophile im Caput epididymidis	58	BMDL	1	6	5,00	749	0,08	2	1654	0,1	71

3.1.8.4 Relevante nicht quantifizierbare Unsicherheiten

Es wird darauf hingewiesen, dass eine Reihe weiterer Studien zum Endpunkt Spermienzahl bei Sprague-Dawley (SD)-Ratten und New-Zealand-White-Kaninchen verfügbar ist. Bei SD-Ratten lag der nächst höhere TDI für diesen Endpunkt in der Studie von Delclos et al. (2014), bei 3 - 698 µg/kg KG/Tag (WHO-Ansatz) bzw. 48 - 17176 µg/kg KG/Tag (BfR-Ansatz), d. h. 15 - 24mal höher. Es ist nicht bekannt, ob Wistarratten für diesen Endpunkt empfindlicher sind als SD-Ratten, es kann jedoch hervorgehoben werden, dass die verfügbaren Studien an Wistarratten bereits das unterste Ende des TDI-Bereichs für diese Wirkung bei Ratten darstellen. Bemerkenswerterweise wurde Delclos et al. (2014) in diesem Bericht als Tier 1 eingestuft, während die beiden Schlüsselstudien, die zur Ableitung des Gesamt-TDI herangezogen wurden, nur als Tier 2 eingestuft wurden, d. h. ihre Ergebnisse müssen als mit größerer Unsicherheit behaftet betrachtet werden.

BPA ist wahrscheinlich eine der am besten untersuchten chemischen Substanzen der Welt, und die Autoren dieses Berichtes haben zusätzlich zu der umfassenden Suche, die die EFSA (2023) für ihre kürzlich überarbeitete Stellungnahme zu BPA durchgeführt hat, eine gründliche Literaturrecherche durchgeführt. Die Möglichkeit, dass dabei eine bestehende TDI-relevante Studie übersehen wurde, wird als vernachlässigbar angesehen. Aus verschiedenen, wissenschaftlich gut begründeten Gründen wurde eine beträchtliche Anzahl potenziell relevanter Studien als Tier 3 eingestuft und daher nicht in die quantitative Risikobewertung einbezogen. Da diese Einstufung jedoch impliziert, dass das Versuchsdesign bestimmte Mängel aufweist, die eine solide quantitative (und manchmal sogar qualitative) Bewertung der berichteten Wirkungen verhindern, ist es an dieser Stelle nicht sinnvoll, darüber zu spekulieren, ob diese Wirkungen auch bei einem einwandfreien Studiendesign beobachtet worden wären.

3.1.9 Schlussfolgerung zur Gefahrencharakterisierung

Das BfR stützt sich bei der Ableitung des TDI auf zwei Studien, die eine verringerte Spermienzahl nach subchronischer BPA-Exposition ausgewachsener Wistarratten zeigen (Liu et al., 2013a; Srivastava and Gupta, 2018). Die Dosis-Wirkungs-Analyse wurde mittels Benchmark Dose Modellierung durchgeführt, was zu einer BMDL₁₀ von 26 µg/kg KG/Tag und einem NOAEL von 50 µg/kg KG/Tag führte. Diese Ergebnisse wurden einer probabilistischen Unsicherheitenbewertung unterzogen, gemäß dem Ansatz in WHO IPCS (2018). Dabei wurde die Verteilung möglicher HEDFs, die sich aus der Auswertung der Literatur zur Toxikokinetik ergeben, mit typischen Verteilungen für andere Unsicherheiten (z. B. humane interindividuelle Variabilität, Studiendauer) kombiniert, mit dem Ziel, mindestens 99 % der Bevölkerung zu schützen. Hierfür wurden zwei unterschiedliche Ansätze (BfR- bzw. WHO-Ansatz) hinsichtlich der Konservatismus der Annahmen für mögliche Unsicherheiten verglichen.

Das Verfahren führte zu zweiseitigen 90 %-Konfidenzintervallen für den TDI in der Studie von Liu et al. (2013a) in Höhe von 2 - 954 µg/kg KG/Tag (BfR-Ansatz, P95 und P05 des probabilistischen TDI) bzw. 0,14 - 39 µg/kg KG/Tag (WHO-Ansatz). Die 90 %-Konfidenzintervalle für den TDI auf Grundlage der Studie von Srivastava and Gupta (2018) lagen bei 3 - 1873 µg/kg KG/Tag (BfR) und 0,2 - 78 µg/kg KG/Tag (WHO).

Das BfR entschied sich in einem sehr konservativen Ansatz, den Mittelwert der beiden P05 aus dem WHO-Ansatz als TDI zu wählen. Daraus wurde ein TDI-Wert von 0,2 µg/kg KG/Tag

errechnet, der mit 95%iger Sicherheit 99 % der Bevölkerung schützt. Der TDI-Wert ist auch gegenüber allen anderen relevanten Wirkungen, die in der vorliegenden Bewertung erörtert werden, protektiv. Um dies zu unterstreichen, werden in Abbildung 2 die Konfidenzintervalle der nach dem WHO-Ansatz abgeleiteten TDI-Werte für alle Studien gezeigt, die einer Dosis-Wirkungs-Analyse unterzogen wurden (einschließlich der Studien, bei denen der NOAEL als höchste Dosis ermittelt wurde). Dabei wurde in der einzigen Studie mit einem Konfidenzintervall, das signifikant unter den abgeleiteten TDI fiel (Ullah et al., 2019b), selbst bei der höchsten Dosis keine Wirkung festgestellt. Daher ist diese Studie für die Ableitung des TDI nicht relevant.

Es ist nochmals zu betonen, dass eine detaillierte Auswertung der verfügbaren Literatur in dieser Bewertung sich auf die Bereiche Reproduktionstoxizität, immunologische Wirkungen, erhöhte Harnsäuregehalte im Serum und Toxikokinetik konzentrierte. Auf der Grundlage von Bewertungen anderer Behörden (ECHA, 2014; EFSA, 2015; EFSA, 2023) ist der vom BfR abgeleitete TDI von 0,2 µg/kg KG/Tag jedoch auch in Bezug auf andere toxikologische Endpunkte (allgemeine Toxizität, Kanzerogenität, Wirkungen auf Gehirn und Verhalten) protektiv.

Auch wenn die in EFSA (2023) beschriebenen Veränderungen (Erhöhungen) bestimmter intermediärer immunologischer Endpunkte hier als nicht advers und teilweise von begrenzter Relevanz für den Menschen bewertet wurden, und ungeachtet der Unzulänglichkeiten in vielen der immunologischen Studien (z. B. im Hinblick auf die tatsächlich applizierte BPA-Dosis), wäre der vom BfR abgeleitete TDI von 0,2 µg/kg KG/Tag gegenüber einem 100 %igen Anstieg der jeweiligen intermediären Endpunkte trotzdem protektiv. Wie oben ausgeführt, kommt das BfR zu dem Schluss, dass nachteilige immunologische Wirkungen beim Menschen - wenn überhaupt vorhanden - bei einer BPA-Exposition im Bereich des TDI von 0,2 µg/kg KG/Tag unwahrscheinlich sind.

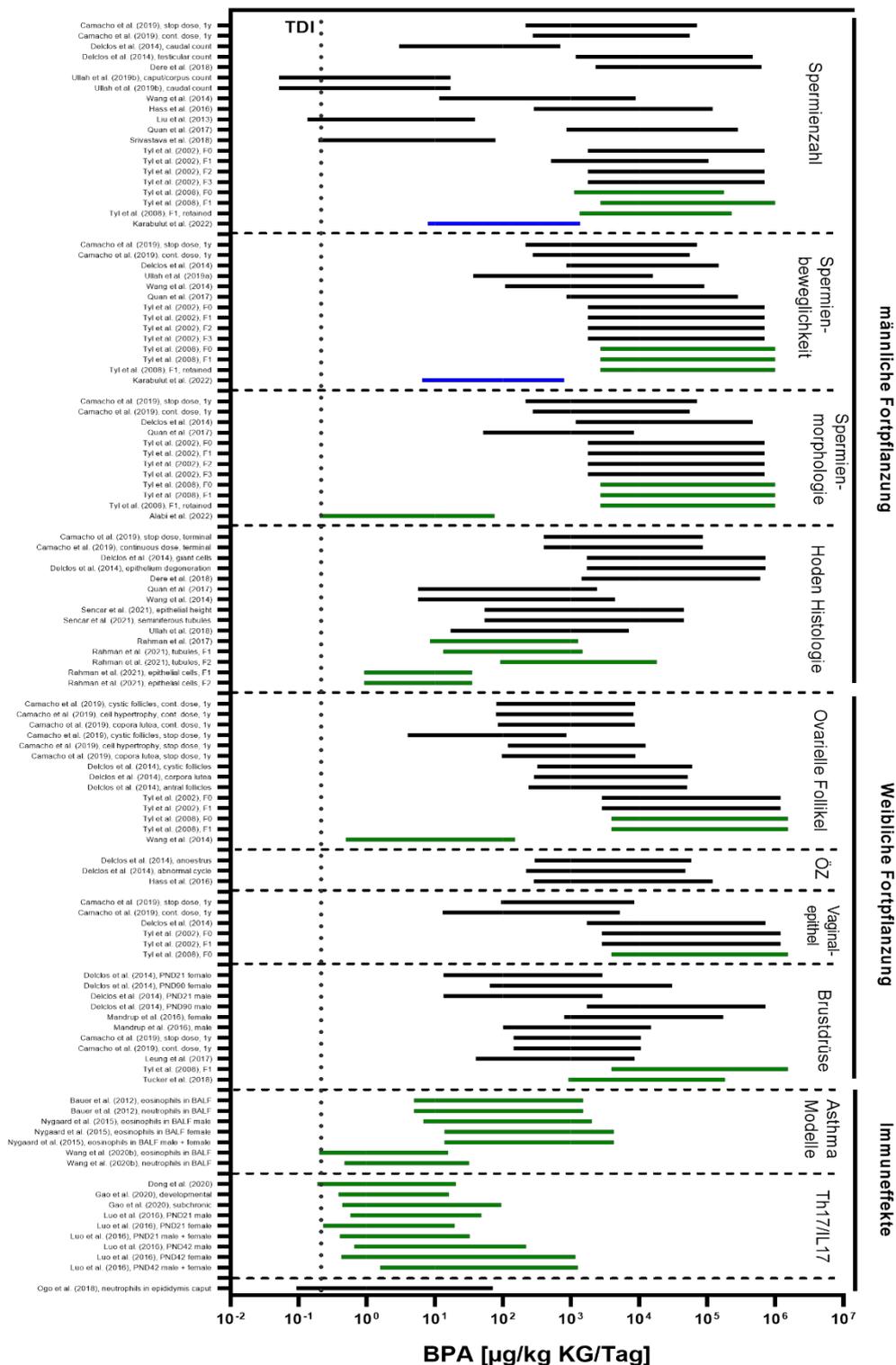


Abbildung 2: 90%-Konfidenzintervalle der TDI-Werte aus den Studien, die einer Dosis-Wirkungs-Analyse nach dem WHO-Ansatz unterzogen wurden, im Vergleich zum abgeleiteten TDI von 0,2 µg/kg KG/Tag. Zu beachten ist die logarithmische Skala. Schwarz = Ratte, grün = Maus, blau = Kaninchen

3.2 Expositionsschätzung und -bewertung

Eine aktuelle Expositionsschätzung für die Bevölkerung in Deutschland oder Europa ist nicht verfügbar. Im Jahr 2015 schätzte die EFSA (auf der Grundlage von Daten hauptsächlich aus den Jahren 2008-2012) die Exposition über Lebensmittel für die europäische Bevölkerung auf 0,1 - 0,4 µg/kg KG/Tag (Erwachsene) bzw. 0,1-0,9 µg/kg KG/Tag (Säuglinge und Kinder) (EFSA, 2015). Urindaten aus dem Human-Biomonitoring deuten jedoch darauf hin, dass diese Expositionsabschätzung möglicherweise zu hoch ist (EFSA, 2015). Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass die BPA-Exposition des Menschen in den letzten Jahren weiter zurückgegangen ist, was vor allem auf bereits bestehende Regulierungsmaßnahmen zurückzuführen ist (vgl. z. B. Boon et al. (2017)).

3.3 Risikocharakterisierung

Eine aktuelle Expositionsabschätzung für die deutsche oder europäische Bevölkerung ist nicht verfügbar. Eine umfassende Risikobewertung konnte daher nicht durchgeführt werden. Eine Risikobewertung auf der Grundlage des TDI von 0,2 µg/kg KG/Tag kann durchgeführt werden, sobald aktuelle Expositionsdaten vorliegen.

Weitere Informationen zum Thema Bisphenol A auf der BfR-Website

A-Z Index Bisphenol A

https://www.bfr.bund.de/de/a-z_index/bisphenol_a-4745.html



„Stellungnahmen-App“ des BfR

4 Abkürzungen

AF	Sicherheitsfaktor (Assessment factor)
AhR	Arylhydrokarbonrezeptor
ALAN	so wahrscheinlich wie unwahrscheinlich (As likely as not)
AR	Androgenrezeptor
AUC	Fläche unter der Kurve (Area under the curve)
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BALF	bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit
BMA	Bayesian Model Averaging
BMD	Benchmark dose
BMDL	Benchmark dose lower confidence limit
BMDU	Benchmark dose upper confidence limit
BMR	Benchmark response
BPA	Bisphenol A
CES	Critical effect size
CD	Cluster of differentiation
CLARITY	Consortium Linking Academic and Regulatory Insights on BPA Toxicity
CLP	Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen
ConA	Concanavalin A
DC	Dendritische Zelle
dL	Deziliter
DNEL	Derived no effect level
EAE	Experimentelle autoimmun Encephalomyelitis
ECHA	Europäische Chemikalienagentur (European Chemicals Agency)
EFSA	Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Authority)

EHR	Enterohepatischer Kreislauf (Enterohepatic recycling)
EKE	Expert Knowledge Elicitation
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EOS	Eosinophile
ER	Östrogenrezeptor
EU	Europäische Union
FACS	Fluorescence activated cell sorting
GD	Tag der Trächtigkeit (Gestational day)
GLP	Good laboratory praxis
GR	Glucocorticoidrezeptor
HBGV	gesundheitsbasierter Richtwert (Health-based guidance value)
HC	Gefahrencharakterisierung (Hazard characterisation)
H&E	Hematoxylin & Eosin
HED	Human equivalent dose
HEDF	Human equivalent dose factor
HOC	Health outcome category
IFN γ	Interferon gamma
Ig	Immunoglobulin
IL	Interleukin
ILC	Innate lymphoid cell
i.n.	Intranasal
i.p.	Intraperitoneal
IPCS	International Programme on Chemical Safety
i.t.	Intratracheal
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht

LCL	Lower confidence limit
LOAEL	Lowest observed effect level
LPS	Lipopolysaccharid
MA	Model averaging
MCP-1	Mast cell protease-1
mg	Milligramm
MHC	Major histocompatibility complex
mL	Milliliter
MLN	Mesenteriallymphknoten (Mesenteric lymph nodes)
mRNA	Messenger ribonucleic acid
MS	Multiple Sklerose
µg	Mikrogramm
na	nicht zutreffend
ng	Nanogramm
NKT cell	Natürliche Killerzelle
NOAEL	No observed effect level
NTP	National Toxicology Program
OAF	Overall assessment factor
OVA	Ovalbumin
PND	Tag nach der Geburt (Postnatal day)
PoD	Point of Departure
REACH	Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2006 zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe
ROR _γ T	RAR-related orphan receptor gamma
RfD	Referenzdosis
SD	Standardabweichung (Standard deviation)

SD rat	Sprague Dawley Ratte
SEM	Standardfehler (Standard Error of the Mean)
siLP	Small intestine lampina propria
SMA	“Standard” model averaging
SVHC	Besonders besorgniserregender Stoff (Substance of very high concern)
T1DM	Diabetes mellitus Type 1
T2DM	Diabetes mellitus Type 2
TDI	tolerierbare tägliche Aufnahmemenge (Tolerable daily intake)
TGFβ	Transforming growth factor beta
Th17 cells	T-Helfer Zellen 17
TNFα	Tumor necrosis factor alpha
t-TDI	Temporary tolerable daily intake
Treg cell	Regulatory T cell
TUNEL	TdT-mediated dUTP-biotin nick end labeling
UA	Harnsäure (Uric acid)
UCL	Upper confidence limit
UF	Unsicherheitsfaktor
WAT	weißes Fettgewebe (White adipose tissue)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World health organization)
WoE	Weight of Evidence

5 Referenzen

Agache I. and Akdis C.A. (2019): Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. *J Clin Invest* 129 (4), 1493-1503. DOI: 10.1172/jci124611

Akdis C.A., Arkwright P.D., Brügggen M.C., Busse W., Gadina M., Guttman-Yassky E., Kabashima K., Mitamura Y., Vian L., Wu J., and Palomares O. (2020): Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy* 75 (7), 1582-1605. DOI: 10.1111/all.14318

Alabi O.A., Ologbonjaye K.I., Sorungbe A.A., Shokunbi O.S., Omotunwase O.I., Lawanson G., and Ayodele O.G. (2021): Bisphenol A-induced Alterations in Diferent Stages of Spermatogenesis and Systemic Toxicity in Albino Mice (*Mus musculus*). *Journal of Health and Pollution* 11 (29), 1-12. DOI: 10.5696/2156-9614-11.29.210307

Aparicio-Soto M., Riedel F., Leddermann M., Bacher P., Scheffold A., Kuhl H., Timmermann B., Chudakov D.M., Molin S., Worm M., Heine G., Thierse H.J., Luch A., and Siewert K. (2020): TCRs with segment TRAV9-2 or a CDR3 histidine are overrepresented among nickel-specific CD4+ T cells. *Allergy* 75 (10), 2574-2586. DOI: 10.1111/all.14322

Arakawa A., Reeves E., Vollmer S., Arakawa Y., He M., Galinski A., Stohr J., Dornmair K., James E., and Prinz J.C. (2021): ERAP1 Controls the Autoimmune Response against Melanocytes in Psoriasis by Generating the Melanocyte Autoantigen and Regulating Its Amount for HLA-C*06:02 Presentation. *J Immunol* 207 (9), 2235-2244. DOI: 10.4049/jimmunol.2100686

Arambula S.E., Fuchs J., Cao J., and Patisaul H.B. (2017): Effects of perinatal bisphenol A exposure on the volume of sexually-dimorphic nuclei of juvenile rats: A CLARITY-BPA consortium study. *NeuroToxicology* 63, 33-42. DOI: 10.1016/j.neuro.2017.09.002

Bansal A., Rashid C., Xin F., Li C., Polyak E., Duemler A., van der Meer T., Stefaniak M., Wajid S., Doliba N., Bartolomei M.S., and Simmons R.A. (2017): Sex- and Dose-Specific Effects of Maternal Bisphenol A Exposure on Pancreatic Islets of First- and Second-Generation Adult Mice Offspring. *Environ Health Perspect* 125 (9), 097022. DOI: 10.1289/EHP1674

Barberio L., Paulesu L., Canesi L., Grasselli E., and Mandalà M. (2021): Bisphenol a Interferes with Uterine Artery Features and Impairs Rat Feto-Placental Growth. *International Journal of Molecular Sciences* 22 (13). DOI: 10.3390/ijms22136912

Bauer S.M., Roy A., Emo J., Chapman T.J., Georas S.N., and Lawrence B.P. (2012): The effects of maternal exposure to bisphenol A on allergic lung inflammation into adulthood. *Toxicol Sci* 130 (1), 82-93. DOI: 10.1093/toxsci/kfs227

- Berger A., Ziv-Gal A., Cudiamat J., Wang W., Zhou C., and Flaws J.A. (2016): The effects of in utero bisphenol A exposure on the ovaries in multiple generations of mice. *Reproductive Toxicology* 60, 39-52. DOI: 10.1016/j.reprotox.2015.12.004
- Bodin J., Bølling A.K., Becher R., Kuper F., Løvik M., and Nygaard U.C. (2014): Transmaternal bisphenol A exposure accelerates diabetes type 1 development in NOD mice. *Toxicol Sci* 137 (2), 311-323. DOI: 10.1093/toxsci/kft242
- Boon P.E., Biesebeek J.D.t., Brants H., Bouwmeester M.C., and Hessel E.V.S. (2017): Dietary sources of exposure to bisphenol A in the Netherlands, RIVM Letter report 2017-0187. National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands. . DOI: 10.21945/RIVM-2017-0187
- Bruno K.A., Mathews J.E., Yang A.L., Frisanchio J.A., Scott A.J., Greyner H.D., Molina F.A., Greenaway M.S., Cooper G.M., Bucek A., Morales-Lara A.C., Hill A.R., Mease A.A., Di Florio D.N., Sousou J.M., Coronado A.C., Stafford A.R., and Fairweather D. (2019): BPA Alters Estrogen Receptor Expression in the Heart After Viral Infection Activating Cardiac Mast Cells and T Cells Leading to Perimyocarditis and Fibrosis. *Frontiers in Endocrinology* 10. DOI: 10.3389/fendo.2019.00598
- Camacho L., Lewis S.M., Vanlandingham M.M., Olson G.R., Davis K.J., Patton R.E., Twaddle N.C., Doerge D.R., Churchwell M.I., Bryant M.S., McLellen F.M., Woodling K.A., Felton R.P., Maisha M.P., Juliar B.E., Gamboa da Costa G., and Delclos K.B. (2019): A two-year toxicology study of bisphenol A (BPA) in Sprague-Dawley rats: CLARITY-BPA core study results. *Food Chem Toxicol* 132, 110728. DOI: 10.1016/j.fct.2019.110728
- Cao T., Cao Y., Wang H., Wang P., Wang X., Niu H., and Shao C. (2020): The Effect of Exposure to Bisphenol A on Spermatozoon and the Expression of Tight Junction Protein Occludin in Male Mice. *Dose-Response* 18 (2). DOI: 10.1177/1559325820926745
- Cao Y., Qu X., Ming Z., Yao Y., and Zhang Y. (2018): The correlation between exposure to BPA and the decrease of the ovarian reserve. *Int J Clin Exp Pathol* 11 (7), 3375-3382. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6962857/pdf/ijcep0011-3375.pdf>
- Cetkovic-Cvrlje M., Thinamany S., and Bruner K.A. (2017): Bisphenol A (BPA) aggravates multiple low-dose streptozotocin-induced Type 1 diabetes in C57BL/6 mice. *J Immunotoxicol* 14 (1), 160-168. DOI: 10.1080/1547691X.2017.1334722
- Chang S.H., Chung Y., and Dong C. (2010): Vitamin D suppresses Th17 cytokine production by inducing C/EBP homologous protein (CHOP) expression. *J Biol Chem* 285 (50), 38751-38755. DOI: 10.1074/jbc.C110.185777

- Chiu W.A. and Slob W. (2015): A Unified Probabilistic Framework for Dose-Response Assessment of Human Health Effects. *Environ Health Perspect* 123 (12), 1241-1254. DOI: 10.1289/ehp.1409385
- Christiansen S., Axelstad M., Boberg J., Vinggaard A.M., Pedersen G.A., and Hass U. (2014): Low-dose effects of Bisphenol a on early sexual development in male and female rats. *Reproduction* 147 (4), 477-487. DOI: 10.1530/REP-13-0377
- Churchwell M.I., Camacho L., Vanlandingham M.M., Twaddle N.C., Sepehr E., Delclos K.B., Fisher J.W., and Doerge D.R. (2014): Comparison of life-stage-dependent internal dosimetry for bisphenol A, ethinyl estradiol, a reference estrogen, and endogenous estradiol to test an estrogenic mode of action in Sprague Dawley rats. *Toxicol Sci* 139 (1), 4-20. DOI: 10.1093/toxsci/kfu021
- Clark R.A. (2015): Resident memory T cells in human health and disease. *Sci Transl Med* 7 (269), 269rv261. DOI: 10.1126/scitranslmed.3010641
- Collet S.H., Picard-Hagen N., Lacroix M.Z., Puel S., Vigié C., Bousquet-Melou A., Toutain P.-L., and Gayraud V. (2015): Allometric scaling for predicting human clearance of bisphenol A. *Toxicology and Applied Pharmacology* 284 (3), 323-329. DOI: 10.1016/j.taap.2015.02.024
- DeCatanzaro D., Berger R.G., Guzzo A.C., Thorpe J.B., and Khan A. (2013): Perturbation of male sexual behavior in mice (*Mus musculus*) within a discrete range of perinatal bisphenol-A doses in the context of a high- or low-phytoestrogen diet. *Food and Chemical Toxicology* 55, 164-171. DOI: 10.1016/j.fct.2012.12.046
- Delclos K.B., Camacho L., Lewis S.M., Vanlandingham M.M., Latendresse J.R., Olson G.R., Davis K.J., Patton R.E., Da costa G.G., Woodling K.A., Bryant M.S., Chidambaram M., Trbojevich R., Juliar B.E., Felton R.P., and Thorn B.T. (2014): Toxicity evaluation of bisphenol a administered by gavage to sprague dawley rats from gestation day 6 through postnatal day 90. *Toxicological Sciences* 139 (1), 174-197. DOI: 10.1093/toxsci/kfu022
- Dere E., Anderson L.M., Huse S.M., Spade D.J., McDonnell-Clark E., Madnick S.J., Hall S.J., Camacho L., Lewis S.M., Vanlandingham M.M., and Boekelheide K. (2018): Effects of continuous bisphenol A exposure from early gestation on 90 day old rat testes function and sperm molecular profiles: A CLARITY-BPA consortium study. *Toxicology and Applied Pharmacology* 347, 1-9. DOI: 10.1016/j.taap.2018.03.021
- DeVito N.J. and Goldacre B. (2019): Catalogue of bias: publication bias. *BMJ Evid Based Med* 24 (2), 53-54. DOI: 10.1136/bmjebm-2018-111107
- Dobrzyńska M.M., Gajowik A., Jankowska-Steifer E.A., Radzikowska J., and Tyrkiel E.J. (2018): Reproductive and developmental F1 toxicity following exposure of pubescent
-

F0 male mice to bisphenol A alone and in a combination with X-rays irradiation. *Toxicology* 410, 142-151. DOI: 10.1016/j.tox.2018.10.007

Dobrzyńska M.M., Gajowik A., and Radzikowska J. (2022): The impact of preconceptional exposure of F0 male mice to bisphenol A alone or in combination with X-rays on the intrauterine development of F2 progeny. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 878. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2022.503480

Dobrzyńska M.M., Gajowik A., Radzikowska J., Tyrkiel E.J., and Jankowska-Steifer E.A. (2015): Male-mediated F1 effects in mice exposed to bisphenol A, either alone or in combination with X-irradiation. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 789-790, 36-45. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2015.06.015

Dobrzyńska M.M., Jankowska-Steifer E.A., Tyrkiel E.J., Gajowik A., Radzikowska J., and Pachocki K.A. (2014): Comparison of the effects of bisphenol a alone and in a combination with X-irradiation on sperm count and quality in male adult and pubescent mice. *Environmental Toxicology* 29 (11), 1301-1313. DOI: 10.1002/tox.21861

Dobrzyńska M.M. and Radzikowska J. (2013): Genotoxicity and reproductive toxicity of bisphenol A and X-ray/bisphenol A combination in male mice. *Drug and Chemical Toxicology* 36 (1), 19-26. DOI: 10.3109/01480545.2011.644561

Doerge D.R., Twaddle N.C., Vanlandingham M., and Fisher J.W. (2010): Pharmacokinetics of bisphenol A in neonatal and adult Sprague-Dawley rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 247 (2), 158-165. DOI: 10.1016/j.taap.2010.06.008

Doerge D.R., Twaddle N.C., Vanlandingham M., and Fisher J.W. (2011): Pharmacokinetics of Bisphenol A in neonatal and adult CD-1 mice: Inter-species comparisons with Sprague-Dawley rats and rhesus monkeys. *Toxicology Letters* 207 (3), 298-305. DOI: 10.1016/j.toxlet.2011.09.020

Doerge D.R., Twaddle N.C., Vanlandingham M., and Fisher J.W. (2012): Pharmacokinetics of bisphenol A in serum and adipose tissue following intravenous administration to adult female CD-1 mice. *Toxicology Letters* 211 (2), 114-119. DOI: 10.1016/j.toxlet.2012.03.008

Domoradzki J.Y., Pottenger L.H., Thornton C.M., Hansen S.C., Card T.L., Markham D.A., Dryzga M.D., Shiotsuka R.N., and Waechter J.M., Jr. (2003): Metabolism and Pharmacokinetics of Bisphenol A (BPA) and the Embryo-Fetal Distribution of BPA and BPA-Monoglucuronide in CD Sprague-Dawley Rats at Three Gestational Stages. *Toxicological Sciences* 76 (1), 21-34. DOI: 10.1093/toxsci/kfg206 (last accessed 1/23/2023)

Dong Y.D., Gao L., Wu F.J., Lin R., Meng Y., Jia L.H., and Wang X.F. (2020): Abnormal differentiation of regulatory T cells and Th17 cells induced by perinatal bisphenol A

exposure in female offspring mice. *Molecular and Cellular Toxicology* 16 (2), 167-174. DOI: 10.1007/s13273-019-00067-4

Dunican E.M., Elicker B.M., Gierada D.S., Nagle S.K., Schiebler M.L., Newell J.D., Raymond W.W., Lachowicz-Scroggins M.E., Di Maio S., Hoffman E.A., Castro M., Fain S.B., Jarjour N.N., Israel E., Levy B.D., Erzurum S.C., Wenzel S.E., Meyers D.A., Bleecker E.R., Phillips B.R., Mauger D.T., Gordon E.D., Woodruff P.G., Peters M.C., and Fahy J.V. (2018): Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction. *J Clin Invest* 128 (3), 997-1009. DOI: 10.1172/jci95693

ECHA (2012): Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health European Chemicals Agency, Helsinki, Finland.
https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af66223258 (last accessed 2023-01-28)

ECHA (2014): Final background document of the restriction of Bisphenol A in thermal paper.
<https://echa.europa.eu/de/registry-of-restriction-intentions/-/dislist/details/0b0236e18051ba62> (last accessed 2022-11-24)

ECHA (2017): Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.7c: Endpoint specific guidance. Version 3.0, date: 2017-06. European Chemicals Agency, Helsinki, Finland.
https://echa.europa.eu/documents/10162/17224/information_requirements_r7c_en.pdf/e2e23a98-adb2-4573-b450-cc0dfa7988e5?t=1498476107907 (last accessed 2023-01-28)

Eckl-Dorna J. and Niederberger V. (2013): What is the source of serum allergen-specific IgE? *Curr Allergy Asthma Rep* 13 (3), 281-287. DOI: 10.1007/s11882-013-0348-x

Eckstrum K.S., Edwards W., Banerjee A., Wang W., Flaws J.A., Katzenellenbogen J.A., Kim S.H., and Raetzman L.T. (2018): Effects of exposure to the endocrine-Disrupting chemical bisphenol a during critical windows of murine pituitary development. *Endocrinology* 159 (1), 119-131. DOI: 10.1210/en.2017-00565

EFSA (2007): Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to 2,2-BIS(4-HYDROXYPHENYL)PROPANE. *EFSA Journal* 5 (1), 428. DOI: 10.2903/j.efsa.2007.428

EFSA (2008): Toxicokinetics of Bisphenol A - Scientific Opinion of the Panel on Food additives, Flavourings, Processing aids and Materials in Contact with Food (AFC). *EFSA Journal* 6 (7), 759. DOI: 10.2903/j.efsa.2008.759

EFSA (2010): Scientific Opinion on Bisphenol A: evaluation of a study investigating its neurodevelopmental toxicity, review of recent scientific literature on its toxicity and advice on the Danish risk assessment of Bisphenol A. EFSA Journal 8 (9), 1829. DOI: 10.2903/j.efsa.2010.1829

EFSA (2012): Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. EFSA Journal 10 (3), 2579. DOI: 10.2903/j.efsa.2012.2579

EFSA (2015): Scientific Opinion of the EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF) on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. EFSA Journal 13 (1), 3978. DOI: doi:10.2903/j.efsa.2015.3978

EFSA (2022): Guidance on the use of the benchmark dose approach in risk assessment. EFSA Journal 20 (10), e07584. DOI: 10.2903/j.efsa.2022.7584

EFSA (2023): Re-evaluation of the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. DOI: [10.2903/j.efsa.2023.6857](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.6857)

Fang Z., Liu X., Yang X., Song X., and Chen X. (2015): Effects of Wnt/ β catenin signaling on bisphenol A exposure in male mouse reproductive cells. Molecular Medicine Reports 12 (4), 5561-5567. DOI: 10.3892/mmr.2015.4028

Fleck S.C., Twaddle N.C., Churchwell M.I., Doerge D.R., Pande P., and Teeguarden J.G. (2018): Comparative estrogenicity of endogenous, environmental and dietary estrogens in pregnant women I: Serum levels, variability and the basis for urinary biomonitoring of serum estrogenicity. Food Chem Toxicol 115, 511-522. DOI: 10.1016/j.fct.2018.03.017

Fotiadou C., Lazaridou E., Sotiriou E., Gerou S., Kyrgidis A., Vakirlis E., and Ioannides D. (2015): IL-17A, IL-22, and IL-23 as Markers of Psoriasis Activity: A Cross-sectional, Hospital-based Study. J Cutan Med Surg 19 (6), 555-560. DOI: 10.1177/1203475415584503

Gagliani N., Amezcu Vesely M.C., Iseppon A., Brockmann L., Xu H., Palm N.W., de Zoete M.R., Licona-Limon P., Paiva R.S., Ching T., Weaver C., Zi X., Pan X., Fan R., Garmire L.X., Cotton M.J., Drier Y., Bernstein B., Geginat J., Stockinger B., Esplugues E., Huber S., and Flavell R.A. (2015): Th17 cells transdifferentiate into regulatory T cells during resolution of inflammation. Nature 523 (7559), 221-225. DOI: 10.1038/nature14452

Gao L., Dong Y., Lin R., Meng Y., Wu F., and Jia L. (2020a): The imbalance of Treg/Th17 cells induced by perinatal bisphenol A exposure is associated with activation of the

PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in male offspring mice. *Food and Chemical Toxicology* 137. DOI: 10.1016/j.fct.2020.111177

Gao L., Luo D., Wu D., Sun Q., Liu Y., Wen D., and Jia L. (2022): Effects of mammalian target of rapamycin and aryl hydrocarbon receptor-mediated autophagy signaling on the balance of Th17/Treg cells during perinatal bisphenol A exposure in female offspring mice. *Environmental Toxicology* 37 (7), 1781-1789. DOI: 10.1002/tox.23525

Gao T., Yin Z., Wang M., Fang Z., Zhong X., Li J., Hu Y., Wu D., Jiang K., and Xu X. (2020b): The effects of pubertal exposure to bisphenol-A on social behavior in male mice. *Chemosphere* 244, 125494. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.125494

Gurmeet K.S.S., Rosnah I., Normadiah M.K., Das S., and Mustafa A.M. (2014): Detrimental effects of bisphenol a on development and functions of the male reproductive system in experimental rats. *EXCLI Journal* 13, 151-160.

<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84896895654&partnerID=40&md5=45964532ae5cc523d3ae36226bdadc01>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4464354/pdf/EXCLI-13-151.pdf>

Haghikia A., Jorg S., Duscha A., Berg J., Manzel A., Waschbisch A., Hammer A., Lee D.H., May C., Wilck N., Balogh A., Ostermann A.I., Schebb N.H., Akkad D.A., Grohme D.A., Kleinewietfeld M., Kempa S., Thone J., Demir S., Muller D.N., Gold R., and Linker R.A. (2015): Dietary Fatty Acids Directly Impact Central Nervous System Autoimmunity via the Small Intestine. *Immunity* 43 (4), 817-829. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.09.007

Hanioka N., Isobe T., Tanaka-Kagawa T., Jinno H., and Ohkawara S. (2022): In vitro glucuronidation of bisphenol A in liver and intestinal microsomes: interspecies differences in humans and laboratory animals. *Drug and Chemical Toxicology* 45 (4), 1565-1569. DOI: 10.1080/01480545.2020.1847133

Harrington L.E., Hatton R.D., Mangan P.R., Turner H., Murphy T.L., Murphy K.M., and Weaver C.T. (2005): Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 6 (11), 1123-1132. DOI: 10.1038/ni1254

Hass U., Christiansen S., Boberg J., Rasmussen M.G., Mandrup K., and Axelstad M. (2016): Low-dose effect of developmental bisphenol A exposure on sperm count and behaviour in rats. *Andrology* 4 (4), 594-607. DOI: 10.1111/andr.12176

He M., Ichinose T., Yoshida S., Takano H., Nishikawa M., Shibamoto T., and Sun G. (2016): Exposure to bisphenol A enhanced lung eosinophilia in adult male mice. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 12 (1). DOI: 10.1186/s13223-016-0122-4

- Heindel J.J., Newbold R.R., Bucher J.R., Camacho L., Delclos K.B., Lewis S.M., Vanlandingham M., Churchwell M.I., Twaddle N.C., McLellen M., Chidambaram M., Bryant M., Woodling K., Costa G.G.d., Ferguson S.A., Flaws J., Howard P.C., Walker N.J., Zoeller R.T., Fostel J., Favaro C., and Schug T.T. (2015): NIEHS/FDA CLARITY-BPA research program update. *Reproductive Toxicology* 58, 33-44. DOI: 10.1016/j.reprotox.2015.07.075
- Helmstetter C., Flossdorf M., Peine M., Kupz A., Zhu J., Hegazy A.N., Duque-Correa M.A., Zhang Q., Vainshtein Y., Radbruch A., Kaufmann S.H., Paul W.E., Hofer T., and Lohning M. (2015): Individual T helper cells have a quantitative cytokine memory. *Immunity* 42 (1), 108-122. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.12.018
- Hofmann M.A., Fluhr J.W., Ruwwe-Glosenkamp C., Stevanovic K., Bergmann K.C., and Zuberbier T. (2021): Role of IL-17 in atopy-A systematic review. *Clin Transl Allergy* 11 (6), e12047. DOI: 10.1002/ct2.12047
- Howdeshell K.L., Peterman P.H., Judy B.M., Taylor J.A., Orazio C.E., Ruhlen R.L., Saal F.S.V., and Welshons W.V. (2003): Bisphenol A is released from used polycarbonate animal cages into water at room temperature. *Environmental Health Perspectives* 111 (9), 1180-1187. DOI: doi:10.1289/ehp.5993
- Hu J., Peng C., Li J., Gao R., Zhang A., Ma L., Zhang L., Yang Y., Cheng Q., Wang Y., Luo T., Wang Z., Qing H., Yang S., and Li Q. (2019): Serum Bisphenol A is an independent risk factor of hyperuricemia: A 6-year prospective study. *Semin Arthritis Rheum* 48 (4), 644-648. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2018.03.009
- Hu Y., Yuan D.Z., Wu Y., Yu L.L., Xu L.Z., Yue L.M., Liu L., Xu W.M., Qiao X.Y., Zeng R.J., Yang Z.L., Yin W.Y., Ma Y.X., and Nie Y. (2018): Bisphenol A Initiates Excessive Premature Activation of Primordial Follicles in Mouse Ovaries via the PTEN Signaling Pathway. *Reproductive Sciences* 25 (4), 609-620. DOI: 10.1177/1933719117734700
- Huang D.Y., Zheng C.C., Pan Q., Wu S.S., Su X., Li L., Wu J.H., and Sun Z.Y. (2018): Oral exposure of low-dose bisphenol A promotes proliferation of dorsolateral prostate and induces epithelial-mesenchymal transition in aged rats. *Scientific Reports* 8 (1). DOI: 10.1038/s41598-017-18869-8
- Jiang X., Yin L., Zhang N., Han F., Liu W.B., Zhang X., Chen H.Q., Cao J., and Liu J.Y. (2018): Bisphenol A induced male germ cell apoptosis via IFN β -XAF1-XIAP pathway in adult mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 355, 247-256. DOI: 10.1016/j.taap.2018.07.009
- Kalb A.C., Kalb A.L., Cardoso T.F., Fernandes C.G., Corcini C.D., Junior A.S.V., and Martínez P.E. (2016): Maternal Transfer of Bisphenol A during Nursing Causes Sperm Impairment in Male Offspring. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 70 (4), 793-801. DOI: 10.1007/s00244-015-0199-7

- Karabulut H. and Gulay M.S. (2020): Influence of bisphenol A on spermatological parameters of New Zealand White Rabbits. *Medycyna Weterynaryjna* 76 (6), 326-330. DOI: 10.21521/mw.6415
- Karmakar P.C., Ahn J.S., Kim Y.H., Jung S.E., Kim B.J., Lee H.S., and Ryu B.Y. (2020): Gestational exposure to bisphenol a affects testicular morphology, germ cell associations, and functions of spermatogonial stem cells in male offspring. *International Journal of Molecular Sciences* 21 (22), 1-18. DOI: 10.3390/ijms21228644
- Karnam S.S., Ghosh R.C., Mondal S., and Mondal M. (2015): Evaluation of subacute bisphenol - A toxicity on male reproductive system. *Veterinary World* 8 (6), 738-744. DOI: 10.14202/vetworld.2015.738-744
- Kazemi S., Bahramifar N., Moghadamnia A.A., and Jorsarae S.G. (2016a): Detection of Bisphenol A and Nonylphenol in Rat's Blood Serum, Tissue and Impact on Reproductive System. *Electron Physician* 8 (8), 2772-2780. DOI: 10.19082/2772
- Kazemi S., Feizi F., Aghapour F., Joorsaraee G.A., and Moghadamnia A.A. (2016b): Histopathology and histomorphometric investigation of bisphenol a and nonylphenol on the male rat reproductive system. *North American Journal of Medical Sciences* 8 (5), 215-221. DOI: 10.4103/1947-2714.183012
- Kendziorski J.A. and Belcher S.M. (2015a): Effects of whole life exposure to Bisphenol A or 17 α -ethinyl estradiol in uterus of nulligravida CD1 mice. *Data in Brief* 5, 948-953. DOI: 10.1016/j.dib.2015.10.034
- Kendziorski J.A. and Belcher S.M. (2015b): Strain-specific induction of endometrial periglandular fibrosis in mice exposed during adulthood to the endocrine disrupting chemical bisphenol A. *Reproductive Toxicology* 58, 119-130. DOI: 10.1016/j.reprotox.2015.08.001
- Kleinewietfeld M., Manzel A., Titze J., Kvakana H., Yosef N., Linker R.A., Muller D.N., and Hafler D.A. (2013): Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature* 496 (7446), 518-522. DOI: 10.1038/nature11868
- Kolbinger F., Loesche C., Valentin M.A., Jiang X., Cheng Y., Jarvis P., Peters T., Calonder C., Bruin G., Polus F., Aigner B., Lee D.M., Bodenlenz M., Sinner F., Pieber T.R., and Patel D.D. (2017): beta-Defensin 2 is a responsive biomarker of IL-17A-driven skin pathology in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 139 (3), 923-932 e928. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.038
- Kratzer J.T., Lanasa M.A., Murphy M.N., Cicerchi C., Graves C.L., Tipton P.A., Ortlund E.A., Johnson R.J., and Gaucher E.A. (2014): Evolutionary history and metabolic insights of

ancient mammalian uricases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111 (10), 3763-3768. DOI: 10.1073/pnas.1320393111

Krementsov D.N., Katchy A., Case L.K., Carr F.E., Davis B., Williams C., and Teuscher C. (2013): Studies in experimental autoimmune encephalomyelitis do not support developmental bisphenol a exposure as an environmental factor in increasing multiple sclerosis risk. *Toxicol Sci* 135 (1), 91-102. DOI: 10.1093/toxsci/kft141

Kurtz D.M. and Travlos G.S. (2018): *The clinical chemistry of laboratory animals*. CRC Press, Taylor & Francis, Boca Raton. ISBN: 9781420091137 (hardback alk. paper) 1420091131 (hardback alk. paper)

Lande R., Botti E., Jandus C., Dojcinovic D., Fanelli G., Conrad C., Chamilos G., Feldmeyer L., Marinari B., Chon S., Vence L., Riccieri V., Guillaume P., Navarini A.A., Romero P., Costanzo A., Piccolella E., Gilliet M., and Frasca L. (2014): The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun* 5, 5621. DOI: 10.1038/ncomms6621

Lee Y.J., Lim Y.H., Shin C.H., Kim B.N., Kim J.I., Hong Y.C., Cho Y.M., and Lee Y.A. (2022): Relationship between bisphenol A, bisphenol S, and bisphenol F and serum uric acid concentrations among school-aged children. *PLoS ONE* 17 (6), e0268503. DOI: 10.1371/journal.pone.0268503

Leung Y.K., Biesiada J., Govindarajah V., Ying J., Kendler A., Medvedovic M., and Ho S.M. (2020): Low-dose bisphenol a in a rat model of endometrial cancer: A clarity-bpa study. *Environmental Health Perspectives* 128 (12), 1-12. DOI: 10.1289/EHP6875

Leung Y.K., Govindarajah V., Cheong A., Veevers J., Song D., Gear R., Zhu X., Ying J., Kendler A., Medvedovic M., Belcher S., and Ho S.M. (2017): Gestational high-fat diet and bisphenol A exposure heightens mammary cancer risk. *Endocrine-related cancer* 24 (7), 365-378. DOI: 10.1530/ERC-17-0006

Li J., Bach A., Crawford R.B., Phadnis-Moghe A.S., Chen W., D'Ingillo S., Kovalova N., Suarez-Martinez J.E., Zhou J., Kaplan B.L.F., and Kaminski N.E. (2018a): CLARITY-BPA: Effects of chronic Bisphenol A exposure on the immune system: Part 1 – Quantification of the relative number and proportion of leukocyte populations in the spleen and thymus. *Toxicology* 396-397, 46-53. DOI: 10.1016/j.tox.2018.01.004

Li J., Bach A., Crawford R.B., Phadnis-Moghe A.S., Chen W., D'Ingillo S., Kovalova N., Suarez-Martinez J.E., Zhou J., Kaplan B.L.F., and Kaminski N.E. (2018b): CLARITY-BPA: Effects of chronic bisphenol A exposure on the immune system: Part 2 – Characterization of lymphoproliferative and immune effector responses by splenic leukocytes. *Toxicology* 396-397, 54-67. DOI: 10.1016/j.tox.2018.02.004

- Li J., Casanova J.L., and Puel A. (2018c): Mucocutaneous IL-17 immunity in mice and humans: host defense vs. excessive inflammation. *Mucosal Immunol* 11 (3), 581-589. DOI: 10.1038/mi.2017.97
- Li J., Mao R., Zhou Q., Ding L., Tao J., Ran M.M., Gao E.S., Yuan W., Wang J.T., and Hou L.F. (2016): Exposure to bisphenol A (BPA) in Wistar rats reduces sperm quality with disruption of ERK signal pathway. *Toxicology Mechanisms and Methods* 26 (3), 180-188. DOI: 10.3109/15376516.2016.1139024
- Li L., Wang M.Y., Jiang H.B., Guo C.R., Zhu X.D., Yao X.Q., Zeng W.W., Zhao Y., and Chi L.K. (2022): Bisphenol A induces testicular oxidative stress in mice leading to ferroptosis. *Asian journal of andrology*. DOI: 10.4103/aja202266
- Li L., Wang Q., Zhang Y., Niu Y., Yao X., and Liu H. (2015): The molecular mechanism of bisphenol A (BPA) as an endocrine disruptor by interacting with nuclear receptors: insights from molecular dynamics (MD) simulations. *PLoS ONE* 10 (3), e0120330. DOI: 10.1371/journal.pone.0120330
- Lin M., Hua R., Ma J., Zhou Y., Li P., Xu X., Yu Z., and Quan S. (2021): Bisphenol A promotes autophagy in ovarian granulosa cells by inducing AMPK/mTOR/ULK1 signalling pathway. *Environment International* 147. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106298
- Lite C., Ahmed S.S.S.J., Santosh W., and Seetharaman B. (2019): Prenatal exposure to bisphenol-A altered miRNA-224 and protein expression of aromatase in ovarian granulosa cells concomitant with elevated serum estradiol levels in F1 adult offspring. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 33 (6), e22317. DOI: 10.1002/jbt.22317
- Liu C., Duan W., Li R., Xu S., Zhang L., Chen C., He M., Lu Y., Wu H., Pi H., Luo X., Zhang Y., Zhong M., Yu Z., and Zhou Z. (2013a): Exposure to bisphenol A disrupts meiotic progression during spermatogenesis in adult rats through estrogen-like activity. *Cell Death and Disease* 4 (6). DOI: 10.1038/cddis.2013.203
- Liu R., Cai D., Li X., Liu B., Chen J., Jiang X., Li H., Li Z., Teerds K., Sun J., Bai W., and Jin Y. (2022): Effects of Bisphenol A on reproductive toxicity and gut microbiota dysbiosis in male rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 239. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2022.113623
- Liu X.L., Chen X.Y., Wang Z.C., Shen T., and Zhao H. (2013b): Effects of exposure to bisphenol A during pregnancy and lactation on the testicular morphology and caspase-3 protein expression of ICR pups. *Biomedical Reports* 1 (3), 420-424. DOI: 10.3892/br.2013.79

- Loffredo L.F. and Berdnikovs M.E.C.S. (2020): Endocrine disruptor bisphenol a (BPA) triggers systemic para-inflammation and is sufficient to induce airway allergic sensitization in mice. *Nutrients* 12 (2). DOI: 10.3390/nu12020343
- Lötvall J., Akdis C.A., Bacharier L.B., Bjermer L., Casale T.B., Custovic A., Lemanske R.F., Jr., Wardlaw A.J., Wenzel S.E., and Greenberger P.A. (2011): Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 127 (2), 355-360. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.037
- Luo S., Li Y., Li Y., Zhu Q., Jiang J., Wu C., and Shen T. (2016): Gestational and lactational exposure to low-dose bisphenol A increases Th17 cells in mice offspring. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 47, 149-158. DOI: 10.1016/j.etap.2016.09.017
- Lupinek C., Hochwallner H., Johansson C., Mie A., Rigler E., Scheynius A., Alm J., and Valenta R. (2019): Maternal allergen-specific IgG might protect the child against allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 144 (2), 536-548. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.11.051
- Lv Y., Li L., Fang Y., Chen P., Wu S., Chen X., Ni C., Zhu Q., Huang T., Lian Q., and Ge R.S. (2019): In utero exposure to bisphenol A disrupts fetal testis development in rats. *Environmental Pollution* 246, 217-224. DOI: 10.1016/j.envpol.2018.12.006
- Ma L., Hu J., Li J., Yang Y., Zhang L., Zou L., Gao R., Peng C., Wang Y., Luo T., Xiang X., Qing H., Xiao X., Wu C., Wang Z., He J.C., Li Q., and Yang S. (2018): Bisphenol A promotes hyperuricemia via activating xanthine oxidase. *FASEB J* 32 (2), 1007-1016. DOI: 10.1096/fj.201700755R
- Ma S., Shi W., Wang X., Song P., and Zhong X. (2017): Bisphenol A Exposure during Pregnancy Alters the Mortality and Levels of Reproductive Hormones and Genes in Offspring Mice. *BioMed Research International* 2017. DOI: 10.1155/2017/3585809
- Mahalingam S., Ther L., Gao L., Wang W., Ziv-Gal A., and Flaws J.A. (2017): The effects of in utero bisphenol A exposure on ovarian follicle numbers and steroidogenesis in the F1 and F2 generations of mice. *Reproductive Toxicology* 74, 150-157. DOI: 10.1016/j.reprotox.2017.09.013
- Malaisé Y., Le Mentec H., Sparfel L., and Guzylack-Piriou L. (2020): Differential influences of the BPA, BPS and BPF on in vitro IL-17 secretion by mouse and human T cells. *Toxicology in Vitro* 69. DOI: 10.1016/j.tiv.2020.104993
- Malaise Y., Lencina C., Cartier C., Olier M., Menard S., and Guzylack-Piriou L. (2020a): Perinatal oral exposure to low doses of bisphenol A, S or F impairs immune functions at intestinal and systemic levels in female offspring mice. *Environ Health* 19 (1), 93. DOI: 10.1186/s12940-020-00614-w

- Malaise Y., Lencina C., Placide F., Bacquie V., Cartier C., Olier M., Buettner M., Wallbrecht M., Menard S., and Guzylack-Piriou L. (2020b): Oral exposure to bisphenols induced food intolerance and colitis in vivo by modulating immune response in adult mice. *Food Chem Toxicol* 146, 111773. DOI: 10.1016/j.fct.2020.111773
- Malaisé Y., Menard S., Cartier C., Gaultier E., Lasserre F., Lencina C., Harkat C., Geoffre N., Lakhal L., Castan I., Olier M., Houdeau E., and Guzylack-Piriou L. (2017): Gut dysbiosis and impairment of immune system homeostasis in perinatally-exposed mice to Bisphenol A precede obese phenotype development. *Scientific Reports* 7 (1). DOI: 10.1038/s41598-017-15196-w
- Malaisé Y., Ménard S., Cartier C., Lencina C., Sommer C., Gaultier E., Houdeau E., and Guzylack-Piriou L. (2018): Consequences of bisphenol a perinatal exposure on immune responses and gut barrier function in mice. *Arch Toxicol* 92 (1), 347-358. DOI: 10.1007/s00204-017-2038-2
- Mandrup K., Boberg J., Isling L.K., Christiansen S., and Hass U. (2016): Low-dose effects of bisphenol A on mammary gland development in rats. *Andrology* 4 (4), 673-683. DOI: 10.1111/andr.12193
- Midoro-Horiuti T., Tiwari R., Watson C.S., and Goldblum R.M. (2010): Maternal bisphenol a exposure promotes the development of experimental asthma in mouse pups. *Environ Health Perspect* 118 (2), 273-277. DOI: 10.1289/ehp.0901259
- Misme-Aucouturier B., De Carvalho M., Delage E., Dijoux E., Klein M., Brosseau C., Bodinier M., Guzylack-Piriou L., and Bouchaud G. (2022): Oral exposure to bisphenol A exacerbates allergic inflammation in a mouse model of food allergy. *Toxicology* 472. DOI: 10.1016/j.tox.2022.153188
- Molangiri A., Varma S., M S., Kambham S., Duttaroy A.K., and Basak S. (2022): Prenatal exposure to bisphenol S and bisphenol A differentially affects male reproductive system in the adult offspring. *Food and Chemical Toxicology* 167. DOI: 10.1016/j.fct.2022.113292
- Montévil M., Acevedo N., Schaeberle C.M., Bharadwaj M., Fenton S.E., and Soto A.M. (2020): A combined morphometric and statistical approach to assess nonmonotonicity in the developing mammary gland of rats in the clarity-BPA study. *Environmental Health Perspectives* 128 (5). DOI: 10.1289/EHP6301
- Mosconi E., Rekima A., Seitz-Polski B., Kanda A., Fleury S., Tissandie E., Monteiro R., Dombrowicz D.D., Julia V., Glaichenhaus N., and Verhasselt V. (2010): Breast milk immune complexes are potent inducers of oral tolerance in neonates and prevent asthma development. *Mucosal Immunol* 3 (5), 461-474. DOI: 10.1038/mi.2010.23

- Na S.Y., Janakiraman M., Leliavski A., and Krishnamoorthy G. (2021): High-salt diet suppresses autoimmune demyelination by regulating the blood-brain barrier permeability. *Proc Natl Acad Sci U S A* 118 (12). DOI: 10.1073/pnas.2025944118
- Nakajima Y., Goldblum R.M., and Midoro-Horiuti T. (2012): Fetal exposure to bisphenol A as a risk factor for the development of childhood asthma: an animal model study. *Environ Health* 11, 8. DOI: 10.1186/1476-069X-11-8
- Nygaard U.C., Vinje N.E., Samuelsen M., Andreassen M., Groeng E.C., Bølling A.K., Becher R., Lovik M., and Bodin J. (2015): Early life exposure to bisphenol A investigated in mouse models of airway allergy, food allergy and oral tolerance. *Food and Chemical Toxicology* 83, 17-25. DOI: 10.1016/j.fct.2015.05.009
- O'Brien E., Bergin I.L., Dolinoy D.C., Zaslona Z., Little R.J.A., Tao Y., Peters-Golden M., and Mancuso P. (2014): Perinatal bisphenol A exposure beginning before gestation enhances allergen sensitization, but not pulmonary inflammation, in adult mice. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease* 5 (2), 121-131. DOI: 10.1017/S204017441400004X
- Ogo F.M., de Lion Siervo G.E.M., Staurengo-Ferrari L., de Oliveira Mendes L., Luchetta N.R., Vieira H.R., Fattori V., Verri W.A., Jr., Scarano W.R., and Fernandes G.S.A. (2018): Bisphenol A Exposure Impairs Epididymal Development during the Peripubertal Period of Rats: Inflammatory Profile and Tissue Changes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 122 (2), 262-270. DOI: 10.1111/bcpt.12894
- Osman M.A., Mahmoud G.I., Elgammal M.H., and Hasan R.S. (2021): Bisphenol a hormonal disrupture and preventive effect of rose water and clove oil. *Biointerface Research in Applied Chemistry* 11 (2), 8780-8803. DOI: 10.33263/BRIAC112.87808803
- Pan X., Wang X., Sun Y., Dou Z., and Li Z. (2015a): Inhibitory effects of preimplantation exposure to bisphenol-A on blastocyst development and implantation. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 8 (6), 8720-8729.
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84938382238&partnerID=40&md5=4c8f9512c1d16f85e68c8a8de26980b1>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4538079/pdf/ijcem0008-8720.pdf>
- Pan X., Wang X., Wang Z., Wang X., Dou Z., and Li Z. (2015b): Bisphenol a influences blastocyst implantation via regulating integrin β 3 and trophinin expression levels. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 8 (11), 20035-20045.
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84954289210&partnerID=40&md5=b04cdcb311eb861cd59522f9fdc3002f>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4723760/pdf/ijcem0008-20035.pdf>

- Pantelyushin S., Haak S., Ingold B., Kulig P., Heppner F.L., Navarini A.A., and Becher B. (2012): Rorgammat+ innate lymphocytes and gammadelta T cells initiate psoriasiform plaque formation in mice. *J Clin Invest* 122 (6), 2252-2256. DOI: 10.1172/JCI61862
- Patel S., Brehm E., Gao L., Rattan S., Ziv-Gal A., and Flaws J.A. (2017): Bisphenol a exposure, ovarian follicle numbers, and female sex steroid hormone levels: Results from a CLARITY-BPA study. *Endocrinology* 158 (6), 1727-1738. DOI: 10.1210/en.2016-1887
- Petzold S., Avertebeck M., Simon J.C., Lehmann I., and Polte T. (2014): Lifetime-dependent effects of bisphenol a on asthma development in an experimental mouse model. *PLoS ONE* 9 (6). DOI: 10.1371/journal.pone.0100468
- Philippot Q., Ogishi M., Bohlen J., Puchan J., Arias A.A., Nguyen T., Martin-Fernandez M., Conil C., Rinchai D., Momenilandi M., Mahdavian S.A., Keramatipour M., Rosain J., Yang R., Khan T., Neehus A.L., Materna M., Han J.E., Peel J., Mele F., Weisshaar M., Jovic S., Bastard P., Levy R., Le Voyer T., Zhang P., Maglorius Renkilaraj M.R.L., Arango-Franco C.A., Pelham S., Seeleuthner Y., Pochon M., Ata M.M.A., Al Ali F., Migaud M., Soudee C., Kochetkov T., Molitor A., Carapito R., Bahram S., Boisson B., Fieschi C., Mansouri D., Marr N., Okada S., Shahrooei M., Parvaneh N., Chavoshzadeh Z., Cobat A., Bogunovic D., Abel L., Tangye S.G., Ma C.S., Beziat V., Sallusto F., Boisson-Dupuis S., Bustamante J., Casanova J.L., and Puel A. (2023): Human IL-23 is essential for IFN-gamma-dependent immunity to mycobacteria. *Sci Immunol* 8 (80), eabq5204. DOI: 10.1126/sciimmunol.abq5204
- Poet T. and Hays S. (2018): Extrapolation of plasma clearance to understand species differences in toxicokinetics of bisphenol A. *Xenobiotica* 48 (9), 891-897. DOI: 10.1080/00498254.2017.1379626
- Pollock T. and deCatanzaro D. (2014): Presence and bioavailability of bisphenol A in the uterus of rats and mice following single and repeated dietary administration at low doses. *Reproductive Toxicology* 49, 145-154. DOI: 10.1016/j.reprotox.2014.08.005
- Pottenger L.H., Domoradzki J.Y., Markham D.A., Hansen S.C., Cagen S.Z., and Waechter J.M., Jr. (2000): The Relative Bioavailability and Metabolism of Bisphenol A in Rats Is Dependent upon the Route of Administration. *Toxicological Sciences* 54 (1), 3-18. DOI: 10.1093/toxsci/54.1.3 (last accessed 1/23/2023)
- Qiu L.L., Wang X., Zhang X.H., Zhang Z., Gu J., Liu L., Wang Y., Wang X., and Wang S.L. (2013): Decreased androgen receptor expression may contribute to spermatogenesis failure in rats exposed to low concentration of bisphenol A. *Toxicol Lett* 219 (2), 116-124. DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.03.011
- Quan C., Wang C., Duan P., Huang W., and Yang K. (2017): Prenatal bisphenol a exposure leads to reproductive hazards on male offspring via the Akt/mTOR and mitochondrial

- apoptosis pathways. *Environmental Toxicology* 32 (3), 1007-1023. DOI: 10.1002/tox.22300
- Radko L., Minta M., Jasik A., Stypuła-Trębas S., and Żmudzki J. (2015): Usefulness of immature golden hamster (*Mesocricetus auratus*) as a model for uterotrophic assay. *Journal of Veterinary Research* 59 (4), 533-540. DOI: doi:10.1515/bvip-2015-0080
- Rahman M.S., Kwon W.S., Karmakar P.C., Yoon S.J., Ryu B.Y., and Pang M.G. (2017): Gestational exposure to bisphenol A affects the function and proteome profile of F1 spermatozoa in adult mice. *Environmental Health Perspectives* 125 (2), 238-245. DOI: 10.1289/EHP378
- Rahman M.S., Kwon W.S., Ryu D.Y., Khatun A., Karmakar P.C., Ryu B.Y., and Pang M.G. (2018): Functional and Proteomic Alterations of F1 Capacitated Spermatozoa of Adult Mice Following Gestational Exposure to Bisphenol A. *Journal of Proteome Research* 17 (1), 524-535. DOI: 10.1021/acs.jproteome.7b00668
- Rahman M.S., Pang W.K., Ryu D.Y., Park Y.J., Ryu B.Y., and Pang M.G. (2021): Multigenerational impacts of gestational bisphenol A exposure on the sperm function and fertility of male mice. *Journal of Hazardous Materials* 416. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2021.125791
- Rashid H., Sharma S., Beigh S., Ahmad F., and Raisuddin S. (2018): Bisphenol A-induced endocrine toxicity and male reprotoxicopathy are modulated by the dietary iron deficiency. *Endocrine, Metabolic and Immune Disorders - Drug Targets* 18 (6), 626-636. DOI: 10.2174/1871530318666180521095443
- Robak E., Gerlicz-Kowalczyk Z., Dziańska-Bartkowiak B., Wozniacka A., and Bogaczewicz J. (2019): Serum concentrations of IL-17A, IL-17B, IL-17E and IL-17F in patients with systemic sclerosis. *Arch Med Sci* 15 (3), 706-712. DOI: 10.5114/aoms.2019.84738
- Ruiz-Pino F., Miceli D., Franssen D., Vazquez M.J., Farinetti A., Castellano J.M., Panzica G., and Tena-Sempere M. (2019): Environmentally relevant perinatal exposures to bisphenol a disrupt postnatal Kiss1/NKB neuronal maturation and puberty onset in female mice. *Environmental Health Perspectives* 127 (10). DOI: 10.1289/EHP5570
- Sallusto F. (2016): Heterogeneity of Human CD4(+) T Cells Against Microbes. *Annu Rev Immunol* 34, 317-334. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032414-112056
- Samova S., Doctor H., and Verma R. (2018a): In vivo analysis of Bisphenol A induced dose-dependent adverse effects in cauda epididymis of mice. *Interdisciplinary Toxicology* 11 (3), 209-216. DOI: 10.2478/intox-2018-0019

- Samova S., Doctor H., and Verma R. (2018b): PROTECTIVE EFFECT OF QUERCETIN ON BISPHENOL A - INDUCED ENZYMATIC CHANGES IN TESTIS OF MICE. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 9 (3), 1256-1262. DOI: 10.13040/ijpsr.0975-8232.9(3).1256-62
- Samova S., Patel C.N., Doctor H., Pandya H.A., and Verma R.J. (2018c): The effect of bisphenol A on testicular steroidogenesis and its amelioration by quercetin: An: in vivo and in silico approach. *Toxicology Research* 7 (1), 22-31. DOI: 10.1039/c7tx00161d
- Sanchez-Lozada L.G., Rodriguez-Iturbe B., Kelley E.E., Nakagawa T., Madero M., Feig D.I., Borghi C., Piani F., Cara-Fuentes G., Bjornstad P., Lanaspa M.A., and Johnson R.J. (2020): Uric Acid and Hypertension: An Update With Recommendations. *Am J Hypertens* 33 (7), 583-594. DOI: 10.1093/ajh/hpaa044
- Schnell A., Littman D.R., and Kuchroo V.K. (2023): T(H)17 cell heterogeneity and its role in tissue inflammation. *Nat Immunol* 24 (1), 19-29. DOI: 10.1038/s41590-022-01387-9
- Sencar L., coskun G., Şaker D., Sapmaz T., Tuli A., Özgür H., and Polat S. (2021): Bisphenol A decreases expression of Insulin-like factor 3 and induces histopathological changes in the Testes of Rats. *Toxicology and Industrial Health* 37 (6), 314-327. DOI: 10.1177/07482337211014097
- Shamji M.H., Valenta R., Jardetzky T., Verhasselt V., Durham S.R., Würtzen P.A., and van Neerven R.J.J. (2021): The role of allergen-specific IgE, IgG and IgA in allergic disease. *Allergy* 76 (12), 3627-3641. DOI: 10.1111/all.14908
- Sharma A.K., Boberg J., and Dybdahl M. (2018): DNA damage in mouse organs and in human sperm cells by bisphenol A. *Toxicological and Environmental Chemistry* 100 (4), 465-478. DOI: 10.1080/02772248.2018.1529236
- Shen H., Goodall J.C., and Hill Gaston J.S. (2009): Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 60 (6), 1647-1656. DOI: 10.1002/art.24568
- Shi M., Sekulovski N., MacLean J.A., II, and Hayashi K. (2018): Prenatal exposure to bisphenol A analogues on male reproductive functions in mice. *Toxicological Sciences* 163 (2), 620-631. DOI: 10.1093/toxsci/kfy061
- Shi M., Sekulovski N., MacLean J.A., Whorton A., and Hayashi K. (2019): Prenatal Exposure to Bisphenol A Analogues on Female Reproductive Functions in Mice. *Toxicological Sciences* 168 (2), 561-571. DOI: 10.1093/toxsci/kfz014
- Shinagawa K. and Kojima M. (2003): Mouse model of airway remodeling: strain differences. *Am J Respir Crit Care Med* 168 (8), 959-967. DOI: 10.1164/rccm.200210-1188OC

Sieli P.T., Jašarevic E., Warzak D.A., Mao J., Ellersieck M.R., Liao C., Kannan K., Collet S.H., Toutain P.L., Vom Saal F.S., and Rosenfeld C.S. (2011): Comparison of serum bisphenol A concentrations in mice exposed to bisphenol A through the diet versus oral bolus exposure. *Environ Health Perspect* 119 (9), 1260-1265. DOI: 10.1289/ehp.1003385

Srivastava S. and Dhagga N. (2019): Dose exposure of Bisphenol- A on female Wistar rats fertility. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation* 38 (2). DOI: 10.1515/hmbci-2018-0061

Srivastava S. and Gupta P. (2016): Genotoxic and infertility effects of bisphenol a on wistar albino rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* 41 (1), 126-131. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85002045030&partnerID=40&md5=bdbd064289567520778e4cbf50ff003b>

Srivastava S. and Gupta P. (2018): Alteration in apoptotic rate of testicular cells and sperms following administration of Bisphenol A (BPA) in Wistar albino rats. *Environmental Science and Pollution Research* 25 (22), 21635-21643. DOI: 10.1007/s11356-018-2229-2

Steinert E.M., Schenkel J.M., Fraser K.A., Beura L.K., Manlove L.S., Igyarto B.Z., Southern P.J., and Masopust D. (2015): Quantifying Memory CD8 T Cells Reveals Regionalization of Immunosurveillance. *Cell* 161 (4), 737-749. DOI: 10.1016/j.cell.2015.03.031

Stockinger B. and Omenetti S. (2017): The dichotomous nature of T helper 17 cells. *Nat Rev Immunol* 17 (9), 535-544. DOI: 10.1038/nri.2017.50

Tajiki-Nishino R., Makino E., Watanabe Y., Tajima H., Ishimota M., and Fukuyama T. (2018): Oral Administration of Bisphenol A Directly Exacerbates Allergic Airway Inflammation but Not Allergic Skin Inflammation in Mice. *Toxicological Sciences* 165 (2), 314-321. DOI: 10.1093/toxsci/kfy132

Tan H.T., Hagner S., Ruchti F., Radzikowska U., Tan G., Altunbulakli C., Eljaszewicz A., Moniuszko M., Akdis M., Akdis C.A., Garn H., and Sokolowska M. (2019): Tight junction, mucin, and inflammasome-related molecules are differentially expressed in eosinophilic, mixed, and neutrophilic experimental asthma in mice. *Allergy* 74 (2), 294-307. DOI: 10.1111/all.13619

Tarapore P., Hennessy M., Song D., Ying J., Ouyang B., Govindarajah V., Leung Y.K., and Ho S.M. (2016): Data on spermatogenesis in rat males gestationally exposed to bisphenol A and high fat diets. *Data in Brief* 9, 812-817. DOI: 10.1016/j.dib.2016.10.025

- Tarapore P., Hennessy M., Song D., Ying J., Ouyang B., Govindarajah V., Leung Y.K., and Ho S.M. (2017): High butter-fat diet and bisphenol A additively impair male rat spermatogenesis. *Reproductive Toxicology* 68, 191-199. DOI: 10.1016/j.reprotox.2016.09.008
- Taylor J.A., Saal F.S.v., Welshons W.V., Drury B., Rottinghaus G., Hunt P.A., Toutain P.-L., Laffont C.M., and VandeVoort C.A. (2011): Similarity of Bisphenol A Pharmacokinetics in Rhesus Monkeys and Mice: Relevance for Human Exposure. *Environmental Health Perspectives* 119 (4), 422-430. DOI: doi:10.1289/ehp.1002514
- Teeguarden J.G., Twaddle N.C., Churchwell M.I., Yang X., Fisher J.W., Seryak L.M., and Doerge D.R. (2015): 24-hour human urine and serum profiles of bisphenol A: Evidence against sublingual absorption following ingestion in soup. *Toxicology and Applied Pharmacology* 288 (2), 131-142. DOI: 10.1016/j.taap.2015.01.009
- Teunissen M.B., Koomen C.W., de Waal Malefyt R., Wierenga E.A., and Bos J.D. (1998): Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 111 (4), 645-649. DOI: 10.1046/j.1523-1747.1998.00347.x
- Thayer K.A., Doerge D.R., Hunt D., Schurman S.H., Twaddle N.C., Churchwell M.I., Garantzotis S., Kissling G.E., Easterling M.R., Bucher J.R., and Birnbaum L.S. (2015): Pharmacokinetics of bisphenol A in humans following a single oral administration. *Environment International* 83, 107-115. DOI: 10.1016/j.envint.2015.06.008
- Thilagavathi S., Pugalendhi P., Rajakumar T., and Vasudevan K. (2018): Monotonic Dose Effect of Bisphenol-A, an Estrogenic Endocrine Disruptor, on Estrogen Synthesis in Female Sprague-Dawley Rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 33 (4), 387-396. DOI: 10.1007/s12291-017-0696-8
- Tian J., Ding Y., She R., Ma L., Du F., Xia K., and Chen L. (2017): Histologic study of testis injury after bisphenol A exposure in mice: Direct evidence for impairment of the genital system by endocrine disruptors. *Toxicology and Industrial Health* 33 (1), 36-45. DOI: 10.1177/0748233716658579
- Tucker D.K., Hayes Bouknight S., Brar S.S., Kissling G.E., and Fenton S.E. (2018): Evaluation of Prenatal Exposure to Bisphenol Analogues on Development and Long-Term Health of the Mammary Gland in Female Mice. *Environ Health Perspect* 126 (8), 087003. DOI: 10.1289/ehp3189
- Tyl R.W., Myers C.B., Marr M.C., Sloan C.S., Castillo N.P., Veselica M.M., Seely J.C., Dimond S.S., Van Miller J.P., Shiotsuka R.N., Beyer D., Hentges S.G., and Waechter J.M., Jr. (2008a): Two-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD-1 (Swiss) mice. *Toxicol Sci* 104 (2), 362-384. DOI: 10.1093/toxsci/kfn084

Tyl R.W., Myers C.B., Marr M.C., Sloan C.S., Castillo N.P., Veselica M.M., Seely J.C., Dimond S.S., Van Miller J.P., Shiotsuka R.N., Beyer D., Hentges S.G., and Waechter J.M., Jr. (2008b): Two-Generation Reproductive Toxicity Study of Dietary Bisphenol A in CD-1 (Swiss) Mice. *Toxicological Sciences* 104 (2), 362-384. DOI: 10.1093/toxsci/kfn084 (last accessed 2/26/2023)

Tyl R.W., Myers C.B., Marr M.C., Thomas B.F., Keimowitz A.R., Brine D.R., Veselica M.M., Fail P.A., Chang T.Y., Seely J.C., Joiner R.L., Butala J.H., Dimond S.S., Cagen S.Z., Shiotsuka R.N., Stropp G.D., and Waechter J.M. (2002): Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci* 68 (1), 121-146. DOI: 10.1093/toxsci/68.1.121

Uchtmann K.S., Taylor J.A., Timms B.G., Stahlhut R.W., Ricke E.A., Eilersieck M.R., Vom Saal F.S., and Ricke W.A. (2020): Fetal bisphenol A and ethinylestradiol exposure alters male rat urogenital tract morphology at birth: Confirmation of prior low-dose findings in CLARITY-BPA. *Reprod Toxicol* 91, 131-141. DOI: 10.1016/j.reprotox.2019.11.007

Ullah A., Pirzada M., Jahan S., Ullah H., and Khan M.J. (2019a): Bisphenol A analogues bisphenol B, bisphenol F, and bisphenol S induce oxidative stress, disrupt daily sperm production, and damage DNA in rat spermatozoa: a comparative in vitro and in vivo study. *Toxicology and Industrial Health* 35 (4), 294-303. DOI: 10.1177/0748233719831528

Ullah A., Pirzada M., Jahan S., Ullah H., Razak S., Rauf N., Khan M.J., and Mahboob S.Z. (2019b): Prenatal BPA and its analogs BPB, BPF, and BPS exposure and reproductive axis function in the male offspring of Sprague Dawley rats. *Human and Experimental Toxicology* 38 (12), 1344-1365. DOI: 10.1177/0960327119862335

Ullah A., Pirzada M., Jahan S., Ullah H., Shaheen G., Rehman H., Siddiqui M.F., and Butt M.A. (2018a): Bisphenol A and its analogs bisphenol B, bisphenol F, and bisphenol S: Comparative in vitro and in vivo studies on the sperms and testicular tissues of rats. *Chemosphere* 209, 508-516. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2018.06.089

Ullah A., Pirzada M., Jahan S., Ullah H., Turi N., Ullah W., Siddiqui M.F., Zakria M., Lodhi K.Z., and Khan M.M. (2018b): Impact of low-dose chronic exposure to bisphenol A and its analogue bisphenol B, bisphenol F and bisphenol S on hypothalamo-pituitary-testicular activities in adult rats: A focus on the possible hormonal mode of action. *Food Chem Toxicol* 121, 24-36. DOI: 10.1016/j.fct.2018.08.024

Vargas-Rojas M.I., Ramirez-Venegas A., Limon-Camacho L., Ochoa L., Hernandez-Zenteno R., and Sansores R.H. (2011): Increase of Th17 cells in peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 105 (11), 1648-1654. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.05.017

- Vijaykumar T., Singh D., Vanage G.R., Dhumal R.V., and Dighe V.D. (2017): Bisphenol a-induced ultrastructural changes in the testes of common marmoset. *Indian Journal of Medical Research* 146 (July), 126-137. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_927_15
- Vilela J., Hartmann A., Silva E.F., Cardoso T., Corcini C.D., Varela-Junior A.S., Martinez P.E., and Colares E.P. (2014): Sperm impairments in adult vesper mice (*Calomys laucha*) caused by in utero exposure to bisphenol A. *Andrologia* 46 (9), 971-978. DOI: 10.1111/and.12182
- Wang G., Li Y., Li Y., Zhang J., Zhou C., Wu C., Zhu Q., and Shen T. (2020a): Maternal vitamin D supplementation inhibits bisphenol A-induced proliferation of Th17 cells in adult offspring. *Food and Chemical Toxicology* 144. DOI: 10.1016/j.fct.2020.111604
- Wang H.F., Liu M., Li N., Luo T., Zheng L.P., and Zeng X.H. (2016): Bisphenol a impairs mature sperm functions by a CatSper-relevant mechanism. *Toxicological Sciences* 152 (1), 145-154. DOI: 10.1093/toxsci/kfw070
- Wang P., Luo C., Li Q., Chen S., and Hu Y. (2014a): Mitochondrion-mediated apoptosis is involved in reproductive damage caused by BPA in male rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 38 (3), 1025-1033. DOI: 10.1016/j.etap.2014.10.018
- Wang S., Yang Y., Luo D., Wu D., Liu H., Li M., Sun Q., and Jia L. (2020b): Lung inflammation induced by exposure to Bisphenol-A is associated with mTOR-mediated autophagy in adolescent mice. *Chemosphere* 248. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.126035
- Wang W., Hafner K.S., and Flaws J.A. (2014b): In utero bisphenol A exposure disrupts germ cell nest breakdown and reduces fertility with age in the mouse. *Toxicology and Applied Pharmacology* 276 (2), 157-164. DOI: 10.1016/j.taap.2014.02.009
- Wang Y., Wu Y., and Zhang S. (2022): Impact of bisphenol-A on the spliceosome and meiosis of sperm in the testis of adolescent mice. *BMC Veterinary Research* 18 (1). DOI: 10.1186/s12917-022-03336-y
- Watanabe T., Tomioka N.H., Watanabe S., Tsuchiya M., and Hosoyamada M. (2014): False In Vitro and In Vivo Elevations of Uric Acid Levels in Mouse Blood. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* 33 (4-6), 192-198. DOI: 10.1080/15257770.2013.865742
- Wei Y., Han C., Geng Y., Cui Y., Bao Y., Shi W., and Zhong X. (2019): Maternal exposure to bisphenol A during pregnancy interferes testis development of F1 male mice. *Environmental Science and Pollution Research* 26 (23), 23491-23504. DOI: 10.1007/s11356-019-05579-z

Wei Y., Han C., Li S., Cui Y., Bao Y., and Shi W. (2020): Maternal exposure to bisphenol A during pregnancy interferes ovaries development of F1 female mice. *Theriogenology* 142, 138-148. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2019.09.045

Wenzel S.E. (2012): Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 18 (5), 716-725. DOI: 10.1038/nm.2678

Wenzel S.E., Schwartz L.B., Langmack E.L., Halliday J.L., Trudeau J.B., Gibbs R.L., and Chu H.W. (1999): Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 160 (3), 1001-1008. DOI: 10.1164/ajrccm.160.3.9812110

WHO IPCS (2018): Guidance document on evaluating and expressing uncertainty in hazard characterization, 2nd ed. World Health Organization, Geneva. ISBN: 9789241513548. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259858> (last accessed 2023-01-28)

Witchey S.K., Fuchs J., and Patisaul H.B. (2019): Perinatal bisphenol A (BPA) exposure alters brain oxytocin receptor (OTR) expression in a sex- and region- specific manner: A CLARITY-BPA consortium follow-up study. *NeuroToxicology* 74, 139-148. DOI: 10.1016/j.neuro.2019.06.007

Wong R.L.Y., Wang Q., Treviño L.S., Bosland M.C., Chen J., Medvedovic M., Prins G.S., Kannan K., Ho S.M., and Walker C.L. (2015): Identification of Secretoglobin Scgb2a1 as a target for developmental reprogramming by BPA in the rat prostate. *Epigenetics* 10 (2), 127-134. DOI: 10.1080/15592294.2015.1009768

Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F., Jia G., Abbas A.R., Ellwanger A., Koth L.L., Arron J.R., and Fahy J.V. (2009): T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 180 (5), 388-395. DOI: 10.1164/rccm.200903-0392OC

Wu C., Yosef N., Thalhamer T., Zhu C., Xiao S., Kishi Y., Regev A., and Kuchroo V.K. (2013): Induction of pathogenic TH17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1. *Nature* 496 (7446), 513-517. DOI: 10.1038/nature11984

Wu J., Huang D., Su X., Yan H., and Sun Z. (2016): Oral administration of low-dose bisphenol A promotes proliferation of ventral prostate and upregulates prostaglandin D2 synthase expression in adult rats. *Toxicology and Industrial Health* 32 (11), 1848-1858. DOI: 10.1177/0748233715590758

Wu S., Huang D., Su X., Yan H., Ma A., Li L., Wu J., and Sun Z. (2020): The prostaglandin synthases, COX-2 and L-PGDS, mediate prostate hyperplasia induced by low-dose bisphenol A. *Scientific Reports* 10 (1). DOI: 10.1038/s41598-020-69809-y

- Wu S., Huang D., Su X., Yan H., Wu J., and Sun Z. (2019): Oral exposure to low-dose bisphenol A induces hyperplasia of dorsolateral prostate and upregulates EGFR expression in adult Sprague-Dawley rats. *Toxicology and Industrial Health* 35 (10), 647-659. DOI: 10.1177/0748233719885565
- Xu X.-h., Zhang J., Wang Y.-m., Ye Y.-p., and Luo Q.-q. (2010): Perinatal exposure to bisphenol-A impairs learning-memory by concomitant down-regulation of N-methyl-d-aspartate receptors of hippocampus in male offspring mice. *Hormones and Behavior* 58 (2), 326-333. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2010.02.012
- Xu X., Dong F., Yang Y., Wang Y., Wang R., and Shen X. (2015): Sex-specific effects of long-term exposure to bisphenol-A on anxiety- and depression-like behaviors in adult mice. *Chemosphere* 120, 258-266. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2014.07.021
- Yanagisawa R., Koike E., Win-Shwe T.T., and Takano H. (2019): Oral exposure to low dose bisphenol A aggravates allergic airway inflammation in mice. *Toxicology Reports* 6, 1253-1262. DOI: 10.1016/j.toxrep.2019.11.012
- Ye Y., Tang Y., Xiong Y., Feng L., and Li X. (2019): Bisphenol A exposure alters placentation and causes preeclampsia-like features in pregnant mice involved in reprogramming of DNA methylation of WNT2. *FASEB Journal* 33 (2), 2732-2742. DOI: 10.1096/fj.201800934RRR
- Yin L., Dai Y., Cui Z., Jiang X., Liu W., Han F., Lin A., Cao J., and Liu J. (2017): The regulation of cellular apoptosis by the ROS-triggered PERK/EIF2 α /chop pathway plays a vital role in bisphenol A-induced male reproductive toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology* 314, 98-108. DOI: 10.1016/j.taap.2016.11.013
- Yuan M., Hu M., Lou Y., Wang Q., Mao L., Zhan Q., and Jin F. (2018): Environmentally relevant levels of bisphenol A affect uterine decidualization and embryo implantation through the estrogen receptor/serum and glucocorticoid-regulated kinase 1/epithelial sodium ion channel α -subunit pathway in a mouse model. *Fertility and Sterility* 109 (4), 735-744.e731. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.12.003
- Zhang S., Bao J., Gong X., Shi W., and Zhong X. (2019): Hazards of bisphenol A — blocks RNA splicing leading to abnormal testicular development in offspring male mice. *Chemosphere* 230, 432-439. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.05.044
- Ziv-Gal A., Wang W., Zhou C., and Flaws J.A. (2015): The effects of in utero bisphenol A exposure on reproductive capacity in several generations of mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 284 (3), 354-362. DOI: 10.1016/j.taap.2015.03.003
- Zosky G.R. and Sly P.D. (2007): Animal models of asthma. *Clin Exp Allergy* 37 (7), 973-988. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02740.x

Zou H., Wang S., Liu Y., Mo J., Yang L., Zhao Y., Yi P., Niu Y., Huang Y., and Lu Y. (2020): The effect of hormonal levels and oxidative stress on bisphenol A and soy isoflavone reproductive toxicity in murine offspring. *Molecular Medicine Reports* 22 (6), 4938-4946. DOI: 10.3892/mmr.2020.11544

Zwicky P., Unger S., and Becher B. (2020): Targeting interleukin-17 in chronic inflammatory disease: A clinical perspective. *J Exp Med* 217 (1). DOI: 10.1084/jem.20191123

6 Anhang A: Auswahl und Bewertung von Studien zur Reproduktionstoxizität

Authors	Year	Title	Journal	Tier
Alabi, O. A., Ologbonjaye, K. I., Sorungbe, A. A., Shokunbi, O. S., Omotunwase, O. I., Lawanson, G. and Ayodele, O. G.	2021	Bisphenol A-induced Alterations in Diferent Stages of Spermatogenesis and Systemic Toxicity in Albino Mice (Mus musculus)	Journal of Health and Pollution	2
Arambula, S. E., Fuchs, J., Cao, J. and Patisaul, H. B. CLARITY	2017	Effects of perinatal bisphenol A exposure on the volume of sexually-dimorphic nuclei of juvenile rats: A CLARITY-BPA consortium study	NeuroToxicology	1
Barberio, L., Paulesu, L., Canesi, L., Grasselli, E. and Mandalà, M.	2021	Bisphenol a Interferes with Uterine Artery Features and Impairs Rat Feto-Placental Growth	International journal of molecular sciences	3
Berger, A., Ziv-Gal, A., Cudiamat, J., Wang, W., Zhou, C. and Flaws, J. A.	2016	The effects of in utero bisphenol A exposure on the ovaries in multiple generations of mice	Reproductive Toxicology	3
Cao, Y., Qu, X., Ming, Z., Yao, Y. and Zhang, Y.	2018	The correlation between exposure to BPA and the decrease of the ovarian reserve	Int J Clin Exp Pathol	3
Cao, T., Cao, Y., Wang, H., Wang, P., Wang, X., Niu, H. and Shao, C.	2020	The Effect of Exposure to Bisphenol A on Spermatozoon and the Expression of Tight Junction Protein Occludin in Male Mice	Dose-Response	3
Christiansen, S., Axelstad, M., Boberg, J., Vinggaard, A. M., Pedersen, G. A. and Hass, U.	2014	Low-dose effects of Bisphenol a on early sexual development in male and female rats	Reproduction	2
DeCatanzaro, D., Berger, R. G., Guzzo, A. C., Thorpe, J. B. and Khan, A.	2013	Perturbation of male sexual behavior in mice (Mus musculus) within a discrete range of perinatal bisphenol-A doses in the context of a high- or low-phytoestrogen diet	Food and Chemical Toxicology	2
Delclos, K. B., Camacho, L., Lewis, S. M., Vanlandingham, M. M., Latendresse, J. R., Olson, G. R., Davis, K. J., Patton, R. E., Da costa, G. G., Woodling, K. A., Bryant, M. S., Chidambaram, M., Trbojevic, R., Juliar, B. E., Felton, R. P. and Thorn, B. T.	2014	Toxicity evaluation of bisphenol a administered by gavage to sprague dawley rats from gestation day 6 through postnatal day 90	Toxicological Sciences	1

Authors	Year	Title	Journal	Tier
Dere, E., Anderson, L. M., Huse, S. M., Spade, D. J., McDonnell-Clark, E., Madnick, S. J., Hall, S. J., Camacho, L., Lewis, S. M., Vanlandingham, M. M. and Boekelheide, K. CLARITY	2018	Effects of continuous bisphenol A exposure from early gestation on 90 day old rat testes function and sperm molecular profiles: A CLARITY-BPA consortium study	Toxicology and Applied Pharmacology	1
Dobrzyńska, M. M. and Radzikowska, J.	2013	Genotoxicity and reproductive toxicity of bisphenol A and X-ray/bisphenol A combination in male mice	Drug and Chemical Toxicology	3
Dobrzyńska, M. M., Jankowska-Steifer, E. A., Tyrkiel, E. J., Gajowik, A., Radzikowska, J. and Pachocki, K. A.	2014	Comparison of the effects of bisphenol a alone and in a combination with X-irradiation on sperm count and quality in male adult and pubescent mice	Environmental Toxicology	3
Dobrzyńska	2015	Male-mediated F1 effects in mice exposed to bisphenol A, either alone or in combination with X-irradiation	Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen	3
Dobrzyńska, M. M., Gajowik, A., Jankowska-Steifer, E. A., Radzikowska, J. and Tyrkiel, E. J.	2018	Reproductive and developmental F1 toxicity following exposure of pubescent F0 male mice to bisphenol A alone and in a combination with X-rays irradiation	Toxicology	3
Dobrzyńska, M. M., Gajowik, A. and Radzikowska, J.	2022	The impact of preconceptional exposure of F0 male mice to bisphenol A alone or in combination with X-rays on the intrauterine development of F2 progeny	Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis	3
Eckstrum, K. S., Edwards, W., Banerjee, A., Wang, W., Flaws, J. A., Katzenellenbogen, J. A., Kim, S. H. and Raetzman, L. T.	2018	Effects of exposure to the endocrine-Disrupting chemical bisphenol a during critical windows of murine pituitary development	Endocrinology	3
Fang, Z., Liu, X., Yang, X., Song, X. and Chen, X.	2015	Effects of Wnt/ β catenin signaling on bisphenol A exposure in male mouse reproductive cells	Molecular Medicine Reports	3
Gao, T., Yin, Z., Wang, M., Fang, Z., Zhong, X., Li, J., Hu, Y., Wu, D., Ji-ang, K. and Xu, X.	2020	The effects of pubertal exposure to bisphenol-A on social behavior in male mice	Chemosphere	2
Hass, U., Christiansen, S., Boberg, J., Rasmussen, M. G.,	2016	Low-dose effect of developmental bisphenol A exposure on sperm count and behaviour in rats	Andrology	2

Authors	Year	Title	Journal	Tier
Mandrup, K. and Axelstad, M.				
Hu, Y., Yuan, D. Z., Wu, Y., Yu, L. L., Xu, L. Z., Yue, L. M., Liu, L., Xu, W. M., Qiao, X. Y., Zeng, R. J., Yang, Z. L., Yin, W. Y., Ma, Y. X. and Nie, Y.	2018	Bisphenol A Initiates Excessive Premature Activation of Primordial Follicles in Mouse Ovaries via the PTEN Signaling Pathway	Reproductive Sciences	3
Huang, D. Y., Zheng, C. C., Pan, Q., Wu, S. S., Su, X., Li, L., Wu, J. H. and Sun, Z. Y.	2018	Oral exposure of low-dose bisphenol A promotes proliferation of dorsolateral prostate and induces epithelial-mesenchymal transition in aged rats	Scientific Reports	2
Jiang, X., Yin, L., Zhang, N., Han, F., Liu, W. B., Zhang, X., Chen, H. Q., Cao, J. and Liu, J. Y.	2018	Bisphenol A induced male germ cell apoptosis via IFN β -XAF1-XIAP pathway in adult mice	Toxicology and Applied Pharmacology	3
Kalb, A. C., Kalb, A. L., Cardoso, T. F., Fernandes, C. G., Corcini, C. D., Junior, A. S. V. and Martínez, P. E.	2016	Maternal Transfer of Bisphenol A during Nursing Causes Sperm Impairment in Male Offspring	Archives of Environmental Contamination and Toxicology	3
Karabulut, H. and Gulay, M. S.	2020	Influence of bisphenol A on spermatological parameters of New Zealand White Rabbits	Medycyna Weterynaryjna	2
Karmakar, P. C., Ahn, J. S., Kim, Y. H., Jung, S. E., Kim, B. J., Lee, H. S. and Ryu, B. Y.	2020	Gestational exposure to bisphenol a affects testicular morphology, germ cell associations, and functions of spermatogonial stem cells in male offspring	International Journal of Molecular Sciences	2
Karnam, S. S., Ghosh, R. C., Mondal, S. and Mondal, M.	2015	Evaluation of subacute bisphenol - A toxicity on male reproductive system	Veterinary World	3
Kazemi, S., Bahramifar, N., Moghadamnia, A. A. and Jorsarae, S. G.	2016	Detection of Bisphenol A and Nonylphenol in Rat's Blood Serum, Tissue and Impact on Reproductive System	Electron Physician	3
Kazemi, S., Feizi, F., Aghapour, F., Joor-saraee, G. A. and Moghadamnia, A. A.	2016	Histopathology and histomorphometric investigation of bisphenol a and nonylphenol on the male rat reproductive system	North American Journal of Medical Sciences	3
Kendzioriski, J. A. and Belcher, S. M.	2015	Effects of whole life exposure to Bisphenol A or 17 α -ethinyl estradiol in uterus of nulligravida CD1 mice	Data in Brief	1
Kendzioriski, J. A. and Belcher, S. M.	2015	Strain-specific induction of endometrial periglandular fibrosis in mice ex-	Reproductive Toxicology	1

Authors	Year	Title	Journal	Tier
		posed during adulthood to the endocrine disrupting chemical bisphenol A		
Leung, Y. K., Biesiada, J., Govindarajah, V., Ying, J., Kendler, A., Medvedovic, M. and Ho, S. M. CLARITY	2020	Low-dose bisphenol a in a rat model of endometrial cancer: A clarity-bpa study	Environmental Health Perspectives	1
Leung, Y. K., Govindarajah, V., Cheong, A., Veevers, J., Song, D., Gear, R., Zhu, X., Ying, J., Kendler, A., Medvedovic, M., Belcher, S. and Ho, S. M.	2017	Gestational high-fat diet and bisphenol A exposure heightens mammary cancer risk	Endocrine-related cancer	2
Li, J., Mao, R., Zhou, Q., Ding, L., Tao, J., Ran, M. M., Gao, E. S., Yuan, W., Wang, J. T. and Hou, L. F.	2016	Exposure to bisphenol A (BPA) in Wistar rats reduces sperm quality with disruption of ERK signal pathway	Toxicology Mechanisms and Methods	3
Li, L., Wang, M. Y., Jiang, H. B., Guo, C. R., Zhu, X. D., Yao, X. Q., Zeng, W. W., Zhao, Y. and Chi, L. K.	2022	Bisphenol A induces testicular oxidative stress in mice leading to ferroptosis		3
Lin, M., Hua, R., Ma, J., Zhou, Y., Li, P., Xu, X., Yu, Z. and Quan, S.	2021	Bisphenol A promotes autophagy in ovarian granulosa cells by inducing AMPK/mTOR/ULK1 signalling pathway	Environment International	3
Lite, C., Ahmed, S. S. S. J., Santosh, W. and Seetharaman, B.	2019	Prenatal exposure to bisphenol-A altered miRNA-224 and protein expression of aromatase in ovarian granulosa cells concomitant with elevated serum estradiol levels in F1 adult offspring	Journal of Biochemical and Molecular Toxicology	3
Liu, C., Duan, W., Li, R., Xu, S., Zhang, L., Chen, C., He, M., Lu, Y., Wu, H., Pi, H., Luo, X., Zhang, Y., Zhong, M., Yu, Z. and Zhou, Z.	2013	Exposure to bisphenol A disrupts meiotic progression during spermatogenesis in adult rats through estrogen-like activity	Cell Death and Disease	2
Liu, R., Cai, D., Li, X., Liu, B., Chen, J., Jiang, X., Li, H., Li, Z., Teerds, K., Sun, J., Bai, W. and Jin, Y.	2022	Effects of Bisphenol A on reproductive toxicity and gut microbiota dysbiosis in male rats	Ecotoxicology and Environmental Safety	3

Authors	Year	Title	Journal	Tier
Liu, X., Wang, Z. and Liu, F.	2021	Chronic exposure of BPA impairs male germ cell proliferation and induces lower sperm quality in male mice	Chemosphere	3
Liu, X. L., Chen, X. Y., Wang, Z. C., Shen, T. and Zhao, H.	2013	Effects of exposure to bisphenol A during pregnancy and lactation on the testicular morphology and caspase-3 protein expression of ICR pups	Biomedical Reports	3
Lv, Y., Li, L., Fang, Y., Chen, P., Wu, S., Chen, X., Ni, C., Zhu, Q., Huang, T., Lian, Q. and Ge, R. S.	2019	In utero exposure to bisphenol A disrupts fetal testis development in rats	Environmental Pollution	3
Ma, S., Shi, W., Wang, X., Song, P. and Zhong, X.	2017	Bisphenol A Exposure during Pregnancy Alters the Mortality and Levels of Reproductive Hormones and Genes in Offspring Mice	BioMed Research International	2
Mahalingam, S., Ther, L., Gao, L., Wang, W., Ziv-Gal, A. and Flaws, J. A.	2017	The effects of in utero bisphenol A exposure on ovarian follicle numbers and steroidogenesis in the F1 and F2 generations of mice	Reproductive Toxicology	3
Mandrup, K., Boberg, J., Isling, L. K., Christiansen, S. and Hass, U.	2016	Low-dose effects of bisphenol A on mammary gland development in rats	Andrology	1
Molangiri, A., Varma, S., M, S., Kambham, S., Duttaroy, A. K. and Basak, S.	2022	Prenatal exposure to bisphenol S and bisphenol A differentially affects male reproductive system in the adult offspring	Food and Chemical Toxicology	3
Montévil, M., Acevedo, N., Schaeberle, C. M., Bharadwaj, M., Fenton, S. E. and Soto, A. M. CLARITY	2020	A combined morphometric and statistical approach to assess nonmonotonicity in the developing mammary gland of rats in the clarity-BPA study	Environmental Health Perspectives	1
Osman, M. A., Mahmoud, G. I., Elgammal, M. H. and Hasan, R. S.	2021	Bisphenol a hormonal disrupture and preventive effect of rose water and clove oil	Biointerface Research in Applied Chemistry	3
Pan, X., Wang, X., Sun, Y., Dou, Z. and Li, Z.	2015	Inhibitory effects of preimplantation exposure to bisphenol-A on blastocyst development and implantation	International Journal of Clinical and Experimental Medicine	3
Pan, X., Wang, X., Wang, Z., Wang, X., Dou, Z. and Li, Z.	2015	Bisphenol a influences blastocyst implantation via regulating integrin β 3 and trophinin expression levels	International Journal of Clinical and Experimental Medicine	3

Authors	Year	Title	Journal	Tier
Patel, S., Brehm, E., Gao, L., Rattan, S., Ziv-Gal, A. and Flaws, J. A. CLARITY	2017	Bisphenol a exposure, ovarian follicle numbers, and female sex steroid hormone levels: Results from a CLARITY-BPA study	Endocrinology	1
Prins, G. S., Hu, W. Y., Xie, L., Shi, G. B., Hu, D. P., Birch, L. and Bosland, M. C. CLARITY	2018	Evaluation of bisphenol a (BPA) exposures on prostate stem cell homeostasis and prostate cancer risk in the NCTR-Sprague-Dawley rat: An NIEHS/FDA CLARITY-BPA Consortium Study	Environmental Health Perspectives	1
Qiu, L. L., Wang, X., Zhang, X. H., Zhang, Z., Gu, J., Liu, L., Wang, Y., Wang, X. and Wang, S. L.	2013	Decreased androgen receptor expression may contribute to spermatogenesis failure in rats exposed to low concentration of bisphenol A	Toxicol Lett	3
Quan, C., Wang, C., Duan, P., Huang, W. and Yang, K.	2017	Prenatal bisphenol a exposure leads to reproductive hazards on male offspring via the Akt/mTOR and mitochondrial apoptosis pathways	Environmental Toxicology	2
Radko, L. Minta, M. Jasik, A. Stypuła-Trębas, S. Żmudzki, J.	2015	Usefulness of immature golden hamster (<i>Mesocricetus auratus</i>) as a model for uterotrophic assay	Journal of Veterinary Research	1
Rahman, M. S., Kwon, W. S., Karmakar, P. C., Yoon, S. J., Ryu, B. Y. and Pang, M. G.	2017	Gestational exposure to bisphenol A affects the function and proteome profile of F1 spermatozoa in adult mice	Environmental Health Perspectives	2
Rahman, M. S., Kwon, W. S., Ryu, D. Y., Khatun, A., Karmakar, P. C., Ryu, B. Y. and Pang, M. G.	2018	Functional and Proteomic Alterations of F1 Capacitated Spermatozoa of Adult Mice Following Gestational Exposure to Bisphenol A	Journal of Proteome Research	3
Rahman, M. S., Pang, W. K., Ryu, D. Y., Park, Y. J., Ryu, B. Y. and Pang, M. G.	2021	Multigenerational impacts of gestational bisphenol A exposure on the sperm function and fertility of male mice	Journal of Hazardous Materials	2
Rashid, H., Sharma, S., Beigh, S., Ahmad, F. and Raisuddin, S.	2018	Bisphenol A-induced endocrine toxicity and male reprotoxicopathy are modulated by the dietary iron deficiency	Endocrine, Metabolic and Immune Disorders - Drug Targets	3
Ruiz-Pino, F., Miceli, D., Franssen, D., Vazquez, M. J., Farinetti, A., Castellano, J. M., Panzica, G. and Tena-Sempere, M.	2019	Environmentally relevant perinatal exposures to bisphenol a disrupt postnatal Kiss1/NKB neuronal maturation and puberty onset in female mice	Environmental Health Perspectives	2

Authors	Year	Title	Journal	Tier
Samova, S., Doctor, H. and Verma, R.	2018	PROTECTIVE EFFECT OF QUERCETIN ON BISPHENOL A - INDUCED ENZYMATIC CHANGES IN TESTIS OF MICE	International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research	3
Samova, S., Patel, C. N., Doctor, H., Pandya, H. A. and Verma, R. J.	2018	The effect of bisphenol A on testicular steroidogenesis and its amelioration by quercetin: An: in vivo and in silico approach	Toxicology Research	3
Sencar, L., coskun, G., Şaker, D., Sapmaz, T., Tuli, A., Özgür, H. and Polat, S.	2021	Bisphenol A decreases expression of Insulin-like factor 3 and induces histopathological changes in the Testes of Rats	Toxicology and Industrial Health	2
Sharma, A. K., Boberg, J. and Dybdahl, M.	2018	DNA damage in mouse organs and in human sperm cells by bisphenol A	Toxicological and Environmental Chemistry	3
Shi, M., Sekulovski, N., MacLean, J. A., II and Hayashi, K.	2018	Prenatal exposure to bisphenol A analogues on male reproductive functions in mice	Toxicological Sciences	3
Shi, M., Sekulovski, N., MacLean, J. A., Whorton, A. and Hayashi, K.	2019	Prenatal Exposure to Bisphenol A Analogues on Female Reproductive Functions in Mice	Toxicological Sciences	3
Srivastava, S. and Dhagga, N.	2019	Dose exposure of Bisphenol- A on female Wistar rats fertility	Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation	3
Srivastava, S. and Gupta, P.	2016	Genotoxic and infertility effects of bisphenol a on wistar albino rats	International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research	2
Srivastava, S. and Gupta, P.	2018	Alteration in apoptotic rate of testicular cells and sperms following administration of Bisphenol A (BPA) in Wistar albino rats	Environmental Science and Pollution Research	2
Tarapore, P., Hennessy, M., Song, D., Ying, J., Ouyang, B., Govindarajah, V., Leung, Y. K. and Ho, S. M.	2016	Data on spermatogenesis in rat males gestationally exposed to bisphenol A and high fat diets	Data in Brief	3
Tarapore et al.	2017	High butter-fat diet and bisphenol A additively impair male rat spermatogenesis		3
Thilagavathi, S., Pugalendhi, P., Rajakumar, T. and Vasudevan, K.	2018	Monotonic Dose Effect of Bisphenol-A, an Estrogenic Endocrine Disruptor, on Estrogen Synthesis in Female Sprague-Dawley Rats	Indian Journal of Clinical Biochemistry	3

Authors	Year	Title	Journal	Tier
Tucker 2018	2018	Evaluation of Prenatal Exposure to Bisphenol Analogues on Development and Long-Term Health of the Mammary Gland in Female Mice	Environ Health Perspect	1
Tian, J., Ding, Y., She, R., Ma, L., Du, F., Xia, K. and Chen, L.	2017	Histologic study of testis injury after bisphenol A exposure in mice: Direct evidence for impairment of the genital system by endocrine disruptors	Toxicology and Industrial Health	3
Uchtmann	2020	Fetal bisphenol A and ethinylestradiol exposure alters male rat urogenital tract morphology at birth: Confirmation of prior low-dose findings in CLARITY-BPA	Reproductive Toxicity	1
Ullah, A., Pirzada, M., Jahan, S., Ullah, H. and Khan, M. J.	2019	Bisphenol A analogues bisphenol B, bisphenol F, and bisphenol S induce oxidative stress, disrupt daily sperm production, and damage DNA in rat spermatozoa: a comparative in vitro and in vivo study	Toxicology and Industrial Health	2
Ullah, A., Pirzada, M., Jahan, S., Ullah, H., Razak, S., Rauf, N., Khan, M. J. and Mahboob, S. Z.	2019	Prenatal BPA and its analogs BPB, BPF, and BPS exposure and reproductive axis function in the male offspring of Sprague Dawley rats	Human and Experimental Toxicology	2
Ullah, A., Pirzada, M., Jahan, S., Ullah, H., Shaheen, G., Rehman, H., Siddiqui, M. F. and Butt, M. A.	2018	Bisphenol A and its analogs bisphenol B, bisphenol F, and bisphenol S: Comparative in vitro and in vivo studies on the sperms and testicular tissues of rats	Chemosphere	2
Vijaykumar, T., Singh, D., Vanage, G. R., Dhupal, R. V. and Dighe, V. D.	2017	Bisphenol a-induced ultrastructural changes in the testes of common marmoset	Indian Journal of Medical Research	3
Vilela, J., Hartmann, A., Silva, E. F., Cardoso, T., Corcini, C. D., Varela-Junior, A. S., Martinez, P. E. and Colares, E. P.	2014	Sperm impairments in adult vesper mice (<i>Calomys laucha</i>) caused by in utero exposure to bisphenol A	Andrologia	3
Wang, H. F., Liu, M., Li, N., Luo, T., Zheng, L. P. and Zeng, X. H.	2016	Bisphenol a impairs mature sperm functions by a CatSper-relevant mechanism	Toxicological Sciences	3
Wang, P., Luo, C., Li, Q., Chen, S. and Hu, Y.	2014	Mitochondrion-mediated apoptosis is involved in reproductive damage caused by BPA in male rats	Environmental Toxicology and Pharmacology	2
Wang, W., Hafner, K. S. and Flaws, J. A.	2014	In utero bisphenol A exposure disrupts germ cell nest breakdown and reduces fertility with age in the mouse	Toxicology and Applied Pharmacology	2

Authors	Year	Title	Journal	Tier
Wang, Y., Wu, Y. and Zhang, S.	2022	Impact of bisphenol-A on the spliceosome and meiosis of sperm in the testis of adolescent mice	BMC Veterinary Research	3
Wei, Y., Han, C., Geng, Y., Cui, Y., Bao, Y., Shi, W. and Zhong, X.	2019	Maternal exposure to bisphenol A during pregnancy interferes testis development of F1 male mice	Environmental Science and Pollution Research	3
Wei, Y., Han, C., Li, S., Cui, Y., Bao, Y. and Shi, W.	2020	Maternal exposure to bisphenol A during pregnancy interferes ovaries development of F1 female mice	Theriogenology	3
Witchey, S. K., Fuchs, J. and Patisaul, H. B.	2019	Perinatal bisphenol A (BPA) exposure alters brain oxytocin receptor (OTR) expression in a sex- and region- specific manner: A CLARITY-BPA consortium follow-up study	NeuroToxicology	1
Wong, R. L. Y., Wang, Q., Treviño, L. S., Bosland, M. C., Chen, J., Medvedovic, M., Prins, G. S., Kannan, K., Ho, S. M. and Walker, C. L.	2015	Identification of Secretoglobin Scgb2a1 as a target for developmental reprogramming by BPA in the rat prostate	Epigenetics	3
Wu, J., Huang, D., Su, X., Yan, H. and Sun, Z.	2016	Oral administration of low-dose bisphenol A promotes proliferation of ventral prostate and upregulates prostaglandin D2 synthase expression in adult rats	Toxicology and Industrial Health	2
Wu, S., Huang, D., Su, X., Yan, H., Ma, A., Li, L., Wu, J. and Sun, Z.	2020	The prostaglandin synthases, COX-2 and L-PGDS, mediate prostate hyperplasia induced by low-dose bisphenol A	Scientific Reports	2
Wu, S., Huang, D., Su, X., Yan, H., Wu, J. and Sun, Z.	2019	Oral exposure to low-dose bisphenol A induces hyperplasia of dorsolateral prostate and upregulates EGFR expression in adult Sprague-Dawley rats	Toxicology and Industrial Health	2
Xu 2015	2015	Sex-specific effects of long-term exposure to bisphenol-A on anxiety- and depression-like behaviors in adult mice	Chemosphere	3
Ye, Y., Tang, Y., Xiong, Y., Feng, L. and Li, X.	2019	Bisphenol A exposure alters placenta and causes preeclampsia-like features in pregnant mice involved in reprogramming of DNA methylation of WNT2	FASEB Journal	2

Authors	Year	Title	Journal	Tier
Yin, L., Dai, Y., Cui, Z., Jiang, X., Liu, W., Han, F., Lin, A., Cao, J. and Liu, J.	2017	The regulation of cellular apoptosis by the ROS-triggered PERK/EIF2 α /chop pathway plays a vital role in bisphenol A-induced male reproductive toxicity	Toxicology and Applied Pharmacology	3
Yuan, M., Hu, M., Lou, Y., Wang, Q., Mao, L., Zhan, Q. and Jin, F.	2018	Environmentally relevant levels of bisphenol A affect uterine decidualization and embryo implantation through the estrogen receptor/serum and glucocorticoid-regulated kinase 1/epithelial sodium ion channel α -subunit pathway in a mouse model	Fertility and Sterility	3
Zhang, S., Bao, J., Gong, X., Shi, W. and Zhong, X.	2019	Hazards of bisphenol A — blocks RNA splicing leading to abnormal testicular development in offspring male mice	Chemosphere	3
Ziv-Gal, A., Wang, W., Zhou, C. and Flaws, J. A.	2015	The effects of in utero bisphenol A exposure on reproductive capacity in several generations of mice	Toxicology and Applied Pharmacology	3
Zou, H., Wang, S., Liu, Y., Mo, J., Yang, L., Zhao, Y., Yi, P., Niu, Y., Huang, Y. and Lu, Y.	2020	The effect of hormonal levels and oxidative stress on bisphenol A and soy isoflavone reproductive toxicity in murine offspring	Molecular Medicine Reports	3

Tier 1 studies: (Arambula et al., 2017; Camacho et al., 2019; Delclos et al., 2014; Dere et al., 2018; Kendziorski and Belcher, 2015a; Kendziorski and Belcher, 2015b; Leung et al., 2020; Mandrup et al., 2016; Montévil et al., 2020; Patel et al., 2017; Radko et al., 2015; Tucker et al., 2018; Uchtmann et al., 2020; Witchev et al., 2019)

Tier 2 Studies: (Alabi et al., 2021; Christiansen et al., 2014; DeCatanzaro et al., 2013; Gao et al., 2020b; Hass et al., 2016; Huang et al., 2018; Karabulut and Gulay, 2020; Karmakar et al., 2020; Leung et al., 2017; Liu et al., 2013a; Ma et al., 2017; Quan et al., 2017; Rahman et al., 2017; Rahman et al., 2021; Ruiz-Pino et al., 2019; Sencar et al., 2021; Srivastava and Gupta, 2016; Srivastava and Gupta, 2018; Ullah et al., 2019a; Ullah et al., 2019b; Ullah et al., 2018a; Wang et al., 2014a; Wang et al., 2014b; Wu et al., 2016; Wu et al., 2020; Wu et al., 2019; Ye et al., 2019)

Tier 3 studies: (Barberio et al., 2021; Berger et al., 2016; Cao et al., 2020; Cao et al., 2018; Dobrzyńska et al., 2018; Dobrzyńska et al., 2022; Dobrzyńska et al., 2015; Dobrzyńska et al., 2014; Dobrzyńska and Radzikowska, 2013; Eckstrum et al., 2018; Fang et al., 2015; Gurmeet et al., 2014; Hu et al., 2018; Jiang et al., 2018; Kalb et al., 2016; Karnam et al., 2015; Kazemi et al., 2016a; Kazemi et al., 2016b; Li et al., 2016; Li et al., 2022; Lin et al., 2021; Lite et al., 2019; Liu et al., 2022; Liu et al., 2013b; Lv et al., 2019; Mahalingam et al., 2017; Molangiri et al., 2022; Osman et al., 2021; Pan et al., 2015a; Pan et al., 2015b; Qiu et al., 2013; Rahman et al., 2018; Rashid et al., 2018; Samova et al., 2018a; Samova et al., 2018b; Samova et al., 2018c; Sharma

et al., 2018; Shi et al., 2018; Shi et al., 2019; Srivastava and Dhagga, 2019; Tarapore et al., 2016; Tarapore et al., 2017; Thilagavathi et al., 2018; Tian et al., 2017; Ullah et al., 2018b; Vijaykumar et al., 2017; Vilela et al., 2014; Wang et al., 2016; Wang et al., 2022; Wei et al., 2019; Wei et al., 2020; Wong et al., 2015; Xu et al., 2015; Yin et al., 2017; Yuan et al., 2018; Zhang et al., 2019; Ziv-Gal et al., 2015; Zou et al., 2020)

7 Anhang B: Auswahl und Bewertung von Studien zu metabolischen Effekten (erhöhte Harnsäurekonzentration im Serum)

Author	Year	Title	Journal	Tier
Lee Y.J., Lim Y.H., Shin C.H., Kim B.N., Kim J.I., Hong Y.C., Cho Y.M., and Lee Y.A.	2022	Relationship between bisphenol A, bisphenol S, and bisphenol F and serum uric acid concentrations among school-aged children	PLoS ONE	3
Hu J., Peng C., Li J., Gao R., Zhang A., Ma L., Zhang L., Yang Y., Cheng Q., Wang Y., Luo T., Wang Z., Qing H., Yang S., and Li Q.	2019	Serum Bisphenol A is an independent risk factor of hyperuricemia: A 6-year prospective study	Seminars in Arthritis and Rheumatism	3
Ma L., Hu J., Li J., Yang Y., Zhang L., Zou L., Gao R., Peng C., Wang Y., Luo T., Xiang X., Qing H., Xiao X., Wu C., Wang Z., He J.C., Li Q., and Yang S.	2018	Bisphenol A promotes hyperuricemia via activating xanthine oxidase	The FASEB Journal	3

8 Anhang C: Auswahl und Bewertung von Studien zur Immunotoxizität

Author	Year	Title	Journal	Tier
Bansal, A., Rashid, C., Xin, F., Li, C., Polyak, E., Duemler, A., van der Meer, T., Stefaniak, M., Wajid, S., Doliba, N., Bartolomei, M. S., Simmons, R. A.	2017	Sex- and Dose-Specific Effects of Maternal Bisphenol A Exposure on Pancreatic Islets of First- and Second-Generation Adult Mice Offspring	Environmental Health Perspective	3
Bauer, S. M., Roy, A., Emo, J., Chapman, T. J., Georas, S. N., Lawrence, B. P.	2012	The effects of maternal exposure to bisphenol A on allergic lung inflammation into adulthood	Toxicological Sciences	2
Bodin, J., Bølling, A. K., Becher, R., Kuper, F., Løvik, M., Nygaard, U. C.	2014	Transmaternal bisphenol A exposure accelerates diabetes type 1 development in NOD mice	Toxicological Sciences	3
Bruno, K. A., Mathews, J. E., Yang, A. L., Frisancho, J. A., Scott, A. J., Greyner, H. D., Molina, F. A., Greenaway, M. S., Cooper, G. M., Bucek, A., Morales-Lara, A. C., Hill, A. R., Mease, A. A., Di Florio, D. N., Sousou, J. M., Coronado, A. C., Stafford, A. R., Fairweather, D.	2019	BPA Alters Estrogen Receptor Expression in the Heart After Viral Infection Activating Cardiac Mast Cells and T Cells Leading to Perimyocarditis and Fibrosis	Frontiers in Endocrinology	3
Cetkovic-Cvrlje, M., Thinnamany, S., Bruner, K. A.	2017	Bisphenol A (BPA) aggravates multiple low-dose streptozotocin-induced Type 1 diabetes in C57BL/6 mice	Journal of Immunotoxicology	2
Dong, Y. D., Gao, L., Wu, F. J., Lin, R., Meng, Y., Jia, L. H., Wang, X. F.	2020	Abnormal differentiation of regulatory T cells and Th17 cells induced by perinatal bisphenol A exposure in female offspring mice	Molecular and Cellular Toxicology	2
Gao, L., Dong, Y., Lin, R., Meng, Y., Wu, F., Jia, L.	2020	The imbalance of Treg/Th17 cells induced by perinatal bisphenol A exposure is associated with activation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in male offspring mice	Food and Chemical Toxicology	2

Author	Year	Title	Journal	Tier
He, M., Ichinose, T., Yoshida, S., Takano, H., Nishikawa, M., Shibamoto, T., Sun, G.	2016	Exposure to bisphenol A enhanced lung eosinophilia in adult male mice	Allergy, Asthma and Clinical Immunology	3
Krementsov, D. N., Katchy, A., Case, L. K., Carr, F. E., Davis, B., Williams, C., Teuscher, C.	2013	Studies in experimental autoimmune encephalomyelitis do not support developmental bisphenol a exposure as an environmental factor in increasing multiple sclerosis risk	Toxicological Sciences	3
Loffredo, L. F., Berdnikovs, M. E. C. S.	2020	Endocrine disruptor bisphenol a (BPA) triggers systemic para-inflammation and is sufficient to induce airway allergic sensitization in mice	Nutrients	3
Luo, S., Li, Y., Li, Y., Zhu, Q., Jiang, J., Wu, C., Shen, T.	2016	Gestational and lactational exposure to low-dose bisphenol A increases Th17 cells in mice offspring	Environmental Toxicology and Pharmacology	3
Malaisé, Y., Menard, S., Cartier, C., Gaultier, E., Lasserre, F., Lencina, C., Harkat, C., Geoffre, N., Lakhal, L., Castan, I., Olier, M., Houdeau, E., Guzylack-Piriou, L.	2017	Gut dysbiosis and impairment of immune system homeostasis in perinatally-exposed mice to Bisphenol A precede obese phenotype development	Scientific Reports	3
Malaisé, Y., Ménard, S., Cartier, C., Lencina, C., Sommer, C., Gaultier, E., Houdeau, E., Guzylack-Piriou, L.	2018	Consequences of bisphenol a perinatal exposure on immune responses and gut barrier function in mice	Arch Toxicol	3
Malaisé, Y., Le Mentec, H., Sparfel, L., Guzylack-Piriou, L.	2020	Differential influences of the BPA, BPS and BPF on in vitro IL-17 secretion by mouse and human T cells	Toxicology in Vitro	3
Midoro-Horiuti, T., Tiwari, R., Watson, C. S., Goldblum, R. M.	2010	Maternal bisphenol a exposure promotes the development of experimental asthma in mouse pups	Environmental Health Perspective	3
Misme-Aucouturier, B., De Carvalho, M., Delage, E., Dijoux, E., Klein, M., Brosseau, C., Bodinier, M., Guzylack-Piriou, L., Bouchaud, G.	2022	Oral exposure to bisphenol A exacerbates allergic inflammation in a mouse model of food allergy	Toxicology	3

Author	Year	Title	Journal	Tier
Nakajima, Y., Goldblum, R. M., Midoro-Horiuti, T.	2012	Fetal exposure to bisphenol A as a risk factor for the development of childhood asthma: an animal model study	Environmental Health	3
Nygaard, U. C., Vinje, N. E., Samuelsen, M., Andreassen, M., Groeng, E. C., Bølling, A. K., Becher, R., Lovik, M., Bodin, J.	2015	Early life exposure to bisphenol A investigated in mouse models of airway allergy, food allergy and oral tolerance	Food and Chemical Toxicology	2
O'Brien, E., Bergin, I. L., Dolinoy, D. C., Zaslona, Z., Little, R. J. A., Tao, Y., Peters-Golden, M., Mancuso, P.	2014	Perinatal bisphenol A exposure beginning before gestation enhances allergen sensitization, but not pulmonary inflammation, in adult mice	Journal of Developmental Origins of Health and Disease	3
Ogo, F. M., de Lion Siervo, G. E. M., Staurengo-Ferrari, L., de Oliveira Mendes, L., Luchetta, N. R., Vieira, H. R., Fattori, V., Verri, W. A. Jr., Scarano, W. R., Fernandes, G. S. A	2018	Bisphenol A Exposure Impairs Epididymal Development during the Peripubertal Period of Rats: Inflammatory Profile and Tissue Changes	Basic Clin Pharmacol Toxicol	3
Petzold, S., Averbeck, M., Simon, J. C., Lehmann, I., Polte, T.,	2014	Lifetime-dependent effects of bisphenol a on asthma development in an experimental mouse model	PLoS ONE	3
Tajiki-Nishino, R., Makino, E., Watanabe, Y., Tajima, H., Ishimota, M., Fukuyama, T.	2018	Oral Administration of Bisphenol A Directly Exacerbates Allergic Airway Inflammation but Not Allergic Skin Inflammation in Mice	Toxicological Sciences	3
Wang, G., Li, Y., Li, Y., Zhang, J., Zhou, C., Wu, C., Zhu, Q., Shen, T.	2020 a	Maternal vitamin D supplementation inhibits bisphenol A-induced proliferation of Th17 cells in adult offspring	Food and Chemical Toxicology	
Wang, S., Yang, Y., Luo, D., Wu, D., Liu, H., Li, M., Sun, Q., Jia, L.	2020	Lung inflammation induced by exposure to Bisphenol-A is associated with mTOR-mediated autophagy in adolescent mice		2
Yanagisawa, R., Koike, E., Win-Shwe, T. T., Takano, H.	2019	Oral exposure to low dose bisphenol A aggravates allergic airway inflammation in mice	Toxicology Reports	2

Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebensmittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.