

Aus dem Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Human-experimentelle Untersuchungen
zur Toxikokinetik von Bisphenol A-Diglycidylether (BADGE)

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Jannik Tobias Schneider
aus Koblenz

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 18. September 2024

Widmung

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	VI
1. Einleitung / Literaturdiskussion	1
1.1 Literaturüberblick - Bisphenol A-Diglycidylether (BADGE).....	1
1.1.1 Vorkommen, Verwendung und Eigenschaften von BADGE	1
1.1.2 Toxikokinetik von BADGE	3
1.1.3 Wirkungen und Toxizität.....	6
1.1.4 Exposition	12
1.2 Literaturüberblick – Bisphenol A (BPA).....	13
1.2.1 Vorkommen, Verwendung und Eigenschaften von BPA	13
1.2.2 Toxikokinetik von BPA	14
1.2.3 Wirkungen und Toxizität.....	15
1.2.4 Exposition.....	18
1.3 Human-Biomonitoring.....	20
1.3.1 Human-Biomonitoring – BPA.....	24
1.3.2 Human-Biomonitoring – BADGE	27
1.4 Ziele und Fragestellung	30
2 Material und Methoden	32
2.1 Human-experimentelle Pilotstudie	32
2.1.1 Studiendesign	32
2.1.2 Probandenkollektiv und -rekrutierung.....	33
2.1.3 Durchführung der Studie	34
2.1.4 Analytisches Verfahren.....	39
2.2 Untersuchungen von Proben aus der Allgemeinbevölkerung	41
2.2.1 Studiendesign	41

2.2.2	Probandenkollektiv und -rekrutierung.....	41
2.2.3	Durchführung der Studie	43
2.3	Statistische Auswertung	44
3	Ergebnisse.....	47
3.1	Human-experimentelle Pilotstudie	47
3.2	Untersuchungen von Proben aus der Allgemeinbevölkerung	62
4	Diskussion	69
4.1.	Human-experimentelle Pilotstudie.....	69
4.2.	Untersuchungen von Proben aus der Allgemeinbevölkerung	84
4.3	Zusammenfassende Betrachtung und Ausblick	90
5	Zusammenfassung	93
6	Literaturverzeichnis.....	96
7	Anhang	106
8	Danksagung.....	132
9	Tabellarischer Lebenslauf.....	133

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AMG	Arzneimittelgesetz
ASU	Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universitätsmedizin Mainz
BADGE	Bisphenol A-Diglycidylether
BAT	Biologischer Arbeitsstofftoleranzwert
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BG	Bestimmungsgrenze
BISGMA	Bisphenol A-Glycidylmethacrylat
BMI	Body-Mass-Index
BMU	Bundesumweltministerium
BPA	Bisphenol A
CAS	Chemical Abstracts Service
CLP	Classification, Labelling and Packaging
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DNEL	Derived No Effect Level
EFSA	European Food Safety Authority
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EMA	European Medicines Agency
ERC	Epoxy Resin Committee
FSH	follikelstimulierendes Hormon
ggf.	gegebenenfalls
GHS	Global harmonisiertes System zur Einstufung und Kennzeichnung von Chemikalien

IARC	International Agency for Research on Cancer
inkr	inkrementell
k.A.	keine Angabe
KF	Konversionsfaktor
kg	Kilogramm
kum	kumuliert
HBM	Human-Biomonitoring
HBM-GV	human biomonitoring guidance value
LC-MS/MS	Liquid-Chromatographie-Tandemmassenspektometrie
LOQ	Limit of Quantification
MAK	Maximale Arbeitsplatzkonzentration
Max	Maximum
MPG	Medizinproduktegesetz
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
Min	Minimum
MW	Mittelwert
ng	Nanogramm
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
NWG	Nachweisgrenze
P50	Median
SCF	Scientific Committee on Food
SD	Standardabweichung
SML	specific migration level
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences

SVHC	Substance of Very High Concern
u.a.	unter anderem
UBA	Umweltbundesamt
VCI	Verband der Chemischen Industrie
vgl.	vergleiche
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Stoffwechselweg von BADGE über BADGE*H ₂ O zum BADGE*2H ₂ O in der Maus (Ausschnitt nach [18]).....	4
Abbildung 2: Weitere metabolische Veränderungen des BADGE*2H ₂ O (Ausschnitt nach [18])	5
Abbildung 3: Oxidative Desalkylierung des Bis-diols zum Phenol-diol (Ausschnitt nach [18]).....	6
Abbildung 4: Struktur von BADGE-d ₆	36
Abbildung 5: Flussdiagramm zum Ablauf der human-experimentellen Pilotstudie: Die blauen Felder repräsentieren einen durchgehenden Aufenthalt der Probanden im ASU. Zwischen der oralen Dosierung und dem Ende der Studie (=72 Stunden) sammelten die Probanden alle anfallenden Urine in Sammelgefäßen, welche beim nächsten Aufenthalt im ASU (grüne Felder) abgegeben wurden.....	38
Abbildung 6: Strukturformeln der deuterierten Zielverbindungen BPA-d ₆ , BAMGE*H ₂ O-d ₆ und BADGE*2H ₂ O-d ₆	39
Abbildung 7: Ablauf des Verfahrens zur Bestimmung von BAMGE*H ₂ O-d ₆ , BADGE*2H ₂ O-d ₆ und BPA-d ₆ im Urin (MtBE: Methyl-tert-butylether; p-TsOH: para-Toluolsulfonsäure; MSTFA: Trimethylsilyl-N-methyl-trifluoroacetamid).....	40
Abbildung 8: Urinausscheidungskinetik von BPA-d ₆ nach oraler Dosierung von BADGE-d ₆ – Einzelbetrachtung der fünf Probanden (Kreatinin-korrigierte Werte) ...	48
Abbildung 9: Urinausscheidungskinetik von BPA-d ₆ nach oraler Dosierung von BADGE-d ₆ – Zusammenfassende Betrachtung aller Probanden mit Mittelwerten (Kreatinin-korrigierte Werte)	48
Abbildung 10: Urinausscheidungskinetik von BAMGE*H ₂ O-d ₆ nach oraler Dosierung von BADGE-d ₆ – Einzelbetrachtung der fünf Probanden (Kreatinin-korrigierte Werte)	49
Abbildung 11: Urinausscheidungskinetik von BAMGE*H ₂ O-d ₆ nach oraler Dosierung von BADGE-d ₆ – Zusammenfassende Betrachtung aller Probanden mit Mittelwerten (Kreatinin-korrigierte Werte)	49
Abbildung 12: Urinausscheidungskinetik von BADGE*2H ₂ O-d ₆ nach oraler Dosierung von BADGE-d ₆ – Einzelbetrachtung der fünf Probanden (Kreatinin-korrigierte Werte)	50

Abbildung 13: Urinausscheidungskinetik von BADGE*2H2O-d6 nach oraler Dosierung von BADGE-d6 – Zusammenfassende Betrachtung aller Probanden mit Mittelwerten (Kreatinin-korrigierte Werte)	50
Abbildung 14: Ausscheidungsrate von BPA-d6 nach Einnahme von BADGE-d6 (Mittelwerte der fünf Probanden)	53
Abbildung 15: Einzelkurven zu den Ausscheidungsraten der fünf Probanden von BPA-d6	54
Abbildung 16: Ausscheidungsrate von BAMGE*H2O-d6 nach Einnahme von BADGE-d6 (Mittelwerte der fünf Probanden)	54
Abbildung 17: Einzelkurven zu den Ausscheidungsraten der fünf Probanden von BAMGE*H2O-d6	55
Abbildung 18: Ausscheidungsrate von BADGE*2H2O-d6 nach Einnahme von BADGE-d6 (Mittelwerte der fünf Probanden)	55
Abbildung 19: Einzelkurven zu den Ausscheidungsraten der fünf Probanden von BADGE*2H2O-d6	56
Abbildung 20: Kumulative Ausscheidung von BPA-d6 [in µg] aller Probanden nach oraler Dosierung von BADGE-d6 [in Stunden]	57
Abbildung 21: Kumulative Ausscheidung von BAMGE*H2O-d6 [in µg] aller Probanden nach oraler Dosierung von BADGE-d6 [in Stunden]	57
Abbildung 22: Kumulative Ausscheidung von BADGE*2H2O-d6 [in µg] aller Probanden nach oraler Dosierung von BADGE-d6 [in Stunden]	58
Abbildung 23: BADGE-Metabolismus in der Maus (Ausschnitt nach [18], M=Molekülmasse, U=Urin, F=Faeces, Sulf=Sulfatkonjugat, Gluc=Glucuronsäurekonjugat)	71
Abbildung 24: Bindungsstelle der Glucuronsäure, welche ein Molekulargewicht von 194.139 Dalton besitzt	73
Abbildung 25: BADGE*2H2O-Glucuronid mit einem Molekulargewicht von 552.6 Dalton	73
Abbildung 26: BAMGE*H2O-Glucuronid mit einem Molekulargewicht von 478.5 Dalton	74
Abbildung 27: BPA-Glucuronid mit einem Molekulargewicht von 404.4 Dalton	74
Abbildung 28: Fraglicher Stoffwechselweg von Phenol-diol zu Bisphenol A	81

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Informationen zur Chemie von BADGE [3]	1
Tabelle 2: Informationen zur Chemie von BPA [2]	13
Tabelle 3: Überblick über Studien zur Belastung der Allgemeinbevölkerung gegenüber BPA	25
Tabelle 4: Überblick über die in Studien verwendeten Probenmaterialien und Probandenanzahl	27
Tabelle 5: Anamnestische Daten und Dosierungsangaben der Probanden der humanexperimentellen Pilotstudie (*BADGE-d6-Konzentration: 2,42 g/l Ethanol)	34
Tabelle 6: Anamnestische sowie biometrische Daten der Probanden der Allgemeinbevölkerungsstudie (k.A. = keine Angabe)	42
Tabelle 7: Pharmakokinetische Daten zu BADGE*2H2O-d6: Maximalkonzentrationen [in µg/g Kreatinin] mit jeweiliger Zeitangabe [in Stunden] (MW=Mittelwert, Min=Minimalwert, Max=Maximalwert)	52
Tabelle 8: Pharmakokinetische Daten zu BAMGE*H2O-d6: Maximalkonzentrationen [in µg/g Kreatinin] mit jeweiliger Zeitangabe [in Stunden]	52
Tabelle 9: Pharmakokinetische Daten zu BPA-d6: Maximalkonzentrationen [in µg/g Kreatinin] mit jeweiliger Zeitangabe [in Stunden]	52
Tabelle 10: Terminale Halbwertzeiten der Probanden [in Stunden]	56
Tabelle 11: Pharmakokinetische Daten zu BADGE*2H2O-d6: Metabolische Konversionsfaktoren (kum=kumuliert, inkr=inkrementell, MW=Mittelwert, Min=Minimum, Max=Maximum)	59
Tabelle 12: Pharmakokinetische Daten zu BAMGE*H2O-d6: Metabolische Konversionsfaktoren	59
Tabelle 13: Pharmakokinetische Daten zu BPA-d6: Metabolische Konversionsfaktoren	60

Tabelle 14: Vergleich der Hydrolysebedingungen für BADGE*2H2O-d6 (MW Proband=Mittelwert der beiden Proben mit höchsten Konzentrationen jedes Probanden, SD=Standardabweichung, P50=Median) [in %]	61
Tabelle 15: Vergleich der Hydrolysebedingungen für BAMGE*H2O-d6 [in %]	61
Tabelle 16: Vergleich der Hydrolysebedingungen für BPA-d6 [in %]	62
Tabelle 17: Grundlegende Informationen zu den Probanden der Allgemeinbevölkerung (k.A.=keine Angabe)	63
Tabelle 18: Auswertung der Fragebögen der Probanden der Allgemeinbevölkerung (0=nichtzutreffend, 1=zutreffend (mit Erklärung in Klammern), k.A.=keine Angabe) ..	64
Tabelle 19: Ergebnisliste zu Proben aus der Allgemeinbevölkerung (NWG=Nachweisgrenze, BG=Bestimmungsgrenze, Ergebnisse unterhalb der BG wurden durch einen Wert entsprechend der halben BG ersetzt)	67
Tabelle 20: Aufstellung über die in vergleichbaren toxikokinetischen Studien verwendete Anzahl an Probanden	70
Tabelle 21: Überblick über die in Allgemeinbevölkerungsstudien verwendete Probenanzahl, Herkunftsland sowie Konzentrationsbereiche von BADGE*2H2O im Untersuchungsmaterial Urin	77
Tabelle 22: Überblick über die in einer Arbeitsplatzstudie von Bello et al. ([111]) aufgeführten Konzentrationsbereiche von BADGE*2H2O bei verschiedenen Arbeitsgruppen im Untersuchungsmaterial Urin	78
Tabelle 23: Abgeleitete Referenzwerte von BPA im Urin (nach [86])	80
Tabelle 24: Übersicht der Anzahl an Probanden bei Untersuchungen an der Allgemeinbevölkerung	85

Für die vorliegende Dissertationsschrift wird ausdrücklich eine männliche Schreibweise verwendet. Dadurch sollen ein höheres Textverständnis und eine bessere sprachliche Lesbarkeit gewahrt werden. Sämtliche Personen und Bezeichnungen beziehen sich dabei gleichermaßen auf alle Geschlechter.

1. Einleitung / Literaturdiskussion

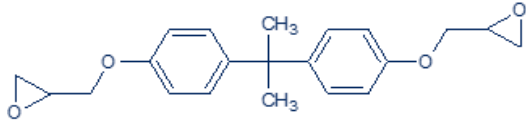
1.1 Literaturüberblick - Bisphenol A-Diglycidylether (BADGE)

1.1.1 Vorkommen, Verwendung und Eigenschaften von BADGE

Die chemische Verbindung Bisphenol A-Diglycidylether (BADGE), registriert unter der Chemical Abstracts Service (CAS) - Nummer 1675-54-3, ist eine visköse, farb- und geruchlose Flüssigkeit. Sie besitzt einen Gefrierpunkt von -18 °C und eine Dichte von $1,16\text{ g/cm}^3$. Die Synthese erfolgt durch Reaktion von Bisphenol A (BPA) mit Epichlorhydrin. BADGE gehört zur Stoffgruppe der Epoxide und Ether. Im europäischen Wirtschaftsraum wird die Substanz mit einem Volumen von 100.000 bis 1.000.000 Tonnen pro Jahr produziert bzw. importiert [1, 2].

Die Tabelle 1 gibt einen Überblick über die chemischen Eigenschaften der Substanz [3]:

Tabelle 1: Informationen zur Chemie von BADGE [3]

Chemischer Name	2,2-Bis(4-(glycidyloxy)phenyl)propan
Summenformel	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4$
Strukturformel	
CAS-Nummer	1675-54-3
Molmasse	340,42 g/mol
Aggregatzustand	flüssig
Dichte	$1,16\text{ g/cm}^3$
Schmelzpunkt	$8-12\text{ °C}$
Flammpunkt	ca. 250 °C
Löslichkeit	praktisch unlöslich in Wasser

Verwendung findet BADGE als Inhaltsstoff in verschiedensten Produkten, die u.a. von Verbrauchern im privaten Bereich vielfältig genutzt werden. Beispielsweise befindet sich die Verbindung in Kleb- und Dichtstoffen, Reparatur-Kits, Autopflegeprodukten, Waschmitteln, Spachtelmassen, Beschichtungen, Farben oder auch in Putzen [1, 4].

Die BPA-Derivate BADGE und Bisphenol A-Glycidylmethacrylat (BISGMA) werden zunehmend in der pädiatrischen Zahnheilkunde in Form von Fissuren-Versiegelungen und Kompositfüllungen eingesetzt. Füllungen auf Epoxidbasis werden bevorzugt genutzt, da sie Hohlräume wirksam verhindern und das Fortschreiten von Karies hemmen können [5, 6].

Seit den 1950er Jahren stellten Epoxyverbindungen eine häufig verwendete Substanzklasse zur Innenbeschichtung von Konservendosen dar. Im Jahr 2013 wurde ihr Marktanteil auf 95 % geschätzt [7]. Die Vorteile der Nutzung dieser Epoxidbeschichtungen bestehen darin, dass sie das Metall vor Korrosion schützen, einer Vielzahl von Lebensmitteln standhalten und resistent gegenüber Hitze und sauren Bedingungen sind. Die gebräuchlichsten Beschichtungen werden dabei aus BADGE hergestellt [7]. In den späten 1990er Jahren wurden erstmals Studien publiziert, die den Übergang von BADGE in Fischkonserven zeigten. Hierbei wurden regelmäßig Konzentrationen von mehr als 1 mg pro kg des Lebensmittels gemessen [8]. Seitdem wurden BADGE sowie dessen Derivate bis heute in diversen Konservenlebensmitteln und Getränken nachgewiesen. Beispielhaft sind hier chinesisches Dosenbier [9], ölhaltiger sowie in Tomatensauce befindlicher Fisch [10] und Meeresfrüchte [11] zu nennen.

Nach einer aktuellen Auswertung der Untersuchungsämter für Lebensmittelüberwachung und Tiergesundheit in Baden-Württemberg aus dem Jahr 2022 wurden von 2014 bis 2021 mehr als 400 Lebensmittel in Dosen analysiert. Abhängig vom Produkt wurden nicht nur besorgniserregende Gehalte an BPA, sondern auch an Cyclo-di-BADGE nachgewiesen. Für diesen Stoff, der aus den Vorläufersubstanzen BPA und BADGE entsteht, gibt es derzeit keine belastbaren toxikologischen Daten. In einer Dose Kokosmilch bzw. -creme wurden beispielsweise neben BPA und dem BADGE-Derivat $\text{BADGE} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vor allem Cyclo-di-BADGE mit Konzentrationen bis 1100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ nachgewiesen. In Wurst- und Fleischwarenproben konnten Gehalte an $\text{BADGE} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ bis 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ermittelt werden. Von einem regelmäßigen und ausgeprägten Konsum der Lebensmittel sollte aufgrund der Belastung mit den erwähnten Kontaminanten abgesehen werden [12].

Neben den verbraucherrelevanten Expositionen ergeben sich auch Belastungen durch die berufliche Nutzung BADGE-haltiger Produkte. Als Bestandteil von Epoxidharzen wird BADGE im professionellen Nutzungsbereich vielfach verwendet. Epoxidharze sind sehr gefragt, da sie hervorragende mechanische Eigenschaften besitzen, die Schutz vor physikalischen Einwirkungen bieten. Ebenfalls weisen sie eine hohe

chemische Beständigkeit auf, die z.B. Beton vor zahlreichen aggressiven Medien schützt. Außerdem besitzen Epoxidharze ein gutes Preis-Leistungsverhältnis, ihre Materialeigenschaften können in weiten Bereichen gezielt an die jeweilige Anwendung angepasst werden. Entsprechende Produkte werden beispielsweise in der Elektroindustrie zur Herstellung von Bauteilen für Motoren, im Werkzeugbau, zur Herstellung von Pinseln, im Bauwesen für Lacke, Beschichtungen und Beläge sowie Klebstoffe für Kunststoffe, Metalle und Betonelemente und als Lamine im Flugzeug- und Fahrzeugbau verwendet. Darüber hinaus werden Epoxidharze als Außen- und Innenlackierungen von Tanks und Behältern eingesetzt und eignen sich als korrosionsfeste Grundierungen für Schutzanstriche von z.B. Rohrleitungen und Stahlkonstruktionen sowie als Beschichtung für Böden und Wände [4, 13].

1.1.2 Toxikokinetik von BADGE

Die Toxikokinetik und insbesondere der Metabolismus von BADGE im Menschen sind bisher nicht bekannt. Tierversuche mit Ratten zeigten nach einmaliger oraler Verabreichung eine schnelle Aufnahme der Substanz. Dabei wurde die höchste Plasmakonzentration vier Stunden nach der Dosierung beobachtet. Lediglich ein kleiner Prozentsatz (< 10%) der oralen Aufnahmemenge erreichte unverändert den systemischen Kreislauf der Ratten, sodass von einer schnellen Metabolisierung auszugehen ist. Die Halbwertszeit im Plasma betrug 4,8 Stunden nach oraler Aufnahme [14]. Bei oraler Gabe von radiomarkiertem BADGE an Mäusen wurde die Verbindung innerhalb von drei Tagen hauptsächlich mit dem Kot (ca. 80%) und in geringerem Umfang mit dem Urin (ca. 11%) ausgeschieden. Die Ergebnisse der Tierversuche zeigten ebenfalls, dass eine schnelle Elimination aus dem Körper zu erwarten ist. Die Ausscheidungen der Mäuse betragen innerhalb von zwei Tagen über 88% der verabreichten Dosis. Nach acht Tagen konnte nur noch ein kleiner Prozentsatz (< 1%) in den Tieren nachgewiesen werden. Neben diesen Erkenntnissen konnte eine perkutane Absorption von BADGE festgestellt werden [15]. Für den Menschen könnte somit von einer schnellen Aufnahme der Substanz, gefolgt von einer umfassenden Verstoffwechslung sowie einer raschen Ausscheidung ausgegangen werden.

BADGE ist bei Mäusen ein Substrat sowohl für die mikrosomale als auch die cytosolische Epoxidhydrolase in der Leber und Haut der Tiere. Die Hydrolyse führt zur

Inaktivierung dieses reaktiven Stoffes [16]. Beim Menschen ist ebenfalls eine effiziente First-Pass-Deaktivierung von BADGE zu erwarten, da hier die hepatischen Aktivitäten der Epoxidhydrolase höher als bei Maus und Ratte sind [17].

Eine genauere Untersuchung des BADGE-Stoffwechsels in Mäusen erfolgte durch Climie et al. [18]. Aus dem Ausgangsubstrat BADGE (I, Abb. 1) entstand durch hydrolytische Öffnung der beiden Epoxidgruppen das Bis-diol (BADGE*2H₂O, III). Katalysiert wurde diese Reaktion durch das Enzym Epoxidhydrolase. BADGE-Bis-diol wurde dabei von den Mäusen in geringem Maße sowohl in freier (4%) als auch in konjugierter Form an Sulfat (2%) renal eliminiert. In den Faeces der Tiere fanden sich außerdem 2% in freier Form (siehe Abb. 1).

Die Zwischenstufe des BADGE-diols (BADGE*H₂O, II) konnte in den Untersuchungen nicht nachgewiesen werden.

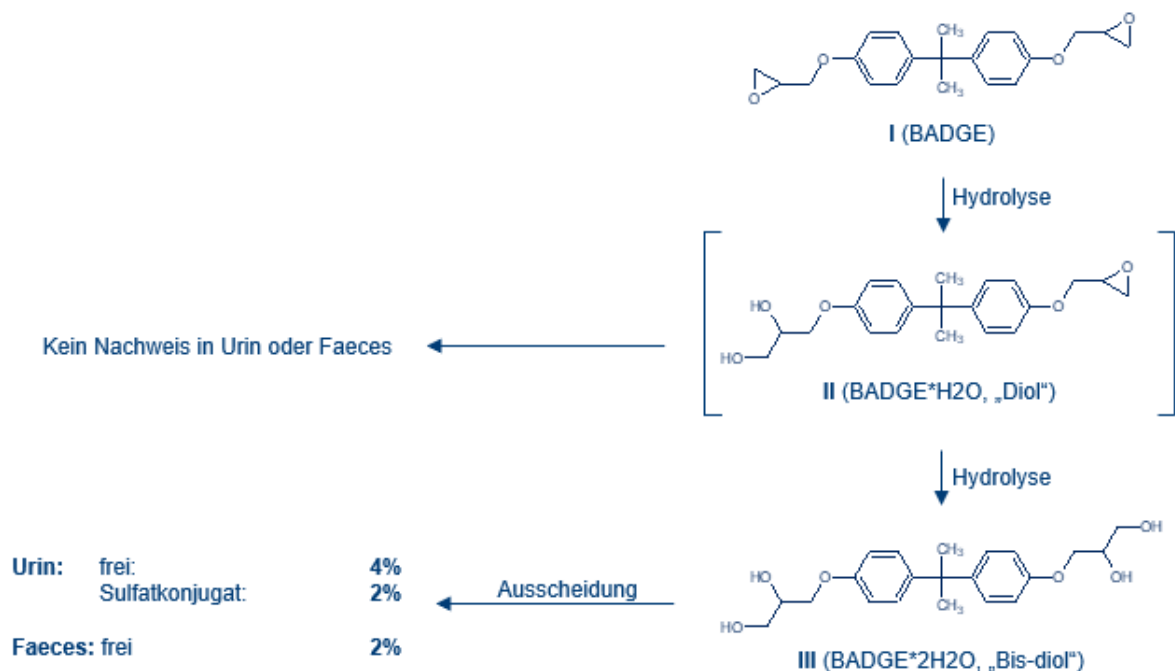


Abbildung 1: Stoffwechselweg von BADGE über BADGE*H₂O zum BADGE*2H₂O in der Maus (Ausschnitt nach [18])

Der überwiegende Teil des BADGE-Bis-diols unterlag neben der direkten Elimination weiteren metabolischen Veränderungen (Abb. 2 und 3). Durch Oxidationsreaktionen an einer der beiden Diol-Gruppen entstand die als Hauptmetabolit in den Ausscheidungen der Mäuse identifizierte α -Hydroxypropansäure (IV, 24% frei, 3% als

Glucuronsäurekonjugat in den Faeces). Durch eine weitere mutmaßliche oxidative Decarboxylierung konnte mit einer kettenverkürzten Carbonsäure (V) ein weiterer möglicher Folgemetabolit identifiziert werden, der mit 15% in den Faeces nachgewiesen wurde (14% in freier Form, 1% konjugiert an Glucuronsäure).

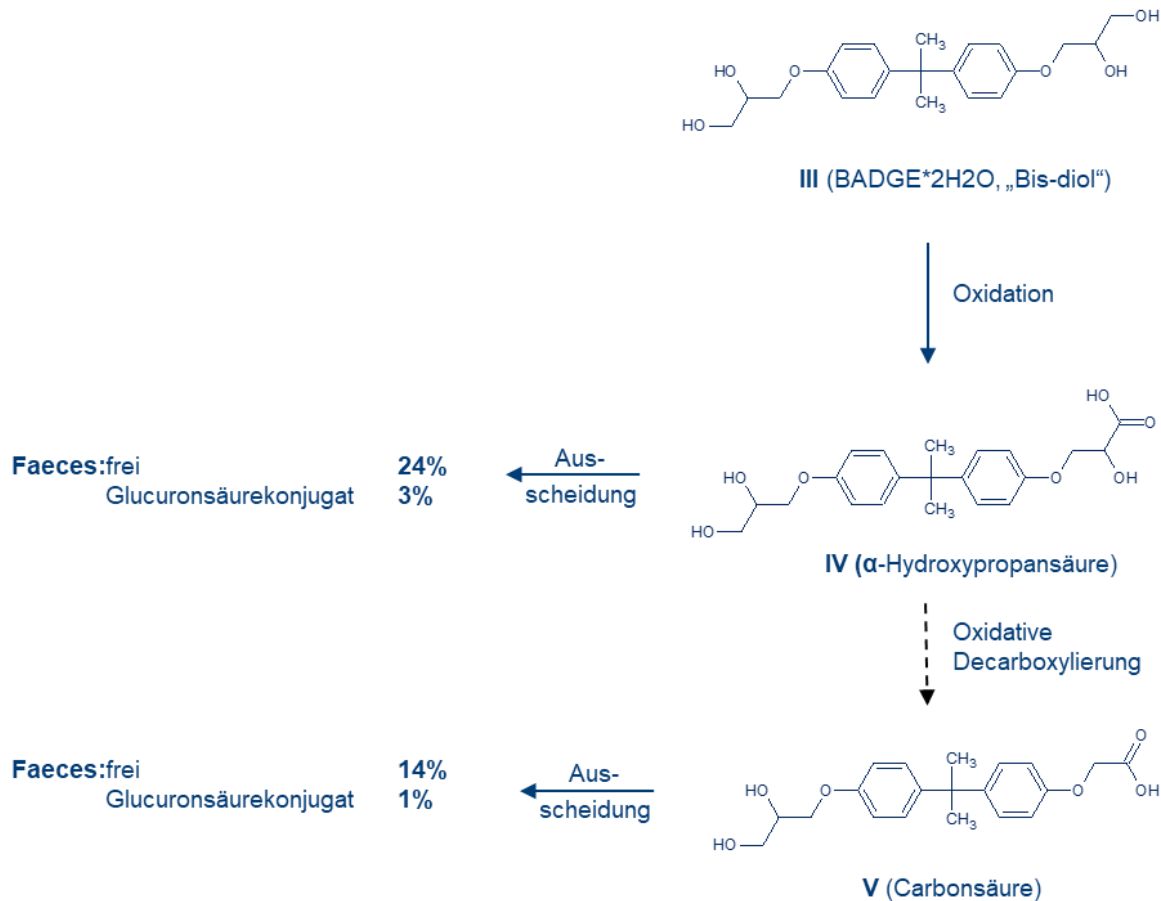


Abbildung 2: Weitere metabolische Veränderungen des BADGE*2H₂O (Ausschnitt nach [18])

Mit Phenol-diol (VII), das vermutlich durch oxidative Desalkylierung unter Abspaltung von Glyceraldehyd (VI) entstanden ist, konnte ein weiterer renaler Metabolit nachgewiesen werden (Abb. 3). Insgesamt fanden sich 2% der Dosis im Urin der Mäuse wieder (1% in freier Form und 1% als Glucuronsäurekonjugat). Mit den Faeces wurde Phenol-diol zu 3% in freier Form ausgeschieden [18].

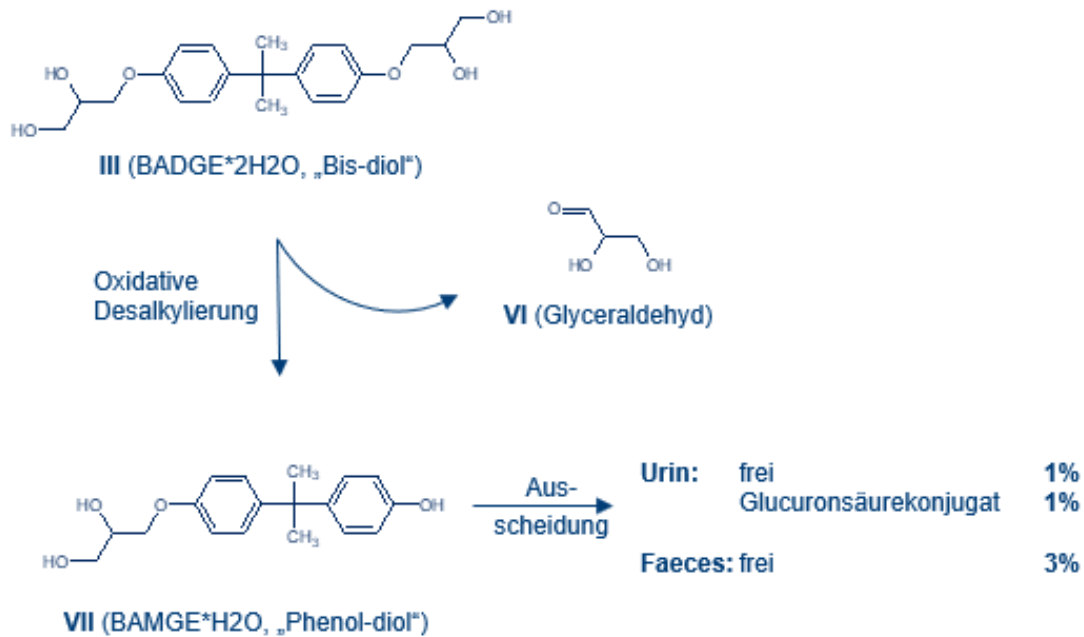


Abbildung 3: Oxidative Desalkylierung des Bis-diols zum Phenol-diol (Ausschnitt nach [18])

In der zur Verfügung stehenden Literatur ist eine andersartige Enzymaktivität bzw. Enzymkinetik als der zuvor erläuterte Metabolismus von BADGE in der Maus bisher nicht beschrieben. Die vorliegenden Versuchsdaten aus Tierexperimenten zur Toxikokinetik zeigen keine Hinweise auf den Abbau von BADGE zu BPA, wie er von Hanaoka et al. nach einer Studie an beruflich gegenüber BADGE exponierten Arbeitern postuliert wurde [19]. Dieser wäre z.B. in Form einer zweiten Desalkylierung des Phenol-diols prinzipiell denkbar (vgl. Abb. 28).

1.1.3 Wirkungen und Toxizität

Die aktuelle Classification-Labeling-and-Packaging (CLP) – Verordnung des Europäischen Parlamentes und des Europäischen Rates zur Umsetzung des global harmonisierten Systems zur Einstufung und Kennzeichnung von Chemikalien (GHS) [Verordnung (EG) Nr. 1272/2008] [20] stuft BADGE mit folgenden Gefahrenhinweisen ein:

- verursacht Hautreizungen (H315)
- kann allergische Hautreaktionen verursachen (H317)
- verursacht schwere Augenreizungen (H319)

Die akute orale Toxizität von BADGE wird als niedrig angesehen. Die orale mittlere letale Dosis (LD₅₀-Wert) wird mit >500 mg/kg Körpergewicht bei Mäusen und zwischen >1000 bis >4000 mg/kg Körpergewicht bei Ratten angegeben. Die akuten systemischen Wirkungen der Verbindung werden nach Applikation auf die Haut der Tiere ebenfalls als gering eingeschätzt. Die dermale mittlere letale Dosis (LD₅₀-Wert) beträgt dabei >800 mg/kg Körpergewicht bei Mäusen, zwischen >1200 bis >1600 mg/kg Körpergewicht bei Ratten und 2000 mg/kg Körpergewicht bei Kaninchen [17, 21].

Als Grundlage zur Einschätzung der chronischen Toxizität bzw. Kanzerogenität von BADGE diene vor allem eine Studie aus 2004, in der 65 weiblichen sowie 65 männlichen Fischer-344-Ratten reines BADGE mit einer oralen Dosis von 0 bis 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag innerhalb eines Zeitraums von bis zu zwei Jahren verabreicht wurde. Basierend auf den unter der maximalen Dosierung aufgetretenen toxischen Wirkungen, die das Gewicht der Milz sowie eine Atrophie der roten Milzpulpa betrafen, wurde für die männlichen Tiere ein systemischer „no observed adverse effect level“ (NOAEL) von 15 mg/kg Körpergewicht pro Tag ermittelt [21, 22]. Der NOAEL stellt dabei die höchstmögliche Dosis einer Substanz dar, bei der kein toxischer Effekt bei den Versuchstieren mehr auftritt [23]. Unter Berücksichtigung des toxikologischen Endpunktes der Milzveränderungen, verbunden mit einem Sicherheitsfaktor von 100 zur Beachtung der unterschiedlichen Empfindlichkeiten zwischen Menschen und Tieren, ergibt sich für BADGE sowie dessen Hydrolyseprodukte der derzeit aktuell gültige Tolerable Daily Intake (TDI) von 0,15 mg/kg Körpergewicht der European Food Safety Authority (EFSA) [21, 22]. „Die tolerierbare tägliche Aufnahmemenge (auch duldbare tägliche Aufnahmemenge, DTA) ist dabei die Schätzung der Menge eines beliebigen Stoffes, die über die gesamte Lebenszeit pro Tag aufgenommen werden kann, ohne spürbare Auswirkungen auf die Gesundheit des Verbrauchers zu haben“ [23, 24].

In der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) publizierte Liste zu den Maximalen Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK) und Biologischen Arbeitsstofftoleranzwerten (BAT) zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe ist BADGE mit der Markierung „Sh“ versehen. Stoffe mit einer solchen Markierung können zu allergischen Reaktionen der Haut sowie hautnahen Schleimhäuten führen (hautsensibilisierende Stoffe) [25].

Berufsgruppen mit einem erhöhten Risiko für eine Sensibilisierung gegen Epoxidharze, beispielsweise vorkommend in Klebern und Lacken, sind Beschäftigte der Bau- und Bergbaubranche, Maler, Tischler, Keramiker, Angehörige von Chemieberufen

sowie Metallarbeiter. Der vermehrte Einsatz der Substanzen hat zu einem besorgniserregenden Anstieg der beruflich bedingten Epoxidharzallergien in Deutschland geführt, der die Notwendigkeit einer besseren Prävention verdeutlicht [26].

Die zuvor erwähnten Kontaktallergien durch Inhaltsstoffe von Epoxidharzsystemen sind in einigen Branchen seit über zwei Jahrzehnten eine der häufigsten berufsbedingten allergischen Hauterkrankungen. Der interdisziplinäre Arbeitskreis Epoxidharze beschäftigt sich in diesem Kontext mit Strategien zur Minimierung des Erkrankungsrisikos. Nach einer umfangreichen Datenbank zum Bereich Kontaktallergien wird jährlich der überwiegende Teil der zu untersuchenden Patienten als Bestandteil der Standardtestreihe auch auf ein Epoxidharz auf BADGE-Basis getestet. In den Jahren 2010 bis 2019 konnten in 1,3 bis 1,9% der Fälle allergische Reaktionen auf das Harz nachgewiesen werden. Männer sind dabei häufiger betroffen als Frauen. Prädominante Berufsgruppen sind Maurer, Fliesenleger, Maler und Lackierer. Bei der Auswertung von Daten des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) aus den Jahren 2012 bis 2015 haben 1,7% der Patienten allergisch auf Epoxidharz reagiert [27].

Für atemwegssensibilisierende Wirkungen, die zu respiratorischen Beschwerden bei gegenüber BADGE exponierten Menschen führen könnten, stehen zum aktuellen Zeitpunkt nicht genügend Nachweise zur Verfügung [17, 28].

Geeignete Untersuchungen für eine Einschätzung der Inhalationstoxizität von BADGE zur Ableitung einer maximalen Arbeitsplatzkonzentration (MAK-Wert) gibt es bisher nicht, daher erfolgt eine Zuordnung des Stoffes zum Abschnitt II b der MAK- und BAT-Werte-Liste [29].

Nach lokaler BADGE-Applikation auf die Haut von Mäusen konnten bei Dosierungen ab 0,4 mg pro Tier DNA-Addukte des genotoxischen Stoffes Glycidalaldehyd nachgewiesen werden, welcher aus der oxidativen Desalkylierung von Glycidylresten des BADGE entstehen kann. Dieser Stoffwechselweg kann bei direkter Enzymhemmung bzw. Sättigung der Epoxidhydrolase aktiviert werden. Durch eine niedrige Aktivität der Epoxidhydrolase ist die Mäusehaut gegenüber der Epoxidwirkung besonders empfindlich. Im Vergleich dazu ist bei Menschen die entsprechende Enzymaktivität höher als bei Tieren. Die Bindung des aus BADGE gebildeten Glycidaldehyd an die DNA in der Haut zog eine Markierung durch die DFG mit „H“ bis zum Jahr 2020 nach sich, welche die Gefahr toxischer Effekte durch Hautresorption widerspiegelte. In einem Nachtrag von 2020 der DFG wird aufgeführt, dass auch bei hohen Dosen, die deutlich über der

Konzentrationsschwelle zur Bildung von DNA-Addukten in der Haut liegen, keine krebserzeugenden Wirkungen erfasst wurden. Kanzerogene Auswirkungen nach einem kurzen Hautkontakt werden aktuell als wenig wahrscheinlich angesehen. Die Erkenntnisse aus entsprechenden Studien zeigen, dass eine dermale BADGE-Aufnahme deutlich unterhalb der Dosis für toxische Wirkungen der Verbindung liegt. Die Markierung der Substanz mit „H“ entfällt somit bis auf weiteres [17, 21, 28, 29].

In diversen Untersuchungen zur in-vitro-Genotoxizität von BADGE bzw. seiner Produkte wurden in allen Testsystemen positive Ergebnisse hinsichtlich direkter mutagener Wirkungen nachgewiesen. Gegensätzlich hierzu ergaben in-vivo-Untersuchungen keine Hinweise auf ein genotoxisches Potential. Entsprechende Anhaltspunkte für beispielsweise DNA-Strangbrüche in Leberzellen oder toxische Chromosomenaberrationen bzw. -schäden in Knochenmark- oder Keimzellen von Nagetieren nach oraler Einnahme der Substanz konnten nicht festgestellt werden [17, 21, 29].

Die aus in-vitro-Untersuchungen abgeleitete Vermutung auf krebserregende Aktivitäten konnte in dermalen und oralen Studien zur Kanzerogenität nicht bestätigt werden. Da BADGE entgegen der in der Haut von Mäusen gebildeten DNA-Addukte nicht krebserregend ist, wird davon ausgegangen, dass die zuvor genannten Wirkungen aufgrund einer effektiven Entgiftung in vivo nicht zum Tragen kommen. Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde BADGE durch die Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe aus der Kategorie 3A „Krebserzeugende Wirkung“ entfernt [28, 29]. Substanzen dieser Kategorie können bei Menschen oder Tieren Krebs erzeugen oder sind als krebserzeugend für den Menschen anzusehen. Jedoch liegen keine ausreichenden Informationen zur Ableitung eines MAK- oder BAT-Wertes vor [25].

Basierend auf den Ergebnissen der bereits beschriebenen Studie an Ratten zur chronischen Toxizität bzw. Karzinogenität aus dem Jahr 2004 schlussfolgerte die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA), dass BADGE nach oraler Aufnahme keine onkogene Wirkung im Gastrointestinaltrakt oder anderen Geweben hatte [21].

Der Gesundheitsrat der Niederlande gruppierte BADGE im Hinblick auf Genotoxizität und Kanzerogenität als Arbeitsstoff in Kategorie 3 ein. Diese besagt, dass die bisher vorhandenen Daten nicht ausreichend sind, um die krebserzeugenden Eigenschaften der Verbindung zu bewerten. Der Ausschuss war darüber hinaus der Ansicht, dass die Exposition gegenüber BADGE Anlass zur Besorgnis bezüglich möglicher

kanzerogener Wirkungen bieten kann [30]. Eine ähnliche Auffassung vertritt die Internationale Agentur für Krebsforschung (IARC = International Agency for Research on Cancer) der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Diese bewertete BADGE hinsichtlich seiner humanen Karzinogenität als nicht einstuftungsfähig (Gruppe 3). Bei Versuchstieren gibt es nur begrenzte Hinweise auf eine krebserzeugende Wirkung [31].

In einer älteren systematischen Übersichtsarbeit zu toxikologischen Eigenschaften von BADGE wurden eine Reihe von in-vitro- sowie in-vivo-Untersuchungen hinsichtlich einer möglichen endokrinologischen Wirkung analysiert. Die Autoren kamen zu dem Entschluss, dass BADGE „wahrscheinlich keine östrogene bzw. androgene Eigenschaften besitzt“ [22].

Länger zurückliegende in-vitro-Studien stellten eine um den Faktor 100 niedrigere östrogene Aktivität von BADGE im Vergleich zum bekannten endokrinen Disruptor BPA fest [32].

Untersuchungen in Zellkulturen aus dem Jahr 2017 zur Frage nach der Sicherheit bzw. der Wirkung von BPA und dessen Analoga für die männliche Reproduktionsfunktion zeigen, dass BADGE den Testosteron-Spiegel in menschlichen Hodenzellen in einem geringeren Umfang senkte als BPA [33]. Im Gegensatz dazu kamen Marqueño et al. durch Studien an menschlichen Plazentazellen zu der Erkenntnis, dass BADGE sowie dessen Derivate eine höhere Zytotoxizität und einen größeren Einfluss auf die Aktivität der placentaren Zellen besitzen als BPA [34].

Experimente an Ratten nach oraler BADGE-Exposition während der Schwangerschaft bzw. Stillzeit ergaben, dass bei einer oralen Dosierung von 375 mg/kg Körpergewicht pro Tag innerhalb von neun Wochen eine testikuläre Toxizität sowie Gewichtsänderung der Fortpflanzungsorgane der Tiere auftraten [35]. Untersuchungen an acht Wochen alten Ratten weisen darauf hin, dass bei einer einmaligen oralen Exposition von 750 mg/kg Körpergewicht pro Tag die Entwicklung der Hoden beeinträchtigt werden kann [36].

Im Widerspruch zu diesen Befunden steht die Einschätzung der EFSA, dass Studien zur Einschätzung der Reproduktionstoxizität an Ratten mit Exposition gegenüber BADGE keine Hinweise auf schädliche Auswirkungen auf die Fertilität oder die post-natale Entwicklung liefern. Die zugrundeliegenden Daten zur Entwicklungstoxizität an Ratten und Kaninchen zeigen keine unerwünschten Wirkungen in Bezug auf die embryonale bzw. fötale Entwicklung. Der aus den Studien abgeleitete No-Observed-Effect-

Level (NOEL) für systemische Wirkungen auf erwachsene Tiere in Bezug auf die Reduktion von Organ- oder Körpergewichten lagen im Bereich zwischen 20 und 60 mg/kg Körpergewicht. Diese Werte sind damit deutlich niedriger als die oben genannten Werte für die testikuläre Toxizität in Höhe von 375 bzw. 750 mg/kg Körpergewicht [21].

Eine Arbeitsplatzstudie aus Japan zeigte im Jahr 2002, dass Probanden, die BADGE-haltige Sprühmischungen im beruflichen Kontext verwendeten, im Vergleich mit den nicht exponierten Kontrollprobanden eine niedrigere Konzentration des Follikel-stimulierenden-Hormons (FSH) im Blut hatten. Ein Zusammenhang zwischen der Konzentration des Hormons und der renalen Elimination von BPA konnte nachgewiesen werden. Dieser Sachverhalt wurde seitens der Autoren auf eine endogene Bildung von BPA aus BADGE zurückgeführt [19]. Weitere Nachweise für diese Metabolisierung liefern bisher weder in-vivo- noch in-vitro-Untersuchungen.

Im Hinblick auf die Exposition gegenüber BADGE und dem damit einhergehenden gesundheitlichen Gefährdungspotenzial kann demnach unter Einhaltung einer täglich aufgenommenen Menge von 0,15 mg/kg Körpergewicht (aktueller TDI-Wert der EFSA) ein gesundheitliches Risiko, wie z.B. die Beeinträchtigung der Fertilität, ausgeschlossen werden [24].

Als weiteren Expositionsgrenzwert, neben dem bereits erwähnten TDI-Wert, werden u.a. für die Allgemeinbevölkerung Derived No Effect Levels (DNELs) beschrieben. Im Rahmen der Verordnung zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH-Verordnung) des Europäischen Parlamentes und des Europäischen Rates dürfen Importeure und Hersteller auf europäischer Ebene ihre Stoffe nur mit ausreichenden Kenntnissen über deren toxikologischen Eigenschaften auf den Markt bringen. Die zuvor genannten Inverkehrbringer müssen wichtige Angaben über Stoffmerkmale zusammenstellen und diese in einer zentralen Datenbank der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) erfassen. Der DNEL wird dabei als Expositionsgrenzwert verstanden, unterhalb dessen eine Beeinträchtigung der Gesundheit des Menschen nicht zu erwarten ist [37]. Der für die Allgemeinbevölkerung abgeleitete orale DNEL für BADGE beträgt derzeit 500 µg/kg Körpergewicht pro Tag. Daneben finden sich in der ECHA-Datenbank zusätzliche DNELs, die z.B. eine inhalative bzw. dermale Exposition berücksichtigen [1].

Zur Einschränkung von Nahrungsmittelkontaminationen mit BADGE sowie dessen Derivaten BADGE*H₂O und BADGE*2H₂O wurde ein specific migration level (SML)

festgelegt. Dieser spezifische Migrationshöchstwert beschreibt die maximal zulässige Menge eines bestimmten Stoffes, die aus Lebensmittelkontaktmaterialien in Lebensmittel freigesetzt werden darf [38]. Für die zuvor genannten Stoffe darf ein SML von 9 mg pro kg Lebensmittel nicht überschritten werden [39].

Im Hinblick auf die bisher noch unvollständige Kenntnis der Toxizität von BADGE haben Untersuchungen zur Exposition des Menschen und damit auch die Überprüfung verschiedener Grenzwerte, wie beispielweise dem TDI oder SML, einen besonderen Stellenwert [34].

1.1.4 Exposition

Wie bereits zu Beginn der Literaturdiskussion erwähnt, existieren neben verbraucherrelevanten Expositionen auch Belastungen durch die berufliche Nutzung BADGE-haltiger Produkte. Nach den Angaben der EFSA variiert die Exposition gegenüber BADGE sowie dessen Derivaten durch Lebensmittel bei Verbrauchern in einem Umfang von 2,8 und 140 µg pro Tag. Dies entspricht in etwa einer Exposition von 0,05 bis 2,3 µg pro kg Körpergewicht, je nach Ernährungsverhalten des Verbrauchers [21]. Die Grundlage dieser Daten ist die Bewertung des Scientific Committee on Food (SCF), die auf Erhebungen in verschiedenen Mitgliedsländern der Europäischen Union zur Migration von BADGE und dessen Derivaten in Lebensmitteln sowie Verzehrstudien basiert [40]. Diese Größenordnung in Bezug auf die ernährungsbedingte BADGE-Exposition steht im Einklang mit den Angaben aus einem Übersichtsartikel, der im Jahr 2022 von Xue et al. publiziert wurde. Hierin wird eine tägliche Aufnahmemenge von BADGE in Höhe von 0,95 µg pro kg Körpergewicht und Tag beschrieben [41].

Um die tatsächlich durch den Menschen aufgenommene Menge an BADGE angeben zu können, ist die genaue Bestimmung der BADGE-Exposition in der Allgemeinbevölkerung bzw. beruflich gegenüber BADGE exponierten Beschäftigten unverzichtbar. Dieses Vorgehen ist durch humanes Biomonitoring auf individueller Ebene zuverlässig möglich (siehe 1.3 Human-Biomonitoring), sofern entsprechende analytische Methoden hierfür vorliegen.

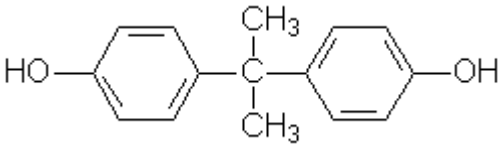
1.2 Literaturüberblick – Bisphenol A (BPA)

1.2.1 Vorkommen, Verwendung und Eigenschaften von BPA

Wie bereits im Literaturüberblick von BADGE (siehe 1.1.1 Vorkommen, Verwendung und Eigenschaften von BADGE) erwähnt, wird für dessen Synthese u.a. BPA als Ausgangsprodukt verwendet [1]. Bei dieser chemischen Verbindung handelt es sich um eine Industriechemikalie, die vordergründig Anwendung als Ausgangssubstanz für die Produktion von Epoxidharzen und Polycarbonat-Kunststoffen findet. Als Zusatzstoff kann BPA darüber hinaus in dem vielfach verwendeten Polyvinylchlorid (PVC) vorhanden sein [42]. Für die chemische Industrie wurde im Jahr 2006 ein weltweites Produktionsvolumen von 3,8 Millionen Tonnen angegeben [43]. In den letzten Jahren ist die Nachfrage nach einer Produktion von BPA weltweit kontinuierlich angestiegen. Schätzungen für das Jahr 2022 gehen von einem Verbrauch von 10,6 Millionen Tonnen aus [44].

Die Tabelle 2 gibt einen Überblick über die chemischen Eigenschaften der Substanz [2]:

Tabelle 2: Informationen zur Chemie von BPA [2]

Chemischer Name	2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)propan
Summenformel	$C_{15}H_{16}O_2$
Strukturformel	
CAS-Nummer	80-05-7
Molmasse	228,29 g/mol
Aggregatzustand	fest
Dichte	1,195 g/cm ³
Schmelzpunkt	155 °C
Flammpunkt	227 °C
Löslichkeit	sehr schwer in Wasser löslich

Der Kunststoff Polycarbonat weist Eigenschaften wie Chemikalienbeständigkeit, ausgeprägte Härte und Festigkeit, Bruchsicherheit und Transparenz auf. Darüber hinaus zeigt er gute elektrische Isoliereigenschaften und ist gegenüber Einflüssen von

Witterung oder Strahlung beständig. Aufgrund dieser Vorteile findet Polycarbonat eine breite Anwendung im Fahrzeugbau und Baugewerbe, aber auch in Verbraucherprodukten, wie z.B. Smartphones, DVDs, Trinkflaschen oder Aufbewahrungsboxen. Als Bestandteil von Epoxidharzen wird BPA unter anderem als Klebstoff oder Lack sowie als Innenbeschichtung von Getränke- und Konservendosen eingesetzt. Die Verwendung als Farbbildner in Thermopapieren, wie beispielsweise Kassenbelege oder Parkscheine, ist seit Anfang 2020 im Gebiet der Europäischen Union verboten [23, 43].

Einige Human-Biomonitoring-Studien zeigen, dass der umfassende Einsatz von BPA zu einer ausgeprägten Exposition des Menschen und ggf. auch zu sich daraus ergebenden Gefahren für die Gesundheit des Menschen geführt hat [45].

1.2.2 Toxikokinetik von BPA

Die toxikokinetischen Eigenschaften von oral und parenteral aufgenommenem BPA wurden sowohl an Tieren (Nagetieren und Primaten) als auch an Menschen untersucht. BPA wird vom Gastrointestinaltrakt absorbiert und gelangt in die Leber, wo eine Metabolisierung in Form einer Glucuronidierung stattfindet [46]. Dieser Vorgang ist der Hauptweg der Verstoffwechslung und Entgiftung von BPA im Menschen [45]. In Tierversuchen konnte festgestellt werden, dass BPA-Glucuronid über die Galle und in der Folge über den Stuhl ausgeschieden wird. Durch bakterielle Spaltung der biliär sezernierten Glucuronide wird eine Reabsorption des freigesetzten BPA im Darm möglich (enterohepatischer Kreislauf). Menschen eliminieren die konjugierten BPA-Formen innerhalb von sechs Stunden über den Urin, was auf eine kurze Halbwertszeit hindeutet [46]. Eine Sulfatierung zum BPA-Sulfat konnte in Hepatozyten ebenfalls nachgewiesen werden, scheint im Vergleich zur Glucuronidierung jedoch von nachrangiger Bedeutung zu sein [47]. Nach oraler Aufnahme von BPA wird der überwiegende Teil in die zuvor genannten konjugierten Formen überführt. Die Autoren einer US-amerikanischen Studie zur Untersuchung der Toxikokinetik von BPA stellten fest, dass in den analysierten Urin- und Serumproben lediglich ein kleiner Anteil an unkonjugiertem bzw. freiem BPA nachzuweisen ist [48]. Das Glucuronid-Konjugat bindet, im Gegensatz zum freien bzw. unkonjugierten BPA, nicht an Östrogenrezeptoren [46, 49]. Daher gilt freies BPA im Vergleich zu den konjugierten Formen BPA-Glucuronid und BPA-Sulfat

als toxisch aktiv [50]. Ergänzende Informationen zur Konjugation in Humanmaterial werden im Abschnitt 1.3.1 HBM – BPA näher beleuchtet.

Für die Bewertung des Gesundheitsrisikos durch BPA ist es von enormer Bedeutung, die toxischen Effekte der Exposition gegenüber BPA näher zu betrachten [45].

1.2.3 Wirkungen und Toxizität

Wie bereits im Abschnitt 1.2.1 Vorkommen, Verwendung und Eigenschaften von BPA erwähnt, ist BPA ein wichtiges Ausgangsprodukt für Epoxidharze, die zur Herstellung von Innenbeschichtungen von Konservendosen verwendet werden [51]. Der Übergang von BPA aus den Beschichtungen in Lebensmittel wird in der Literatur häufig beschrieben [52]. Dabei ist das Vorkommen von BPA in Konserven weit verbreitet und der Grad der Verunreinigung ist größer als in nicht konservierten, wie beispielsweise frischen oder gefrorenen, Lebensmitteln [53]. Die Konzentrationen des Stoffes variieren dabei ausgeprägt zwischen verschiedenen Arten von Lebensmitteln [54].

Als Xenoöstrogen gibt BPA Anlass zur Besorgnis, dass eine östrogene Wirkung, beispielsweise infolge einer Interaktion mit Hormonrezeptoren, zur Entwicklung verschiedener Krankheitsbilder beitragen kann [55]. Einige epidemiologische Studien aus verschiedenen Ländern zeigen, dass erhöhte BPA-Werte im Urin mit Adipositas in Verbindung gebracht werden [56, 57]. Darüber hinaus werden in der Literatur Einschränkungen der Fertilität beschrieben. Eine Studie aus China zeigte z.B. eine Assoziation zwischen einer erhöhten Konzentration der Verbindung im Urin bei Frauen mit einer geringeren Fruchtbarkeit bzw. erhöhten Unfruchtbarkeit [58]. Weitere Ansatzpunkte in Bezug auf eine mögliche BPA-Toxizität sind Erkrankungen, die das Herz-Kreislauf-System betreffen. Dabei können arterieller Hypertonus, periphere arterielle Verschlusskrankheit sowie eine koronare Herzerkrankung genannt werden [45]. Eine Exposition gegenüber BPA ist ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für Krebserkrankungen verbunden [59]. Eine Zuordnung in eine Gruppe hinsichtlich einer Kanzerogenität von BPA hat seitens der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC = International Agency for Research) der WHO bisher nicht stattgefunden. Allerdings wird der weiteren Überprüfung seitens der IARC eine hohe Priorität beigemessen [60].

Darüber hinaus werden weitere toxikologisch relevante Punkte in der Literatur beschrieben. Eine umfassende Literaturrecherche aus dem Jahr 2013 von Rochester beschäftigte sich mit den Auswirkungen von BPA auf die menschliche Gesundheit. Ein Großteil der beleuchteten Studien bringt eine Exposition gegenüber BPA mit negativen gesundheitlichen Folgen auf die Gesundheit in der perinatalen Phase sowie im Kindes- und Erwachsenenalter in Verbindung. Die Autorin postuliert eine ausgeprägte Korrelation zwischen einer frühen BPA-Exposition und dem veränderten Verhalten und der negativen Beeinflussung der kindlichen neurologischen Entwicklung sowie einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Asthma im Kindesalter. Weitere Punkte sind unter anderem das erhöhte Auftreten von Diabetes mellitus Typ 2 und einer abgeschwächten Immunfunktion [61].

Mögliche Gesundheitsrisiken durch BPA werden seit einigen Jahren im wissenschaftlichen und öffentlichen Umfeld kontrovers diskutiert. BPA hat eine geringe akute Toxizität. Bei langfristiger Exposition zeigen einige Versuche mit Tieren eine Reihe von Effekten, die mit BPA in Verbindung gebracht werden können. Als besonders sensible Endpunkte wurden im Jahr 2015 seitens der EFSA eine renale und hepatische Schädigung identifiziert. Des Weiteren wurden mögliche negative Auswirkungen auf das Immunsystem und den Stoffwechsel sowie die endokrinologische Entwicklung von jungen Nagetieren festgestellt. In hohen Dosierungen zeigte sich eine Schädigung der Reproduktion. Als zugrundeliegender Wirkmechanismus wird ein Effekt auf die Konzentration von Hormonen und die Proteinsynthese diskutiert [23].

Mitte 2016 wurde BPA als reproduktionstoxisch und somit gemäß der CLP-Verordnung in die Kategorie 1B („Kann die Fruchtbarkeit beeinträchtigen“) eingestuft. Anfang 2017 folgte eine Identifizierung nach der REACH-Verordnung als besonders besorgniserregende Substanz (Substance of Very High Concern, SVHC). Eine solche Identifizierung besagt, dass für Hersteller, Lieferanten oder Verkäufer definierte Verpflichtungen bestehen. SVHC-Stoffe können in Abhängigkeit von weiteren Kriterien zulassungspflichtig werden und dürfen damit nach einem definierten Ablaufdatum nur noch in den Verkehr gebracht werden, wenn die geplante Verwendung zugelassen und somit sicher ist [62].

In einer Verordnung der EU-Kommission aus dem Jahr 2018 wird geregelt, wie hoch die Menge an BPA sein darf, die z.B. aus einer Verpackung in ein Lebensmittel übergeht. Dieser spezifische Migrationswert (SML) beträgt derzeit 50 µg pro kg Lebensmittel und beruht auf dem von der EFSA im Jahr 2015 abgeleiteten, vorläufigen TDI in

Höhe von 4 µg pro kg Körpergewicht pro Tag. Hierbei wurde ebenfalls festgelegt, dass BPA im Rahmen des Verbraucherschutzes nicht zur Herstellung von Säuglingsflaschen aus Polycarbonat benutzt werden darf [63].

Eine umfassende Neuvaluierung des Risikos von BPA wurde im April 2023 seitens der EFSA publiziert. Der im Jahr 2015 abgeleitete vorläufige TDI von 4 µg pro kg Körpergewicht pro Tag wurde dabei um den Faktor 20.000 auf einen Wert von 0,2 ng pro kg Körpergewicht pro Tag reduziert [64]. Die Grundlage dieser Herabsetzung des Grenzwertes waren in erster Linie Tierexperimente an Mäusen, die nach der Exposition von Muttertieren gegenüber BPA in der intra- und postpartalen Phase erhöhte Werte eines Subtyps der T-Helferzellen (Th-17-Zellen) bei den Nachkömmlingen zeigten [65]. Diese Zellen weisen eine zentrale Rolle bei zellulären Immunreaktionen auf und sind an der Entwicklung von Entzündungsprozessen beteiligt [62].

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hält den im Jahr 2023 publizierten TDI-Wert für nicht angemessen. Dabei werden im Wesentlichen drei Aspekte kritisiert. Zum einen hält das Institut die Auswahl des kritischen Endpunktes in Bezug auf den Anstieg der zuvor genannten Th-17-Zellen sowie die weiteren aufgeführten immunologischen Effekte für eine Prognose gesundheitsschädlicher Auswirkungen beim Menschen als nicht geeignet. Zum anderen wird die Auswahl und Gewichtung der betrachteten Literatur kritisiert, wobei seitens der EFSA nur die Jahre 2013 bis 2018 berücksichtigt wurden. Als dritter Gesichtspunkt wird die Ableitung des Umrechnungsfaktors zwischen Menschen und Mäusen bemängelt. Das BfR zweifelt die Eignung der herangezogenen Studie an und hält diese für die Bestimmung des Interspeziesfaktors für nicht angemessen. Das BfR selbst hat dabei eine detaillierte Analyse zu den toxikologischen Auswirkungen einer oralen Exposition gegenüber BPA durchgeführt und dabei über 600 Studien aus 20 Jahren berücksichtigt. Dabei wird vorgeschlagen, dass ein TDI-Wert von 200 ng pro kg Körpergewicht pro Tag verwendet werden soll. Dieser ist um den Faktor 20 niedriger als der vorläufige Wert der EFSA aus dem Jahr 2015. Die Europäische Arzneimittelagentur hat gemeinsam mit der EFSA ein Divergenz-Papier formuliert und kritisiert ähnliche Aspekte wie das BfR [62].

In einem Übersichtsartikel aus dem Jahr 2022 versuchen Wang et al. die gegenwärtige Situation betreffend eine Charakterisierung von Gesundheitsrisiken durch BPA zu erfassen. Dabei wird berichtet, dass es in Bezug auf die aktuelle BPA-Exposition für den Großteil der Bevölkerung keine Bedenken hinsichtlich der öffentlichen Gesundheit gibt. Dem gegenüber stehen Kontroversen im Bereich der gesundheitsschädlichen

Auswirkungen von BPA zwischen Gesundheitsorganisationen auf der einen und Wissenschaftlern auf der anderen Seite. Die Festlegung von gesundheitsbezogenen Richtwerten (Health-Based Guidance Value) wird durch diese Kontroversen beeinflusst und könnte die Bewertung des Risikos verändern. Die Autoren erläutern weiterhin, dass mehrere in der Literatur zur Verfügung stehenden Studien zeigen, dass die ernährungsbedingte BPA-Exposition deutlich unter dem vorläufigen TDI der EFSA aus dem Jahr 2015 von 4 µg pro kg Körpergewicht pro Tag liegt. Verglichen mit dem Richtwert des CLARITY-BPA-Studienprogrammes (Consortium Linking Academic and Regulatory Insights on BPA Toxicity) liegt die Exposition jedoch oberhalb des vorgeschlagenen Wertes von 2,5 ng pro kg Körpergewicht pro Tag [45]. Dieses Programm, welches vom US-amerikanischen National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) des National Toxicology Program (NTP) sowie der Food and Drug Administration (FDA) initiiert wurde, untersucht umfassend die Aspekte der gesundheitlichen Auswirkungen der Aufnahme von BPA [62]. Der seitens der EFSA vor kurzem neu publizierte TDI befindet sich ebenfalls unterhalb der in der Literatur aufgeführten Expositionswerte. Dieser Sachverhalt könnte auf ein erhebliches Gesundheitsrisiko durch eine ernährungsbedingte Exposition von BPA hindeuten. Da im internationalen Kontext bisher keine Einigung auf einen einheitlichen Wert erzielt werden konnte, schlussfolgern die Autoren, dass es weiterhin eine ausgeprägte Wissenslücke bezüglich der Toxizität von BPA gibt [45].

Die zuvor erläuterten Beschreibungen zur Toxizität sowie die weitere Absenkung des TDI in den letzten Jahren und die damit verbundenen Kontroversen zwischen verschiedenen Gesundheitsorganisationen und regulatorischen Institutionen zeigen, dass eine mögliche Verstoffwechslung von BADGE zu BPA für die Risikobetrachtung von BADGE von außerordentlicher Bedeutung wäre. Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht u.a. darin, die Fragestellung zu überprüfen, ob und in welchem Umfang es nach oraler Aufnahme von BADGE metabolisch zu einer Bildung von BPA kommt.

1.2.4 Exposition

Die Allgemeinbevölkerung ist über verschiedene Wege und Quellen gegenüber BPA exponiert, wobei die Ernährung die Hauptquelle darstellt. Eine Lebensmittelkontamination mit BPA entsteht oft durch den Kontakt mit Verpackungsmaterialien, die u.a.

Epoxidharze enthalten [66]. Wasser, Luft und Staub kommen als weitere Aufnahmemöglichkeiten in Betracht [23]. Der Verzehr von Konserveninhalt scheint dabei im besonderen Maße zur BPA-Exposition beizutragen [67].

Zur Einschätzung einer möglichen BPA-Belastung durch Konserven mit Epoxidharz-Schutzbeschichtung wurden Untersuchungen in derartigen Lebensmitteln durchgeführt, wobei BPA-Konzentrationen zwischen 5 und 38 ng pro Gramm Konserveninhalt gemessen wurden. Bei bestimmten Fleischsorten konnten auch höhere Werte nachgewiesen werden [68].

Zur Abschätzung der BPA-Exposition bzw. der täglichen Aufnahmemengen wurden Untersuchungen von 600 Morgenurinproben, die von deutschen Kindern im Alter von 3 bis 14 Jahren stammten, durchgeführt. Dabei wurde eine tägliche Aufnahmemenge von 0,06 µg/kg Körpergewicht/Tag (geometrischer Mittelwert) berechnet. Der ermittelte Höchstwert in Bezug auf die Aufnahmemenge der Kinder lag bei 7 µg/kg Körpergewicht/Tag [69].

Im Jahr 2007 bewertete das Zentrum zur Evaluation von Risiken für die menschliche Reproduktion des National Toxicology Program (Ministerium für Gesundheitspflege und soziale Dienste der Vereinigten Staaten) BPA in Bezug auf Reproduktions- und Entwicklungstoxizität. In der Bewertung wurde geschlussfolgert, dass die höchste geschätzte tägliche Aufnahme der Verbindung in der Allgemeinbevölkerung bei Säuglingen und Kindern zu verzeichnen ist. Den Auswertungen zufolge rangiert die tägliche Aufnahmemenge für Erwachsene und Kinder zwischen 0,03 bis 0,07 µg pro kg Körpergewicht pro Tag im Median. Für Säuglinge, die Flaschennahrung erhalten, liegt der Wert bei 0,8 µg pro kg Körpergewicht und Tag [70].

Aktuelle Prognosen zur Exposition der Bevölkerung in Europa liegen laut der Stellungnahme der EFSA zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht vor, sodass eine Abschätzung des Risikos und dessen Bewertung von BPA nur eingeschränkt möglich ist. Basierend auf Daten, die überwiegend aus den Jahren 2008 bis 2012 stammen, schätzte die EFSA im Jahr 2015 die Exposition aus Lebensmitteln für die europäische Bevölkerung auf 0,1 - 0,4 (für Erwachsene) und 0,1 - 0,9 µg pro kg Körpergewicht pro Tag (für Kinder). Daten aus dem Human-Biomonitoring (siehe oben) zeigen jedoch, dass eine Überschätzung der tatsächlichen Exposition bei Annahme dieser Werte wahrscheinlich ist. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass die Exposition gegenüber BPA in den letzten Jahren rückläufig ist, was teilweise auf gesetzliche, regulierende

Maßnahmen zurückzuführen ist. Eine genaue Beurteilung der derzeitigen Exposition erfordert eine aktuelle und möglichst repräsentative Datenerhebung. Diese bildet eine unverzichtbare Grundlage um etwaige Risiken in der Allgemeinbevölkerung zuverlässiger beurteilen zu können [23, 64]. Humanes Biomonitoring erlaubt ein solches Vorgehen.

1.3 Human-Biomonitoring

Im Human-Biomonitoring (HBM), einem Werkzeug der gesundheitsbezogenen Umweltbeobachtung, werden human-biologische Materialien in Bezug auf ihre Schadstoffbelastung analysiert. So kann untersucht werden, wie viel von einem bestimmten Stoff (z.B. BADGE) bei einzelnen Personen oder bestimmten Kollektiven einer Bevölkerung beispielsweise im Blut oder Urin vorhanden ist. Das HBM lässt eine Bestimmung der individuellen „inneren Belastung“ mit einem Schadstoff bzw. einiger der hierdurch möglicherweise verursachten biologischen Wirkungen zu. Dabei erfolgt eine Unterteilung in ein Belastungsmonitoring (human biological monitoring of exposure) sowie ein Effektmonitoring (biological effect monitoring). Unter Belastungsmonitoring ist die einmalige oder wiederholte Konzentrationsmessung von Stoffen bzw. deren Metaboliten in Humanmaterial zu verstehen. Das Effektmonitoring hingegen beschreibt die Messung von biologischen Größen, die eine erste Reaktion des Organismus auf chemische, physikalische oder biologische Belastungen zeigen (Wirkungsparameter). Die Bewertung dieser zumeist unspezifischen Wirkungsparameter kann in der Regel nur in Verbindung mit Informationen zur jeweiligen Belastung erfolgen. Die Untersuchung der biologischen Probenmaterialien erfolgt bei allen HBM-Verfahren losgelöst der Probanden („ex vivo“), sodass eine Abgrenzung zu anderen umweltmedizinischen Monitoring-Verfahren, wie beispielsweise der Lungenfunktionsprüfung, möglich ist. Das HBM erfasst dabei die tatsächliche innere Belastung eines Organismus, die über diverse Wege aufgenommen (z.B. oral, inhalativ, dermal) und aus unterschiedlichen Quellen stammen kann [71, 72].

Im Gegensatz zu der ausschließlich quellenbezogenen Erfassung der äußeren Belastung, besitzt das HBM eine deutlich größere Aussagekraft im Hinblick auf die Beurteilung der individuellen sowie kollektiven Belastungen. In den zurückliegenden Jahrzehnten wurde HBM als ein wichtiges Instrument zur Risikoabschätzung bzw. zum

Risikomanagement etabliert. Faktoren, die einen Einfluss auf die Verfahren haben, sind sowohl die Halbwertszeiten (HWZ) der analysierten Stoffe (Toxikokinetik) als auch intra- und interindividuelle Abweichungen. Die Ergebnisse des HBM erlauben zunächst keine Aussage zur Expositionsquelle oder zum Aufnahmeweg [73].

Für die quantitative Bestimmung der endogenen Belastung werden in der Arbeits- und Umweltmedizin vor allem Blut- oder Urinproben als Analysenmaterial eingesetzt. Als Alternative bieten sich biologische Materialien, wie Haare, Nägel, Gewebeprobe oder auch Muttermilch. Kriterien für die Auswahl des geeigneten Materials sind unter anderem die eingesetzte Untersuchungsmethode, der untersuchte Stoff sowie dessen toxikokinetische Eigenschaften oder auch das Vorhandensein von entsprechenden Beurteilungswerten [73].

Für Verbindungen mit einer längeren HWZ und einer geringen Elimination, welche oft mit einer Anreicherung im Fettgewebe verbunden sind, ist Blut ein häufig verwendetes Analysenmaterial. Im Gegensatz dazu stellt Urin eine geeignete Auswahl für Verbindungen mit kurzen HWZ und zügiger renaler Elimination dar. Für das zuletzt genannte biologische Material bestehen darüber hinaus die Vorteile einer nicht-invasiven Gewinnung sowie das ausreichende Vorkommen des Materials [74].

Die Bestimmung von Stoffen in menschlichen Körperflüssigkeiten wurde erstmalig in der Arbeitsmedizin angewandt. Die Bestimmung von Blei [75] sowie Benzol [76] in Blut und Urin sind frühe Beispiele für die Anwendung des HBM auf Expositionen am Arbeitsplatz [73, 77].

Bei der Verwendung von Urin als biologisches Material müssen einige Punkte bei der Analyse der Ergebnisse des HBM beachtet werden. Beispielhaft ist hier der individuelle Status der Hydratation zu nennen, wofür oft der Kreatinin-Gehalt der Probe als Maß verwendet wird. Durch den Bezug der renal ausgeschiedenen Konzentration des betrachteten Metaboliten auf den Kreatinin-Gehalt können diuresebedingte Schwankungen berücksichtigt werden. Dieses Vorgehen ermöglicht eine bessere Vergleichbarkeit einzelner Urinproben innerhalb des Probandenkollektivs. Dabei muss einschränkend erwähnt werden, dass auch die Kreatininausscheidung individuellen Schwankungen unterliegt, welche u.a. abhängig von Lebensalter, Geschlecht, Körpergewicht und Muskelmasse sind. Für die Bewertung von HBM-Daten sollten daher sowohl die gemessenen Konzentrationen als auch Kreatinin-korrigierte Werte betrachtet werden [73].

Das HBM stellt ein bedeutsames Werkzeug zur Bestimmung innerer Belastungen gegenüber Fremdstoffen in der Umweltmedizin dar. Zur Bewertung bzw. Interpretation dieser Belastungen ist es wichtig, dass einheitliche Beurteilungs- bzw. Referenzwerte vorhanden sind [72, 78]. Dabei erlauben die Referenzwerte eine Beschreibung der gegenwärtigen Hintergrundbelastung eines Bevölkerungskollektivs sowie die Bewertung einer Belastung einzelner Probanden im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Darüber hinaus dienen die Werte dazu, dass besonders belastete Kollektive innerhalb der Bevölkerung bestimmt werden können. Dabei unterliegt die Belastung der Allgemeinbevölkerung zeitlichen Veränderungen, welche beispielweise durch Gesetzesänderungen bezüglich zulässiger Höchstmengen bzw. durch ein gemeingültiges Verbot bestimmter Stoffe hervorgerufen werden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass Referenzwerte nur für einen untersuchten Zeitraum gelten und in regelmäßigen Abständen einer Re-Evaluation und ggf. Anpassung bedürfen. Solche Werte werden von der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamts (UBA) abgeleitet und veröffentlicht [73, 79].

Neben den erläuterten Referenzwerten leitet die zuvor genannte Kommission darüber hinaus toxikologisch begründete Human-Biomonitoring-(HBM-)Werte zu tolerablen (HBM-I) bzw. gerade noch tolerablen (HBM-II) Konzentrationen einer Verbindung in Urin und Blut des Menschen ab. Ausschlaggebend für die Ableitung dieser HBM-Werte sind sowohl toxikologische als auch epidemiologische Studien. Herangezogen werden dabei Untersuchungen von Menschen, in denen eine Korrelation zwischen der Konzentration eines Stoffes bzw. dessen Metaboliten in Körperflüssigkeiten und unerwünschten Wirkungen hergestellt werden konnte. Daneben werden auch toxikologisch begründete tolerable Aufnahmemengen oder geeignete toxikologische Endpunkte aus Tierversuchen berücksichtigt. Der HBM-I-Wert stellt einen Prüf- bzw. Kontrollwert dar, der HBM-II-Wert einen Interventions- bzw. Maßnahmenwert. Letzterer entspricht der Stoffkonzentration in einer Körperflüssigkeit, bei dessen Überschreitung eine wesentliche gesundheitliche Gefährdung möglich ist, sodass eine Indikation zur dringlichen Minimierung der Belastung besteht. Die Kommission „Human-Biomonitoring“ des UBA legt dabei besonderen Wert darauf, dass bei der Anwendung dieser HBM-Werte Anamnese, Symptomatik sowie zeitliche Aspekte in Betracht gezogen werden. Zusammenfassend können die HBM-Werte als gesundheitsbasierte Grenzwerte bei umweltbedingten Belastungen angesehen werden [80].

Die Europäische Human Biomonitoring Initiative (HBM4EU) leitet in diesem Zusammenhang ebenfalls Human-Biomonitoring-Richtwerte (HBM-GVs=human biomonitoring guidance values) sowohl für die Allgemeinbevölkerung als auch für beruflich exponierte Erwachsene für eine Vielzahl von Stoffen ab. Ein HBM-GV stellt dabei einen Richtwert dar, unterhalb dessen nach aktuellem Kenntnisstand keine gesundheitsschädlichen Auswirkungen der Exposition des Stoffes auf den Menschen zu erwarten sind [50].

Eine sorgfältige Interpretation der Daten des Human-Biomonitorings setzt voraus, dass die Bestimmung der Konzentrationen des Biomarkers in dem gewählten Analysenmaterial von höchster Qualität ist. Darüber hinaus müssen weitere Faktoren berücksichtigt werden, um die Validität der zuvor genannten Daten zu gewährleisten. Dazu gehören geeignete Verfahren zu Entnahme, Versand sowie Lagerung der Proben. Des Weiteren ist eine sorgfältige Auswahl der Biomarker unter Berücksichtigung der toxikokinetischen Eigenschaften der betrachteten Substanz und der Spezifität des Markers für die zu untersuchende Belastung unerlässlich. Schließlich sind auch die beteiligten wissenschaftlichen Bereiche eines zumeist interdisziplinären HBM-Projektes für den Studienerfolg wichtig [81].

Das Forschungsvorhaben „Entwicklung einer Humanbiomonitoring-Analysenmethode zum Nachweis von Belastungen gegenüber Bisphenol A-Diglycidylether (BADGE) sowie Untersuchungen zur Eliminationskinetik von BADGE und dessen Metaboliten“, welches der vorliegenden medizinischen Dissertation zugrunde liegt, wurde durch die Chemie Wirtschaftsförderungs-GmbH (Mainzer Landstr. 55, 60329 Frankfurt am Main) unterstützt. Die Durchführung der Untersuchungen erfolgte im Rahmen einer Kooperation zwischen dem Bundesumweltministerium (BMU) und dem Verband der Chemischen Industrie (VCI). Beide Kooperationspartner arbeiten seit 2010 zusammen, um das HBM zu fördern und das Wissen über die innere Belastung der Bevölkerung gegenüber Chemikalien zu erweitern. In den zurückliegenden Jahren wurde in Deutschland das Ziel des Voranbringens der Entwicklung neuer Methoden für das HBM verfolgt. Das Hauptaugenmerk liegt auf Stoffen mit potenzieller gesundheitlicher Relevanz bzw. Substanzen, denen gegenüber die Allgemeinbevölkerung potenziell in außerordentlichem Maße exponiert ist. Das HBM ist dabei die am besten geeignete wissenschaftliche Technik zur Einschätzung der Exposition des Menschen gegenüber Schadstoffen (wie z.B. BADGE) [82].

Im Rahmen der Projektarbeit zum HBM haben das BMU und der VCI 50 Stoffe ausgewählt, für die erstmalig HBM-Analysenmethoden entwickelt werden sollten. Im Jahr 2017 wurde BADGE unter Nennung des Einsatzgebietes „Epoxidharzbeschichtung von Lebensmittelverpackungen“ mit auf die Liste der ausgewählten Substanzen aufgenommen [83].

In den nachfolgenden Kapiteln findet eine Darstellung der durch Human-Biomonitoring ermittelten Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung bzw. beruflich exponierter Personen mit BPA und BADGE statt.

1.3.1 Human-Biomonitoring – BPA

Eine Beleuchtung der Anwendungen des HBM zur Ermittlung der Belastung von BPA gegenüber des Menschen findet sich in einer systematischen Übersichtsarbeit von Dekant und Völkel aus dem Jahr 2008 [84].

Bei einer überwiegenden Anzahl der HBM-Untersuchungen wurde die BPA-Konzentration im Urin analysiert. Größtenteils wurden Verfahren basierend auf dem Einsatz gaschromatographisch bzw. hochleistungsflüssigkeits-chromatographischer Analysetechniken eingesetzt (z.B. Völkel et al. [85]). Zumeist erfolgte die Bestimmung der Gesamtkonzentration an freiem und als Sulfat bzw. Glucuronid gebundenem BPA nach enzymatischer Hydrolyse. Eine Konzentrationsbestimmung ohne Hydrolyse und die Ermittlung des Anteils von konjugiertem BPA wurde in einigen Untersuchungen ebenfalls durchgeführt [86]. Frei verfügbares BPA konnte in den meisten Studien nicht oder nur in geringem Maße oberhalb einer Nachweisgrenze (NWG) von 0,2 bzw. 0,3 µg/l gemessen werden, wobei die Konzentration von Gesamt-BPA in einer Spannbreite von <0,3 (NWG) bis 19,8 µg/l [87], 0,2 bis 19,1 µg/l [88] und 0,2 bis 5,6 µg/l [89] ermittelt werden konnte. Diese Resultate decken sich mit einer Studie von Völkel et al., in der bei Probanden nach oraler Gabe von d16-BPA nur konjugiertes und kein frei verfügbares d16-BPA im Urin bestimmt werden konnte [90]. Im Kontrast dazu steht eine Untersuchung von 30 Urinproben koreanischer Probanden, in der ohne enzymatische Hydrolyse Konzentrationen von freiem BPA in einer Größenordnung von 0,068 bis 2,36 µg/l nachgewiesen werden konnten. Die Konzentration des Gesamt-BPA konnte dabei in einem Bereich von 0,85 bis 9,83 µg/l bestimmt werden [91].

Neben der Analyse der Konzentration von BPA im Urin erfolgten darüber hinaus auch Bestimmungen im Blut und Serum zur Abschätzung der inneren Belastung mit dem Stoff. Durch Anwendung der ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) -Technik in verschiedenen Studien wurden beispielsweise BPA-Gehalte im Blut von gesunden Frauen in einem niedrigen einstelligen µg/l-Konzentrationsbereich angegeben. Untersuchungen im Blut von Frauen und Männern mittels der LC-MS/MS (Liquid-Chromatographie-Tandemmassenspektrometrie)-Technik wiesen keine BPA-Konzentrationen über der NWG von 0,5 µg/l nach. In der überwiegenden Anzahl der vorliegenden BPA-Untersuchungen zeigte der Stoff eine kurze HWZ im Plasma, sodass nach abgelaufener Resorption der Höchstwert nach ein bis zwei Stunden erreicht wurde. Im Anschluss daran fielen die Konzentrationen rasch ab und lagen im Blut deutlich unterhalb derer im Urin [86].

Zusätzlich zu den Untersuchungen im Urin bzw. Blut/Serum erfolgten auch Analysen im Speichel, wobei die BPA-Konzentrationen in diesem Medium nicht als Indikator zur inneren Belastung der Probanden herangezogen wurden. Stattdessen diente der Gehalt an BPA als Maß für eine BPA-Freisetzung aus Kunststoff-Zahnfüllungen [86].

Da BPA wegen seiner vielfältigen Eigenschaften (siehe Kapitel 1.2.1) in einigen Bereichen Anwendung findet, kann von einer Stoffbelastung des Großteils der Bevölkerung ausgegangen werden. Auf nationaler und internationaler Ebene gibt es nur eine geringe Anzahl von repräsentativen Untersuchungen zu BPA-Belastungen des Menschen. Die Übersichtsarbeit von Dekant und Völkel zeigt, dass die Mehrzahl der vorliegenden Studien der Erarbeitung einer analytischen Methode gedient hat [84]. Tabelle 3 gibt einen Überblick über umfassendere Bevölkerungsstudien aus Europa und Nordamerika:

Tabelle 3: Überblick über Studien zur Belastung der Allgemeinbevölkerung gegenüber BPA

Publikation	Untersuchungs-material	Probandenanzahl	Altersbereich [Jahre]	Jahre
Becker et al. (2009) [69]	Morgenurin	599	3-14	2003-2006
Völkel et al. (2008) [85]	Spontanurin	82	5-52	2005-2008

Koch et al. (2012) [92]	24-Stunden-Sammelurin	600	20-29	1995-2009
Kasper-Sonnenberg et al. (2012) [93]	Morgenurin	208	6-49	2006-2009
CDC (2022) [94]	Spontanurin	2517	6- >20	2003-2004
		2548	6- >20	2005-2006
		2604	6- >20	2007-2008
		2749	6- >20	2009-2010
		2489	6- >20	2011-2012
		2686	6- >20	2013-2014
		2651	3- >20	2015-2016
Haines et al. (2012) [95]	Spontanurin	5476	6-79	2007-2009
Govarts et al. (2023) [96]	Spontanurin Morgenurin 24-Stunden-Sammelurin	2741	20-39	2014-2021

Die Auswertungen der zuvor genannten Studien zeigen eine BPA-Belastung in einem vergleichbaren Ausmaß. Der Konzentrationsbereich erstreckt sich dabei, beispielsweise bei einer europaweiten Studie (HBM4EU, letzte Zeile in Tabelle 3), auf niedrige einstellige Werte (geometrischer Mittelwert: 1,13 µg/g Kreatinin) [96]. Der Referenzwert des UBA von BPA für Erwachsene liegt im Vergleich dazu bei 7 µg/l [86]. Die höchsten mittleren Konzentrationen konnten bei Kindern zwischen drei und fünf Jahren nachgewiesen werden, wobei es keinen Unterschied zwischen Jungen und Mädchen gab [69]. Die Ergebnisse der Studien aus den verschiedenen Ländern zeigen darüber hinaus, dass die Belastung des Stoffes mit dem Lebensalter abnimmt [97]. US-amerikanische Untersuchungen stellten fest, dass in fast allen Urinproben BPA gemessen werden konnte. Die Daten aus den anderen Ländern lieferten ähnliche Resultate mit Nachweisen von BPA in 96 - 100% der analysierten Urinproben. In Anbetracht dieser Zahlen ist eine ubiquitäre und vergleichsweise gleichbleibende Exposition gegenüber BPA anzunehmen [92].

Für die analytische Bestimmung des BPA deuten die meisten der bisher aus der Literatur vorliegenden Studien darauf hin, dass BPA in der Allgemeinbevölkerung fast

ausschließlich in konjugierter Form eliminiert wird. Die endokrine Wirksamkeit wird nur über das frei verfügbare BPA entfaltet, welche mit einer Bindung an Proteine im Plasma oder Konjugation verloren geht. Bei der Einschätzung der inneren BPA-Belastung wird in der Regel der Gesamtgehalt an BPA (frei verfügbares und konjugiertes BPA) betrachtet. Somit stellt die Konzentrationsbestimmung von Gesamt-BPA im Urin ein verlässliches und etabliertes Vorgehen dar. Aus Gründen der analytischen Spezifität sollten die Analysen dabei ausschließlich mit GC/MS/MS- und LC/MS/MS-Methoden erfolgen [86].

1.3.2 Human-Biomonitoring – BADGE

Die Untersuchung von BADGE sowie dessen Metabolite in humanem Probenmaterial erfolgte bisher überwiegend an Personen aus der Allgemeinbevölkerung. Dabei ist die Anzahl der Studien bei überwiegend niedriger Anzahl an Probanden überschaubar. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die unterschiedlichen Materialien, die zur Analyse in verschiedenen Studien verwendet wurden, sowie über die Anzahl der untersuchten Probanden. Dabei wurden hauptsächlich unverändertes BADGE, BADGE-diol (BADGE*H₂O) und BADGE-Bis-diol (BADGE*2H₂O), aber auch andere Varianten, wie beispielweise chlorierte BADGE-Derivate (BADGE*HCL*H₂O, BADGE*HCL, BADGE*2HCL), bestimmt.

Tabelle 4: Überblick über die in Studien verwendeten Probenmaterialien und Probandenanzahl

Publikation	Untersuchungsmaterial	Probandenanzahl	Metabolite (mit Bezug zu BADGE)
Asimakopoulos et al. (2016) [98]	Urin	130	BADGE BADGE*H ₂ O BADGE*2H ₂ O BADGE*HCL*H ₂ O BADGE*HCL BADGE*2HCL
Chang et al. (2014) [99]	Nabelschnurblut Urin Plasma	14 (Nabelschnurblut) 10 (Urin) 9 (Plasma)	BADGE BADGE*H ₂ O BADGE*2H ₂ O
EWG (2005) [100]	Serum	41	BADGE*4OH
Kim et al. (2015) [101]	Serum	223	BADGE BADGE*2H ₂ O

Kingman et al. (2012) [102]	Speichel Urin	151 (Speichel) 171 (Urin)	BADGE BPA
Schettgen et al. (2017) [103]	Urin	73	BADGE*2H2O
Wang et al. (2012) [104]	Urin	127	BADGE BADGE*H2O BADGE*2H2O BADGE*HCL*H2O
Wang et al. (2015) [105]	Fettgewebe Plasma	20 (Fettgewebe) 20 (Plasma)	BADGE BADGE*H2O BADGE*2H2O BADGE*HCL*H2O BADGE*HCL BADGE*2HCL
Xue et al. (2015) [106]	Urin	76	BADGE BADGE*2H2O BPA
Asimakopoulos et al. (2014) [107]	Urin	100	BADGE BADGE*H2O BADGE*2H2O BADGE*HCL*H2O BADGE*HCL
Li et al. (2018) [108]	Urin	101	BADGE BADGE*H2O BADGE*2H2O BADGE*HCL*H2O BADGE*2HCL BPA
Rocha et al. (2018) [109]	Urin	300	BADGE BADGE*H2O BADGE*2H2O BADGE*HCL BADGE*HCL*H2O BADGE*2HCL BPA
Yang et al. (2022) [110]	Urin Serum	181	BADGE BADGE*H2O BADGE*2H2O BADGE*HCL BADGE*2HCL BADGE*HCL*H2O

Die Literatur zur beruflichen Exposition gegenüber BADGE-haltigen Epoxidharzen und zum arbeitsmedizinischen Biomonitoring von BADGE ist ebenfalls überschaubar. In einer Feldstudie wurden 81 Nachtschichturinproben von Beschäftigten, die eine BADGE-haltige Korrosionsschutzbeschichtung aufbrachten, und 28 Urinproben einer Kontrollgruppe, bestehend aus 14 Arbeitern, die Polyurethanschaum (SPF) versprühten, untersucht. Die mittlere Konzentration von BADGE*2H₂O betrug in der Gruppe der Exponierten 1,46 µg/l bzw. 0,27 µg/l in der Kontrollgruppe. Die Ausscheidung von BADGE*2H₂O war damit in beiden Gruppen im Vergleich zur Konzentration von BADGE um ein Vielfaches höher. Diese Arbeitsplatzstudie beschreibt damit ein gehäuftes Vorkommen von BADGE*2H₂O im Urin derjenigen Arbeiter, die Korrosionsschutzanstriche auf BADGE-Basis aufbrachten, und berichtet über eine berufliche Exposition durch inhalative und dermale Aufnahme des Stoffes. Die Autoren postulieren, dass BADGE*2H₂O ein geeigneter Parameter zum Biomonitoring der Exposition gegenüber BADGE-basierten Epoxidharzen im beruflichen Umfeld ist und schlugen einen Referenzwert von 0,5 µg/l für BADGE*2H₂O im Urin zur Abgrenzung beruflicher Expositionen von der allgemeinen Hintergrundbelastung vor [111].

In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2022, in der unter anderem eine eingehende Literaturrecherche zur menschlichen Exposition und Biomonitoring-Aspekten von BADGE durchgeführt wurde, fordern die Autoren, dass sich zukünftige Human-Biomonitoring-Studien auf die Metabolite bzw. Biotransformationsprodukte von BADGE konzentrieren sollen. Dabei sind laut der Autoren weitere Expositionsstudien notwendig, um die gesundheitlichen Folgen einer Aufnahme von BADGE näher zu beleuchten [41].

Die aktuellen Erkenntnisse aus der Literatur über die Konzentrationen von BADGE und dessen Metaboliten in Plasma/Serum, Urin oder weiteren Materialien, lassen eine zuverlässige Bewertung der von der Allgemeinbevölkerung aufgenommenen Menge an BADGE mithilfe von Human-Biomonitoring nicht zu. Welcher Metabolit am besten geeignet ist, um eine innere Belastung des Menschen gegenüber BADGE analysieren zu können, ist bisher nicht geklärt.

Falls BADGE bzw. dessen Stoffwechselprodukte als Marker im Urin verwendet werden sollen, gilt es vorab zu klären, welcher Anteil der betrachteten Substanz nach Aufnahme einer definierten Dosis in unveränderter bzw. in Form des jeweiligen Metaboliten ausgeschieden wird. Ein solches Vorgehen erlaubt die Berechnung von

Konversionsfaktoren. Mit Hilfe dieser Faktoren kann von der Konzentration eines Markers im Urin auf die zuvor aufgenommene Menge an BADGE rückgeschlossen werden.

Durch die Bestimmung grundlegender Parameter der Toxikokinetik, wie beispielsweise die Maximalkonzentration im Untersuchungsmaterial (C_{max}), die Dauer bis zum Erreichen der maximalen Konzentration (t_{max}) oder die Eliminationshalbwertszeiten in der jeweiligen Matrix, können Rückschlüsse auf die von Menschen aufgenommene Menge gezogen werden, die dann mit Daten zur Toxizität von BADGE aus Tierexperimenten verglichen werden können.

Eine Umrechnung der Konzentrationen in beispielsweise Urin oder Blut in orale Aufnahmemengen ist für die Risikobetrachtung von möglichen toxischen BADGE-Eigenschaften von enormer Bedeutung, da die Bestimmung bereits beschriebener toxikologischer Parameter (wie z.B. TDI oder NOAEL) aufnahmebezogen erfolgt. Entsprechende Daten sind unerlässlich zur Durchführung und Analyse größer angelegter Humanbiomonitoring-Studien, die letztendlich Aussagen über das Risiko einer möglichen BADGE-Exposition der Allgemeinbevölkerung ermöglichen sollen.

1.4 Ziele und Fragestellung

Das Ziel des Forschungsprojektes, das dieser Arbeit zugrunde liegt, ist die Entwicklung und Validierung eines Human-Biomonitoring-Verfahrens zur Quantifizierung von Belastungen des Menschen mit BADGE.

Um das Projektziel zu erreichen, wurden zwei zusammenhängende klinische Studien durchgeführt. Zu Beginn erfolgte die Durchführung einer human-experimentellen Pilotstudie mit einer Teilnehmerzahl von fünf Probanden. In der zweiten Studie erfolgte dann eine Untersuchung von 40 Personen aus der Allgemeinbevölkerung im Hinblick auf eine mögliche Belastung mit BADGE und BPA.

Die Ziele der human-experimentellen Pilotstudie umfassten eine quantitative sowie qualitative Untersuchung der Toxikokinetik von BADGE nach einmaliger oraler Dosierung sowie die Bewertung der identifizierten Biomarker zur Abschätzung der endogenen Belastung mit BADGE. Weiterhin sollen metabolische Konversionsfaktoren zur

Dosis-Abschätzung aus den im Urin nachgewiesenen Konzentrationen der Biomarker bestimmt werden.

Die Untersuchungen der Personen aus der Allgemeinbevölkerung zielten auf den Nachweis der Leistungsfähigkeit der entwickelten Human-Biomonitoring-Methode ab. Darüber hinaus sollten diese eine erste orientierende Einschätzung der gegenwärtigen Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung mit BADGE und BPA ermöglichen.

Der Hauptfokus der Dissertation liegt in der Überprüfung der Fragestellung, ob und in welchem Umfang es nach oraler Aufnahme von BADGE metabolisch zu einer Bildung von BPA kommt. Für diesen Stoffwechselweg liegen bisher aus Tierversuchen keine Hinweise vor. Untersuchungen, die eine vermehrte BPA-Ausscheidung bei BADGE-exponierten Beschäftigten nachwiesen, scheinen hierzu jedoch im Widerspruch zu stehen [19]. Eine Verstoffwechslung von BADGE zu BPA wäre für die Risikobetrachtung von BADGE von erheblicher Bedeutung, da BPA im Gegensatz zu BADGE als reproduktionstoxisch eingestuft ist und als endokriner Disruptor wirkt [23].

2 Material und Methoden

Im nachfolgenden Kapitel werden zunächst Material und Methoden der human-experimentellen Pilotstudie zur Untersuchung der Toxikokinetik von BADGE dargestellt. Im Anschluss daran erfolgt die Beschreibung der Methodik der Untersuchungen in der Allgemeinbevölkerung.

2.1 Human-experimentelle Pilotstudie

2.1.1 Studiendesign

Im Juli und August 2019 nahmen fünf männliche gesunde Probanden (Alter 24 - 48 Jahre, Körpergewicht 74 - 118 kg) zu Studienbeginn einmalig zwischen 39,2 und 50 µg BADGE-d6 pro kg Körpergewicht zu sich. Hierbei handelte es sich um eine, das nicht radioaktive Isotop Deuterium enthaltende Variante der Substanz (=BADGE-d6). Die Aufnahme erfolgte über eine orale Applikation. Über den Studienzeitraum hinweg wurden von jedem Probanden sowohl Urin als auch Blut gewonnen. Ab dem Morgen des ersten Studientages sammelten die Probanden alle bei der Blasenentleerung entstehenden Mengen an Urin vollständig in Probengefäße über drei Tage (= 72 Stunden) hinweg. Darüber hinaus wurden zu vorab festgelegten Zeitpunkten insgesamt sieben Blutproben pro Teilnehmer venös entnommen.

In den dabei gewonnenen Urinproben erfolgte anschließend die Bestimmung der Konzentrationen der isotonenmarkierten Substanzen BADGE*2H₂O-d6, BAMGE*H₂O-d6 sowie BPA-d6.

Das Design der Studie wurde vor Beginn der Arbeiten durch die Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz geprüft. Für das Vorhaben liegt ein positives Votum der genannten Ethik-Kommission vor (Antragsnummer 2019-14240 - Klinische Forschung vom 03.05.2019).

2.1.2 Probandenkollektiv und -rekrutierung

Das Probandenkollektiv der human-experimentellen Pilotstudie umfasste fünf männliche Studienteilnehmer (n=5). Eine Übersicht über die anamnestischen und biometrischen Daten sowie Angaben zur individuellen Dosierung von BADGE-d6 ist der Tabelle 5 zu entnehmen.

Die Probanden wurden durch persönliche Ansprache der Humanmedizin-Studierenden im Bereich der Universitätsmedizin Mainz sowie durch Akquise von bereits bekannten Probanden des Institutes für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin (ASU) aus vergangenen klinischen Studien zur Teilnahme eingeladen.

Die Einschlusskriterien der Studienpopulation umfassten die Faktoren Geschlecht (männlich), Lebensalter (zwischen 18 und 60 Jahren) und Nichtraucher-Status. Darüber hinaus durften keine akuten oder chronischen (Vor-) Erkrankungen vorliegen, vor allem im Hinblick auf Magen-Darm-Trakt, Leber und Nieren. Das Nichtvorhandensein von Allergien oder Unverträglichkeiten sowie Störungen oder Einschränkungen der Blutgerinnung waren weitere Einschlusskriterien. Im Umkehrschluss wurden Personen mit einem weiblichen Geschlecht sowie einer diagnostizierten Tumorerkrankung innerhalb der letzten fünf Jahre ausgeschlossen. Blutgerinnungsstörungen, die regelmäßige Einnahme einer Dauermedikation und die Teilnahme an einer pharmakologischen Studie innerhalb der letzten vier Wochen waren weitere Ausschlusskriterien.

Tabelle 5: Anamnestische Daten und Dosierungsangaben der Probanden der human-experimentellen Pilotstudie (*BADGE-d6-Konzentration: 2,42 g/l Ethanol)

	Proband Nr. 1	Proband Nr. 2	Proband Nr. 3	Proband Nr. 4	Proband Nr. 5
Alter [Jahre]	29	26	48	24	47
Geschlecht	männlich	männlich	männlich	männlich	männlich
Körpergewicht [kg]	110	118	91	91	74
Körpergröße [cm]	180	198	175	188	179
BMI [kg/m²]	33,95	30,10	29,71	25,75	23,10
Raucher-Status	Nichtraucher	Nichtraucher	Nichtraucher	Nichtraucher	Nichtraucher
Dosis [µg/kg KG]	50	50	50	50	39,2
Dosis absolut [mg]	5,50	5,90	4,55	4,55	2,90
Volumen Dosierlösung* [ml]	2,273	2,438	1,880	1,880	1,199
Volumen Wasser [ml]	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0

2.1.3 Durchführung der Studie

Vor Studienbeginn unterzogen sich alle Probanden einer ärztlichen Voruntersuchung. Mögliche Kontraindikationen, die gegen eine Teilnahme sprachen, konnten auf diesem Weg aufgedeckt werden. Die Inhalte der Untersuchung waren insbesondere eine Anamneseerhebung in Bezug auf Vorerkrankungen und Dauermedikation sowie eine körperliche Untersuchung inklusive Messung von Blutdruck, Herzfrequenz sowie Körpergröße und -gewicht.

Darüber hinaus wurden in einer routinemäßigen Blutanalyse die folgenden laborchemischen Parameter bestimmt:

- Transaminasen
 - Aspartat-Aminotransferase (AST)

- Alanin-Aminotransferase (ALT)
- Gamma-Glutamyltransferase (gamma-GT)
- Alkalische Phosphatase (AP)
- Gesamtbilirubin
- Cholinesterase (ChE)
- Quick-Wert

Eine aktuelle Beurteilung der Nierenfunktion lieferten die Bestimmung der Kreatin-Konzentration im Blut sowie die Einschätzung der Kreatinin-Clearance. Weiterhin erfolgte eine Analyse des Urins mittels Harnteststreifen (Multistix[®], Fa. Siemens Healthcare, Erlangen).

Die fünf Probanden wurden vor Studienbeginn umfassend aufgeklärt und erteilten ihr schriftliches Einverständnis nach dem „informed consent“-Prinzip (siehe 7.1 Probandeninformation und 7.2 Einwilligungserklärung zur human-experimentellen Pilotstudie im Anhang). Für die Studienteilnahme erhielten die Probanden eine Aufwandsentschädigung. Nach Erhalt des zustimmenden Votums der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz erfolgte im Juli sowie August 2019 die Substanzannahme im Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universitätsmedizin Mainz unter einer anschließenden mehrstündigen ärztlichen Beobachtung.

Bei der Dosierung des Präparates der human-experimentellen Studie wurde auf eine nicht radioaktive, isotopenmarkierte Variante des BADGE (BADGE-d6, Abb. 4) zurückgegriffen, um einer Störung der Bestimmungen durch eine unbekannte Belastung mit BADGE aus anderen Quellen vorzubeugen. So konnten die allein durch die Einnahme der Substanz im Rahmen der Studie entstandenen veränderten Konzentrationen an BADGE bzw. dessen Metaboliten, gemessen ebenfalls in isotopenmarkierter Form, in den Untersuchungsproben analysiert werden. Für die Dosierung wurde sechsfach mit Deuterium markiertes BADGE (BADGE-d6, 2-[[4-[1,1,1,3,3,3-hexadeuterio-2-[4-(oxiran-2-ylmethoxy)phenyl]propan-2-yl]phenoxy]methyl]oxirane, Chemical Abstracts Service (CAS): 1346600-09-6, [112], Toronto Research Chemicals, Toronto, Kanada) verwendet.

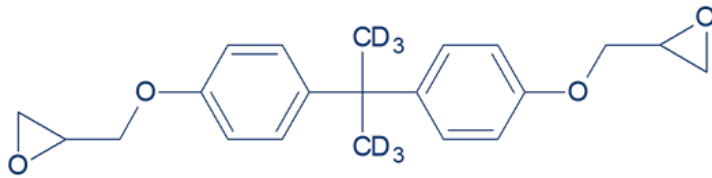


Abbildung 4: Struktur von BADGE-d6

Die Aufnahme des BADGE-d6 erfolgte gelöst in einem Wasser-Ethanol-Gemisch in einer Dosierung von 50 µg BADGE pro kg Körpergewicht. Als Grundlage dieser definierten Dosis diente der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung gültige Tolerable Daily Intake (TDI) von 150 µg pro kg Körpergewicht der European Food Safety Authority [21]. Somit betrug die zugeführte Menge an BADGE ein Drittel der tolerierbaren täglichen Aufnahmemenge. Bei dieser Menge sollte ggf. auch eine mögliche Verstoffwechslung von BADGE-d6 zu BPA-d6 zu belegen sein.

Zur Verabreichung der Substanz wurde zunächst eine Dosierlösung von BADGE-d6 in reinem Ethanol (Fa. Sigma Aldrich, Taufkirchen) hergestellt (Konzentration 2,42 g/l). Abhängig vom Körpergewicht des jeweiligen Probanden wurden 1,20 bis 2,44 ml dieser Lösung (entsprechend 2,90 bis 5,90 mg BADGE-d6, siehe Tabelle 5) in einem Waffelbecher mit kakaohaltiger Glasur mit jeweils 20 ml stillem Mineralwasser verdünnt. Der Gehalt an Ethanol in der Flüssigkeit betrug damit ca. 5-10 Vol-%. Die Aufnahme der Lösung inklusive Waffelbecher durch die Probanden erfolgte im Rahmen eines Frühstücks am Morgen des ersten Studientages.

Die sensibilisierenden Effekte von BADGE auf die Haut des Menschen waren durch den gewählten Applikationsweg der oralen Dosierung des Präparates für die Probanden von untergeordneter Relevanz.

Die Reinheit der verwendeten Substanz wurde durch ein entsprechendes Analysezertifikat des Herstellers nachgewiesen. Zusätzlich erfolgte im analytisch-toxikologischen Labor des ASU eine Überprüfung der Substanz mittels der Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie/Fluoreszenzdetektion (=HPLC/FD). Prinzipiell denkbare Verunreinigungen der Substanz durch BPA-d6 bzw. die BADGE-d6-Hydrolyseprodukte BADGE-d6*H₂O sowie BADGE-d6-2H₂O wurden hierdurch ausgeschlossen.

Zu Beginn des ersten Studientages wurde vorab eine Kurzanamnese der Probanden über das aktuelle Wohlbefinden und etwaigen körperlichen Beschwerden erhoben. Weiterhin bekam jeder Proband insgesamt 45 Urinsammelgefäße (Polyethylen mit

Schraubdeckel, Gefäßvolumen von 500 ml, Fa. Sarstedt, Nümbrecht), Beschriftungsetiketten sowie ein Dokumentationsbogen zur Erfassung der Zeitpunkte der Blasenentleerung übergeben.

Alle sieben durchgeführten Blutentnahmen pro Probanden erfolgten mittels Einmalkanülen (Safety-Multifly[®]-Kanülen, Fa. Sarstedt, Nümbrecht) in dafür vorgesehene Blutröhrchen (S-Monovetten[®] EDTA, Fa. Sarstedt, Nümbrecht) mit einer entnommenen Menge von ca. 27 ml pro Entnahme (3 Röhrchen á 9 ml, insgesamt ca. 189 ml Blut). Die erste Urin- und Blutprobe wurde wenige Minuten vor der Substanzeinnahme gewonnen (7:45 Uhr des ersten Studientages). Die orale Dosierung des BADGE-d6 erfolgte im Anschluss daran im Rahmen eines Frühstücks (8:00 Uhr). Im Laufe des Tages wurden weitere Blutproben nach einer Stunde (9:00 Uhr), nach zwei Stunden (10:00 Uhr) und nach vier Stunden (12:00 Uhr) entnommen. Bis zu diesem Zeitpunkt hielten sich die Probanden im ASU unter ärztlicher Aufsicht auf. Die letzte Blutentnahme am Nachmittag des ersten Studientages erfolgte acht Stunden (16:00 Uhr) nach der Substanzeinnahme, ebenfalls in den Räumlichkeiten des ASU.

Nach der Einnahme des BADGE-d6 (8:00 Uhr) und über ein Zeitfenster von 72 Stunden hinweg erfolgte die Sammlung jeder Harnblasenentleerung der fünf Studienteilnehmer. Die Urine wurden dabei vollständig in den Sammelgefäßen aufgefangen und das jeweilige Datum sowie Uhrzeit im Dokumentationsbogen erfasst.

24 Stunden (Tag 2, 8:00 Uhr) sowie 48 Stunden (Tag 3, 8:00 Uhr) nach der Substanzeinnahme wurden weitere Blutproben gewonnen. Diese Blutentnahmen wurden ebenfalls genutzt, um ihre bis dato gesammelte Urine im Labor des ASU abzugeben. 72 Stunden (Tag 4, 8:00 Uhr) nach Dosierung fand zum Abschluss der klinischen Studie die Sammlung einer weiteren spontanen Urinprobe statt. Zu diesem Zeitpunkt wurden auch die zwischen der letzten Blutentnahme und dem Studienende gewonnenen Urinsammelgefäße übergeben.

Der zuvor skizzierte Ablauf der klinischen Studie ist in Abb. 5 als Flussdiagramm dargestellt.

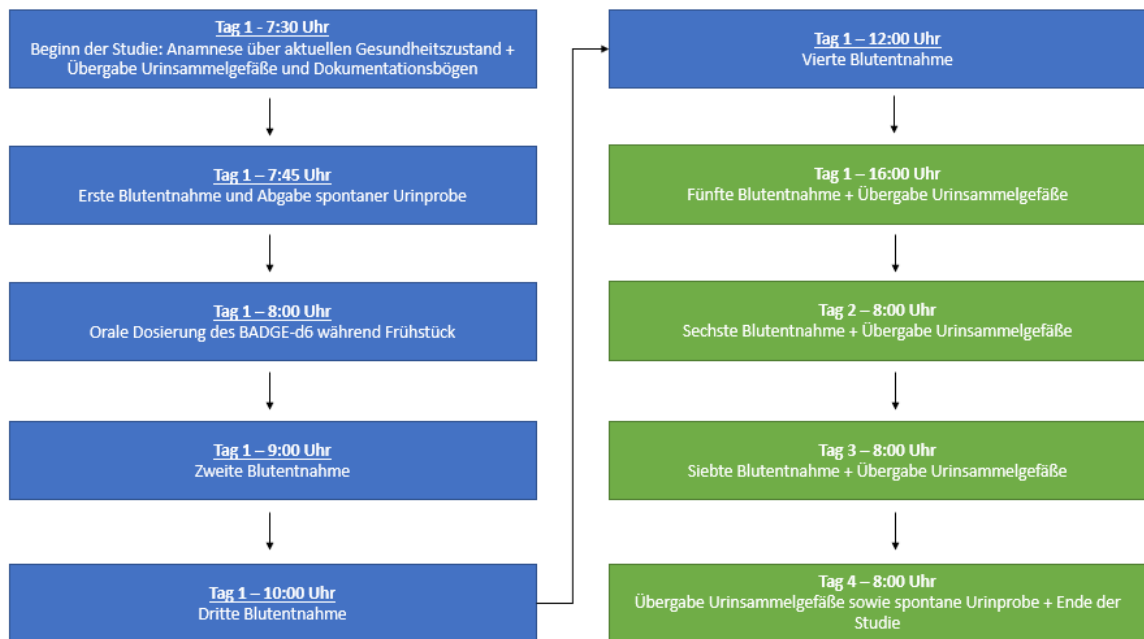


Abbildung 5: Flussdiagramm zum Ablauf der human-experimentellen Pilotstudie: Die blauen Felder repräsentieren einen durchgehenden Aufenthalt der Probanden im ASU. Zwischen der oralen Dosierung und dem Ende der Studie (=72 Stunden) sammelten die Probanden alle anfallenden Urine in Sammelgefäßen, welche beim nächsten Aufenthalt im ASU (grüne Felder) abgegeben wurden.

Im Anschluss an jede Blutentnahme erfolgte durch Zentrifugation eine Aufteilung des Blutes in flüssige und zelluläre Bestandteile. Bis zur weiteren Verarbeitung wurden beide Kompartimente bei minus 18 Grad Celsius zwischengelagert.

Nach Eingang der Uringefäße im Labor wurden zunächst die Volumina durch Abwiegen der Differenz der gefüllten und leeren Gefäße bestimmt, gefolgt von einer gekühlten Zwischenlagerung von Aliquoten der Proben bis zur weiteren Analyse, ebenfalls bei minus 18 Grad Celsius.

Darüber hinaus wurde Kreatinin in allen Urinproben bestimmt, um mögliche diuresebedingte Auswirkungen auf die Ausscheidung der Biomonitoring-Parameter zu korrigieren. Die Analyse des Kreatinins wurde im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz mit einem photometrischen Assay nach der Methode von Jaffe [113] durchgeführt.

2.1.4 Analytisches Verfahren

Die im Rahmen der Pilotstudie gesammelten Urinproben wurden auf die deuterierten Verbindungen BAMGE*H₂O-d₆, BADGE*2H₂O-d₆ sowie BPA-d₆ (Abb. 6) untersucht, die potenzielle Metabolite der eingenommenen Substanz BADGE-d₆ darstellen. Zur Entwicklung der analytischen Methode sowie zur Kalibrierung des Verfahrens wurden die zuvor genannten, bisher zum Teil nicht kommerziell erhältlichen, Verbindungen in Reinform benötigt. Für BAMGE*H₂O-d₆ und BADGE*2H₂O-d₆ erfolgte daher eine Auftrags-synthese durch die Firma ASCA GmbH (Berlin). Das deuteriummarkierte BPA-d₆ wurde von Toronto Research Chemicals (Toronto, Kanada) bezogen. Bei allen weiteren verwendeten Chemikalien handelt es sich um Standardchemikalien, die mindestens in p.A.-Qualität aus dem Laborfachhandel bezogen wurden.

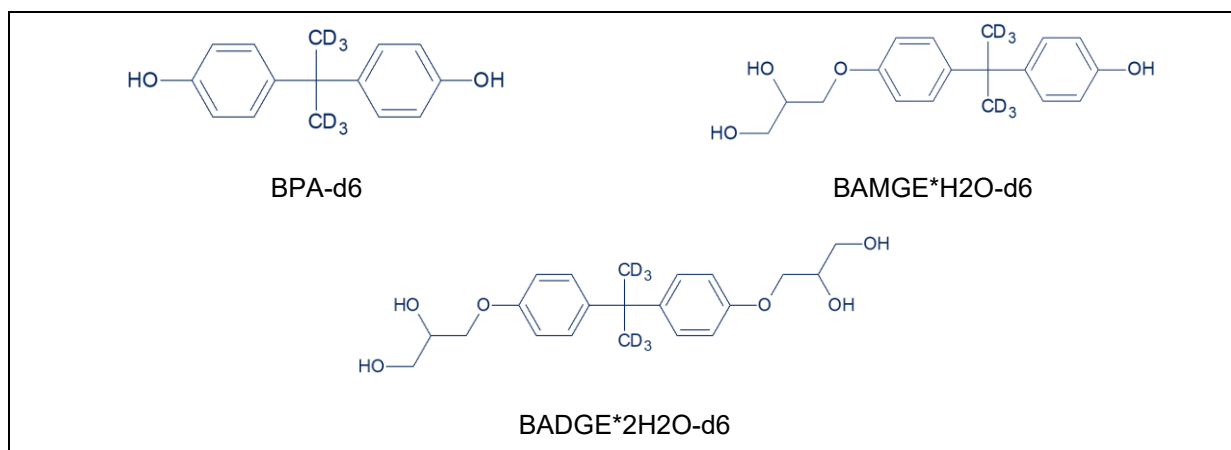


Abbildung 6: Strukturformeln der deuterierten Zielverbindungen BPA-d₆, BAMGE*H₂O-d₆ und BADGE*2H₂O-d₆

Die Bestimmung der Verbindungen BAMGE*H₂O-d₆, BADGE*2H₂O-d₆ und BPA-d₆ in den Urinproben der Probanden erfolgte mithilfe eines im Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin entwickelten Verfahrens, das auf der Gaschromatographie-Tandemmassenspektrometrie (GC-MS/MS) als Trenn- bzw. Detektionstechnik basiert [114]. Ein Ablaufschema der Methode zeigt Abb. 7.

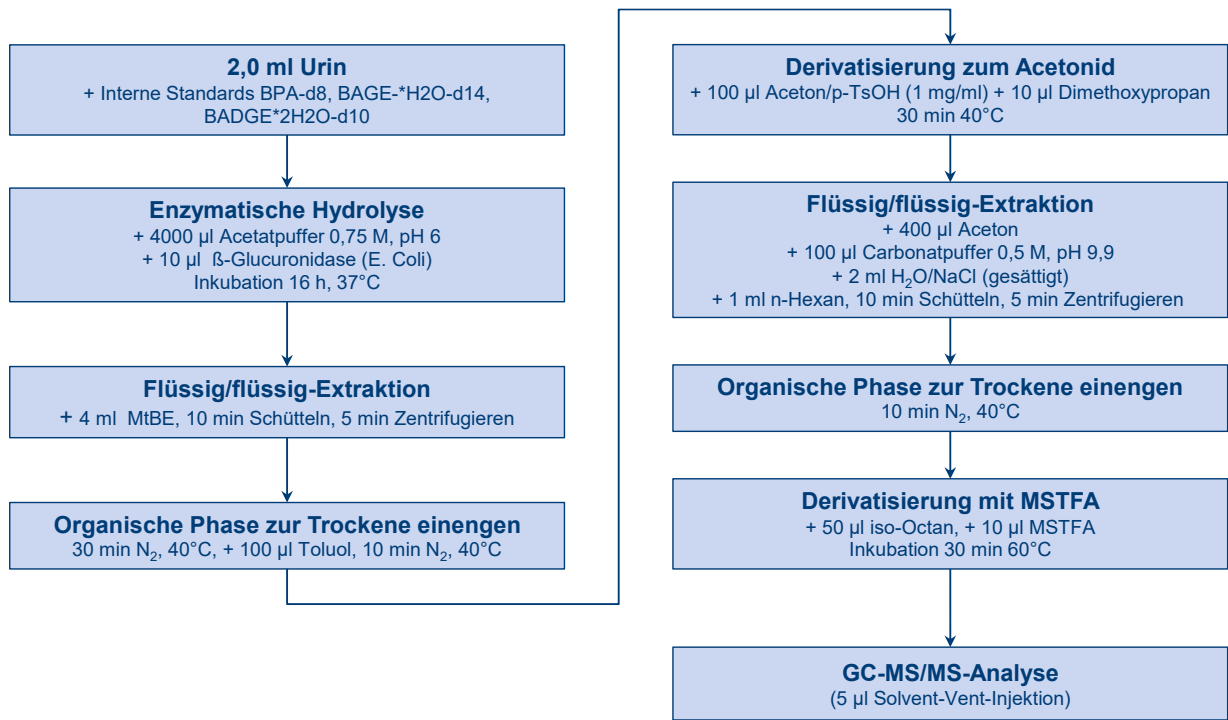


Abbildung 7: Ablauf des Verfahrens zur Bestimmung von BAMGE*H₂O-d₆, BADGE*2H₂O-d₆ und BPA-d₆ im Urin (MtBE: Methyl-tert-butylether; p-TsOH: para-Toluolsulfonsäure; MSTFA: Trimethylsilyl-N-methyl-trifluoroacetamid)

Zur Probenvorbereitung werden Aliquote der Urinproben zunächst mit isotopenmarkierten internen Standards versetzt und enzymatisch hydrolysiert. Die aus ihren Konjugaten freigesetzten Analyten werden anschließend durch eine flüssig-flüssig-Extraktion mit Methyl-tert-butylether (MtBE) aus dem Hydrolysat extrahiert. Nach dem Einengen des erhaltenen organischen Extrakts zur Trockene, wird der Rückstand mit Aceton, p-Toluolsulfonsäure (p-TsOH) und Dimethoxypropan (DMP) versetzt und inkubiert. Hierbei erfolgt eine Umsetzung der Diolfunktionen in den Verbindungen BAMGE*H₂O und BADGE*2H₂O in zyklische Isopropylidenderivate. Nach dem Zusatz von gesättigter Kochsalzlösung und Natriumcarbonat werden die Derivate mit n-Hexan aus der Reaktionsmischung extrahiert und die organische Phase erneut zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird anschließend mit Ethylacetat und Trimethylsilyl-N-methyl-trifluoroacetamid (MSTFA) versetzt und inkubiert, wodurch eine Umsetzung der phenolischen Hydroxylgruppen in den Verbindungen BAMGE*H₂O-d₆ und BPA-d₆ in ihre Trimethylsilylderivate erfolgt. Die entsprechend vorbereiteten Proben werden anschließend mittels GC-MS/MS analysiert. Das beschriebene Verfahren wurde nach analytischen Qualitätskriterien validiert. Die Bestimmungsgrenzen wurden nach DIN 32645 (Kalibrierkurvenverfahren) ermittelt. Diese betragen 0,35 µg/l (BPA-d₆), 0,51 µg/l (BAMGE*H₂O-d₆) bzw. 0,43 µg/l (BADGE*2H₂O-d₆). Für die mit dem gleichen

Verfahren bestimmbarer, nicht isotopenmarkierter Analoga der genannten Verbindungen, wurden Bestimmungsgrenzen in Höhe von 0,42 µg/l (BPA, BAMGE*H₂O) und 0,30 µg/l (BADGE*2H₂O) ermittelt.

2.2 Untersuchungen von Proben aus der Allgemeinbevölkerung

2.2.1 Studiendesign

Die monozentrische Studie zur Untersuchung einer möglichen Belastung mit BADGE in der Allgemeinbevölkerung umfasste die einmalige Sammlung von Spontanurin der Studienteilnehmer im Laufe des Jahres 2021. Im Anschluss daran erfolgte die Konzentrationsbestimmung der nicht-isotopenmarkierten Substanzen BPA, BAMGE*H₂O sowie BADGE*2H₂O.

Das Design dieser Studie wurde vorab durch die Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz geprüft. Für das Vorhaben liegt ein positives Votum der genannten Ethik-Kommission vor (Antragsnummer 2019-14240 - Klinische Forschung vom 03.05.2019).

2.2.2 Probandenkollektiv und -rekrutierung

Insgesamt wurden 40 Personen (n=40) aus der Allgemeinbevölkerung untersucht. Die volljährigen Probanden wurden im Bereich der Angestellten des Institutes für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin (ASU) der Universitätsmedizin Mainz durch direkte Ansprache akquiriert. Eine Übersicht der anamnestischen bzw. biometrischen Daten sowie Angaben zu den Zeitpunkten der Urinabgabe der Probanden ist in Tabelle 6 dargestellt.

Die Einschlusskriterien zur Studienteilnahme umfassten Personen des weiblichen und männlichen Geschlechtes, die zwischen 18 und 70 Jahren alt waren. Aus medizinischer Sicht ergaben sich aus der einmaligen Gewinnung einer Urinprobe, welche kein Risiko und keine zusätzliche Belastung für die Probanden darstellte, keine Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie.

Material und Methoden

Tabelle 6: Anamnestische sowie biometrische Daten der Probanden der Allgemeinbevölkerungsstudie (k.A.=keine Angabe)

Proben-ID	Alter [Jahre]	Körpergröße [cm]	Körpergewicht [kg]	Geschlecht	BMI [kg/m ²]
ASU-02	37	176	86	männlich	27,8
ASU-03	29	171	65	männlich	22,2
ASU-04	36	179	79	männlich	24,7
ASU-05	67	176	96	männlich	31,0
ASU-06	26	174	56	weiblich	18,5
ASU-07	38	175	75	weiblich	24,5
ASU-08	43	193	90	männlich	24,2
ASU-09	43	159	48	weiblich	19,0
ASU-10	34	167	53,5	weiblich	19,2
ASU-11	56	160	65	weiblich	25,4
ASU-12	61	165	64	weiblich	23,5
ASU-13	40	184	112	männlich	33,1
ASU-14	33	162	58	weiblich	22,1
ASU-16	47	160	65	weiblich	25,4
ASU-17	58	168	65	weiblich	23,0
ASU-18	53	168	61	weiblich	21,6
ASU-19	50	168	66	weiblich	23,4
ASU-20	56	179	65	weiblich	20,3
ASU-21	35	168	56	weiblich	19,8
ASU-22	50	182	95	männlich	28,7
ASU-23	27	174	73	männlich	24,1
ASU-24	39	181	78	männlich	23,8
ASU-25	39	162	67	weiblich	25,5
ASU-26	33	180	94	männlich	29,0
ASU-27	39	183	90	männlich	26,9
ASU-28	37	195	102	männlich	26,8
ASU-29	66	176	95	männlich	30,7
ASU-31	41	171	87	weiblich	29,8
ASU-32	48	179	74	männlich	23,1
ASU-33	59	k.A.	k.A.	weiblich	k.A.
ASU-35	57	184	82	männlich	24,2
ASU-38	50	180	83	weiblich	25,6

ASU-39	54	175	78	weiblich	25,5
ASU-41	26	167	61	weiblich	21,9
ASU-42	57	180	95	männlich	29,3
ASU-43	54	167	80	weiblich	28,7
ASU-44	33	186	85	männlich	24,6
ASU-46	33	180	64	weiblich	19,8
ASU-100	51	178	84	männlich	26,5
ASU-101	23	158	53	weiblich	21,2

2.2.3 Durchführung der Studie

Alle 40 Probanden erteilten ihr schriftliches Einverständnis zur Abgabe des Urins für wissenschaftliche Zwecke (siehe Anhang). Nach Erhalt des zustimmenden Votums der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz und der Durchführung der human-experimentellen Studie inklusive Entwicklung einer Human-Biomonitoring-Methode, erfolgte im Laufe des Jahres 2021 die Sammlung der Urinproben.

Den Probanden wurde vorab ein Entnahmegefäß (mit Methanol und Aceton vorge-spülte 100 ml-Weithals-Lackaufbewahrungsflasche aus Klarglas mit DIN-Gewinde und einem Schraubdeckel aus Polypropylen mit eingelegter teflonisierter Dichtung aus PE-Schaum, Chemoline GmbH, Sankt Augustin) ausgehändigt, welches sie, gefüllt mit Spontanurin sowie der Gefäßbeschriftung mit dem Zeitpunkt der Uringewinnung, zu einem vereinbarten Termin im ASU abgaben. Die Proben wurden anschließend bis zur weiteren Verwendung bei minus 18 Grad Celsius aufbewahrt.

Darüber hinaus wurden anamnestische Daten der Probanden mithilfe eines Fragebo-gens erhoben. Dabei wurden Alter, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht, Raucher-status, Ernährungsverhalten und mögliche Belastungen mit BADGE bzw. dessen De-riivate erfragt, z.B. durch zahnmedizinische Behandlungen oder durch den Umgang mit Epoxidharzen.

Mithilfe der durch die Ergebnisse der human-experimentellen Pilotstudie entwickelten Analysenmethode wurden die Parameter BPA, BAMGE*H₂O und BADGE*2H₂O in den Urinproben analysiert.

Analog zur Kinetik-Studie wurde in allen Urinproben der Wert des Kreatinins bestimmt, um mögliche diuresebedingte Auswirkungen auf die Ausscheidung der Biomonitoring-Parameter zu korrigieren. Die Kreatinin-Analyse wurde ebenfalls im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz mit einem photometrischen Assay nach der Methode von Jaffe [113] durchgeführt.

2.3 Statistische Auswertung

Die Auswertungen erfolgten unter anderem in Anlehnung an eine Publikation zur Methodenentwicklung für ein Human-Biomonitoring von Ethoxyquin im Urin, welches neben BADGE ebenfalls Teil des BMU/VCI-Kooperationsprojektes zur Weiterentwicklung des HBM ist [115].

Die Darstellung der Messwerte des Human-Biomonitorings erfolgte in tabellarischer Form. Der zeitliche Verlauf der Konzentrationen der analysierten Parameter im biologischen Material (Urin) der Pilotstudie wurde grafisch dargestellt, inklusive einer Anpassung der Kurven an die erhaltenen Messwerte. Hierdurch konnten grundlegende toxikokinetische Werte, wie beispielsweise $t_{1/2}$ oder t_{max} , berechnet werden.

Die statistische Auswertung, inklusive der Erstellung von Abbildungen, wurde mithilfe des Tabellenkalkulationsprogrammes Microsoft® Excel® 2016 sowie dem Programm zur Datenauswertung SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Version 27) durchgeführt.

Die Auswertungen der Primärdaten hinsichtlich Urinmenge, Zeiten der Dosierung, Konzentrationen der BADGE-d6-Metabolite sowie Zeiten der Urinsammlungen wurden mittels folgender Vorgehensweise durchgeführt: Bei den Zeiten zur Darstellung der Urinausscheidungskinetik wurde der Zeitpunkt der Abgabe der Urinfraktion 0, welche unmittelbar vor der Dosierung stattfand, als Zeitpunkt 0 definiert. Die Zeitpunkte für die Abgabe aller weiteren Urinfraktionen (1 bis 24) wurden als Differenz zur Urinfraktion 0 berechnet. Zur Berechnung der absoluten Ausscheidungsmengen (μg) der BADGE-d6-Metabolite wurde die gemessene Konzentration ($\mu\text{g}/\text{Liter}$) mit dem Urinvolumen (Liter) multipliziert. Durch eine Addition der Ausscheidungsmengen zum Zeitpunkt X und aller vorherigen ausgeschiedenen Mengen konnte die kumulierte

Ausscheidungsmenge zum Zeitpunkt X ermittelt werden. Die Ausscheidungsmenge zum Zeitpunkt 0 wurde durch Abzug des Nullwertes mitberücksichtigt. Die Berechnung der renalen Ausscheidungsrate ($\mu\text{g}/\text{h}$) erfolgte, indem die absoluten Ausscheidungsmengen (μg) des jeweiligen Metaboliten einer Urinprobe durch die zeitliche Differenz zur vorherigen Urinabgabe (h) dividiert wurden.

Zur Berechnung der kinetischen Parameter wurde eine zeitabhängige Funktion mithilfe einer exponentiellen Regression verwendet, welche auch in der Vergangenheit in diversen Publikationen Anwendung gefunden hat (vgl. hierzu u.a. [116, 117]):

$$c(t) = c_{\text{max}} * e^{-k\Delta t}$$

Dabei zeigt „c(t)“ die Konzentration des Metaboliten zum Zeitpunkt t nach der maximalen Konzentration („ c_{max} “). Der Wert „k“ repräsentiert die metabolitenspezifische Eliminationskonstante im Urin und „ Δt “ die Zeit nach dem Erreichen von „ c_{max} “ in Stunden.

Durch Anwendung der sigma-minus-Methode nach Gugeler et al. [118] konnten Parameter wie die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) oder Eliminationskonstante (k_{el}) berechnet sowie die halblogarithmischen Ausscheidungskurven dargestellt werden. Der Ausgangspunkt für die Berechnung der Halbwertszeiten war folgende Gleichung:

$$Ae(\infty) - Ae(t) = Ae(\infty) * e^{-k\Delta t}$$

Dabei wurde für die benötigte gesamte Ausscheidungsmenge ($Ae(\infty)$) nach BADGE-d6-Einnahme die ausgeschiedene Menge nach 72 Stunden verwendet. „ $Ae(t)$ “ repräsentiert die ausgeschiedene Menge zum Zeitpunkt „t“. Durch Umformen der zuvor genannten Gleichung konnten dabei die Halbwertszeiten der Metabolite mithilfe folgender Formel bestimmt werden:

$$\frac{\ln 2}{k} = t_{0,5}$$

Bei der Bestimmung der Konversionsfaktoren (KF) war es wichtig, zunächst aus der ausgeschiedenen Masse an Metaboliten (in μg) mittels Division durch die molare Masse des betreffenden Metaboliten dessen Stoffmenge (in nmol) zu berechnen. Die Berechnung der einheitslosen KF erfolgte dann, indem die kumulierte Stoffmenge an Metaboliten, die in 24, 48 bzw. 72 Stunden nach der Dosierung ausgeschieden wurde („ $A_{24\text{h}}$, $A_{48\text{h}}$, $A_{72\text{h}}$ “), durch die initial verabreichte Stoffmenge an BADGE-d6 („Dosis“) dividiert wurde:

$$KF = A_{24/48/72h} / \text{Dosis}$$

Für die Berechnungen wurden folgende molare Massen der drei Metabolite bzw. der Ausgangssubstanz BADGE-d6 verwendet:

- BADGE-d6: 346,4 g/mol
- BADGE*2H₂O-d6: 382,5 g/mol
- BAMGE*H₂O-d6: 308,4 g/mol
- BPA-d6: 234,3 g/mol

Die Auswertungen der Konzentrationen der Urinproben bei den Untersuchungen in der Allgemeinbevölkerung erfolgte mithilfe deskriptiver Analyse der Daten unter Angabe folgender Werte: Minimum, Maximum, Mittelwert und Median. Für die Berechnung der zwei zuletzt genannten Größen wurden Ergebnisse unterhalb der Bestimmungsgrenze (BG) durch einen Wert entsprechend der halben BG ersetzt. Die Auswertungen der Fragebögen aus der Allgemeinbevölkerung wurden ebenfalls mittels deskriptiver Datenanalyse durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Human-experimentelle Pilotstudie

Vor bzw. nach der oralen Aufnahme von BADGE-d6 gaben die fünf Probanden über den Studienzeitraum von 72 Stunden zwischen 19 und 24 Urinproben mit einem kumulierten Urinvolumen von 4,58 bis 7,56 Litern ab. Dabei wurden alle während der Stoffwechselstudie gesammelten Proben unter Anwendung der validierten Methode analysiert (siehe 2 Material und Methoden). Die isotoopenmarkierten Derivate (BPA-d6, BADGE*2H2O-d6 und BAMGE*H2O-d6) konnten bei allen Probanden im Urin nach der oralen Aufnahme nachgewiesen und quantifiziert werden.

Die renale Eliminationskinetik der drei Metabolite BPA-d6, BAMGE*H2O-d6 und BADGE*2H2O-d6 nach der absoluten Dosierung von 2,9 bis 5,9 mg BADGE-d6 ist sowohl in Einzel- als auch in zusammenfassender Betrachtung aller Probanden mit gemittelten Werten in den Abb. 8 bis 13 dargestellt. Die Spiegel der Metabolite im Urin werden als Kreatinin-korrigierte Werte ($\mu\text{g/g}$ Kreatinin) angezeigt, um eine mögliche Variabilität bei der Verdünnung der Urinproben mit einzubeziehen. Im Anhang sind sowohl die Abbildungen der $\mu\text{g/l}$ -Konzentrationen (siehe 7.4 Ergänzende Tabellen und Abbildungen zu 3 Ergebnisse) als auch die ausführlichen Tabellen zur Eliminationskinetik der jeweiligen Probanden aufgeführt (siehe 7.4 Analyseergebnisse BADGE-d6).

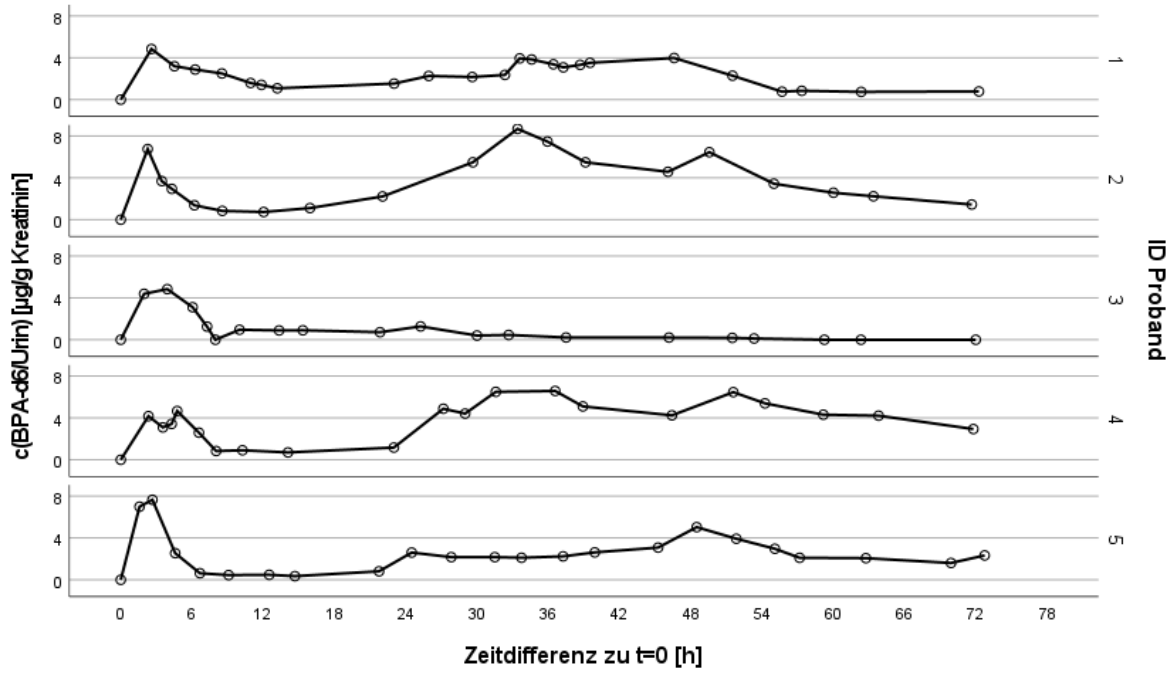


Abbildung 8: Urinausscheidungskinetik von BPA-d6 nach oraler Dosierung von BADGE-d6 – Einzelbetrachtung der fünf Probanden (Kreatinin-korrigierte Werte)

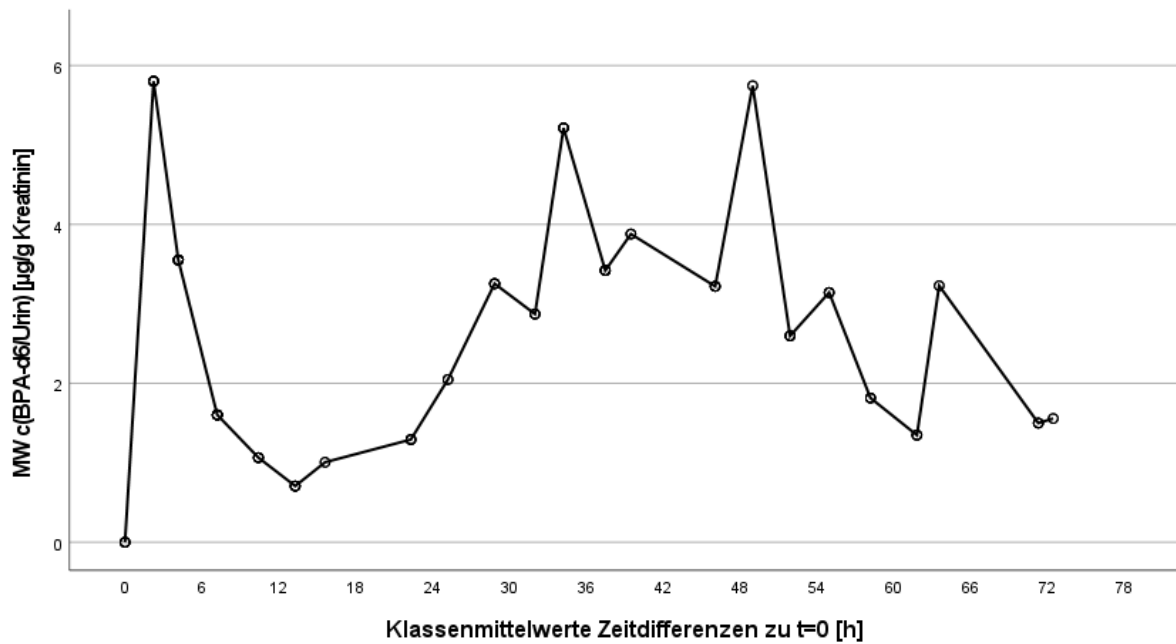


Abbildung 9: Urinausscheidungskinetik von BPA-d6 nach oraler Dosierung von BADGE-d6 – Zusammenfassende Betrachtung aller Probanden mit Mittelwerten (Kreatinin-korrigierte Werte)

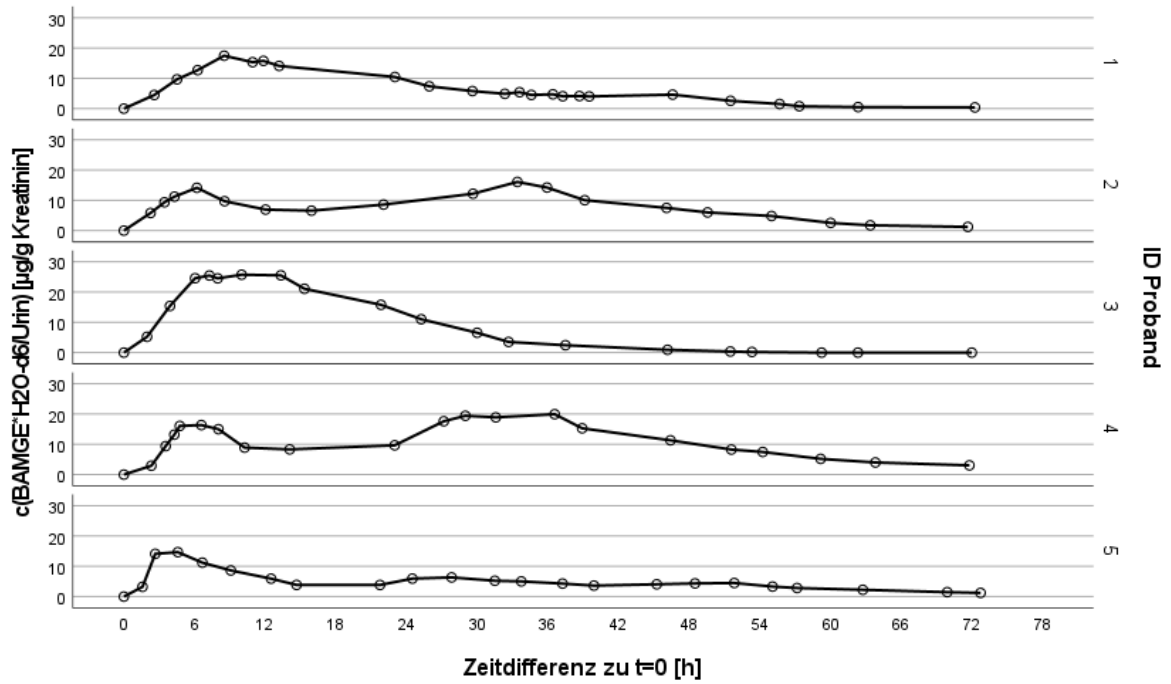


Abbildung 10: Urinausscheidungskinetik von BAMGE*H2O-d6 nach oraler Dosierung von BADGE-d6 – Einzelbeurteilung der fünf Probanden (Kreatinin-korrigierte Werte)

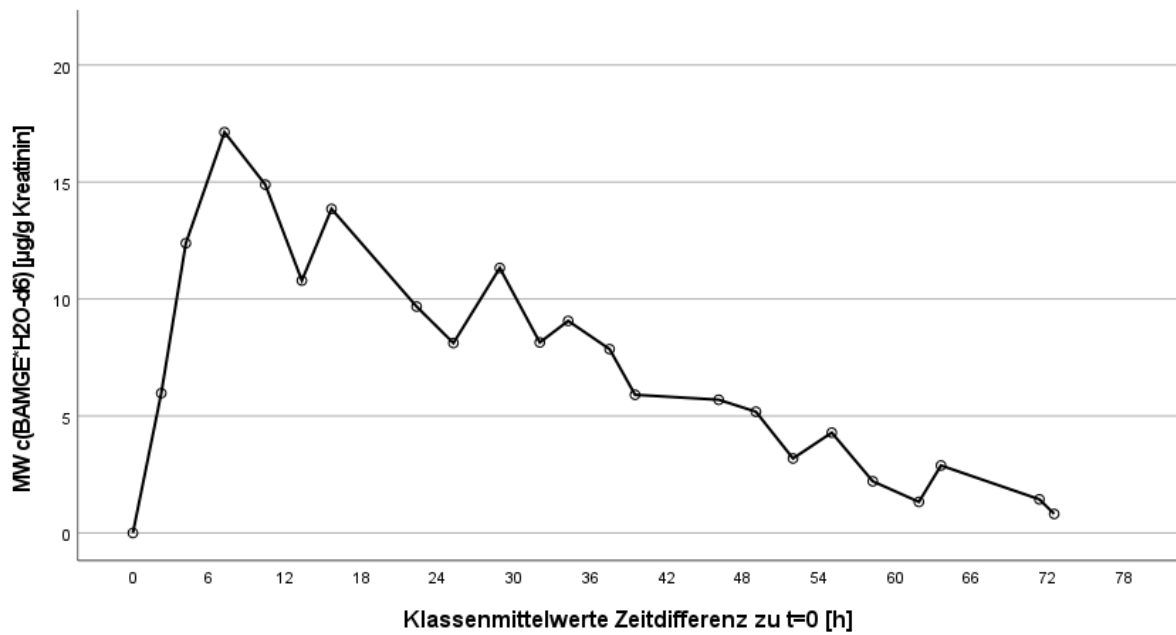


Abbildung 11: Urinausscheidungskinetik von BAMGE*H2O-d6 nach oraler Dosierung von BADGE-d6 – Zusammenfassende Betrachtung aller Probanden mit Mittelwerten (Kreatinin-korrigierte Werte)

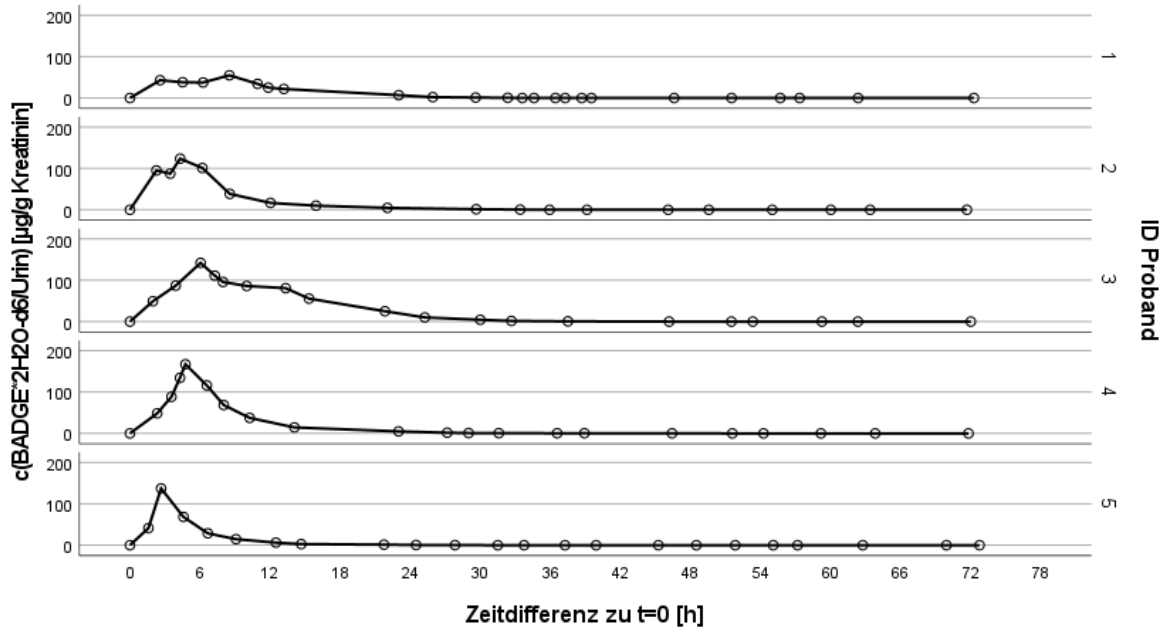


Abbildung 12: Urinausscheidungskinetik von $\text{BADGE}^*2\text{H}_2\text{O-d6}$ nach oraler Dosierung von BADGE-d6 – Einzelbetrachtung der fünf Probanden (Kreatinin-korrigierte Werte)

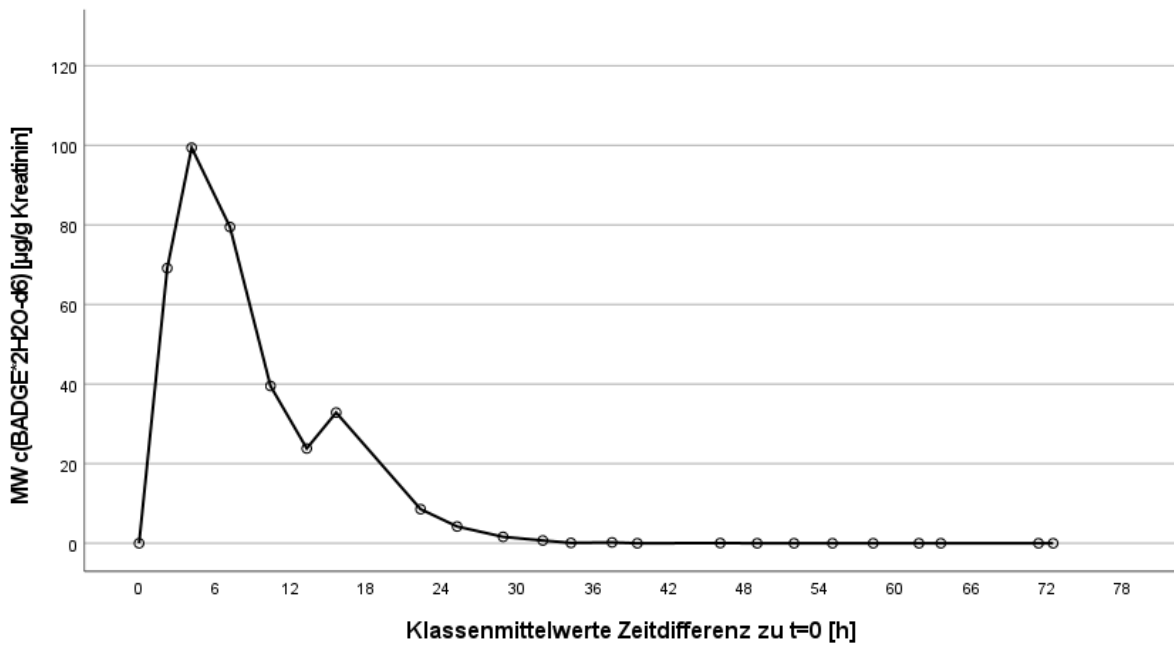


Abbildung 13: Urinausscheidungskinetik von $\text{BADGE}^*2\text{H}_2\text{O-d6}$ nach oraler Dosierung von BADGE-d6 – Zusammenfassende Betrachtung aller Probanden mit Mittelwerten (Kreatinin-korrigierte Werte)

Von den drei untersuchten BADGE-Metaboliten konnte BADGE*2H₂O-d₆ in den größten Mengen nachgewiesen werden. Dabei wurden maximale Konzentrationen zwischen 54,92 und 167,33 µg/g Kreatinin (MW: 125,12 µg/g Kreatinin) erfasst. Der zuvor genannte Wert (MW) repräsentiert den Mittelwert der individuellen Maximalkonzentrationen der fünf Probanden. In geringeren Mengen fand sich BAMGE*H₂O-d₆, die maximalen Konzentrationen betragen hier 14,69 bis 25,74 µg/g Kreatinin (MW: 18,80 µg/g Kreatinin). Den niedrigsten Spiegel aller untersuchten Stoffe wies BPA-d₆ auf, wobei die Höchstkonzentrationen zwischen 4,84 bis 8,69 µg/g Kreatinin (MW: 6,52 µg/g Kreatinin) variierten. Diese gemessenen Konzentrationen der drei Metabolite lagen damit deutlich oberhalb der metabolitenspezifischen Nachweisgrenze (NWG). In den jeweils ersten Proben der fünf Teilnehmer, unmittelbar vor der Verabreichung der Testsubstanz, waren die Spiegel aller betrachteten BADGE-Metabolite dagegen unterhalb der jeweiligen NWG. In den Proben nach der Dosierung war bei allen Probanden und Markern ein Anstieg der Konzentrationen erkennbar, wobei diese deutlich oberhalb der NWG gemessen werden konnten. Auffällig zeigte sich dabei, dass BPA-d₆ in den Urinproben bei vier von fünf Probanden auch 72 Stunden nach der Dosierung mit deutlichen Werten oberhalb dieser Grenze noch quantifizierbar war. Auch BAMGE*H₂O-d₆ konnte nach der kompletten Studiendauer noch in einem Großteil der Urinproben nachgewiesen werden. Bei der Betrachtung des zeitlichen Verlaufs der Maximalkonzentrationen ist zu erkennen, dass BADGE*2H₂O-d₆ nach einer raschen Phase der Absorption und Verteilung zügig über den Urin ausgeschieden wurde, wobei die oben genannten Konzentrationen 2,5 bis 8,5 Stunden nach der Verabreichung auftraten. Für die Erreichung der Höchstkonzentrationen der anderen beiden Metabolite wurden größere Zeitspannen von 4,5 bis 37 Stunden für BAMGE*H₂O-d₆ und 2,5 bis 37 Stunden nach Dosierung für BPA-d₆ ermittelt. Probandenspezifische Daten zu den pharmakokinetischen Kenngrößen sind den Tabellen 7 bis 9 zu entnehmen. Die ergänzenden Tabellen mit Maximalkonzentrationen in µg/l befinden sich im Anhang (7.4 Ergänzende Tabellen und Abbildungen zu 3 Ergebnisse).

Ergebnisse

Tabelle 7: Pharmakokinetische Daten zu BADGE*2H2O-d6: Maximalkonzentrationen [in µg/g Kreatinin] mit jeweiliger Zeitangabe [in Stunden] (MW=Mittelwert, Min=Minimalwert, Max=Maximalwert)

BADGE*2H2O-d6		
Proband	t _{max} [h]	c _{max} [µg/g Crea.]
1	8,52	54,92
2	4,3	123,83
3	6,05	142,09
4	4,75	167,33
5	2,67	137,44
MW	5,26	125,12
Min	2,67	54,92
Max	8,52	167,33

Tabelle 8: Pharmakokinetische Daten zu BAMGE*H2O-d6: Maximalkonzentrationen [in µg/g Kreatinin] mit jeweiliger Zeitangabe [in Stunden]

BAMGE*H2O-d6		
Proband	t _{max} [h]	c _{max} [µg/g Crea.]
1	8,52	17,5
2	33,42	16,1
3	10	25,74
4	36,58	19,96
5	4,58	14,69
MW	18,62	18,80
Min	4,58	14,69
Max	36,58	25,74

Tabelle 9: Pharmakokinetische Daten zu BPA-d6: Maximalkonzentrationen [in µg/g Kreatinin] mit jeweiliger Zeitangabe [in Stunden]

BPA-d6		
Proband	t _{max} [h]	c _{max} [µg/g Crea.]
1	2,58	4,85
2	33,42	8,69
3	3,92	4,84
4	36,58	6,58
5	2,67	7,65
MW	15,83	6,52
Min	2,58	4,84
Max	36,58	8,69

Um etwaige Unterschiede in der Verdünnung des Urins zu berücksichtigen, wurden die Werte in Relation zum Kreatinin berechnet. Da die gemessenen Kreatinin-Werte der fünf Probanden Schwankungen mit Werten von 0,13 bis 6,11 g/l unterlagen, führte die Kreatinin-Korrektur zu übersichtlicheren Eliminationskurven.

Die renalen Ausscheidungsrate der drei Metabolite in $\mu\text{g/h}$ sind den Abb. 14 bis 19 zu entnehmen. Auch hier erfolgt die Darstellung in Einzelkurven sowie in gemittelten Werten der fünf Probanden. Die maximale Ausscheidungsrate für BADGE*2H₂O-d₆ wurde bereits nach drei bis sechs Stunden erreicht. Für BAMGE*H₂O-d₆ konnte ein ähnlicher Kurvenverlauf mit einem Maximum nach sechs bis neun Stunden erfasst werden. Die renale Ausscheidung von BADGE*2H₂O-d₆ und BAMGE*H₂O-d₆ sank innerhalb von neun bis achtzehn Stunden rasch ab. Die Ausscheidung für BPA-d₆ zeigte einen abweichenden Kurvenverlauf im Vergleich zu den beiden zuvor beschriebenen Metaboliten. Bei Betrachtung der Ausscheidungsrate von BPA-d₆ waren mehrere Maximalwerte zu registrieren, welche nach circa 3, 34, 50 sowie 64 Stunden erreicht wurden.

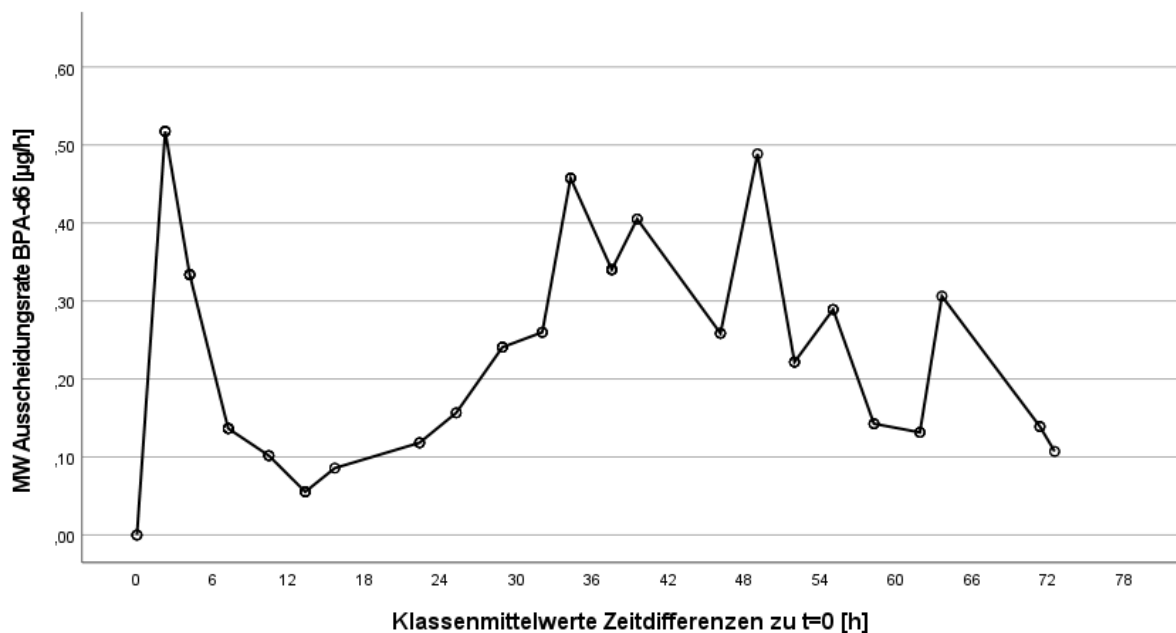


Abbildung 14: Ausscheidungsrate von BPA-d₆ nach Einnahme von BADGE-d₆ (Mittelwerte der fünf Probanden)

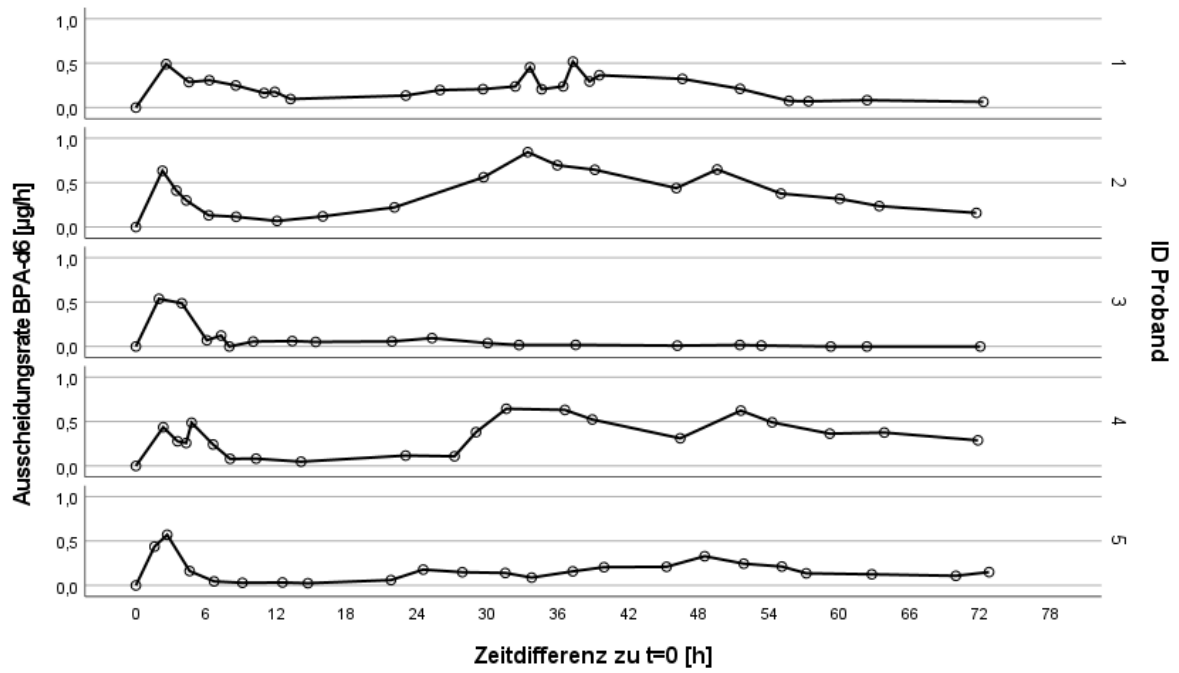


Abbildung 15: Einzelkurven zu den Ausscheidungsrate der fünf Probanden von BPA-d6

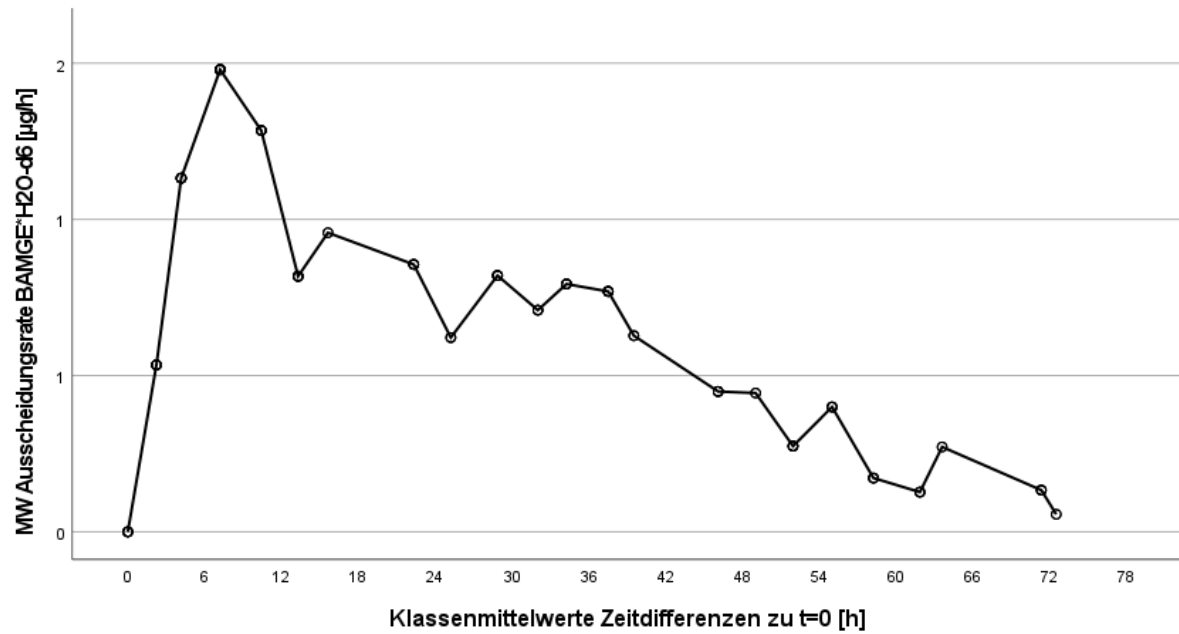


Abbildung 16: Ausscheidungsrate von BAMGE*H2O-d6 nach Einnahme von BADGE-d6 (Mittelwerte der fünf Probanden)

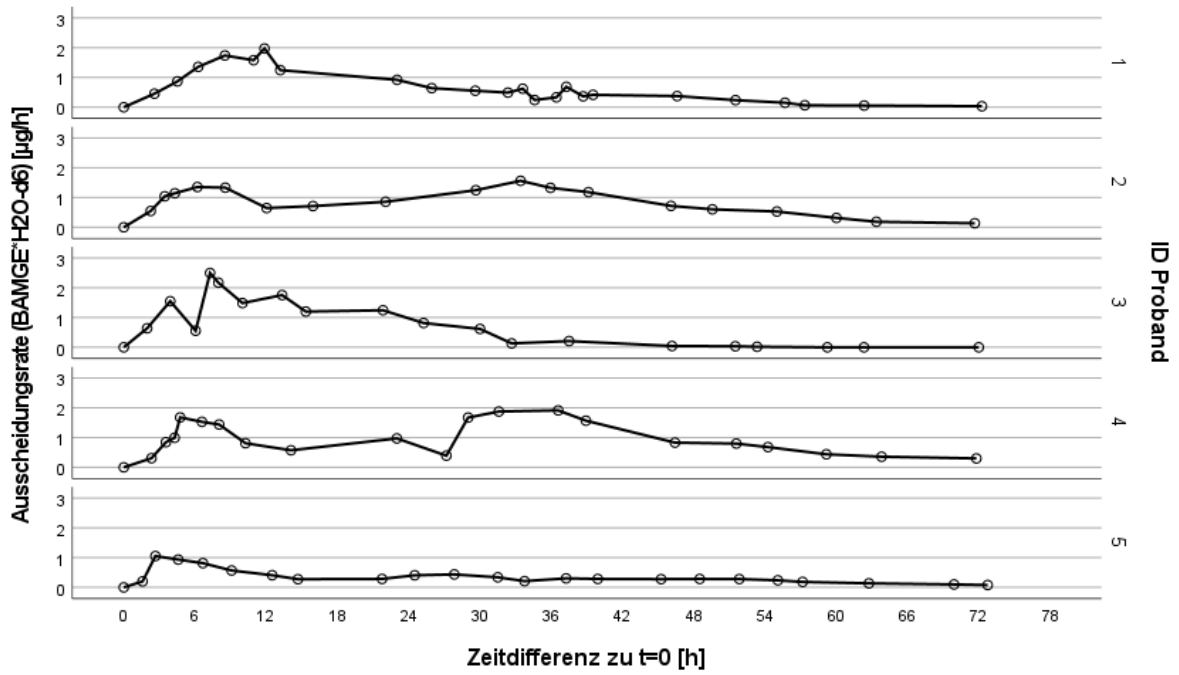


Abbildung 17: Einzelkurven zu den Ausscheidungsrate der fünf Probanden von BAMGE*H2O-d6

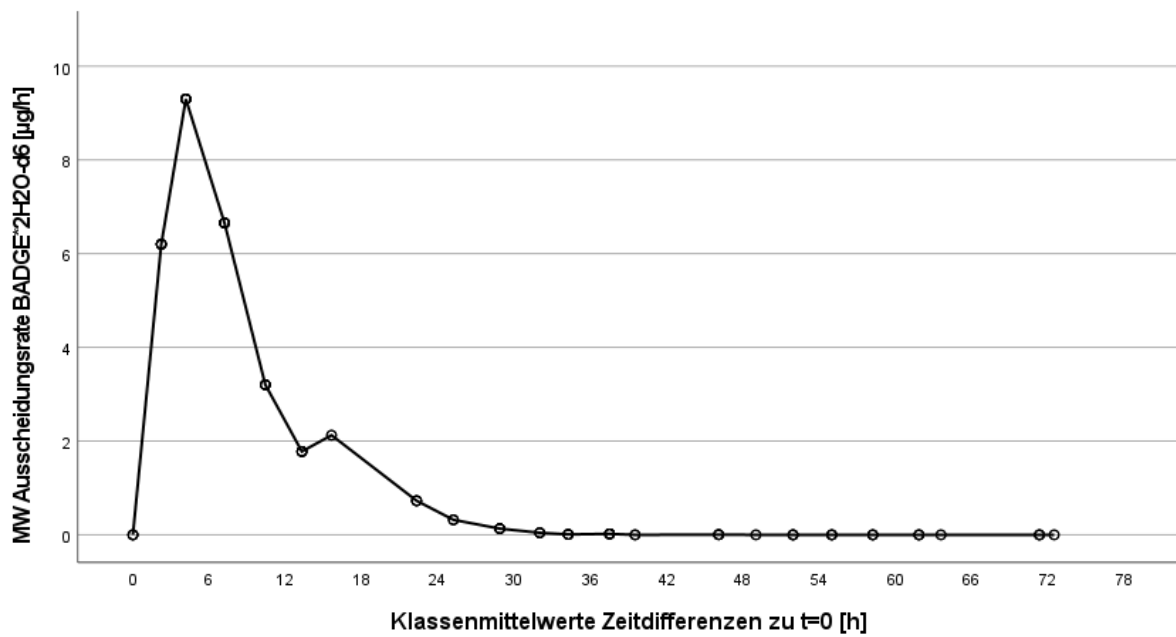


Abbildung 18: Ausscheidungsrate von BADGE*2H2O-d6 nach Einnahme von BADGE-d6 (Mittelwerte der fünf Probanden)

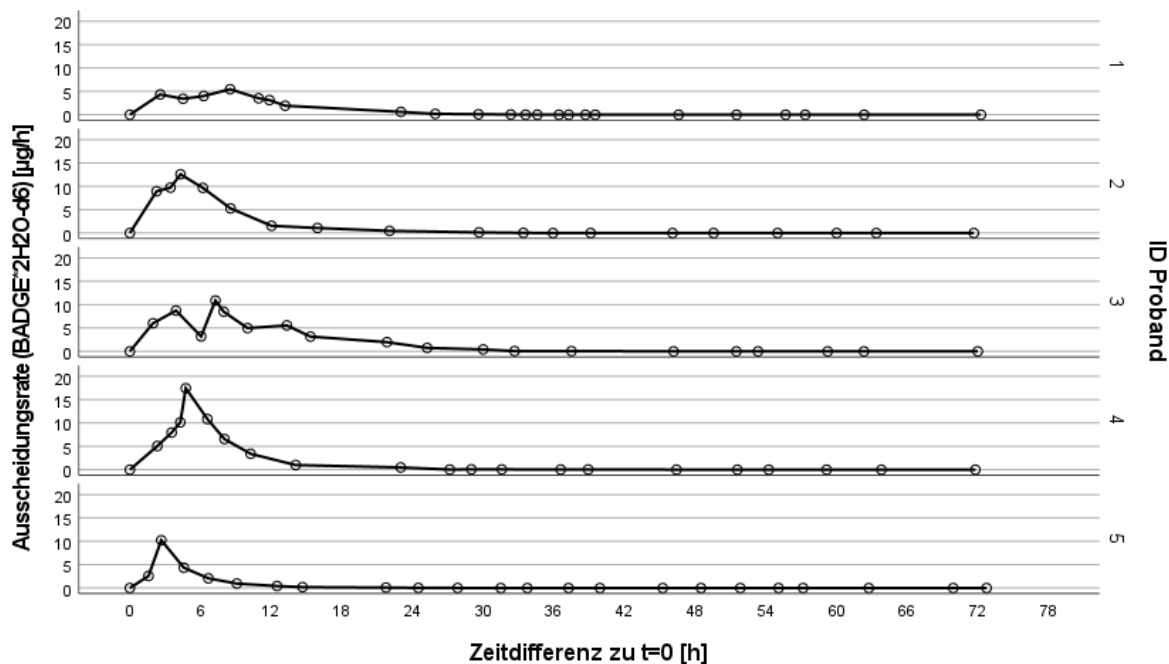


Abbildung 19: Einzelkurven zu den Ausscheidungsrate der fünf Probanden von BADGE*2H2O-d6

Die Ermittlung der individuellen Eliminationshalbwertzeiten der Metabolite erfolgte, wie unter 2.3 Statistische Auswertung erläutert, nach der sigma-minus-Methode [118]. Dabei wurden Halbwertzeiten für BPA-d6 im Bereich von 7,35 bis 8,89 Stunden (MW 8,20 Stunden), BAMGE*H2O-d6 4,43 bis 12,81 Stunden (MW 7,91 Stunden) und für BADGE*2H2O-d6 zwischen 2,68 und 4,93 Stunden (MW 3,53 Stunden) errechnet. Probandenspezifische Zeiten sind der Tabelle 10 zu entnehmen.

Tabelle 10: Terminale Halbwertzeiten der Probanden [in Stunden]

Proband	BPA-d6	BAMGE*H2O-d6	BADGE*2H2O-d6
1	8,14	12,81	3,23
2	8,89	7,57	3,28
3	8,43	4,43	3,54
4	8,18	9,37	4,93
5	7,35	5,36	2,68
MW	8,20	7,91	3,53
Min	7,35	4,43	2,68
Max	8,89	12,81	4,93

Die kumulativen Ausscheidungsmengen der drei betrachteten Metabolite für alle Probanden sind in den Abbildungen 20 bis 22 dargestellt.

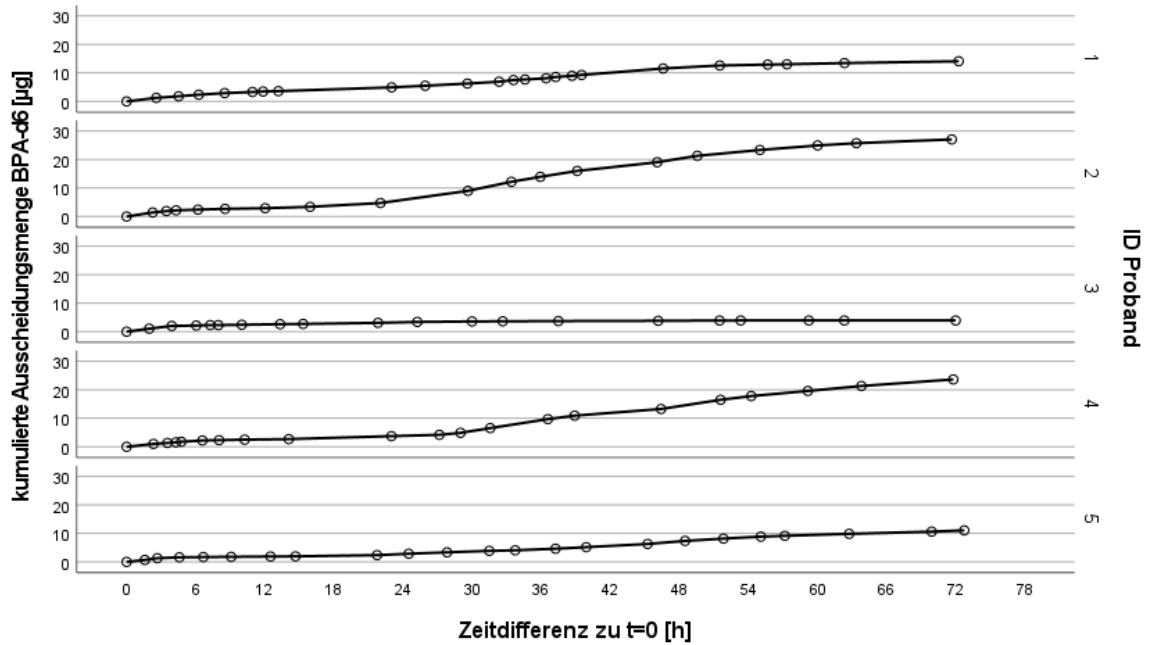


Abbildung 20: Kumulative Ausscheidung von BPA-d6 [in µg] aller Probanden nach oraler Dosierung von BADGE-d6 [in Stunden]

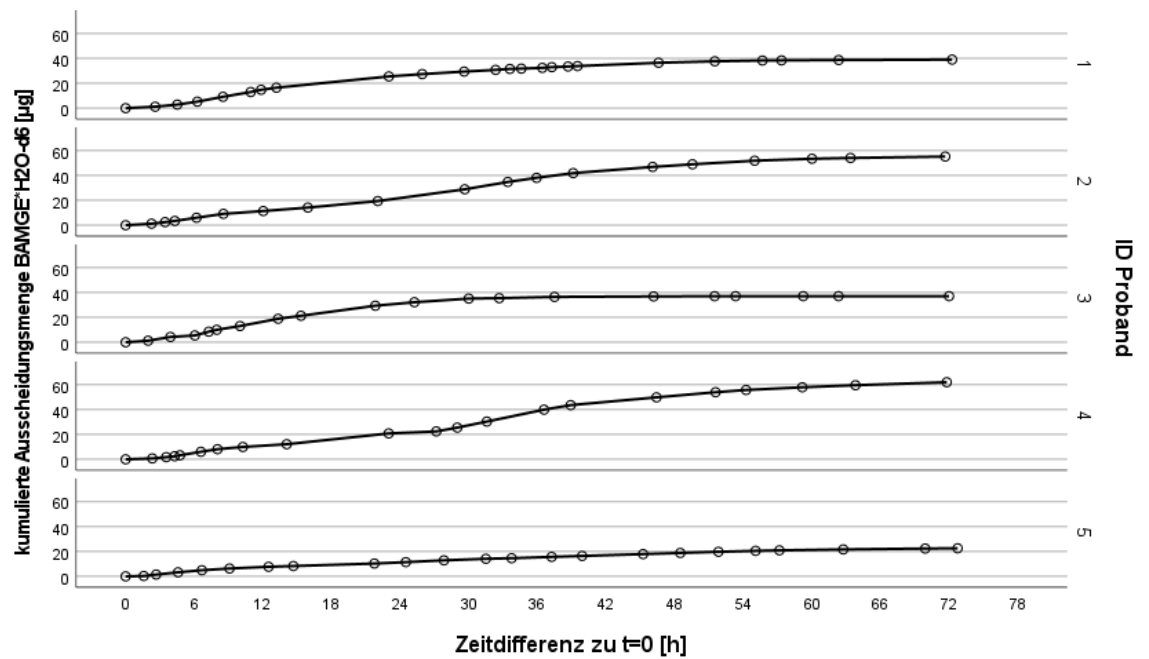


Abbildung 21: Kumulative Ausscheidung von BAMGE*H2O-d6 [in µg] aller Probanden nach oraler Dosierung von BADGE-d6 [in Stunden]

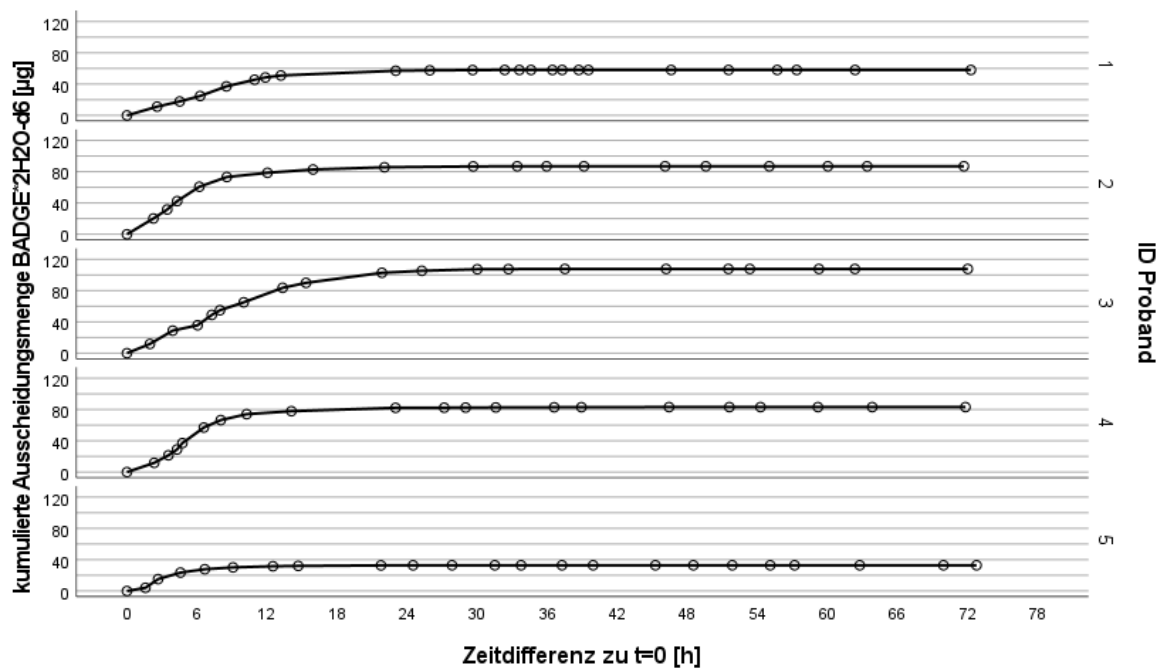


Abbildung 22: Kumulative Ausscheidung von BADGE*2H2O-d6 [in µg] aller Probanden nach oraler Dosierung von BADGE-d6 [in Stunden]

Unter Berücksichtigung der Stoffmengen der drei Metabolite und der Stoffmenge des oral applizierten BADGE-d6 wurden die metabolischen Konversionsfaktoren (auch F_{ue} = urinary excretion fraction) der Metabolite als Dezimalzahl bzw. in Prozentsätzen der applizierten Dosis ermittelt. Bei der Berechnung dieser Faktoren wurden verschiedene Zeiträume betrachtet (von 0 bis 72 Stunden, vgl. hierzu die Tabellen 11 bis 13). Dabei wurde der mittlere Konversionsfaktor für BADGE*2H2O-d6 bei einer Betrachtung von 24 Stunden (kum 0-24) mit 0,0140 berechnet. Dies bedeutet, dass 1,4% der systemischen Expositionsdosis von BADGE-d6 innerhalb eines Tages als BADGE*2H2O-d6 über den Urin ausgeschieden wurde (Bereich 0,94 – 2,08%). Für die anderen beiden Metabolite konnten niedrigere Konversionsfaktoren ermittelt werden, wobei BAMGE*H2O-d6 einen mittleren F_{ue} von 0,54% (Bereich 0,42 – 0,77%) und BPA-d6 von 0,13% (Bereich 0,11 – 0,15%) innerhalb von 24 Stunden aufwies. Bei der Betrachtung eines längeren Zeitraums von 48 Stunden (kum 0-48) konnte festgestellt werden, dass als BPA-d6 bzw. BAMGE*H2O-d6 insgesamt 0,36% bzw. 0,91% (Mittelwerte) der aufgenommenen Dosis eliminiert wurden.

Über die komplette Studiendauer (bis 72 Stunden nach der Dosierung) wurden insgesamt 1,43% der Dosis (kum 0-72, Mittelwert) als BADGE*2H2O-d6 eliminiert, davon der Großteil (98,5%, inkr 0-24 [%]) innerhalb der ersten 24 Stunden nach der

Dosierung. Für die beiden anderen Metabolite ergeben sich bei dieser Betrachtung niedrigere Werte. BAMGE*H₂O-d₆ erreichte eine mittlere, prozentuale Ausscheidung nach Ende des Studienzeitraumes von 1,03%, wobei knapp über die Hälfte (54,9%) davon innerhalb der ersten 24 Stunden ausgeschieden wurde. Für BPA-d₆ wurde ein mittlerer F_{ue} von 0,5% nach 72 Stunden ermittelt, wovon mit 37,1% ein deutlich niedrigerer Anteil im Verlauf des ersten Studientages eliminiert wurde.

Ausführliche Informationen über die metabolischen Konversionsfaktoren für alle untersuchten Metabolite sind in den Tabellen 11 bis 13 aufgeführt.

Tabelle 11: Pharmakokinetische Daten zu BADGE*2H₂O-d₆: Metabolische Konversionsfaktoren (kum=kumuliert, inkr=inkrementell, MW=Mittelwert, Min=Minimum, Max=Maximum)

Proband	kum 0-24	kum 0-48	kum 0-72	inkr 0-24	inkr 24-48	inkr 48-72	inkr 0-24 [%]	inkr 24-48 [%]	inkr 48-72 [%]
1	0,0094	0,0096	0,0096	0,0094	0,0002	0,0000	97,9	2,1	0,0
2	0,0132	0,0134	0,0134	0,0132	0,0002	0,0000	98,5	1,5	0,0
3	0,0208	0,0215	0,0215	0,0208	0,0007	0,0000	96,7	3,3	0,0
4	0,0164	0,0165	0,0165	0,0164	0,0001	0,0000	99,4	0,6	0,0
5	0,0103	0,0103	0,0103	0,0103	0,0000	0,0000	100,0	0,0	0,0
MW	0,0140	0,0143	0,0143	0,0140	0,0002	0,0000	98,5	1,5	0,0
Min	0,0094	0,0096	0,0096	0,0094	0,0000	0,0000	96,7	0,0	0,0
Max	0,0208	0,0215	0,0215	0,0208	0,0007	0,0000	100,0	3,3	0,0

Tabelle 12: Pharmakokinetische Daten zu BAMGE*H₂O-d₆: Metabolische Konversionsfaktoren

Proband	kum 0-24	kum 0-48	kum 0-72	inkr 0-24	inkr 24-48	inkr 48-72	inkr 0-24 [%]	inkr 24-48 [%]	inkr 48-72 [%]
1	0,0053	0,0075	0,0080	0,0053	0,0022	0,0005	66,3	27,5	6,3
2	0,0042	0,0091	0,0105	0,0042	0,0049	0,0014	40,0	46,7	13,3
3	0,0077	0,0092	0,0092	0,0077	0,0015	0,0000	83,7	16,3	0,0
4	0,0052	0,0126	0,0153	0,0052	0,0074	0,0027	34,0	48,4	17,6
5	0,0044	0,0072	0,0087	0,0044	0,0028	0,0015	50,6	32,2	17,2
MW	0,0054	0,0091	0,0103	0,0054	0,0038	0,0012	54,9	34,2	10,9
Min	0,0042	0,0072	0,0080	0,0042	0,0015	0,0000	34,0	16,3	0,0
Max	0,0077	0,0126	0,0153	0,0077	0,0074	0,0027	83,7	48,4	17,6

Tabelle 13: Pharmakokinetische Daten zu BPA-d6: Metabolische Konversionsfaktoren

Pro-band	kum 0-24	kum 0-48	kum 0-72	inkr 0-24	inkr 24-48	inkr 48-72	inkr 0-24 [%]	inkr 24-48 [%]	inkr 48-72 [%]
1	0,0014	0,0032	0,0038	0,0014	0,0018	0,0006	36,8	47,4	15,8
2	0,0015	0,0051	0,0067	0,0015	0,0036	0,0016	22,4	53,7	23,9
3	0,0011	0,0013	0,0013	0,0011	0,0002	0,0000	84,6	15,4	0,0
4	0,0013	0,0046	0,0077	0,0013	0,0033	0,0031	16,9	42,9	40,3
5	0,0014	0,0037	0,0056	0,0014	0,0023	0,0019	25,0	41,1	33,9
MW	0,0013	0,0036	0,0050	0,0013	0,0022	0,0014	37,1	40,1	22,8
Min	0,0011	0,0013	0,0013	0,0011	0,0002	0,0000	16,9	15,4	0,0
Max	0,0015	0,0051	0,0077	0,0015	0,0036	0,0031	84,6	53,7	40,3

Neben der Berechnung von Konversionsfaktoren wurden Messungen zur Konjugation der Metabolite durchgeführt. Die Ergebnisse finden sich in den Tabellen 14 bis 16. Zur genaueren Betrachtung wurden Proben mit hohen Ausscheidungsmengen analysiert und dabei drei unterschiedliche Hydrolysebedingungen miteinander verglichen. Ausgewählt wurden dabei jeweils die beiden Proben mit den höchsten Konzentrationen eines jeden Probanden aus der Pilotstudie. Diese wurden einmal ohne Enzymzusatz sowie einmal mit Zusatz der Enzyme β -Glucuronidase (*Escherichia Coli*, nur Glucuronidase-Aktivität) bzw. β -Glucuronidase/Arylsulfatase (*Helix Pomatia*, zusätzlich Sulfatase-Aktivität) untersucht.

Aus den Tabellen 14 bis 16 wird ersichtlich, dass insbesondere bei den phenolischen Metaboliten (BPA-d6 und BAMGE*H₂O-d6) ein sehr hoher Konjugatanteil (95% und mehr) zu erfassen ist, während dieser bei BADGE*2H₂O-d6 etwas niedriger (ca. 80%) ist. Mit der Aktivität der Sulfatase wurden nur geringere Konzentrationen als mit alleiniger Aktivität der Glucuronidase erreicht (Mittelwerte 82 bis 98%, je nach Metaboliten).

Ergebnisse

Tabelle 14: Vergleich der Hydrolysebedingungen für BADGE*2H2O-d6 (MW Proband=Mittelwert der beiden Proben mit höchsten Konzentrationen jedes Probanden, SD=Standardabweichung, P50=Median) [in %]

	BADGE*2H2O-d6	BADGE*2H2O-d6
	Verhältnis ohne Enzym / E.Coli	Verhältnis H. Pomatia / E.Coli
	MW	MW
Proband 1	27,49	95,26
Proband 2	22,85	95,03
Proband 3	18,76	96,59
Proband 4	16,12	92,69
Proband 5	26,47	97,18
Mittelwerte	22,34	95,35
SD	4,88	1,74
Min	16,12	92,69
Max	27,49	97,18
P50	22,85	95,26

Tabelle 15: Vergleich der Hydrolysebedingungen für BAMGE*H2O-d6 [in %]

	BAMGE*H2O-d6	BAMGE*H2O-d6
	Verhältnis ohne Enzym / E.Coli	Verhältnis H. Pomatia / E.Coli
	MW	MW
Proband 1	4,94	104,42
Proband 2	7,64	113,67
Proband 3	3,85	81,28
Proband 4	3,83	95,93
Proband 5	2,05	95,48
Mittelwerte	4,46	98,16
SD	2,06	12,01
Min	2,05	81,28
Max	7,64	113,67
P50	3,85	95,93

Tabelle 16: Vergleich der Hydrolysebedingungen für BPA-d6 [in %]

	BPA-d6	BPA-d6
	Verhältnis ohne Enzym / E.Coli	Verhältnis H. Pomatia / E.Coli
	MW	MW
Proband 1	1,04	91,42
Proband 2	5,65	79,22
Proband 3	0,98	81,83
Proband 4	3,21	86,57
Proband 5	2,81	72,63
Mittelwerte	2,74	82,33
SD	1,91	7,15
Min	0,98	72,63
Max	5,65	91,42
P50	2,81	81,83

Im Rahmen der Studie wurden von den Probanden zusätzlich Plasmaproben gewonnen (siehe 2.1.3 Durchführung der Studie unter 2 Material und Methoden). Untersuchungen in diesem Probenmaterial sind nicht Teil dieser Dissertation.

3.2 Untersuchungen von Proben aus der Allgemeinbevölkerung

Anhand der im Anhang beigefügten Fragebögen (siehe 7.7 Fragebogen zur Untersuchung von Probenmaterial aus der Allgemeinbevölkerung) konnten grundlegende Informationen der 40 Probanden in Bezug auf Alter, Geschlecht, Körpergröße und Körpergewicht gewonnen werden. Zusätzlich wurden sowohl das Ernährungsverhalten (Mischkost, vegetarisch, vegan) als auch der Konsum von Tabakprodukten (einschließlich Verdampferflüssigkeiten) innerhalb 48 Stunden vor Abgabe der Spontanurprobe erfragt. Weitere Gesichtspunkte stellten mögliche Belastungen mit BADGE bzw. dessen Derivate durch zahnmedizinische Behandlungen (z.B. im Rahmen einer Fissurenversiegelung), der Konsum von Lebensmitteln in Konservendosen und der Kontakt zu epoxidharzhaltigen Produkten (wie z.B. Farben, Lacke, Klebstoffe oder Bodenbeschichtungen) dar, ebenfalls in einem Betrachtungszeitraum von 48 Stunden vor Urinabgabe (Tabellen 17 und 18).

Das Kollektiv zeigte ein mittleres Alter von 43,95 Jahren sowie ein Median von 42 Jahren. Der Altersbereich erstreckte sich dabei von 23 bis 67 Jahren. Das Verhältnis der Geschlechter (weiblich zu männlich) war mit 22 zu 18 annähernd ausgeglichen (vgl. hierzu Tabelle 6).

Tabelle 17: Grundlegende Informationen zu den Probanden der Allgemeinbevölkerung (k.A.=keine Angabe)

Proben-ID	Kreatinin [mg/dl]	Proben-Datum	Proben-Uhrzeit	Ernährung
ASU-02	148,39	24.02.2021	08:19	Mischkost
ASU-03	35,53	19.02.2021	13:45	vegetarisch
ASU-04	41,63	17.02.2021	11:40	Mischkost
ASU-05	147,98	08.03.2021	06:45	Mischkost
ASU-06	197,91	22.02.2021	12:45	Mischkost
ASU-07	82,2	11.02.2021	09:10	Mischkost
ASU-08	48,14	15.03.2021	13:00	Mischkost
ASU-09	27,05	22.02.2021	k.A.	Mischkost
ASU-10	33,14	15.03.2021	09:00	Mischkost
ASU-11	25,76	k.A.	k.A.	Mischkost
ASU-12	124,83	28.02.2021	08:00	Mischkost
ASU-13	91,78	11.02.2021	k.A.	Mischkost
ASU-14	23,38	17.02.2021	12:00	Mischkost
ASU-16	39,01	16.02.2021	11:45	Mischkost
ASU-17	23,1	17.02.2021	15:30	Mischkost
ASU-18	19,76	11.02.2021	10:00	Mischkost
ASU-19	112,41	18.02.2021	06:40	Mischkost
ASU-20	26,36	15.02.2021	12:00	Mischkost
ASU-21	26,18	11.02.2021	12:05	Mischkost
ASU-22	43,09	22.03.2021	22:00	Mischkost
ASU-23	314,9	22.02.2021	16:30	Mischkost
ASU-24	75,27	k.A.	k.A.	Mischkost
ASU-25	30,62	k.A.	k.A.	Mischkost
ASU-26	132,49	28.02.2021	08:00	k.A.
ASU-27	80,13	11.02.2021	17:00	vegetarisch
ASU-28	39,06	12.02.2021	k.A.	Mischkost
ASU-29	211,43	16.02.2021	08:55	Mischkost
ASU-31	67,16	22.02.2021	12:00	Mischkost
ASU-32	66,01	11.02.2021	11:45	Mischkost
ASU-33	19,8	16.02.2021	14:00	k.A.
ASU-35	185,34	30.03.2021	21:40	Mischkost
ASU-38	21,23	17.02.2020	10:00	Mischkost

ASU-39	87,61	22.02.2021	12:30	Mischkost
ASU-41	14,26	17.02.2021	17:30	Mischkost
ASU-42	27,28	11.02.2021	17:20	Mischkost
ASU-43	20,13	12.02.2021	14:50	Mischkost
ASU-44	67,34	15.02.2021	12:30	Mischkost
ASU-46	42,59	19.02.2021	15:00	Mischkost
ASU-100	38,77	14.12.2021	11:20	Mischkost
ASU-101	113,14	14.12.2021	10:00	Mischkost

Durch die Auswertung der zuvor genannten Bögen konnte ebenfalls festgestellt werden, dass lediglich ein geringer Anteil der Teilnehmer innerhalb von 48 Stunden vor Urinabgabe sowohl Tabakprodukte konsumiert (zwei Probanden) als auch fetthaltige Lebensmittel aus Konservendosen zu sich genommen hatten (zwei Probanden: jeweils Thunfisch- und Fischkonserve). Zahnbehandlungen, bei denen ggf. ein epoxidhaltiges Produkt zum Einsatz gekommen sein könnte, wurden in Bezug auf den gleichen Zeitraum von allen Probanden verneint. Drei von vierzig Probanden gaben darüber hinaus an, dass sie Kontakt zu möglicherweise epoxidharzhaltigen Produkten hatten.

Tabelle 18: Auswertung der Fragebögen der Probanden der Allgemeinbevölkerung (0=nichtzutreffend, 1=zutreffend (mit Erklärung in Klammern), k.A.=keine Angabe)

Proben-ID	Tabakkonsum	Konserven	Zahn- behandlung	Epoxid
ASU-02	0	0	0	0
ASU-03	0	0	0	0
ASU-04	0	0	0	0
ASU-05	0	1 (Thunfisch)	0	0
ASU-06	1 (Zigaretten)	0	0	0
ASU-07	0	0	0	0
ASU-08	0	0	0	0
ASU-09	0	0	0	0
ASU-10	0	0	0	0
ASU-11	0	0	0	0
ASU-12	0	0	0	0
ASU-13	0	0	0	1 (Knauf „Fix und Fertig“, 2 Bohrlöcher aufgefüllt)

Ergebnisse

ASU-14	0	0	0	0
ASU-16	0	0	0	0
ASU-17	0	0	0	0
ASU-18	0	0	0	0
ASU-19	0	0	0	0
ASU-20	0	0	0	0
ASU-21	0	0	0	0
ASU-22	0	0	0	1 (diverse Bauarbeiten Zuhause)
ASU-23	0	0	0	0
ASU-24	0	0	0	0
ASU-25	0	0	0	0
ASU-26	0	0	0	0
ASU-27	0	0	0	0
ASU-28	1 (selbst gedrehte Zigaretten)	0	0	0
ASU-29	0	0	0	0
ASU-31	0	0	0	0
ASU-32	0	0	0	1 (Acrylmalfarbe, ver- mutlich nicht epoxid- haltig, Abend vor Pro- benahme)
ASU-33	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
ASU-35	0	0	0	0
ASU-38	0	0	0	0
ASU-39	0	0	0	0
ASU-41	0	1 (Fischkonserven)	0	0
ASU-42	0	0	0	0
ASU-43	0	0	0	0
ASU-44	0	0	0	0
ASU-46	0	0	0	0
ASU-100	0	0	0	0
ASU-101	0	0	0	0

Mithilfe der erarbeiteten Analysenmethode aus der human-experimentellen Pilotstudie wurden die 40 Personen der Allgemeinbevölkerungsstudie untersucht. Die Messwerte der Konzentrationen in den gesammelten Spontanurinproben sind in der Tabelle 19 dargestellt. Als Nachweisgrenze (=NWG) wurden im Rahmen der Methodvalidierung für BPA und BAMGE*H₂O 0,13 µg/l und für BADGE*2H₂O 0,10 µg/l ermittelt. Die Bestimmungsgrenzen (=BG) der drei Metabolite lagen bei 0,42 µg/l (BPA, BAMGE*H₂O) bzw. 0,30 µg/l (BADGE*2H₂O). Für die Berechnung des Medians sowie Mittelwertes wurden Werte unterhalb der BG durch einen Wert entsprechend der halben BG ersetzt.

Die Auswertungen zeigen, dass die Konzentrationen für BPA in einem Bereich von <0,42 bis 1,18 µg/l nachgewiesen werden konnten, wobei neun Proben (22,5%) oberhalb der BG quantifiziert wurden. Der größte Anteil der Messungen (77,5%) lag im Bereich zwischen den beiden definierten Grenzen (NWG und BG). Der Median betrug 0,21 µg/l. Die Analyse der Messwerte von BAMGE*H₂O zeigte, dass bei einem Konzentrationsbereich von <0,42 µg/l bis 1,06 µg/l ein erheblicher Teil (mehr als die Hälfte) der Proben unterhalb der NWG angesiedelt war. Auch hier betrug der Median 0,21 µg/l. Für BADGE*2H₂O wurden Konzentrationen zwischen <0,30 und 0,86 µg/l gemessen. Einschränkend muss hierbei erwähnt werden, dass die Proben in einem überwiegenden Teil (37 von 40) unterhalb der NWG nachzuweisen waren, wobei der Median bei 0,15 µg/l lag.

Die individuellen Messwerte sowie deskriptive statistische Angaben sind der nachfolgenden Tabelle 19 zu entnehmen.

Ergebnisse

Tabelle 19: Ergebnisliste zu Proben aus der Allgemeinbevölkerung (NWG=Nachweisgrenze, BG=Bestimmungsgrenze, Ergebnisse unterhalb der BG wurden durch einen Wert entsprechend der halben BG ersetzt)

Probenbezeichnung	Ergebnis	Ergebnis	Ergebnis
	BPA [µg/l]	BAMGE* H2O [µg/l]	BADGE* 2H2O [µg/l]
NWG	0,13	0,13	0,10
BG	0,42	0,42	0,30
ASU-02	< BG	< NWG	< NWG
ASU-03	< BG	< BG	< NWG
ASU-04	< BG	< NWG	< NWG
ASU-05	1,18	0,54	< BG
ASU-06	< BG	< BG	< NWG
ASU-07	< BG	< NWG	< NWG
ASU-08	0,48	< NWG	< NWG
ASU-09	< BG	< BG	< NWG
ASU-10	< BG	< NWG	< NWG
ASU-11	< BG	< NWG	< NWG
ASU-12	< BG	< NWG	< NWG
ASU-13	< BG	< NWG	< NWG
ASU-14	< BG	< BG	< NWG
ASU-16	0,44	< NWG	< NWG
ASU-17	< BG	< NWG	< NWG
ASU-18	< BG	< NWG	< NWG
ASU-19	0,83	< BG	< NWG
ASU-20	< BG	< NWG	< NWG
ASU-21	< BG	< NWG	< NWG
ASU-22	< BG	< NWG	< NWG
ASU-23	1,00	< BG	0,86
ASU-24	< BG	< BG	< NWG
ASU-25	< BG	< NWG	< NWG
ASU-26	< BG	< NWG	< NWG
ASU-27	< BG	< NWG	< NWG
ASU-28	< BG	< BG	< NWG
ASU-29	0,57	1,06	< NWG
ASU-31	< BG	< NWG	< NWG
ASU-32	< BG	< BG	< NWG
ASU-33	< BG	< NWG	< NWG
ASU-35	0,52	< BG	< NWG
ASU-38	< BG	< NWG	< NWG

Ergebnisse

ASU-39	0,47	< NWG	< NWG
ASU-41	< BG	< NWG	< NWG
ASU-42	< BG	< NWG	< NWG
ASU-43	< BG	< BG	< BG
ASU-44	< BG	< NWG	< NWG
ASU-46	< BG	< NWG	< NWG
ASU-100	< BG	< NWG	< NWG
ASU-101	0,79	< BG	< NWG
Anzahl	40	40	40
Minimum [$\mu\text{g/l}$]	< 0,42	< 0,42	< 0,30
Maximum [$\mu\text{g/l}$]	1,18	1,06	0,86
Median [$\mu\text{g/l}$]	0,21	0,21	0,15
Mittelwert [$\mu\text{g/l}$]	0,32	0,24	0,17
N Messwert < NWG	0	26	37
N NWG \leq Messwert < BG	31	12	2
N \geq BG	9	2	1

4 Diskussion

Das der Dissertation zugrunde liegende Projekt zielt auf die Entwicklung und Validierung eines zuverlässigen Human-Biomonitoring-Verfahrens zur Quantifizierung von Belastungen mit BADGE durch die Untersuchung von dessen Metaboliten im Urin des Menschen ab. Darüber hinaus richtet sich der Fokus dieser Arbeit auf die Überprüfung der Fragestellung, ob und in welchem Umfang es nach oraler Aufnahme von BADGE metabolisch zu einer Bildung von BPA kommt.

Im nachfolgenden Kapitel werden die Ergebnisse der human-experimentellen Pilotstudie und der Untersuchungen der Allgemeinbevölkerungsstudie jeweils in einzelnen Unterpunkten diskutiert. Hierzu werden die wichtigsten Sachverhalte in den Kontext bisheriger Forschungsarbeiten gestellt. Außerdem sollen Limitationen der jeweiligen Untersuchung aufgezeigt werden. Abschließend erfolgt eine zusammenfassende Betrachtung der Diskussion inklusive eines Ausblicks.

4.1. Human-experimentelle Pilotstudie

Im Verlauf der human-experimentellen Studie nahmen fünf freiwillige Probanden einmalig eine vorab definierte Dosis an BADGE auf oralem Weg ein. Mithilfe der Analyse der Konzentrationsverläufe der BADGE-Metabolite im Urin konnten grundlegende Informationen zur Toxikokinetik der Substanz im Menschen gewonnen werden. Diese Erkenntnisse trugen dazu bei, dass $\text{BADGE} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ als geeigneter Belastungsmarker für das HBM ausgewählt und eine Analysenmethode zur Erhebung umweltbedingter Belastungen entwickelt werden konnte. Weiterhin diente die Studie zur Bestimmung von metabolischen Konversionsfaktoren, die anhand von Daten des Biomonitorings eine Berechnung von Aufnahmemengen erlauben. Dadurch ist eine Einschätzung von inneren Belastungen unter Hinzunahme gegenwärtiger Aufnahmegrenzwerte (wie z.B. TDI) möglich.

Das weitestgehend homogene Probandenkollektiv, charakterisiert durch gesunde Männer im Alter zwischen 24 und 48 Jahren, wurde gewählt, um Störeinflüsse zu reduzieren. Durch die Kollektivauswahl konnten so potenzielle Einflussfaktoren, wie Geschlecht, Alter, hormoneller Status und Vorerkrankungen, in Bezug auf eine etwaige

veränderte Toxikokinetik von BADGE minimiert werden. Als Richtwert für die ausgewählte Anzahl an Probanden dienten die bisherigen Publikationen im Rahmen der Kooperation des BMU und dem VCI zur Förderung des HBM. Eine Analyse der Toxikokinetik nach einmaliger Dosierung einer zu prüfenden Substanz erfolgte hierbei zumeist an einstelligen Probandenzahlen ($n \leq 5$; siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Aufstellung über die in vergleichbaren toxikokinetischen Studien verwendete Anzahl an Probanden

Publikation	Probandenanzahl
Lessmann et al. (2016) [116]	3
Hollerer et al. (2018) [119]	4
Koch et al. (2014) [120]	3
Leng et al. (2014) [121]	5
Schettgen et al. (2017) [122]	4
Stoeckelhuber et al. (2018) [123]	5

Die kinetischen Parameter der human-experimentellen Pilotstudie wurden durch eine zeitabhängige Funktion mithilfe einer exponentiellen Regression berechnet. Die grundlegende Formel hierzu lautet $c(t) = c_{\max} * e^{-k\Delta t}$ (vgl. 2.3 Statistische Auswertung). Diese Vorgehensweise hat in der Vergangenheit in diversen Publikationen Anwendung gefunden, wie z.B. von Lessmann et al. für den Metaboliten Di(2-ethylhexyl)terephthalat (DEHTP) [116] oder Schettgen et al. für N-Methylmalonamsäure (NMMA) [117].

Der Metabolismus von BADGE wurde umfassend von Climie et al. im Tiermodell der Maus untersucht und bildet eine Grundlage zur Analyse der Toxikokinetik im Menschen [18]. Die Autoren identifizierten BADGE*2H₂O (III in Abb. 23) sowie dessen Oxidationsprodukt α -Hydroxypropansäure (IV) und die durch oxidative Desalkylierung entstehenden Metaboliten (V und VII) im Urin und Kot der Tiere, denen BADGE oral verabreicht wurde. Der Nachweis von BADGE*H₂O (II) als Produkt einer einfachen Hydrolyse der Ausgangssubstanz wurde dabei nicht beobachtet. Die Abb. 23 fasst die in der Literaturdiskussion angeführten Einzelschritte des BADGE-Metabolismus in der Maus zusammen und gibt einen Überblick über die einzelnen Metabolite. Die Prozentangaben spiegeln den Anteil der ausgeschiedenen Verbindung bezogen auf die oral verabreichte Dosis wider (nach [18]).

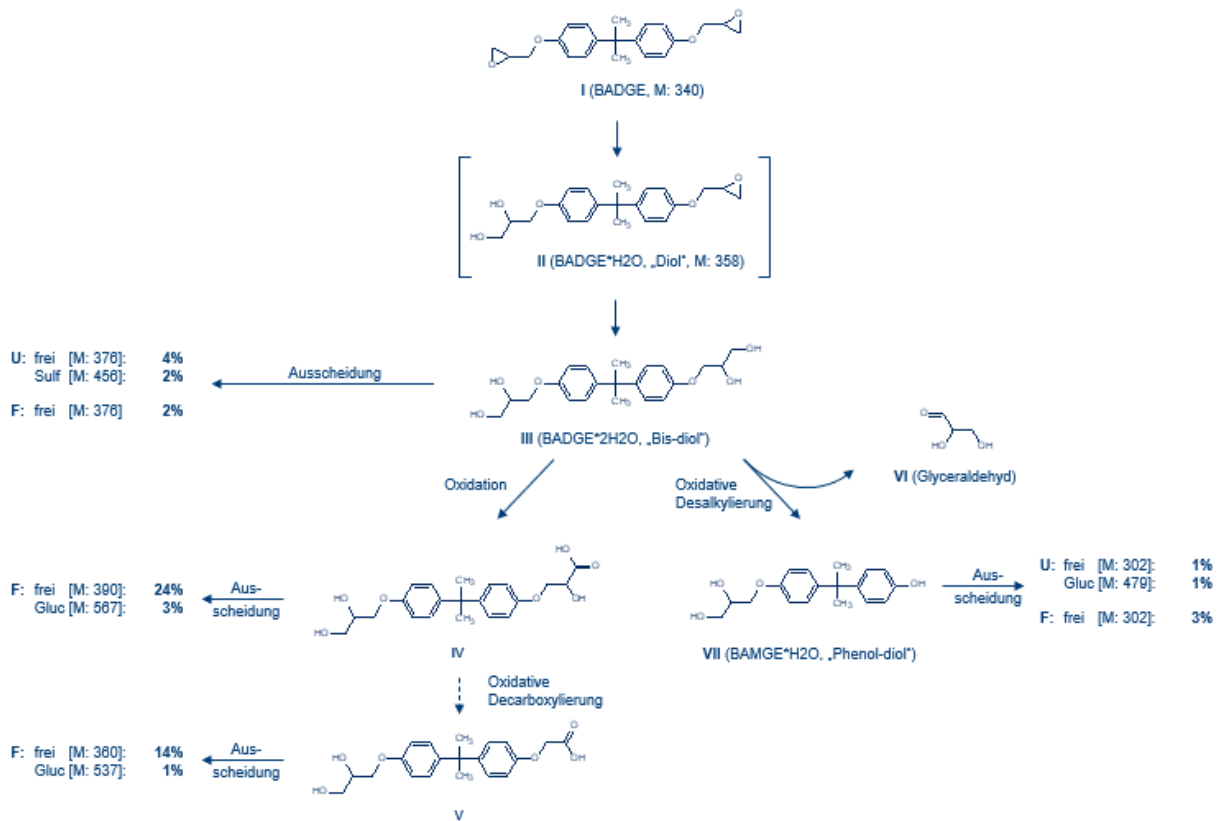


Abbildung 23: BADGE-Metabolismus in der Maus (Ausschnitt nach [18], M=Molekülmasse, U=Urin, F=Faeces, Sulf=Sulfatkonjugat, Gluc=Glucuronsäurekonjugat)

Mit den zuvor erwähnten Erkenntnissen aus den Tierversuchen, die als Grundlage für die Toxikokinetik im Menschen herangezogen werden können, zeigen bisherige Publikationen im Hinblick auf die Untersuchungen von BADGE im humanen Probenmaterial ein uneinheitliches Bild. Mit am häufigsten wurde BADGE*2H₂O bestimmt. Dabei wurden außerhalb des beruflichen Kontextes mittlere µg/l-Konzentrationen in Plasma bzw. Serum bis in den niedrigeren zweistelligen Bereich gemessen. Die Detektion von BADGE in unveränderter Form scheint dabei im zuvor genannten Untersuchungsmaterial von nachrangiger Bedeutung zu sein, was einer schnellen Verstoffwechslung in den bereits unter Kapitel 1.1.2 beschriebenen Tierexperimenten [14] entsprechen würde. Im Gegensatz zu den Konzentrationen im Plasma bzw. Serum ist der Nachweis der Substanzen im Urin mit teilweise höheren Werten auffällig. Einen aussagekräftigen Vergleich mit gepaarten Messwerten zwischen den Belastungen von BADGE im Urin auf der einen und Plasma/Serum auf der anderen Seite gibt es bisher aber nicht. Analysen mit und ohne vorherige Hydrolysen der Urinproben weisen in Übereinstimmung zu den Tierexperimenten darauf hin, dass ein Großteil der Hydroxyderivate von BADGE konjugiert an Glucuronsäure und Sulfat ausgeschieden werden. Das im

Tierexperiment als renaler Metabolit nachgewiesene Phenol-diol (Metabolit VII in Abb. 23) konnte bisher im Human-Material nicht nachgewiesen werden, würde aber im Fall einer Metabolisierung von BADGE zu BPA einen bedeutsamen Zwischenschritt darstellen.

Nach Durchführung der human-experimentellen Studie und Entwicklung einer HBM-Methode wird BADGE*2H₂O für einen geeigneten Biomarker zur Einschätzung der Exposition des Menschen gegenüber BADGE gehalten. Durch die d₆-Isotopenmarkierung konnte sichergestellt werden, dass das nach der Dosierung von BADGE-d₆ nachgewiesene BADGE*2H₂O-d₆ ausschließlich aus der gezielt aufgenommenen Substanz stammt.

Die Elimination der BADGE-Metabolite im Urin im Zeitverlauf von 72 Stunden ist im Ergebnisteil bzw. Anhang dieser Dissertation in verschiedenen Formen im Volumenbezug ($\mu\text{g/l}$), Kreatinin-korrigiert ($\mu\text{g/g}$ Kreatinin) und als renale Ausscheidungsrate ($\mu\text{g/h}$) dargestellt. Bei allen Darstellungsformen für BADGE*2H₂O folgt auf einen schnellen Konzentrationsanstieg im Urin innerhalb von wenigen Stunden nach der oralen Dosierung ein stetiger Abfall auf niedrige Werte unterhalb der NWG zum Ende des Beobachtungszeitraums. Die Beurteilung dieser Kurvenverläufe lässt eine Einschätzung als Kinetik erster Ordnung zu, wonach bei linearer Darstellung die zeitliche Konzentrationsabnahme nach Gabe eines Stoffes durch eine Exponentialfunktion angenähert werden kann [118]. Bei der Interpretation der Kurvenverläufe für BADGE*2H₂O ist demnach eine Einschätzung der initialen Eliminationshalbwertszeiten unter der Annahme einer Kinetik erster Ordnung möglich (vgl. hierzu die Abb. 12 und 13 unter 3 Ergebnisse).

Die Ergebnisse zur renalen Eliminationskinetik sind sowohl in Einzel- als auch in zusammenfassender Betrachtung mit gemittelten Werten dargestellt. Die Kurven der Einzelprobanden lassen erkennen, dass bei BPA-d₆ und BAMGE*H₂O-d₆ Unterschiede auftreten, die in den Übersichtsabbildungen teilweise unbemerkt bleiben. Diese Aspekte lassen sich bei der Interpretation der Kurven als mehrgipflige Verläufe beschreiben. Dabei sind insbesondere bei den Diagrammen von BPA-d₆ und BAMGE*H₂O-d₆ mehrfache Spitzenkonzentrationen (Peaks) erkennbar (vgl. hierzu beispielsweise die Einzelbetrachtung bei den Probanden zwei oder vier im Ergebnisteil). Nach den Untersuchungen von Climie et al. zum BADGE-Metabolismus werden in der Maus erhebliche Teile der Dosis über den Darm ausgeschieden [18]. Das Glucuronid von BADGE*2H₂O besitzt ein Molekulargewicht von 552 Dalton und befindet sich damit im

Bereich der Schwelle für die Gallengängigkeit von Substanzen beim Menschen, die in etwa zwischen 500 und 700 Dalton liegt [124, 125]. Das Glucuronid von BAMGE*H₂O besitzt ein Molekulargewicht von 478 Dalton, das BPA-Glucuronid von 404 Dalton. Auch diese beiden Metabolite kommen damit nah an die Schwelle heran bzw. befinden sich nur knapp unterhalb dieser (siehe auch Abb. 25 bis 27). Aufgrund der Markierung mit Deuterium („d₆“) müssen nochmals je 6 Dalton zu den Molekulargewichten hinzuaddiert werden. Die Abb. 24 zeigt die Bindungsstelle der Glucuronsäure.

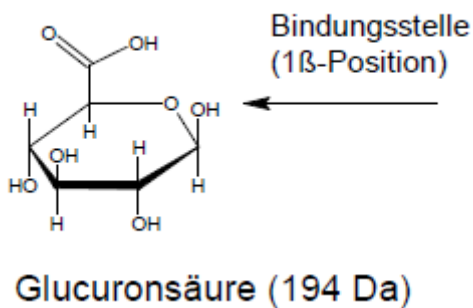


Abbildung 24: Bindungsstelle der Glucuronsäure, welche ein Molekulargewicht von 194.139 Dalton besitzt

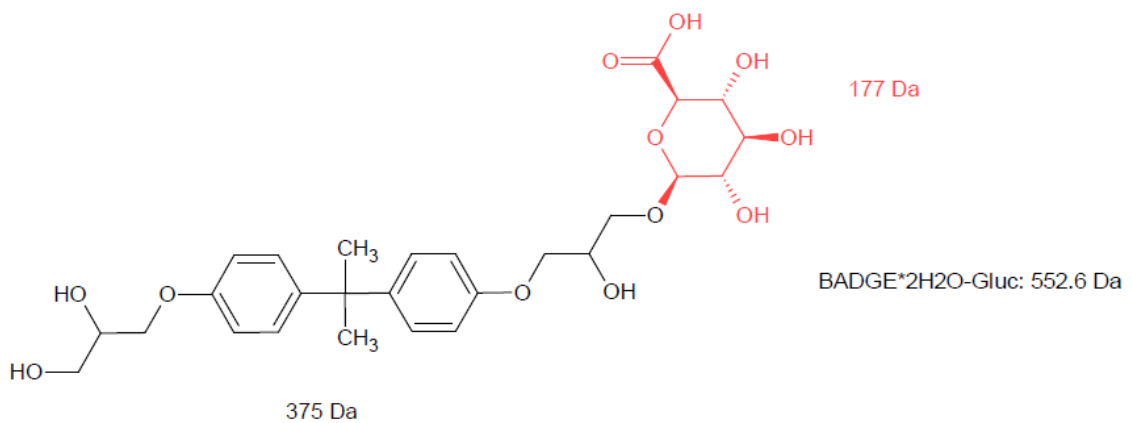


Abbildung 25: BADGE*2H₂O-Glucuronid mit einem Molekulargewicht von 552.6 Dalton

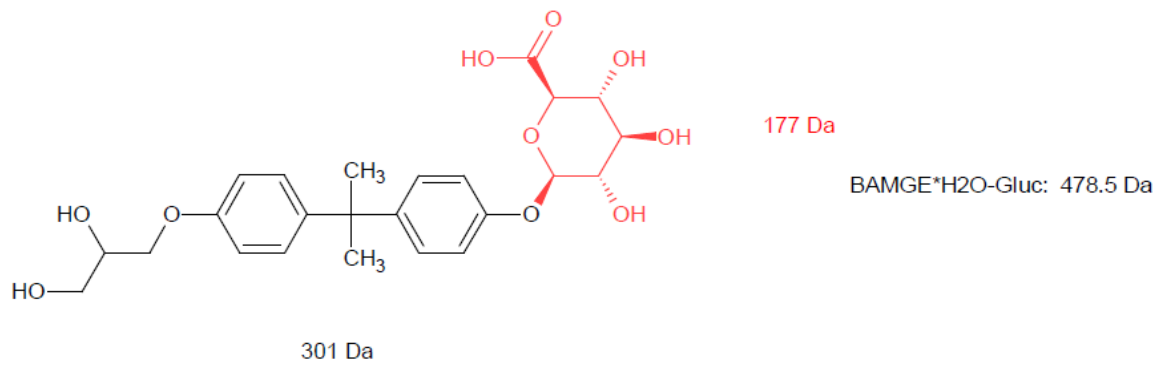


Abbildung 26: BAMGE*H₂O-Glucuronid mit einem Molekulargewicht von 478.5 Dalton

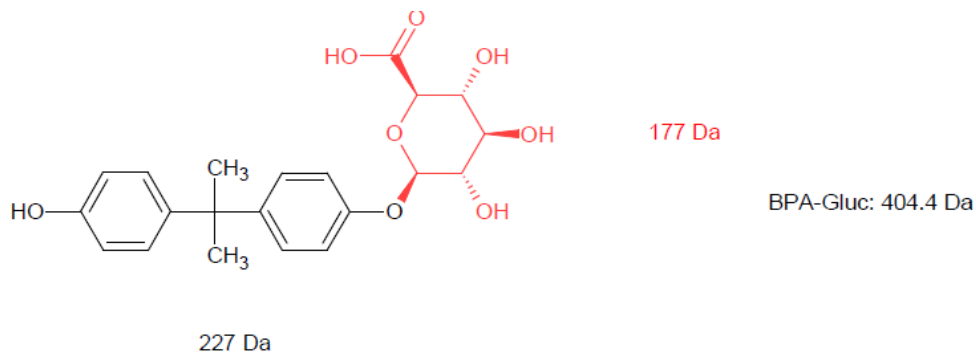


Abbildung 27: BPA-Glucuronid mit einem Molekulargewicht von 404.4 Dalton

Eine mögliche Erklärung der mehrgipfigen Ausscheidungskinetik ist eine enterohepatische Zirkulation der Metabolite. Im Rahmen der Aufnahme eines Stoffes über den Verdauungstrakt wird das mehrfache Zirkulieren bestimmter Substanzen im menschlichen Körper zwischen den Kompartimenten Darm, Leber bzw. Pfortader-System und Gallenblase als enterohepatischer Kreislauf bezeichnet. Einige über die Galle ausgeschiedene Substanzen können dabei aus dem Magen-Darm-Trakt in den systemischen Kreislauf resorbiert und schlussendlich wieder in das Gallensekret ausgeschieden werden, was zu mehreren Spitzen im Konzentrationsverlauf des Stoffes und einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit führen kann. Vor der Wiederaufnahme der Phase-2-Metabolite aus dem Darm findet in der Regel noch eine bakterielle Konjugatsspaltung statt [126]. Dieser zuvor erläuterte, auch für zahlreiche Arzneimittel bekannte Mechanismus ist eine mögliche Erklärung für die mehrmaligen Konzentrationsanstiege der Metabolite BPA-d6 und BAMGE*H₂O-d6 im Zeitverlauf. Im Gegensatz dazu kann für BADGE*2H₂O-d6 keine enterohepatische Zirkulation beschrieben

werden. Ein denkbarer Grund hierfür könnte die höhere Polarität und damit einhergehend eine bessere Uringängigkeit sein.

Einige der toxikokinetischen Eigenschaften der BADGE-Metabolite, die nach der Durchführung und Auswertung der Pilotstudie beobachtet werden konnten, stehen im Einklang mit ebenjener, die in Tierexperimenten mit Mäusen festgestellt wurden. Wie bereits in der Literatordiskussion erwähnt, deuten die Ergebnisse der Tierversuche darauf hin, dass mit einer schnellen Elimination aus dem Körper zu rechnen ist, da beispielsweise die Ausscheidungen der Mäuse innerhalb von zwei Tagen über 88% der verabreichten Dosis betragen [15]. Nach dem Ablauf der 72-stündigen Studiendauer wurden insgesamt 1,43% (Mittelwert) der Gesamtdosis als BADGE*2H₂O-d₆ eliminiert. Davon wurde der Großteil (98,5%) innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Dosierung ausgeschieden. Für den humanen Metabolismus kann somit, zumindest für einen Teil der Dosis, von einer schnellen Aufnahme, gefolgt von einer umfassenden Verstoffwechslung sowie einer raschen Ausscheidung, analog zum Tiermodell, ausgegangen werden. Die Ergebnisse für den im Urin ausgeschiedenen Anteil der Dosis an BADGE*2H₂O sind ebenfalls vergleichbar mit der prozentualen Ausscheidung von BADGE*2H₂O bei Mäusen. Dabei konnten Werte im Bereich von niedrigen einstelligen Prozentbereichen ermittelt werden (zwischen 1 und 2,1% der fünf Probanden). Bei den Tieren fanden sich insgesamt 6% der Dosis von BADGE*2H₂O im Urin wieder, davon 4% in freier Form und 2% als Sulfatkonjugat (siehe Abb. 2, [18]).

Der Nachweis von unverändertem BADGE-d₆ als Parameter erweist sich nach den Untersuchungen dieser Studie als nicht geeignet. Da BADGE*2H₂O-d₆ als Analyt im Rahmen der GC-Methode verwendet wird, kann BADGE-d₆ nur indirekt nachgewiesen werden. Die Substanz muss dabei zunächst gezielt aus dem Urin isoliert, beispielsweise über HPLC, und im Anschluss daran durch Hydrolyse zu BADGE*2H₂O-d₆ umgesetzt werden. Dieses könnte im weiteren Verlauf mittels GC nachgewiesen werden. Einschränkend ist dabei zu erwähnen, dass dieses Vorgehen umständlich und fehleranfällig ist. Auch ein späterer Versuch BADGE mittels LC/MS-Gerät direkt im Urin nachzuweisen, zeigte aufgrund der Instabilität des Epoxides im Urin keinen Erfolg. Hierbei kommt es zwangsläufig zu einer Hydrolyse. Untersuchungen von Chang et al. aus dem Jahr 2014 stehen im Einklang mit der zuvor erwähnten Sichtweise, dass unverändertes BADGE als Parameter nicht geeignet ist [99]. Dabei wird von einer ausgeprägten Instabilität der Verbindung in biologischen Materialien (wie z.B. Urin oder Plasma) bei Raumtemperatur berichtet. Neben einer Hydrolyse wird darüber hinaus

postuliert, dass BADGE mit Aminosäuren oder Proteinen interagiere, wodurch es in den Proben seltener nachgewiesen werden könnte. Die Autoren schlussfolgern, dass sich im Rahmen eines Biomonitorings auf die stabilere Verbindung $\text{BADGE} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ als möglichen Marker konzentriert werden sollte [99].

Im Rahmen der human-experimentellen Pilotstudie wurden auch Messungen zur Konjugation der drei Metabolite durchgeführt. Für die enzymatische Hydrolyse der in den Tierexperimenten teilweise als Konjugat ausgeschiedenen Metabolite wurden eine β -Glucuronidase/Arylsulfatase, isoliert aus Weinbergschnecken (*Helix pomatia*), sowie eine rekombinant aus *E. Coli* hergestellte β -Glucuronidase verwendet. Mithilfe der isotope-markierten Proben aus der Pilotstudie wurde analysiert, ob eine Hydrolyse mit β -Glucuronidase/Arylsulfatase andere Ergebnisse als mit β -Glucuronidase zeigt. Anhand dieser Daten konnten Hinweise auf das Verhältnis der Ausscheidung von Sulfat- bzw. Glucuronsäurekonjugaten abgeleitet werden. Nach den Auswertungen der entsprechenden Ergebnisse (siehe Tabellen 14 bis 16) kann festgestellt werden, dass bei den Metaboliten BPA-d6 und $\text{BAMGE} \cdot \text{H}_2\text{O}$ -d6 ein sehr hoher Konjugatanteil vorliegt. Bei $\text{BADGE} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -d6 ist dieser etwas niedriger. Mit der Aktivität der Sulfatase wurden eher geringere Konzentrationen als mit alleiniger Aktivität der Glucuronidase erreicht. Durch die zusätzliche Sulfatase-Aktivität kann somit keine nennenswerte Steigerung der Ausbeute an freien Metaboliten erreicht werden. Eine Konjugation mit Sulfat scheint daher bei keinem der Metabolite von Bedeutung zu sein. Eine entsprechende Erklärung für die insgesamt sogar etwas geringere Ausbeute bei Verwendung der Enzymzubereitung mit zusätzlicher Sulfataseaktivität könnte sein, dass die Glucuronidase aus *Helix-Pomatia* etwas weniger effektiv arbeitet im Vergleich zum gentechnisch aus *E. Coli* hergestellten Enzym. Diese gewonnenen Erkenntnisse stehen im Einklang mit den in der Literaturdiskussion aufgeführten Sachverhalten bezüglich der Konjugation der untersuchten Metabolite. Hierbei wird für BPA beschrieben, dass die Glucuronidierung der Hauptweg des Metabolismus ist und eine Sulfatierung zwar ebenfalls nachgewiesen werden konnte, jedoch von nachrangiger Bedeutung ist [45, 47]. Auch die Tierversuche von Climie et al. beschreiben für die aus BADGE entstehenden Metabolite sowohl eine Konjugation mit Glucuronsäure als auch eine Sulfatierung, wobei letztere in einem geringeren Umfang nachgewiesen wurde [18].

Ein Vergleich der Ergebnisse der Konzentrationen der untersuchten Metabolite aus der human-experimentellen Pilotstudie mit den bisherigen Konzentrationsbereichen anderer Studien aus der Literatur erscheint sinnvoll. Dabei kann auf einige

Untersuchungen aus der Allgemeinbevölkerung zurückgegriffen werden, wovon eine exemplarische Auswahl an Publikationen in Tabelle 21 aufgeführt ist. Lediglich eine Arbeitsplatzstudie beleuchtet die berufliche Belastung von gegenüber BADGE exponierten Beschäftigten ([111], Tabelle 22). Tabelle 21 orientiert sich dabei an Tabelle 4 aus der Literatordiskussion (1.3.2 HBM – BADGE), wobei hier das Hauptaugenmerk auf Urin als verwendetes Probenmaterial liegt, um mit den Ergebnissen aus der Pilotstudie vergleichen zu können.

*Tabelle 21: Überblick über die in Allgemeinbevölkerungsstudien verwendete Probenanzahl, Herkunftsland sowie Konzentrationsbereiche von BADGE*2H₂O im Untersuchungsmaterial Urin*

Publikation	Land	Probenanzahl	Geometrischer Mittelwert	Konzentrationsbereich
Asimakopoulos et al. (2016) [98]	Saudi-Arabien	130	5,87 µg/l	0,68 – 82,4 µg/l
Chang et al. (2014) [99]	Großbritannien	10	k.A.	<LOQ – 0,31 µg/l
Schettgen et al. (2017) [103]	Deutschland	3	k.A.	<LOQ – 55 µg/l
Schettgen et al. (2017) [103]	Deutschland	70	k.A.	<LOQ – 1,7 µg/l
Wang et al. (2012) [104]	USA	31	1,11 µg/l	0,15 – 4,6 µg/l
Wang et al. (2012) [104]	China	26 (Erwachsene)	0,68 µg/l	0,23 – 2,19 µg/l
Wang et al. (2012) [104]	China	70 (Kinder)	0,59 µg/l	0,33 – 5,81 µg/l
Xue et al. (2015) [106]	Indien	76	12,2 µg/l	0,07 – 1450 µg/l
Asimakopoulos et al. (2014) [107]	Griechenland	100	0,7 µg/l	<LOQ – 18,7 µg/l
Li et al. (2018) [108]	Saudi-Arabien	101	0,12 µg/l	<LOQ – 21,6 µg/l
Rocha et al. (2018) [109]	Brasilien	300	0,3 µg/l	0,10 – 33,8 µg/l
Yang et al. (2022) [110]	China	181	0,48 µg/l	<LOQ – 8,9 µg/l

Tabelle 22: Überblick über die in einer Arbeitsplatzstudie von Bello et al. ([111]) aufgeführten Konzentrationsbereiche von BADGE*2H₂O bei verschiedenen Arbeitsgruppen im Untersuchungsmaterial Urin

Berufsgruppe	Geometrischer Mittelwert („post-shift“)	Konzentrationsbereich
Beschichtungsarbeiter („mid-coat“)	1,46 µg/l	0,2 – 18,7 µg/l
Beschichtungsarbeiter („top-coat“)	0,91 µg/l	0,18 – 9,97 µg/l
Polyurethanschaum (SPF) versprühende Arbeiter (Referenzgruppe)	0,27 µg/l	0,2 – 0,46 µg/l

Beim Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Dissertation mit den Konzentrationen von BADGE*2H₂O der zuvor genannten Studien ist zu erkennen, dass die bisherigen Publikationen häufig mittlere µg/l-Konzentrationen von BADGE*2H₂O im Urin bis in den niedrigeren zweistelligen Bereich zeigten, wobei diese stellenweise bei 1 µg/l und darunter lagen. Mithilfe der durchgeführten human-experimentellen Pilotstudie konnten maximale Konzentrationen von BADGE*2H₂O-d₆ in einem Bereich zwischen 47,01 und 228,77 µg/l im Urin im Zeitraum von 2,5 bis 8,5 Stunden nach der Dosierung von BADGE nachgewiesen werden. Der Mittelwert betrug dabei 107,86 µg/l (vgl. hierzu: Zusätzliche Tabelle 1 unter 7.4 Ergänzende Tabellen und Abbildungen zu 3 Ergebnisse). Diese Werte sind, je nach betrachteter Studie, zum Teil deutlich größer als der überwiegende Teil der in der Literatur zur Verfügung stehenden Daten. Einige wenige Publikationen aus Tabelle 21 befinden sich in der gleichen Größenordnung wie die Ergebnisse dieser Studie. Lediglich eine Untersuchung aus Indien, die den Urin von 76 Kindern analysiert hatte, zeigt einen größeren Konzentrationsbereich mit Werten bis 1450 µg/l, wobei hier einschränkend zu erwähnen ist, dass der geometrische Mittelwert bei 12,2 µg/l mit einer Standardabweichung von 311 µg/l liegt [106]. Bei der Studie von Schettgen et al. können nach der Analyse von Spontanurinproben von 70 Probanden aus Deutschland Maximalkonzentrationen bis zum niedrig einstelligen Bereich nachgewiesen werden, welche im Einklang mit einem Teil der anderen Studien in Tabelle 21 stehen. Darüber hinaus zeigen drei Urinproben eines Probanden, der sich vor der Probenahme einer Zahnbehandlung mit Kompositfüllung unterzogen hat und somit vermutlich gegenüber BADGE oder BISGMA exponiert war, deutlich höhere Maximalkonzentrationen von BADGE*2H₂O mit bis zu 55 µg/l [103]. Im Vergleich mit dem von Bello et al. vorgeschlagenen Beurteilungswert von 0,5 µg/l für BADGE*2H₂O (vgl. 1.3.2 HBM – BADGE) für beruflich nicht exponierte Personen, befinden sich die

Ergebnisse dieser Studie deutlich darüber. Hierbei muss limitierend erwähnt werden, dass die dem Referenzwert zugrundeliegende Studie die Exposition von BADGE im beruflichen Umfeld untersucht hat und im Gegensatz zur oralen Aufnahme aus dieser Studie eine inhalative und dermale BADGE-Aufnahme analysierte [111]. Daher ist ein Vergleich der Studien nur eingeschränkt möglich.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Ergebnisse der Maximalkonzentrationen für BADGE*2H₂O-d₆ aus der Pilotstudie näherungsweise um den Faktor 10 bis 100 höher sind als der Großteil der Studienergebnisse anderer Autoren (Tabellen 21 und 22). Hierbei sollte erwähnt werden, dass die Aufnahme von BADGE-d₆ durch die fünf Probanden der Pilotstudie mit einer Dosis von 2900 bis 5900 µg BADGE (vgl. Tabelle 5) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich höher war. Nach den Angaben der EFSA beträgt die tägliche Aufnahmemenge von BADGE sowie dessen Derivaten gegenüber Verbrauchern zwischen 2,8 und 140 µg pro Tag und liegt damit unter der Exposition der fünf Probanden [21]. Die zeitweise erheblich höhere Metabolitenausscheidung der Studienprobanden gegenüber Probanden aus der Allgemeinbevölkerung, für die den genannten Studien zufolge mittlere Konzentrationen von unter 1 µg/l zu erwarten sind, scheint demnach plausibel.

Neben dem Parameter BADGE*2H₂O ermöglicht die human-experimentelle Studie auch eine Betrachtung der Ergebnisse der BPA-d₆-Konzentrationen im Kontext mit Literaturdaten. Dabei erscheint ein Vergleich der Studienergebnisse zu den gemessenen Konzentrationsbereichen von BPA-d₆ in den Urinproben der fünf Probanden mit den Referenzwerten für BPA im Urin sinnvoll, die von der Kommission Human-Bio-monitoring des UBA publiziert wurden (Tabelle 23). In den Untersuchungen konnte eine Bandbreite der Maximalkonzentrationen für BPA-d₆ von 4,89 bis 12,07 µg/l gemessen werden, der Mittelwert der Messungen lag bei 8,68 µg/l (vgl. Zusätzliche Tabelle 3 unter 7.4 Ergänzende Tabellen und Abbildungen zu 3 Ergebnisse). Der Referenzwert des UBA für Erwachsene (7 µg/l, [86]) liegt dabei innerhalb des Bereiches der ermittelten Maximalwerte. Der Mittelwert dieser Ergebnisse liegt knapp darüber. Die abgeleiteten Referenzwerte für Kinder von sechs bis vierzehn bzw. von drei bis fünf Jahren sind mit 15 bzw. 30 µg/l deutlich höher angegeben [86]. Die Referenzwerte stehen im Einklang mit der Erkenntnis, dass in Studien die höchste mittlere BPA-Konzentration bei Kindern nachgewiesen werden konnte [69] (siehe 1.3.1 HBM – BPA). Da im Rahmen der Pilotstudie ausschließlich Urinproben von erwachsenen Probanden gewonnen wurden, ist ein Vergleich mit diesen Referenzwerten nicht möglich.

Entsprechende Human-Biomonitoring-Untersuchungen an Urinproben von Kindern könnten zu einer besseren Beurteilbarkeit der aktuellen Belastung mit BPA beitragen bzw. die bestehenden Referenzwerte des UBA aus dem Jahr 2012 könnten mit neueren Belastungsdaten überprüft werden [86].

Zusammenfassend betrachtet lässt sich festhalten, dass sich die BPA-d6-Konzentrationen in einigen der gewonnenen Urinproben temporär den Referenzwert für Erwachsene erreichen bzw. überschreiten. Eine Einstufung der Messwerte als „erhöht“ oder „nicht erhöht“ ist mit diesen Größenordnungen schwierig, allenfalls kann eine Einordnung als geringe Erhöhung erfolgen. Die BPA-d6-Konzentrationen befinden sich am Ende des 72-stündigen Untersuchungszeitraums der Pilotstudie im niedrigen einstelligen µg/l-Konzentrationsbereich (vgl. Zusätzliche Abbildung 2 unter 7.4 Ergänzende Tabellen und Abbildungen zu 3 Ergebnisse), sodass ein Trend nach unten erkennbar ist. Dabei bleibt festzuhalten, dass BPA-d6 in den Urinproben beim überwiegenden Teil der Probanden auch am Ende des Untersuchungszeitraums noch detektierbar war.

Tabelle 23: Abgeleitete Referenzwerte von BPA im Urin (nach [86])

Jahr der Studie	Altersbereich	Abgeleiteter Referenzwert
2003 - 2006	3 – 5 Jahre	30 µg/l
2003 - 2006	6 - 14 Jahre	15 µg/l
1995 - 2009	20 - 29 Jahre	7 µg/l

Ein weiterer wichtiger Aspekt dieser Dissertation, der bereits in der Einleitung bzw. Literaturdiskussion Erwähnung gefunden hat, liegt in der Überprüfung der Fragestellung, ob und in welchem Umfang es nach oraler Aufnahme von BADGE metabolisch zu einer Bildung von BPA kommt. Die in der Literaturdiskussion (siehe 1.2.2 Wirkungen und Toxizität) erläuterten Beschreibungen zur Toxizität zeigen, dass eine mögliche Metabolisierung von BADGE zu BPA für die Risikobetrachtung von BADGE von erheblicher Bedeutung ist, da BPA im Gegensatz zu BADGE beispielsweise als reproduktionstoxisch eingestuft ist und als endokriner Disruptor wirkt [62].

Die bisherigen Daten aus Tierversuchen ergeben keine Hinweise auf eine Verstoffwechslung von BADGE zu BPA. Die Untersuchungen von Hanaoka et al. [19] mit dem Postulat einer endogenen Entstehung von BPA in gegenüber BADGE ausgesetzten Arbeitern scheinen dazu im Widerspruch zu stehen. Die Abb. 28 zeigt eine denkbar

weitere oxidative Desalkylierung des Phenol-diol (VII) unter Abspaltung von Glyceraldehyd zu BPA (IX) mit einer fraglichen Eliminierung der Substanz durch den Urin.

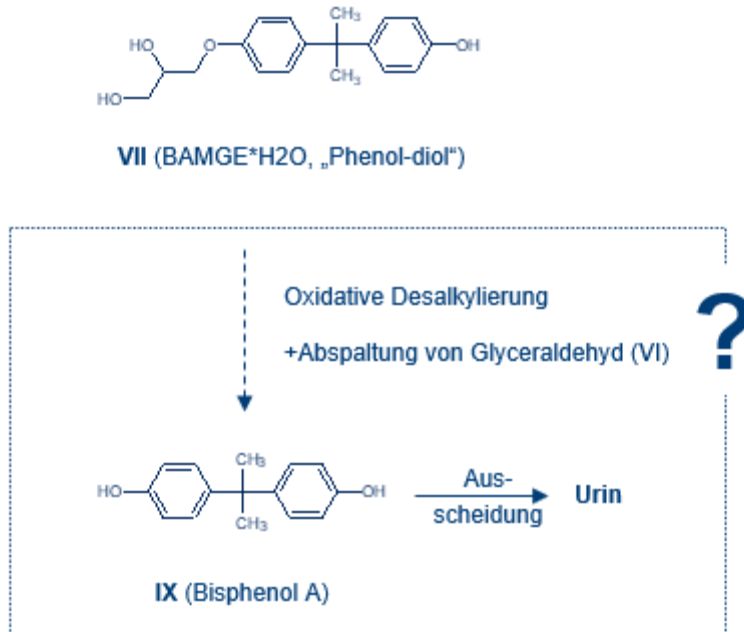


Abbildung 28: Fraglicher Stoffwechselweg von Phenol-diol zu Bisphenol A

In der zuvor erwähnten Querschnittsstudie im beruflichen Umfeld mit je 42 Probanden bzw. Kontrollprobanden wurden die Wirkungen einer Exposition gegenüber BADGE in Form von Versprühen von BADGE-haltigen Epoxidharzen auf die Ausscheidung von BPA im Urin sowie die Konzentration von gonadotropen Hormonen (FSH, LH und Testosteron) im Plasma untersucht. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die Konzentration von BPA im Urin bei exponierten Mitarbeitern höher als in der Kontrollgruppe war. Die endokrinologische Untersuchung ergab eine niedrigere Konzentration des follikelstimulierenden Hormons (FSH) im Plasma der exponierten Probanden im Vergleich zum Kontrollkollektiv. In beiden Gruppen lagen die Konzentrationen von LH und Testosteron in ähnlicher Größenordnung innerhalb des Referenzbereiches vor. Dabei wurden die Ergebnisse dahingehend gedeutet, dass es eine Korrelation zwischen FSH und BPA im Urin geben könnte. Die Autoren schlussfolgerten, dass BPA endogen aus BADGE entstehen und in der Folge die Sekretion von männlichen gonadotropen Hormonen beeinflussen kann [19].

Einschränkend zeigte sich jedoch, dass auch bei den meisten nicht gegenüber BADGE exponierten Kontrollpersonen BPA im Urin nachgewiesen wurde, sodass wie in der Allgemeinbevölkerung andere Quellen für die Aufnahme der Verbindung verantwortlich sein könnten. Unter den Exponierten könnten zudem die verwendeten Epoxidharze selbst eine direkte BPA-Quelle darstellen. Nach den Angaben des Epoxy Resin Committee (ERC) kann abhängig vom Typ des Epoxidharzes von unterschiedlichen Restgehalten an BPA ausgegangen werden [127]. Bisher wurde in keiner weiteren Studie eine Verstoffwechslung von BADGE zu BPA, wie sie von Hanaoka et al. postuliert wurde, nachgewiesen.

In der durchgeführten human-experimentellen Pilotstudie konnten geringe Konzentrationen von BPA-d6 im Urin der Probanden nach oraler Einnahme von BADGE-d6 detektiert werden. Dabei wurden lediglich 0,13% der systemischen Expositionsdosis von BADGE-d6 im Mittel innerhalb 24 Stunden als BPA-d6 über den Urin ausgeschieden. Der Mittelwert der Maximalkonzentrationen lag bei 8,68 µg/l und dabei knapp über dem Referenzwert des UBA für Erwachsene von 7 µg/l. Erwähnenswert ist ebenfalls, dass in den Urinproben der Pilotstudie auch BAMGE*H₂O-d6 nachgewiesen werden konnte, was die Vorstufe für BPA-d6 und damit eine Voraussetzung für dessen metabolische Bildung ist (vgl. Abb. 28). In Zusammenschau aller untersuchten Metabolite (BADGE*2H₂O, BAMGE*H₂O und BPA) ist BPA mit der geringsten Maximalkonzentration sowie dem niedrigsten mittleren metabolischen Konversionsfaktor vergesellschaftet. Nach der Auswertung der Studienergebnisse kann festgehalten werden, dass BPA-d6 nach einer oralen BADGE-d6-Aufnahme von etwa 5 mg im Urin der Probanden über einen Zeitraum von mindestens 72 Stunden nachweisbar ist, die Konzentrationen hierbei aber in einem eher niedrigen Bereich anzusiedeln sind. Nach den Erkenntnissen dieser Dissertation ist eine relevante Verstoffwechslung von BADGE zu BPA auch nach hoher BADGE-Aufnahme mit eindeutig erhöhter BPA-Konzentration nicht anzunehmen. Auch eine potenzielle Wirkung in Bezug auf endogene Effekte, wie beispielsweise eine hormonelle Beeinflussung, die von Hanaoka et al. postuliert wurde, ist kritisch zu betrachten. Anzumerken ist hierbei etwa, dass sowohl in der Gruppe der exponierten Probanden als auch in der Referenzgruppe die Konzentrationen des FSH innerhalb des Referenzbereiches lagen. Bei Betrachtung der Hormonkonzentrationsänderungen muss u.a. berücksichtigt werden, dass Hormone, wie FSH, LH oder Testosteron, grundsätzlich einigen Konzentrationsschwankungen unterliegen,

etwa abhängig von einer circadianen Rhythmik oder dem Lebensalter, wodurch es auch zu Verschiebungen innerhalb des Referenzbereiches kommen kann [128].

Wie im Literaturüberblick von BPA bereits dargestellt, wurde der TDI für BPA seitens der EFSA im April 2023 von 4 µg pro kg Körpergewicht auf 0,2 ng pro kg Körpergewicht abgesenkt. Kritischer Effekt war hierbei vor allem eine Wirkung auf die Entwicklung des Immunsystems in Mäusen [64]. Ausgehend vom zurückliegenden TDI aus dem Jahr 2015 ergibt sich für das HBM von BPA ein toxikologisch abgeleiteter Richtwert (HBM-GV, siehe 1.3 Human Biomonitoring) von 230 µg/l im Urin für Erwachsene [50]. Dieser Wert wird allerdings in der Allgemeinbevölkerung für BPA in der Regel nicht erreicht [96]. Mit der Absenkung des TDI um den Faktor 20.000 ergäbe sich auch für den HBM-GV ein deutlich niedrigerer Wert von 11,5 ng/l im Urin. Dieser Wert wird von der überwiegenden Anzahl von Personen in der Allgemeinbevölkerung in Europa überschritten. Die BPA-Belastung der europäischen Bevölkerung wäre nach dieser Einschätzung zu hoch und würde ein potenzielles Gesundheitsrisiko darstellen [129]. Eine mögliche zusätzliche Aufnahme von BPA durch BADGE würde bei einer Grenze von 230 µg/l eine untergeordnete Rolle spielen. Bei einer Betrachtung auf Basis des abgesenkten Wertes von 11,5 ng/l könnte diese Quelle allerdings von größerer Bedeutung sein. Die Absenkung des TDI seitens der EFSA wird u.a. durch das BfR kritisch gesehen [62]. Aus analytischer Sichtweise muss hierbei einschränkend erwähnt werden, dass es problematisch ist, BPA-d0 in dem zuvor beschriebenen, niedrigen ng/l-Bereich kontaminationsfrei zu messen. Die derzeit üblichen Bestimmungsgrenzen der Verfahren für das HBM von BPA liegen mit ca. 200 ng/l deutlich oberhalb des angepassten HBM-GV. LOQs im ein- bis zweistelligen ng/l-Bereich, wie sie für den abgesenkten HBM-GV erforderlich wären, werden derzeit so gut wie nicht erreicht, wie eine Publikation von Vaccher et al. aus dem Jahr 2022 mit Ergebnissen aus europaweiten Ringversuchen zeigt [130].

Belastungen und Beanspruchungen durch BPA sind ein aktuelles und vielfach diskutiertes Thema. Die durchgeführte human-experimentelle Pilotstudie liefert einen Hinweis auf Epoxidharze als BPA-Quelle durch eine Metabolisierung von BADGE, die vermutlich eine von vielen Quellen in der Hintergrundbelastung ist. Anzumerken ist hierbei, dass, wie bereits zuvor beim Vergleich der BADGE*2H₂O-Konzentrationen mit anderen Studien aus der Literatur, die BADGE-Aufnahme durch die fünf Probanden mit einer Dosis von 50 µg BADGE pro kg Körpergewicht und damit ein Drittel des TDI für BADGE vergleichsweise hoch war. Im Gegensatz dazu beträgt die tägliche

Aufnahmemenge von BADGE sowie dessen Derivaten gegenüber Verbrauchern nach den Angaben der EFSA zwischen 2,8 bis 140 µg pro Tag, entsprechend einer Größenordnung von 0,05 bis 2,3 µg pro kg Körpergewicht [21]. Die von der EFSA angenommene Verbraucherexposition liegt damit 22 bis 1000-fach niedriger als die BADGE-Exposition in der Pilotstudie. Selbst unter der ungünstigsten Annahme einer nur 22-fach niedrigeren oralen BADGE-Aufnahme würden sich für das hieraus ggf. resultierende BPA lediglich eine gemittelte Höchstkonzentration von 0,39 µg/l (= 8,68 µg/l / 22) ergeben, die bereits im Bereich der NWG des Verfahrens (0,35 µg/l) liegt. Ein nennenswerter Beitrag von BADGE zur Bisphenol-Belastung der Allgemeinbevölkerung ist angesichts eines derzeit gültigen Referenzwertes von 7 µg/l demnach eher nicht zu erwarten.

Abschließend sollen noch einige weitere Einschränkungen der vorliegenden human-experimentellen Pilotstudie beleuchtet werden. Da ausschließlich männliche Probanden an der Studie teilnahmen, kann keine Aussage über mögliche Unterschiede in der Toxikokinetik zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht getroffen werden. Der Body-Mass-Index (BMI) der Probanden zeigt keinen signifikanten Einfluss auf die toxikokinetischen Eigenschaften von BADGE. Weitere Limitationen, wie die kleine Fallzahl von fünf Probanden, das homogene Probandenkollektiv sowie die exemplarische Untersuchung von nur einem Untersuchungsmaterial (Urin) sollen ebenfalls Erwähnung finden. Dennoch bietet die human-experimentelle Pilotstudie erstmalig die Möglichkeit, die Toxikokinetik von BADGE eingehend mit den gewonnenen Daten untersuchen zu können. Hierbei ist insbesondere die eindeutige Zurückführbarkeit der nachgewiesenen Metaboliten auf die Ausgangssubstanz BADGE aufgrund der Isotopenmarkierung der untersuchten Verbindungen hervorzuheben.

4.2. Untersuchungen von Proben aus der Allgemeinbevölkerung

Eine Bewertung sowie das Verständnis der im Urin gemessenen Marker-konzentrationen ist ohne das Wissen über die Eliminationskinetik bzw. den Metabolismus von BADGE beim Menschen nur eingeschränkt möglich. Nach Durchführung der human-experimentellen Pilotstudie konnten Informationen zu den zuvor genannten Punkten gewonnen werden. Zur Überprüfung der Leistungsfähigkeit der erarbeiteten Biomonitoring-Methode fanden im Anschluss an die Pilotstudie die Untersuchungen in der

Allgemeinbevölkerung an 40 Probanden statt. Ziel war es daneben, eine erste Einschätzung der Belastung gegenüber BADGE und BPA in der Bevölkerung zu erhalten. Zur Erreichung der Zielsetzung wurden einmalig Urinproben der Probanden gewonnen, begleitet von einer Datenerhebung zu Person bzw. Exposition mittels Fragebögen.

Das heterogene Probandenkollektiv, bestehend aus 18 Männern und 22 Frauen im Altersbereich von 23 bis 67 Jahren, wurde gewählt, um den Gegebenheiten der Normalbevölkerung am ehesten zu entsprechen und ein Abbild dieser darstellen zu können. Die gewählte Fallzahl orientierte sich dabei an Angaben aus ähnlichen Studien in der Literatur, wobei sich die dortigen Kollektive überwiegend aus Probanden in einer Größenordnung von 20 bis 65 Personen zusammensetzten. Beispielhafte Publikationen hierzu finden sich in Tabelle 24:

Tabelle 24: Übersicht der Anzahl an Probanden bei Untersuchungen an der Allgemeinbevölkerung

Publikation	Probandenanzahl
Schettgen et al. (2017) [122]	63
Bury et al. (2018) [131]	35
Gries et al. (2012) [132]	40
Pluym et al. (2016) [133]	40
Schütze et al. (2012) [134]	22
Stoeckelhuber et al. (2017) [135]	40

Durch die Verwendung eines pharmakokinetischen Modells konnte die Exposition von BADGE in einer Allgemeinbevölkerungsstichprobe berechnet werden, basierend auf der Bestimmung der individuellen Dosis anhand des HBM. Dabei ist die Studie mit einer der ersten, die Daten aus dem biologischen Monitoring zur Ermittlung der Exposition nicht beruflich gegenüber BADGE exponierten Probanden zur Verfügung stellt. Das für die Berechnungen genutzte, pharmakokinetische Modell wurde in der Vergangenheit beispielsweise von Schettgen et al. verwendet [136]. In dieser Publikation wurde die Aufnahmemenge von Benzol anhand der Konzentration des Urinmetaboliten S-Phenylmerkaptursäure (SPMA) abgeschätzt. In ähnlicher Weise soll die BADGE-Aufnahme anhand des Metaboliten BADGE*2H₂O und des metabolischen Konversionsfaktors aus der vorliegenden Pilotstudie abgeschätzt werden.

Mithilfe der Fragebögen wurden im Untersuchungskollektiv potenzielle Einflussgrößen für die Ausscheidung der BADGE-Metaboliten bzw. von BPA erfasst. Die Analyse des Einflusses der Variablen, wie Tabakprodukte, Konsum von Lebensmittelkonserven sowie die Verwendung von epoxidhaltigen Produkten, erbrachte keine eindeutige Assoziation. In Zusammenschau aller anamnestischen Daten ist dabei festzuhalten, dass lediglich zwei der 40 Probanden ein aktives Rauchverhalten bestätigten. Der Konsum von Lebensmitteln in Konserven wurde von der gleichen Anzahl bejaht. Drei weitere Probanden gaben einen möglichen Kontakt zu Produkten auf Epoxidbasis an. Bei einem Großteil der Probanden, die einen entsprechenden Konsum bzw. eine Benutzung der Produkte zwei Tage vor der Probenabgabe angegeben hatten, lagen die Konzentrationen der drei betrachteten Metabolite unterhalb der Nachweis- bzw. Bestimmungsgrenze. Lediglich bei einem Probanden, der einen Konsum von Thunfischkonserven angegeben hatte, konnten Konzentrationen von BPA und BAMGE*H₂O oberhalb der genannten Grenzen gemessen werden. Die Variablen Alter, Geschlecht und BMI hatten bei begrenzter Stichprobengröße allenfalls einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Ausscheidung. Daher ist nach der Durchführung der Studie ein möglicher Zusammenhang zwischen den genannten Gesichtspunkten und einer höheren Konzentration der Metabolite im Körper nicht ausreichend geklärt. Die Repräsentativität der Stichprobe für die Allgemeinbevölkerung wird insbesondere in Bezug auf Nikotinkonsum und den Verzehr von Konservennahrung infrage gestellt. Generell erscheinen größer angelegte Studien mit einer höheren Anzahl an Probanden notwendig, um mögliche Assoziationen zwischen dem Konsum BADGE-haltiger Produkte oder weiteren Einflussgrößen und den Konzentrationen der Stoffe im Körper des Menschen nachzuweisen.

Durch die Allgemeinbevölkerungsstudie mit 40 freiwilligen Probanden ist es nach der Entwicklung der Human-Biomonitoring-Methode trotzdem möglich, einen ersten Eindruck zur Exposition der Bevölkerung mit BADGE zu gewinnen. Für die Ermittlung der oralen BADGE-Dosis wurde der in Tabelle 11 aufgeführte mittlere, metabolische Konversionsfaktor angewendet ($F_{ue} = 0,014$). Die Werte von BADGE*2H₂O konnten in den Urinproben mit einer durchschnittlichen Konzentration von 0,17 µg/l quantifiziert werden, wobei der Wert für Urinproben unterhalb der BG entsprechend der halben BG ersetzt wurde ($BG/2 = 0,15$ µg/l). Bei den Proben aus der Allgemeinbevölkerung handelt es sich um Spontanurinproben, von denen das Urinvolumen nicht bekannt ist. Unter Annahme eines täglich ausgeschiedenen Urinvolumens von durchschnittlich 1,5

Litern pro Tag [137] kann durch dessen Multiplikation mit der gemessenen Konzentration von BADGE*2H₂O (in µg/l) die Menge an Metaboliten (in µg) ermittelt werden, die in 24 Stunden ausgeschieden wird. Diese kann mithilfe des metabolischen Konversionsfaktors ($F_{ue} = 0,014$) in eine orale Dosis umgerechnet werden. Anhand der zuvor erläuterten Vorgehensweise kann eine durchschnittliche Expositionsdosis von BADGE von ca. 18,2 µg pro Tag für die 40 Probanden aus der Allgemeinbevölkerungsstudie berechnet werden. Dieselbe Betrachtung liefert für die maximal gemessene BADGE*2H₂O-Konzentration von 0,86 µg/l (Tabelle 19) eine Aufnahmemenge von 92,1 µg pro Tag. Einschränkend muss dabei erwähnt werden, dass in 92,5 % der Urinproben BADGE*2H₂O nicht detektierbar war (Tabelle 19), was ein Hinweis auf eine eher geringfügige Exposition mit BADGE ist.

Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit berichtet von einer variierenden Exposition von BADGE sowie dessen Derivaten gegenüber Verbrauchern in einem Bereich von 2,8 bis 140 µg pro Tag, was in etwa einer Exposition von 0,05 bis 2,3 µg pro kg Körpergewicht entspricht, abhängig vom Ernährungsverhalten des Verbrauchers. Die Bewertung von BADGE sowie dessen Derivate seitens der EFSA erfolgte auf Grundlage der Empfehlungen des SCF. Daraufhin wurde ein TDI von 0,15 mg pro kg Körpergewicht pro Tag anhand eines NOAEL von 15 mg pro kg Körpergewicht pro Tag festgelegt [21]. Ein Vergleich dieser Daten mit der geschätzten Aufnahme von BADGE anhand des metabolischen Konversionsfaktors aus der Pilotstudie erscheint sinnvoll. Dabei lässt sich feststellen, dass die aus der Allgemeinbevölkerungsstudie ermittelte durchschnittliche Expositionsdosis von BADGE von ca. 18,2 µg pro Tag sehr deutlich unterhalb des TDI von 0,15 mg pro kg Körpergewicht, entsprechend z.B. einer Tagesdosis von 10,5 mg bei einem Körpergewicht von 70 kg, liegt. Das BfR geht davon aus, dass ein Risiko für die Gesundheit praktisch auszuschließen ist, wenn die täglich aufgenommene Menge eines Schadstoffs die tolerierbare Menge nicht überschreitet [24]. Insgesamt betrachtet, stimmen die Ergebnisse der Expositionsberechnungen von BADGE auf Grundlage der Ausscheidung von BADGE*2H₂O dieser Studie mit den bereits beschriebenen Expositionsschätzungen der EFSA überein. Bei einer anhand der gewonnenen Daten errechneten höchsten Aufnahmemenge von 92,1 µg pro Tag wird der von der EFSA angesetzte Bereich (2,8 bis 140 µg pro Tag) nicht überschritten.

Die Durchführung der Allgemeinbevölkerungsstudie ermöglicht es, neben der Betrachtung von BADGE, einen Eindruck zur Exposition der 40 Probanden mit BPA zu gewinnen. Für die Ermittlung der oralen BADGE-Dosis anhand der BPA-Ausscheidung

könnte der in Tabelle 13 aufgeführte mittlere Konversionsfaktor ($F_{ue} = 0,0013$) verwendet werden. BPA konnte in allen Proben mit einer durchschnittlichen Konzentration von $0,32 \mu\text{g/l}$ quantifiziert werden (Tabelle 19). Diese Ergebnisse zeigen, dass eine ubiquitäre Belastung aller Probanden gegenüber BPA oberhalb der NWG vorliegt. Bei einem angenommenen täglich ausgeschiedenen Volumen von durchschnittlich $1,5 \text{ l}$ pro Tag [137] kann, mit derselben Vorgehensweise wie bei $\text{BADGE} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ beschrieben, durch dessen Multiplikation mit der gemessenen BPA-Konzentration (in $\mu\text{g/l}$) die Menge an Metaboliten (in μg) ermittelt werden, die in 24 Stunden ausgeschieden wird. Zur Berechnung der systemischen Aufnahmedosis von BADGE wurde der F_{ue} (24 h) auf die ermittelte BPA-Menge angewendet. Dieses würde theoretisch zu einer durchschnittlichen Expositionsdosis von ca. $369 \mu\text{g}$ pro Tag führen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die anhand von BPA ermittelte BADGE-Aufnahme zu hoch angesiedelt ist. Grund hierfür ist eine Aufnahme und Ausscheidung von BPA aus zahlreichen anderen Quellen, die beim skizzierten Vorgehen fälschlicherweise auf eine alleinige Aufnahme von BADGE zurückgeführt werden würde.

Eine umfassende Charakterisierung und Bewertung des Risikos für die Allgemeinbevölkerung für BPA kann nur auf der Grundlage einer aktuellen Expositionsabschätzung durchgeführt werden. Eine sicherlich nur grobe Risikobetrachtung kann nach Studierendurchführung mithilfe des gegenwärtigen TDI der EFSA mit den gewonnenen Expositionsdaten aus der Allgemeinbevölkerungsstudie erfolgen. Setzt man beispielhaft die tägliche Aufnahmemenge mit der mittleren, innerhalb von 24 Stunden ausgeschiedenen BPA-Menge ($0,32 \mu\text{g/l} \times 1,5 \text{ l Urin} = 480 \text{ ng}$) gleich, so ergäbe sich unter Annahme eines Körpergewichtes von 70 kg eine Dosis von ca. $6,9 \text{ ng/kg Körpergewicht und Tag}$. Eine analoge Betrachtung für die maximal gemessene BPA-Konzentration von $1,18 \mu\text{g/l}$ würde eine Dosis von $25 \text{ ng/kg Körpergewicht}$ ergeben. Beide Werte liegen deutlich oberhalb des TDI, der seit geraumer Zeit immer weiter nach unten korrigiert wird und zum Zeitpunkt der Erstellung der vorliegenden Dissertation $0,2 \text{ ng pro kg Körpergewicht pro Tag}$ beträgt [64].

Basierend auf Daten, die aus den vorherigen Jahren stammen, schätzte die EFSA im Jahr 2015 die BPA-Exposition gegenüber Lebensmitteln für die europäische Bevölkerung auf $200 \text{ bis } 1100 \text{ ng pro kg Körpergewicht pro Tag}$ für Erwachsene ein [62]. Die Ergebnisse der Berechnungen dieser Studie liegen damit eher unterhalb dieser Expositionsabschätzungen. Die gewonnenen Erkenntnisse stehen dennoch im Einklang mit der Einschätzung der EFSA, dass Verbraucher mit mittlerer und hoher Belastung in

Bezug auf die ernährungsbedingte BPA-Exposition den im Jahr 2023 geänderten TDI überschreiten [138].

Aus Sicht des BfR ist der von der EFSA neu vorgestellte TDI-Wert von 0,2 ng pro kg Körpergewicht pro Tag nicht angemessen. Aufgrund einer eigenen Literaturrecherche mit einer Auswertung von mehr als 600 Studien aus den letzten zwei Jahrzehnten schlägt das BfR vor, in Abweichung zur EFSA-Einschätzung, einen TDI-Wert von 200 ng pro kg Körpergewicht pro Tag als gesundheitlichen Richtwert für die Bewertung des Risikos zu verwenden [62]. Beim Vergleich dieses abweichenden Wertes mit dem abgeschätzten durchschnittlichen bzw. maximalen Expositionswert aus der Allgemeinbevölkerungsstudie wird deutlich, dass hier im Mittel wie auch im ungünstigsten Fall keine höhere Exposition als der vorgeschlagene TDI-Wert zu registrieren ist.

Die in der Literaturdiskussion angesprochenen Kontroversen bezüglich der Beurteilung des Gesundheitsrisikos durch eine BPA-Exposition deuten auf eine weiterhin bestehende Wissenslücke bezüglich der Einschätzung der Toxizität von BPA hin. Im internationalen Kontext können sich die verschiedenen Gesundheitsorganisationen bisher nicht auf einen einheitlichen Wert verständigen [45]. Dabei vertreten sowohl die European Medicines Agency (EMA) als auch das BfR eine abweichende Meinung in Bezug auf das Bewertungsverfahren zur Toxizität von BPA im Vergleich zur EFSA. Die verschiedenen Organisationen betonen, dass Diskussionen um die Methodik sowie Ergebnisse verschiedener Studien Bestandteil von wissenschaftlichem Erkenntnisgewinn sind, welche eine Risikobewertung weiterentwickeln und somit auf lange Sicht zu einer Beurteilung gesundheitlicher Risiken beitragen können. Durch eine Auseinandersetzung mit den verschiedenen Auffassungen der Organisationen erhalten politische Entscheidungsträger die Möglichkeit, die gewonnen Erkenntnisse bei Beschlüssen im Bereich des Risikomanagements miteinzubeziehen [62]. Die in dieser Dissertation gewonnenen Erkenntnisse können in diesem Zusammenhang zu einer weiteren Verbesserung des wissenschaftlichen Kenntnisstandes bezüglich der tatsächlichen Exposition gegenüber BPA beitragen.

In Bezug auf die ermittelte Belastung gegenüber BADGE und BPA aus der Allgemeinbevölkerungsstudie sollen abschließend einige Limitationen genannt werden. Dabei ist wichtig zu erwähnen, dass die durchgeführte Studie durch die überschaubare Anzahl an Probanden und die eingeschränkte Anamneseerhebung anhand der Fragebögen in Bezug auf mögliche Expositionsquellen nicht für die gesamte Allgemeinbevölkerung repräsentativ ist. Für detailliertere Aussagen zur Exposition mit BADGE oder BPA sind

weitere Studien mit deutlich höheren Probandenzahlen erforderlich, was nicht das primäre Ziel dieser Arbeit war. Als weiterer Faktor soll erwähnt werden, dass die Art der Sammlung der Urinproben einen Einfluss auf die Ergebnisse und somit auch auf die folgende Expositionsbewertung hat. Die in der Allgemeinbevölkerungsstudie gesammelten Spontanurinproben zeigen nur die Konzentration des Urins innerhalb eines vergleichsweise kurzen Zeitraums vor der Probennahme an, was zu einer Unter- oder Überschätzung der tatsächlichen Exposition führen kann. 24-Stunden-Urine spiegeln im Gegensatz dazu die Metabolitenausscheidung über den gesamten Tag wider. Eine Betrachtung individueller Schwankungen innerhalb des Tages ist hier aber nicht möglich. Weiterhin können das Studiendesign, beispielweise durch Art der Zusammensetzung der Studienpopulation, sowie der Hydratationsstatus der Probanden Einfluss auf die durch HBM-Studien gewonnenen Daten haben [139].

4.3 Zusammenfassende Betrachtung und Ausblick

Die Durchführung der human-experimentellen Pilotstudie ermöglicht die erstmalige Zurverfügungstellung von Daten zum humanen Metabolismus von BADGE. Durch den Einsatz einer isotoopenmarkierten Substanz können die Metabolite $\text{BADGE}^*2\text{H}_2\text{O}-d_6$, $\text{BAMGE}^*\text{H}_2\text{O}-d_6$ und $\text{BPA}-d_6$ im Urin ohne den Einfluss durch etwaige Hintergrundbelastungen eindeutig quantifiziert werden. Als geeigneter Biomarker der Exposition gegenüber BADGE konnte $\text{BADGE}^*2\text{H}_2\text{O}$ identifiziert werden. Eine Abschätzung der BADGE-Aufnahme kann somit anhand des zuvor genannten Metaboliten sowie des metabolischen Konversionsfaktors aus der human-experimentellen Pilotstudie erfolgen („reverse dosimetry“). Die Ergebnisse der vorliegenden medizinischen Dissertation können so zu einer fundierten Bewertung der Exposition für BADGE beitragen und zukünftig zur Risikoabschätzung im arbeits- und umweltmedizinischen Bereich dienen.

Nach der oralen Einnahme von $\text{BADGE}-d_6$ von fünf männlichen, freiwilligen Probanden konnten wichtige toxikokinetische Parameter für den zuvor genannten Urin-Metabolit $\text{BADGE}-2\text{H}_2\text{O}-d_6$ ermittelt werden. Dieser Metabolit kann dabei, in seiner nicht-isotoopenmarkierten Form, sowohl im umweltbezogenen als auch im beruflichen Kontext genutzt werden, um eine individuelle Belastung des Menschen durch BADGE anhand von Messungen im Urin zu bestimmen, analog zu anderen Substanzen, die im Rahmen des BMU-VCI-Kooperationsprojektes zum HBM analysiert wurden.

Mithilfe der aus den experimentellen Untersuchungen erhaltenen Daten und den Messungen aus der Allgemeinbevölkerung ist es neben der Betrachtung von BADGE möglich, eine tägliche Belastung infolge einer Exposition mit BPA abzuschätzen.

Zur Ermittlung der täglichen Belastung der Probanden der Allgemeinbevölkerungsstudie gegenüber BADGE wurde der metabolische Konversionsfaktor aus der humanexperimentellen Pilotstudie verwendet. Dabei konnte eine durchschnittliche, tägliche Aufnahmemenge von 18,2 µg/Tag für BADGE errechnet werden. Verglichen mit dem derzeit gültigen TDI lässt sich festhalten, dass die tägliche Menge für BADGE deutlich unterhalb des gegenwärtigen Grenzwertes liegt. Eine Rückrechnung der in der Allgemeinbevölkerungsstudie nachgewiesenen BPA-Belastungen liefert eine mittlere Aufnahmemenge von 6,9 ng/kg Körpergewicht, die oberhalb des derzeit kontrovers diskutierten TDI der EFSA liegt.

Die Berechnungen der Allgemeinbevölkerungsstudie zeigen hinsichtlich einer Exposition gegenüber BADGE plausible Resultate, die im Einklang mit den Schätzungen der EFSA zu den täglichen Aufnahmemengen der Substanz stehen. Die Ergebnisse der BPA-Aufnahmemengen liegen unterhalb der Expositionsabschätzungen der EFSA für BPA, resultierend aus Verzehrstudien.

Neben der Betrachtung von BADGE und BPA als einzelne Biomarker sollte mithilfe der zusammenhängenden klinischen Studien überprüft werden, ob und in welchem Umfang es nach oraler Aufnahme von BADGE metabolisch zu einer Bildung von BPA kommt. Die gegenwärtigen Kontroversen um BPA sind dabei ein vielfach aufgegriffenes Thema [62]. Die eingangs der Dissertation beschriebenen Sachverhalte zur BPA-Toxizität demonstrieren, dass eine Metabolisierung von BADGE zu BPA für die Risikoeinschätzung von BADGE von außerordentlicher Bedeutung ist. Lediglich in einer klinischen Studie von Hanaoka et al. wurde bisher eine vermehrte Ausscheidung von BPA bei gegenüber BADGE ausgesetzten Arbeitern und eine Hormonbeeinflussung durch eine Senkung der FSH-Konzentration beschrieben [19]. Einschränkend muss dabei erwähnt werden, dass auch bei der überwiegenden Anzahl der nicht exponierten Kontrollpersonen BPA im Urin nachgewiesen wurde. Zudem könnten für die BPA-Belastungen der gegenüber BADGE exponierten Beschäftigten auch andere Quellen, wie z.B. BPA-Rückstände in den verwendeten Epoxidharzen, verantwortlich sein [127]. Die FSH-Konzentrationen in beiden untersuchten Gruppen lagen darüber hinaus innerhalb des Referenzbereiches, wobei Hormone wie FSH, LH oder Testosteron grundsätzlich einigen Konzentrationsschwankungen unterliegen können [128]. Die möglichen

Effekte einer vermehrten BPA-Exposition zeigten sich damit, wenn überhaupt, nicht sehr ausgeprägt.

Mithilfe der durchgeführten human-experimentellen Pilotstudie konnten geringe Konzentrationen von BPA-d6 im Urin der Probanden nach oraler Einnahme von BADGE-d6 detektiert werden. Dies bedeutet in Zahlen, dass lediglich 0,13% der systemischen Expositionsdosis von BADGE-d6 im Mittel innerhalb 24 Stunden als BPA-d6 über den Urin ausgeschieden wurden. Der Mittelwert der Maximalkonzentrationen lag bei 8,68 µg/l und ungefähr in der Größenordnung des Referenzwertes des UBA für Erwachsene von 7 µg/l [86]. Nach den gewonnenen Erkenntnissen ist von einer Verstoffwechslung von BADGE zu BPA in geringem Umfang auszugehen. Die human-experimentelle Pilotstudie liefert damit einen Hinweis auf BADGE-haltige Epoxidharze als BPA-Quelle, die vermutlich eine von vielen Quellen in der Hintergrundbelastung ist. Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass die BADGE-Aufnahme durch die fünf Probanden mit einer Dosis von 50 µg BADGE pro kg Körpergewicht ein Vielfaches der durch die EFSA geschätzten üblichen täglichen Aufnahmemenge von BADGE betrug [21], dürfte BADGE als Quelle für BPA in der Allgemeinbevölkerung nur eine eher geringe Relevanz zukommen.

Die Ergebnisse der human-experimentellen Pilotstudie bzw. Untersuchungen in der Allgemeinbevölkerung unterstreichen die Notwendigkeit, dass die entwickelte Human-Biomonitoring-Methode in größer angelegten Studien Anwendung finden sollte. Umfangreiche Fragebögen könnten dabei helfen, dass bestimmte Expositionen gegenüber beruflich oder privat genutzten Produkten als Beitrag zur individuellen Belastung gegenüber BPA oder BADGE beurteilt und Vorgehensweisen zur Vermeidung bzw. Reduzierung der Exposition entwickelt werden könnten. Angesichts des immer weiter sinkenden TDI von BPA könnten weitere Untersuchungen die Risikobewertungen des endokrinen Disruptors verbessern und etwaige Strategien zur weiteren Minimierung der Belastung der Bevölkerung unterstützen. Dementsprechend liefert diese Dissertation einige Anknüpfungspunkte für zukünftige Studien, um weitere Forschung zu BADGE bzw. BPA zu betreiben.

5 Zusammenfassung

Ziel des dieser Dissertation zugrundeliegenden Forschungsprojektes ist die Entwicklung einer Humanbiomonitoring-Analysenmethode zum Nachweis von Belastungen gegenüber Bisphenol A-Diglycidylether (BADGE) sowie Untersuchungen zur Eliminationskinetik der Verbindung bzw. von deren Metaboliten. Das Projekt ist Teil der seit 2010 bestehenden Kooperation zur Förderung des Human-Biomonitorings zwischen dem Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit und dem Verband der Chemischen Industrie.

BADGE wird als Epoxidharzbestandteil in zahlreichen Verbraucherprodukten eingesetzt und kann z.B. in Dicht- oder Klebstoffen enthalten sein. Bei Konservendosen mit Innenbeschichtungen, die BADGE enthalten, konnte vor allem ein Übergang der Substanz in fetthaltige Lebensmittel beobachtet werden. Eine große Anzahl von Expositionsquellen macht eine umweltbedingte Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung mit BADGE wahrscheinlich. Weiterhin sind berufliche Expositionen, wie beispielsweise im Baugewerbe, möglich. Zum Umfang einer Aufnahme von BADGE in der Allgemeinbevölkerung liegen zu Beginn des Forschungsprojektes nur auf Verzehrstudien basierende Abschätzungen vor. Angaben zur tatsächlich im Körper nachweisbaren Belastung mittels Biomonitoring gibt es bisher nur für kleinere Kollektive mit unterschiedlicher Herkunft. Die Identifikation eines geeigneten Biomarkers zur Abschätzung einer BADGE-Aufnahme war mithilfe der bis dato zur Verfügung stehenden Daten nicht möglich.

Das Ziel des Projektes ist die Entwicklung eines zuverlässigen Biomonitoring-Verfahrens, welches in der Lage ist, innere Belastungen gegenüber BADGE bis in den umweltmedizinisch relevanten Konzentrationsbereich zu ermitteln und somit Einsatz zur Abschätzung einer Exposition in repräsentativen Bevölkerungsstichproben finden kann.

Im Verlauf des Projektes wurde eine human-experimentelle Pilotstudie zur Untersuchung der Toxikokinetik von BADGE durchgeführt. Die fünf männlichen Probanden nahmen einmalig zwischen 39,2 und 50 µg/kg Körpergewicht isotopenmarkiertes BADGE (BADGE-d6) auf oralem Weg zu sich. Über 72 Stunden wurden aufeinanderfolgende Urinproben vollständig gewonnen und auf den Gehalt an BADGE*2H₂O-d6 und BAMGE*H₂O-d6, die in Experimenten mit Mäusen als Metaboliten identifiziert

wurden, sowie BPA-d6 untersucht. Diese Vorgehensweise erlaubte eine Betrachtung der Konzentrationsverläufe der genannten Metabolite im Urin. BADGE*2H2O wurde dabei als der am besten geeignete Belastungsmarker identifiziert. Zusätzlich konnte mithilfe der Pilotstudie die Ermittlung von Konversionsfaktoren erfolgen, welche eine Berechnung von Aufnahmemengen anhand von Biomonitoringdaten („reverse dosimetry“) und damit eine Einschätzung von Belastungen unter Hinzuziehung bestehender Aufnahmegrenzwerte (z.B. TDI) erlauben.

Mithilfe der Studie wurden erstmals wichtige toxikokinetische Daten für BADGE bzw. dessen Metabolite einschließlich BPA ermittelt, die für zukünftige Bewertungen hinsichtlich Exposition und Risiko relevant sein können. BADGE*2H2O-d6 machte 1,43%, BAMGE*H2O-d6 1,03% und BPA-d6 0,5% der im Urin ausgeschiedenen Dosis von BADGE-d6 innerhalb von 72 Stunden aus, wobei im Fall von BADGE*2H2O-d6 ein Großteil innerhalb der ersten 24 Stunden ausgeschieden wurde. Die Elimination von BADGE*2H2O-d6 erfolgte mit einer mittleren Halbwertszeit von 3,5 Stunden, BADGE*H2O-d6 mit 7,9 Stunden und BPA-d6 mit 8,2 Stunden.

Eine Validierung der erarbeiteten Analysenmethode sowie eine erste Erprobung des Verfahrens an 40 Personen aus der Allgemeinbevölkerung war ein weiterer wesentlicher Inhalt des Projektes. Unter Anwendung der metabolischen Konversionsfaktoren aus der human-experimentellen Studie zum menschlichen Stoffwechsel wurde eine mittlere Exposition des Allgemeinbevölkerungskollektivs von 18,2 µg BADGE pro Tag oder 0,26 µg/kg Körpergewicht und Tag für eine 70 kg schwere Person geschätzt. Mit Blick auf den Schwellenwert von 0,15 mg/kg Körpergewicht und Tag (TDI) deutet dieses auf ein geringes Risiko für systemische gesundheitliche Effekte durch BADGE hin. Eine Abschätzung für BPA lieferte eine mittlere Dosis von 6,9 ng/kg Körpergewicht und Tag, die jedoch eher auf eine direkte Aufnahme von BPA als auf dessen metabolische Bildung nach einer Exposition gegenüber BADGE zurückzuführen sein dürfte. Der abgeschätzte Wert befindet sich jedoch deutlich oberhalb des vor kurzem stark abgesenkten TDI der European Food Safety Authority (EFSA) für BPA, der mittlerweile bei 0,2 ng/kg Körpergewicht und Tag liegt.

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Dissertation liegt in der Überprüfung der Fragestellung, ob und in welchem Umfang es nach oraler Aufnahme von BADGE metabolisch zu einer Bildung von BPA kommt. Die bisherigen Daten aus Tierversuchen ergeben hierzu keine Hinweise. Die Untersuchungen von Hanaoka et al. mit Nachweisen einer vermehrten BPA-Ausscheidung bei gegenüber BADGE ausgesetzten Arbeitern stehen

dazu im Widerspruch. BPA ist im Gegensatz zu BADGE als reproduktionstoxisch eingestuft und wirkt als endokriner Disruptor. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass BPA in geringen Mengen nach BADGE-Aufnahme im Urin der Probanden nachweisbar ist. Demnach ist von einer Verstoffwechslung von BADGE zu BPA in begrenztem Umfang auszugehen. Die human-experimentelle Pilotstudie liefert damit einen Hinweis auf BADGE-haltige Epoxidharze als BPA-Quelle, die vermutlich eine von vielen Quellen in der Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung ist. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die BADGE-Aufnahme durch die Studienprobanden ein Vielfaches über der durch die EFSA geschätzten üblichen täglichen Aufnahmemenge lag, dürfte BADGE als Quelle für BPA-Belastungen in der Allgemeinbevölkerung jedoch nur eine eher geringe Relevanz zukommen.

Größer angelegte Human-Biomonitoring-Studien sind erforderlich, um repräsentative Ergebnisse für die Exposition von BADGE oder BPA in der Allgemeinbevölkerung zu erhalten.

6 Literaturverzeichnis

1. ECHA. Brief Profile 2,2'-[(1-methylethylidene)bis(4,1-phenyleneoxymethylene)]bisoxirane. Toxicological Information. European Chemicals Agency. Online verfügbar unter <https://echa.europa.eu/de/brief-profile/-/briefprofile/100.015.294>, zuletzt geprüft am 11.02.2021. 2021.
2. IFA. Eintrag zu 4,4'-Isopropylidendiphenol in der GESTIS-Stoffdatenbank. Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung. Online verfügbar unter <https://gestis.dguv.de/data?name=013980>, zuletzt geprüft am 08.03.2023 2023.
3. IFA. Eintrag zu 2,2-Bis(4-(glycidyloxy)phenyl)propan in der GESTIS-Stoffdatenbank. Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung. Online verfügbar unter <https://gestis.dguv.de/data?name=016470>, zuletzt geprüft am 11.02.2021 2021.
4. Maaß-Rühl B., et al., Allergierisiko durch Epoxidharze. *Arbeitsmedizin Sozialmedizin Umweltmedizin*, 2014. 49: p. 253-257.
5. Fleisch, A.F., et al., Bisphenol A and related compounds in dental materials. *Pediatrics*, 2010. 126(4): p. 760-8.
6. Xue, J., et al., Resin-based dental sealants as a source of human exposure to bisphenol analogues, bisphenol A diglycidyl ether, and its derivatives. *Environ Res*, 2018. 162: p. 35-40.
7. Geueke, B., Dossier – Can coatings, Hg. v. Food Packaging Forum. Online verfügbar unter https://foodpackagingforum.org/fpf-2016/wp-content/uploads/2016/12/FPF_Dossier11_can-coatings-1.pdf, zuletzt geprüft am 28.10.2019. 2016.
8. Summerfield, W., A. Goodson, and I. Cooper, Survey of bisphenol a diglycidyl ether (BADGE) in canned foods. *Food Addit Contam*, 1998. 15(7): p. 818-30.
9. Xie, Y., et al., Release of bisphenols from can coatings into canned beer in China market. *J Sci Food Agric*, 2015. 95(4): p. 764-70.
10. Hammarling, L., et al., Migration of bisphenol-A diglycidyl ether (BADGE) and its reaction products in canned foods. *Food Addit Contam*, 2000. 17(11): p. 937-43.
11. Cabado, A.G., et al., Migration of BADGE (bisphenol A diglycidyl-ether) and BFDGE (bisphenol F diglycidyl-ether) in canned seafood. *Food Chem Toxicol*, 2008. 46(5): p. 1674-80.
12. UABW. Jetzt geht's um die Dosenwurst! – Bisphenole und deren Derivate in Konserven – eine Zusammenfassung über 8 Jahre. Die Untersuchungsämter für Lebensmittelüberwachung und Tiergesundheit - Baden-Württemberg. Online verfügbar unter https://www.ua-bw.de/pub/beitrag.asp?subid=1&Thema_ID=3&ID=3543&lang=DE&Pdf=No, zuletzt geprüft am 25.10.2023. 2022.
13. Hanselmann, R. and H.-J. Streitberger, Epoxidharze. Thieme Verlag (Römpf Chemielexikon). Online verfügbar unter <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-05-01423>, zuletzt geprüft am 28.10.2019. 2010.
14. Nolan, R.J., S. Unger, and L.S. Chatterton, Diglycidyl ether of bisphenol A (DGEBA): Fate in male Fisher 344 rats (probe). NTIS/OTS 0206138; EPA/OTS Doc ID 818211598. Dow Chemical Co. Midland, Michigan. 1981.

15. Climie, I.J., D.H. Hutson, and G. Stoydin, Metabolism of the epoxy resin component 2,2-bis[4](2,3]epoxypropoxy)phenyl]propane, the diglycidyl ether of bisphenol A (DGEbPA) in the mouse. Part I. A comparison of the fate of a single dermal application and of a single oral dose of ¹⁴C-DGEbPA. *Xenobiotica*, 1981. 11(6): p. 391-9.
16. Bentley, P., et al., Hydrolysis of bisphenol A diglycidylether by epoxide hydrolases in cytosolic and microsomal fractions of mouse liver and skin: inhibition by bis epoxypropoxypropylene ether and the effects upon the covalent binding to mouse skin DNA. *Carcinogenesis*, 1989. 10(2): p. 321-7.
17. DFG, MAK Begründung Bisphenol A-Diglycidylether. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Hg. v. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (The MAK Collection for Occupational Health and Safety), Online verfügbar unter <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.mb167554d0025>, zuletzt geprüft am 24.10.2019. 1997.
18. Climie, I.J., D.H. Hutson, and G. Stoydin, Metabolism of the epoxy resin component 2,2-bis[4-(2,3-epoxypropoxy)phenyl]propane, the diglycidyl ether of bisphenol A (DGEbPA) in the mouse. Part II. Identification of metabolites in urine and faeces following a single oral dose of ¹⁴C-DGEbPA. *Xenobiotica*, 1981. 11(6): p. 401-24.
19. Hanaoka, T., et al., Urinary bisphenol A and plasma hormone concentrations in male workers exposed to bisphenol A diglycidyl ether and mixed organic solvents. *Occup Environ Med*, 2002. 59(9): p. 625-8.
20. EU. 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, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006. Online verfügbar unter <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=celex%3A32008R1272>, zuletzt geprüft am 28.10.2019. 2008.
21. EFSA, 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 bis(2,3-epoxypropyl)ether (Bisphenol A diglycidyl ether, BADGE). European Food Safety Authority. *The EFSA Journal* 86, 2004: p. 1-40.
22. Poole, A., et al., Review of the toxicology, human exposure and safety assessment for bisphenol A diglycidylether (BADGE). *Food Addit Contam*, 2004. 21(9): p. 905-19.
23. BfR. Bisphenol A: BfR schlägt gesundheitsbasierten Richtwert vor, für eine vollständige Risikobewertung werden aktuelle Expositionsdaten benötigt. Bundesinstitut für Risikobewertung. Online verfügbar unter <https://doi.org/10.17590/20230419-111937-0>, zuletzt geprüft am 30.05.2023. 2023.
24. BfR. TDI Definition. Bundesinstitut für Risikobewertung. Online verfügbar unter https://mobil.bfr.bund.de/de/a-z_index/tdi-187180.html, zuletzt geprüft am 24.10.2019. 2018.
25. DFG, D.F. MAK- und BAT-Werte-Liste 2018. Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Bonn: Wiley-VCH 2018.
26. Schnuch, A., Uter, W.; Lessmann, H.; Geier, J. , Klinische Epidemiologie und Prävention der Kontaktallergien. Der Beitrag des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK). Zeitschrift: Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2012: p. 329-337.

27. Kersting K., G.J., Hansen A., Heine K., Steinhausen M., Wilke A. ,
Hauterkrankungen durch Epoxidharze - Der Arbeitskreis Epoxidharze - eine
branchenübergreifende Initiative. *Gefahrstoffe*, 2021. 91 (2021) Nr. 01-02: p.
61-68.
28. DFG, MAK Begründung Bisphenol A-Diglycidylether. Nachtrag 2001. Hg. v.
Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (The
MAK Collection for Occupational Health and Safety). Deutsche
Forschungsgemeinschaft. Online verfügbar unter
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.mb167554d0033>,
zuletzt geprüft am 24.10.2019. 2001.
29. DFG, Bisphenol-A-diglycidylether, MAK-Begründung, Nachtrag. Deutsche
Forschungsgemeinschaft. *MAK Collect Occup Health Saf.* 2020 Okt;5(3),
Online verfügbar unter
https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/dam/Vol2020/Iss3/Doc047/mb167554d5_3ad.pdf, zuletzt geprüft am 08.03.2024. 2020.
30. Health-Council-of-the-Netherlands, Bisphenol A diglycidyl ether - Evaluation of
the carcinogenicity and genotoxicity. The Hague: Health Council of the
Netherlands. 2013.
31. IARC, IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to
humans. International Agency for Research on Cancer WHO. Lyon. 1999. 71.
32. Lyons, G., Bisphenol A: A Known Endocrine Disruptor. Hg. v. World Wildlife
Federation European Toxics Programme Report. Godalming, Surrey, UK.
2000.
33. Desdoits-Lethimonier, C., et al., Parallel assessment of the effects of
bisphenol A and several of its analogs on the adult human testis. *Hum
Reprod*, 2017. 32(7): p. 1465-1473.
34. Marqueno, A., et al., Toxic effects of bisphenol A diglycidyl ether and
derivatives in human placental cells. *Environ Pollut*, 2019. 244: p. 513-521.
35. Hyung, U.J., et al., Developmental toxicity by exposure to bisphenol A
diglycidyl ether during gestation and lactation period in Sprague-Dawley male
rats. *J Prev Med Public Health*, 2007. 40(2): p. 155-61.
36. Yang, Y.J., et al., Acute testis toxicity of bisphenol A diglycidyl ether in
Sprague-Dawley rats. *J Prev Med Public Health*, 2010. 43(2): p. 131-7.
37. IFA. Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen
Unfallversicherung. Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen
Unfallversicherung. Was sind DNEL-Werte? Online verfügbar unter
<https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-dnel-liste/was-sind-dnells/index.jsp>,
zuletzt geprüft am 10.06.2022 2022.
38. EU-Kommission. Verordnung (EU) Nr. 10/2011 der Kommission vom 14.
Januar 2011 über Materialien und Gegenstände aus Kunststoff, die dazu
bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen. Online verfügbar
unter [https://eur-lex.europa.eu/legal-
content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011R0010&from=DE](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011R0010&from=DE), zuletzt geprüft am
10.01.2023. 2011.
39. EU-Kommission. Verordnung (EG) Nr. 1895/2005 der Kommission vom 18.
November 2005 über die Beschränkung der Verwendung bestimmter
Epoxyderivate in Materialien und Gegenständen, die dazu bestimmt sind, mit
Lebensmitteln in Berührung zu kommen. Online verfügbar unter [https://eur-
lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A32005R1895](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A32005R1895), zuletzt
geprüft am 28.10.2019. 2005.
40. SCF, Statement of the Scientific Committee on Food on Bisphenol A diglycidyl
ether (BADGE). Scientific Committee on Food. Online verfügbar unter

- https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_scf_out148_en.pdf, zuletzt geprüft am 29.10.2019. 2002.
41. Xue, J., et al., A review of properties, production, human exposure, biomonitoring, toxicity, and regulation of bisphenol A diglycidyl ethers and novolac glycidyl ethers. *Environmental Chemistry and Ecotoxicology*, 2022. 4: p. 216-230.
 42. EU-Kommission, Joint Research Centre, Institute for Health Consumer Protection. Updated European Union risk assessment report 4,4'-isopropylidenediphenol (bisphenol-A) : human health addendum of February 2008, ed. S. Pakalin, K. Aschberger, and S. Munn. 2010: Publications Office.
 43. UBA. Bisphenol A - Massenchemikalie mit unerwünschten Nebenwirkungen. Umweltbundesamt. Online verfügbar unter <https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/publikation/long/3782.pdf>, zuletzt geprüft am 06.03.2023. 2023.
 44. Almeida, S., et al., Bisphenol A: Food Exposure and Impact on Human Health. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2018. 17(6): p. 1503-1517.
 45. Wang, X., et al., Human health risk assessment of bisphenol A (BPA) through meat products. *Environmental Research*, 2022. 213: p. 113734.
 46. Organization, W.H., Food, and A.O.o.t.U. Nations, Toxicological and Health Aspects of Bisphenol A: Report of Joint FAO/WHO Expert Meeting 2-5 November 2010 and Report of Stakeholder Meeting on Bisphenol A, 1 November 2010 Ottawa, Canada. 2011: World Health Organization.
 47. Kurebayashi, H., K. Okudaira, and Y. Ohno, Species difference of metabolic clearance of bisphenol A using cryopreserved hepatocytes from rats, monkeys and humans. *Toxicology Letters*, 2010. 198(2): p. 210-215.
 48. Thayer, K.A., et al., Pharmacokinetics of bisphenol A in humans following a single oral administration. *Environment International*, 2015. 83: p. 107-115.
 49. Allard, P. and M.P. Colaiácovo, Chapter 50 - Bisphenol A, in *Reproductive and Developmental Toxicology*, R.C. Gupta, Editor. 2011, Academic Press: San Diego. p. 673-686.
 50. Ougier, E., et al., Human biomonitoring initiative (HBM4EU): Human biomonitoring guidance values (HBM-GVs) derived for bisphenol A. *Environment International*, 2021. 154: p. 106563.
 51. Geens, T., L. Goeyens, and A. Covaci, Are potential sources for human exposure to bisphenol-A overlooked? *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2011. 214(5): p. 339-347.
 52. Goodson, A., et al., Migration of bisphenol A from can coatings—effects of damage, storage conditions and heating. *Food Additives & Contaminants*, 2004. 21(10): p. 1015-1026.
 53. Adeyi, A.A. and B.A. Babalola, Bisphenol-A (BPA) in Foods commonly consumed in Southwest Nigeria and its Human Health Risk. *Scientific Reports*, 2019. 9(1): p. 17458.
 54. Chen, W.-Y., Y.-P. Shen, and S.-C. Chen, Assessing bisphenol A (BPA) exposure risk from long-term dietary intakes in Taiwan. *Science of The Total Environment*, 2016. 543: p. 140-146.
 55. Konieczna, A., A. Rutkowska, and D. Rachoń, Health risk of exposure to Bisphenol A (BPA). *Rocz Panstw Zakl Hig*, 2015. 66(1): p. 5-11.
 56. Carwile, J.L. and K.B. Michels, Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003–2006. *Environmental Research*, 2011. 111(6): p. 825-830.

57. Do, M.T., et al., Urinary bisphenol A and obesity in adults: results from the Canadian Health Measures Survey. *Health Promot Chronic Dis Prev Can*, 2017. 37(12): p. 403-412.
58. Wang, B., et al., Associations of female exposure to bisphenol A with fecundability: Evidence from a preconception cohort study. *Environment International*, 2018. 117: p. 139-145.
59. Khan, N.G., et al., A comprehensive review on the carcinogenic potential of bisphenol A: clues and evidence. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021. 28(16): p. 19643-19663.
60. IARC, IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. International Agency for Research on Cancer. Report of the Advisory Group to Recommend Priorities for the IARC Monographs during 2020–2024. 2019.
61. Rochester, J.R., Bisphenol A and human health: A review of the literature. *Reproductive Toxicology*, 2013. 42: p. 132-155.
62. BfR. Bisphenol A in Alltagsprodukten: Antworten auf häufig gestellte Fragen. Bundesinstitut für Risikobewertung. Online verfügbar unter https://www.bfr.bund.de/de/bisphenol_a_in_alltagsprodukten__antworten_auf_haeufig_gestellte_fragen-7195.html, zuletzt geprüft am 09.11.2023. 2023.
63. EU-Kommission. VERORDNUNG (EU) 2018/213 DER KOMMISSION vom 12. Februar 2018 über die Verwendung von Bisphenol A in Lacken und Beschichtungen, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen, und zur Änderung der Verordnung (EU) Nr. 10/2011 hinsichtlich der Verwendung dieses Stoffes in Lebensmittelkontaktmaterialien aus Kunststoff. Online verfügbar unter <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018R0213&from=EN>, zuletzt geprüft am 27.10.2023. 2018.
64. EFSA. Re-evaluation of the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. European Food Safety Authority. Online verfügbar unter <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2023.6857>, zuletzt geprüft am 30.05.2023. 2023.
65. Luo, S., et al., Gestational and lactational exposure to low-dose bisphenol A increases Th17 cells in mice offspring. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2016. 47: p. 149-158.
66. Geens, T., et al., A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food and Chemical Toxicology*, 2012. 50(10): p. 3725-3740.
67. Hartle, J.C., A. Navas-Acien, and R.S. Lawrence, The consumption of canned food and beverages and urinary Bisphenol A concentrations in NHANES 2003–2008. *Environmental Research*, 2016. 150: p. 375-382.
68. Braunrath, R., et al., Determination of bisphenol A in canned foods by immunoaffinity chromatography, HPLC, and fluorescence detection. *J Agric Food Chem*, 2005. 53(23): p. 8911-7.
69. Becker, K., et al., GerES IV: phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German children. *Int J Hyg Environ Health*, 2009. 212(6): p. 685-92.
70. Shelby, M.D., NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A. *Ntp cerhr mon*, 2008(22): p. v, vii-ix, 1-64 passim.
71. UBA. Human-Biomonitoring - Bestimmung der individuellen Schadstoffbelastung. Umweltbundesamt. Online verfügbar unter <https://www.umweltbundesamt.de/themen/gesundheit/belastung-des->

- menschen-ermitteln/human-biomonitoring, zuletzt geprüft am 25.06.2023. 2023.
72. UBA, Human-Biomonitoring: Definition, Möglichkeiten und Voraussetzungen. Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes. Bundesgesundhbl., 1996. Bd. 39 (6): p. 213-214.
73. Triebig G., D.H., Letzel S., Nowak D., Biomonitoring in Arbeitsmedizin und Umweltmedizin - Orientierungshilfe für Betrieb, Praxis und Klinik. ecomed Medizin. 2012.
74. Needham, L.L., A.M. Calafat, and D.B. Barr, Uses and issues of biomonitoring. International Journal of Hygiene and Environmental Health, 2007. 210(3): p. 229-238.
75. Kehoe, R.A., F. Thamann, and J. Cholak, Lead Absorption and Excretion in Certain Lead Trades. Journal of Industrial Hygiene, 1933. 15: p. 306-19.
76. Yant, W., H. Schrenk, and F. Patty, A Plant Study of Urine Sulfate Determinations as a Measure of Benzene Exposure. Journal of Industrial Hygiene and Toxicology, 1936. 18: p. 349-56.
77. Angerer, J., U. Ewers, and M. Wilhelm, Human biomonitoring: State of the art. International Journal of Hygiene and Environmental Health, 2007. 210(3): p. 201-228.
78. UBA, Konzept der Referenz- und Human- Biomonitoring (HBM)- Werte in der Umweltmedizin. Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes. Bundesgesundhbl., 1996. Bd. 39 (6): p. 221-224.
79. Angerer, J., et al., Human biomonitoring assessment values: Approaches and data requirements. International Journal of Hygiene and Environmental Health, 2011. 214(5): p. 348-360.
80. UBA. Beurteilungswerte der HBM-Kommission. Umweltbundesamt. Online verfügbar unter <https://www.umweltbundesamt.de/themen/gesundheit/kommissionen-arbeitsgruppen/kommission-human-biomonitoring/beurteilungswerte-der-hbm-kommission>, zuletzt geprüft am 06.03.2024. 2024.
81. Calafat, A.M. and L.L. Needham, Factors affecting the evaluation of biomonitoring data for human exposure assessment. Int J Androl, 2008. 31(2): p. 139-43.
82. Kolossa-Gehring, M., et al., New human biomonitoring methods for chemicals of concern-the German approach to enhance relevance. Int J Hyg Environ Health, 2017. 220(2 Pt A): p. 103-112.
83. UBA. Kooperation zur Förderung des Human-Biomonitoring. Umweltbundesamt. Online verfügbar unter <https://www.umweltbundesamt.de/themen/gesundheit/belastung-des-menschen-ermitteln/human-biomonitoring/kooperation-zur-foerderung-des-human-biomonitoring#hintergrund-ziele-und-aufgaben-der-kooperation>, zuletzt geprüft am 28.06.2023. 2023.
84. Dekant, W. and W. Völkel, Human exposure to bisphenol A by biomonitoring: Methods, results and assessment of environmental exposures. Toxicology and Applied Pharmacology, 2008. 228(1): p. 114-134.
85. Völkel, W., M. Kiranoglu, and H. Fromme, Determination of free and total bisphenol A in human urine to assess daily uptake as a basis for a valid risk assessment. Toxicology Letters, 2008. 179(3): p. 155-162.
86. UBA, Stoffmonographie Bisphenol A (BPA) - Referenz- und Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte für BPA im Urin. Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2012. 55(9): p. 1215-1231.

87. Ye, X., et al., Quantification of urinary conjugates of bisphenol A, 2,5-dichlorophenol, and 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone in humans by online solid phase extraction–high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2005. 383(4): p. 638-644.
88. Ouchi, K. and S. Watanabe, Measurement of bisphenol A in human urine using liquid chromatography with multi-channel coulometric electrochemical detection. *Journal of Chromatography B*, 2002. 780(2): p. 365-370.
89. Schöringhumer, K. and M. Cichna-Markl, Sample clean-up with sol–gel enzyme and immunoaffinity columns for the determination of bisphenol A in human urine. *Journal of Chromatography B*, 2007. 850(1): p. 361-369.
90. Völkel, W., et al., Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. *Chem Res Toxicol*, 2002. 15(10): p. 1281-7.
91. Kim, Y.H., et al., Gender differences in the levels of bisphenol A metabolites in urine. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003. 312(2): p. 441-8.
92. Koch, H.M., et al., Bisphenol A in 24 h urine and plasma samples of the German Environmental Specimen Bank from 1995 to 2009: A retrospective exposure evaluation. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 2012. 22(6): p. 610-616.
93. Kasper-Sonnenberg, M., et al., Determination of Bisphenol A in Urine From Mother–Child Pairs—Results From the Duisburg Birth Cohort Study, Germany. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 2012. 75(8-10): p. 429-437.
94. CDC, The National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Biomonitoring Data Tables for Environmental Chemicals. Centers of Disease Control and Prevention. March 2022. 2022.
95. Haines, D.A. and J. Murray, Human biomonitoring of environmental chemicals—Early results of the 2007–2009 Canadian Health Measures Survey for males and females. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2012. 215(2): p. 133-137.
96. Govarts, E., et al., Harmonized human biomonitoring in European children, teenagers and adults: EU-wide exposure data of 11 chemical substance groups from the HBM4EU Aligned Studies (2014–2021). *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2023. 249: p. 114119.
97. Mielke, H. and U. Gundert-Remy, Bisphenol A levels in blood depend on age and exposure. *Toxicology Letters*, 2009. 190(1): p. 32-40.
98. Asimakopoulos, A.G., et al., Urinary biomarkers of exposure to 57 xenobiotics and its association with oxidative stress in a population in Jeddah, Saudi Arabia. *Environ Res*, 2016. 150: p. 573-581.
99. Chang, Y., et al., Analysis of bisphenol A diglycidyl ether (BADGE) and its hydrolytic metabolites in biological specimens by high-performance liquid chromatography and tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2014. 965: p. 33-8.
100. EWG. Human Toxome Project: BADGE-4OH. Environmental Working Group. Online verfügbar unter <https://www.ewg.org/sites/humantoxome/chemicals/chemical.php?chemid=100356>, zuletzt geprüft am 28.10.2019. 2005.
101. Kim, S.-i., et al., Distribution of serum bisphenol A diglycidyl ether and its metabolite in Korean adult men and its association with reproductive hormone levels. *Molecular & Cellular Toxicology*, 2015. 11(1): p. 71-78.

102. Kingman, A., et al., Bisphenol A and other compounds in human saliva and urine associated with the placement of composite restorations. *J Am Dent Assoc*, 2012. 143(12): p. 1292-302.
103. Schettgen T, B.J., Kraus T, Biomonitoring von Epoxidharzkomponenten – Eine LC/MS/MS-Methode zum Nachweis von BADGE•2H₂O im Urin. 57. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. Hamburg, 15.03.2017, 2017.
104. Wang, L., et al., Widespread occurrence and distribution of bisphenol A diglycidyl ether (BADGE) and its derivatives in human urine from the United States and China. *Environ Sci Technol*, 2012. 46(23): p. 12968-76.
105. Wang, L., J. Xue, and K. Kannan, Widespread occurrence and accumulation of bisphenol A diglycidyl ether (BADGE), bisphenol F diglycidyl ether (BFDGE) and their derivatives in human blood and adipose fat. *Environ Sci Technol*, 2015. 49(5): p. 3150-7.
106. Xue, J., et al., Urinary levels of endocrine-disrupting chemicals, including bisphenols, bisphenol A diglycidyl ethers, benzophenones, parabens, and triclosan in obese and non-obese Indian children. *Environ Res*, 2015. 137: p. 120-8.
107. Asimakopoulos, A.G., N.S. Thomaidis, and K. Kannan, Widespread occurrence of bisphenol A diglycidyl ethers, p-hydroxybenzoic acid esters (parabens), benzophenone type-UV filters, triclosan, and triclocarban in human urine from Athens, Greece. *Sci Total Environ*, 2014. 470-471: p. 1243-9.
108. Li, A.J., et al., Urinary concentrations of environmental phenols and their association with type 2 diabetes in a population in Jeddah, Saudi Arabia. *Environmental Research*, 2018. 166: p. 544-552.
109. Rocha, B.A., et al., Advanced data mining approaches in the assessment of urinary concentrations of bisphenols, chlorophenols, parabens and benzophenones in Brazilian children and their association to DNA damage. *Environment International*, 2018. 116: p. 269-277.
110. Yang, R., et al., Bisphenol-diglycidyl ethers in paired urine and serum samples from children and adolescents: Partitioning, clearance and exposure assessment. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*, 2022. 306: p. 119351.
111. Bello, A., Y. Xue, and D. Bello, Urinary biomonitoring of occupational exposures to Bisphenol A Diglycidyl Ether (BADGE) - based epoxy resins among construction painters in metal structure coating. *Environ Int*, 2021. 156: p. 106632.
112. Toronto Research Chemicals, T., Canada. Product Description - Bisphenol A-d6 Diglycidyl Ether. Online verfügbar unter <https://www.trc-canada.com/product-detail/?B519502>, zuletzt geprüft am 24.01.2022. 2019.
113. Jaffe, M., Ueber den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalem Harn erzeugt und über eine neue Reaction des Kreatinins. 1886. 10(5): p. 391-400.
114. Reißler, E., Standard-Arbeitsanweisung zur Bestimmung von BPA, BAMGE*H₂O und BADGE*2H₂O im Urin mittels GC-MS/MS, Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universitätsmedizin Mainz, 21.12.2021. 2021.
115. Stoeckelhuber, M., et al., Development of a human biomonitoring method for assessing the exposure to ethoxyquin in the general population. *Archives of Toxicology*, 2020. 94(12): p. 4209-4217.

116. Lessmann, F., et al., Metabolism and urinary excretion kinetics of di(2-ethylhexyl) terephthalate (DEHTP) in three male volunteers after oral dosage. *Arch Toxicol*, 2016. 90(7): p. 1659-67.
117. Schettgen, T. and T. Kraus, Urinary excretion kinetics of the metabolite N-methylmalonamic acid (NMMA) after oral dosage of chloromethylisothiazolinone and methylisothiazolinone in human volunteers. *Arch Toxicol*, 2017. 91(12): p. 3835-3841.
118. Gugeler, N. and U. Klotz, Einführung in die Pharmakokinetik: pharmakokinetische Grundkenntnisse, Prinzipien und ihre klinische Bedeutung, Terminologie und Tabellen pharmakokinetischer Daten. 2000: Govi-Verlag.
119. Hollerer, C., et al., Human metabolism and kinetics of tri-(2-ethylhexyl) trimellitate (TEHTM) after oral administration. *Arch Toxicol*, 2018. 92(9): p. 2793-2807.
120. Koch, H.M., et al., Metabolism and elimination of N-ethyl-2-pyrrolidone (NEP) in human males after oral dosage. *Arch Toxicol*, 2014. 88(4): p. 893-899.
121. Leng, G., et al., Urinary metabolite excretion after oral dosage of bis(2-propylheptyl) phthalate (DPHP) to five male volunteers--characterization of suitable biomarkers for human biomonitoring. *Toxicol Lett*, 2014. 231(2): p. 282-8.
122. Schettgen, T., J. Bertram, and T. Kraus, Quantification of N-methylmalonamic acid in urine as metabolite of the biocides methylisothiazolinone and chloromethylisothiazolinone using gas chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017. 1044-1045: p. 185-193.
123. Stoeckelhuber, M., et al., Human metabolism and excretion kinetics of the fragrance 7-hydroxycitronellal after a single oral or dermal dosage. *Int J Hyg Environ Health*, 2018. 221(2): p. 239-245.
124. Jeffery, E., Biochemical Basis of Toxicity, in *Handbook of Toxicologic Pathology*. 2002, Elsevier. p. 15-37.
125. Roberts, M.S., et al., Enterohepatic circulation: physiological, pharmacokinetic and clinical implications. *Clinical pharmacokinetics*, 2002. 41(10): p. 751-790.
126. Gao, Y., et al., Drug enterohepatic circulation and disposition: constituents of systems pharmacokinetics. *Drug Discovery Today*, 2014. 19(3): p. 326-340.
127. ERC. Bewertung der potenziellen BPA-Emissionen von Epoxidharzanwendungen - Epoxy Europe. Epoxy Resin Committee. Online verfügbar unter <https://epoxy-europe.eu/de/sicherheitund-nachhaltigkeit/bewertung-der-potenziellen-bpa-emissionen-von-epoxidharzanwendungen/>, zuletzt geprüft am 28.10.2019. 2018.
128. Öffentliches-Gesundheitsportal-Österreichs. Follikel-stimulierendes Hormon (FSH), Online verfügbar unter <https://www.gesundheit.gv.at/labor/laborwerte/hormone-tumormarker/fsh.html>, zuletzt geprüft am 22.11.2023. 2023.
129. EEA. Human exposure to Bisphenol A in Europe. European Environment Agency. Online verfügbar unter <https://www.eea.europa.eu/publications/peoples-exposure-to-bisphenol-a/>, zuletzt geprüft am 04.12.2023. 2023.
130. Vaccher, V., et al., European interlaboratory comparison investigations (ICI) and external quality assurance schemes (EQUAS) for the analysis of bisphenol A, S and F in human urine: Results from the HBM4EU project. *Environmental Research*, 2022. 210: p. 112933.

131. Bury, D., et al., Determination of Urinary Metabolites of the Emerging UV Filter Octocrylene by Online-SPE-LC-MS/MS. *Anal Chem*, 2018. 90(1): p. 944-951.
132. Gries, W., et al., Analytical method for the sensitive determination of major di-(2-propylheptyl)-phthalate metabolites in human urine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2012. 908: p. 128-36.
133. Pluym, N., et al., A liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method for the human biomonitoring of non-occupational exposure to the fragrance 2-(4-tert-butylbenzyl)propionaldehyde (lysmeral). *Anal Bioanal Chem*, 2016. 408(21): p. 5873-5882.
134. Schütze, A., et al., Quantification of biomarkers of environmental exposure to di(isononyl)cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH) in urine via HPLC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2012. 895-896: p. 123-30.
135. Stoeckelhuber, M., et al., A validated UPLC-MS/MS method for biomonitoring the exposure to the fragrance 7-hydroxycitronellal. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017. 1068-1069: p. 261-267.
136. Schettgen, T., et al., A biomarker approach to estimate the daily intake of benzene in non-smoking and smoking individuals in Germany. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 2010. 20(5): p. 427-433.
137. Persson, P.B., Wasser- und Elektrolythaushalt, in *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*, R.F. Schmidt and F. Lang, Editors. 2007, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 720-739.
138. EFSA. Bisphenol A. European Food-Safety Authority. Online verfügbar unter <https://www.efsa.europa.eu/de/topics/topic/bisphenol> zuletzt geprüft am 23.10.2023. 2023.
139. Moos, R.K., Human-Biomonitoring von Parabenen: Entwicklung und Anwendung analytischer Methoden zur Untersuchung des Humanmetabolismus und zum Expositionsmonitoring. 2016, Bergische Universität Wuppertal: Wuppertal. p. 1 Online-Ressource (178, XVIII Seiten).

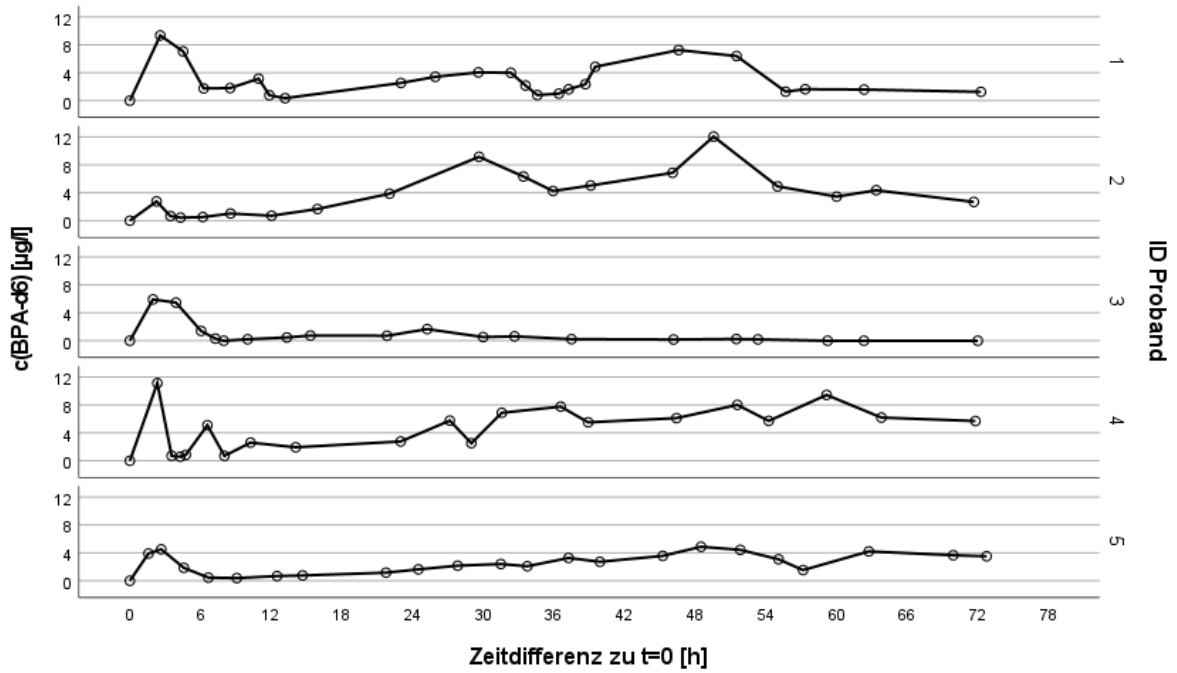
7 Anhang

7.1 Probandeninformation zur human-experimentellen Pilotstudie

7.2 Einwilligungserklärung zur human-experimentellen Pilotstudie

7.3 Fragebogen zur Evaluierung einer erhöhten Blutungsneigung

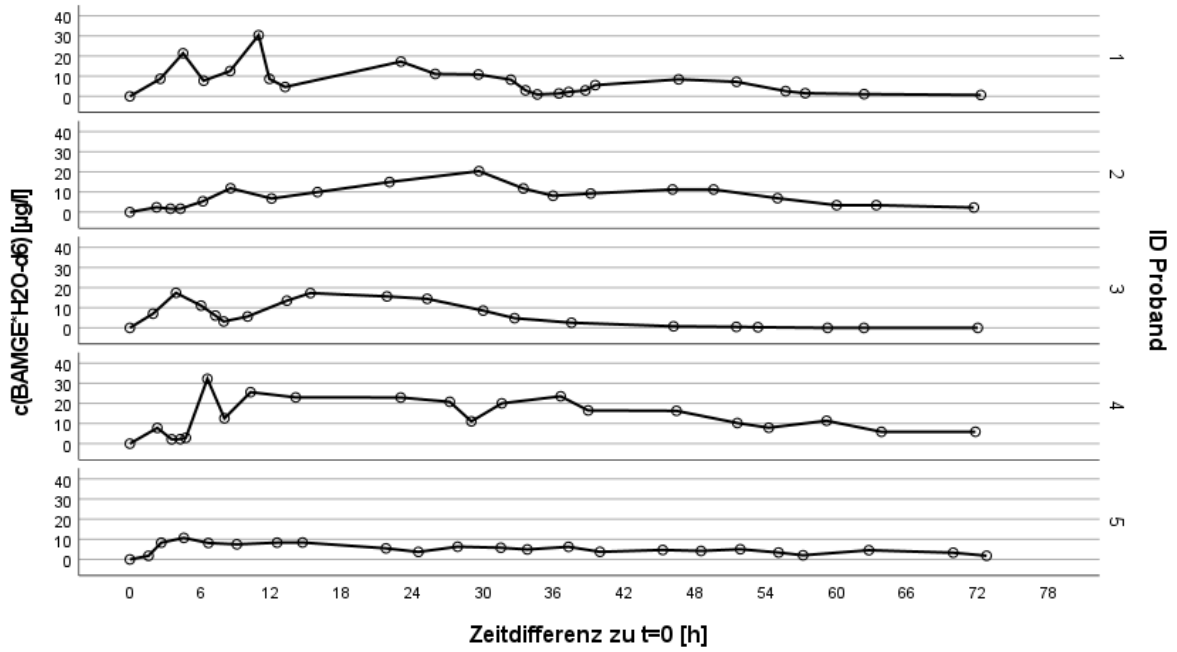
7.4 Ergänzende Tabellen und Abbildungen zu 3 Ergebnisse



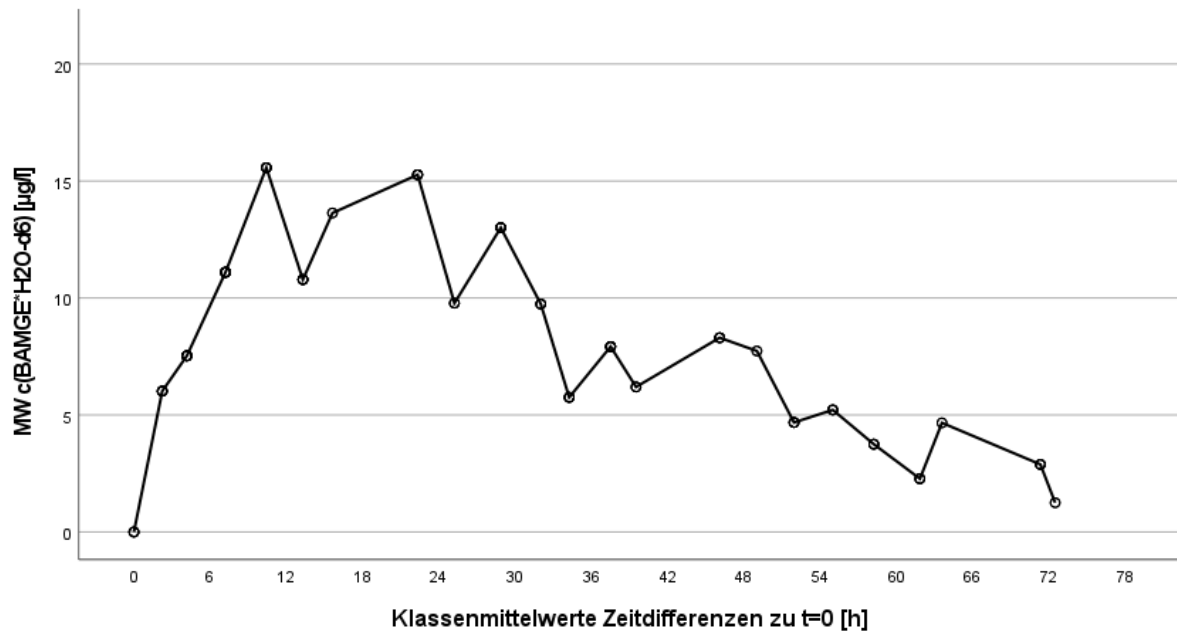
Zusätzliche Abbildung 1: Urinausscheidungskinetik von BPA-d6 nach oraler Dosierung von BADGE-d6 – Einzelbetrachtung der fünf Probanden



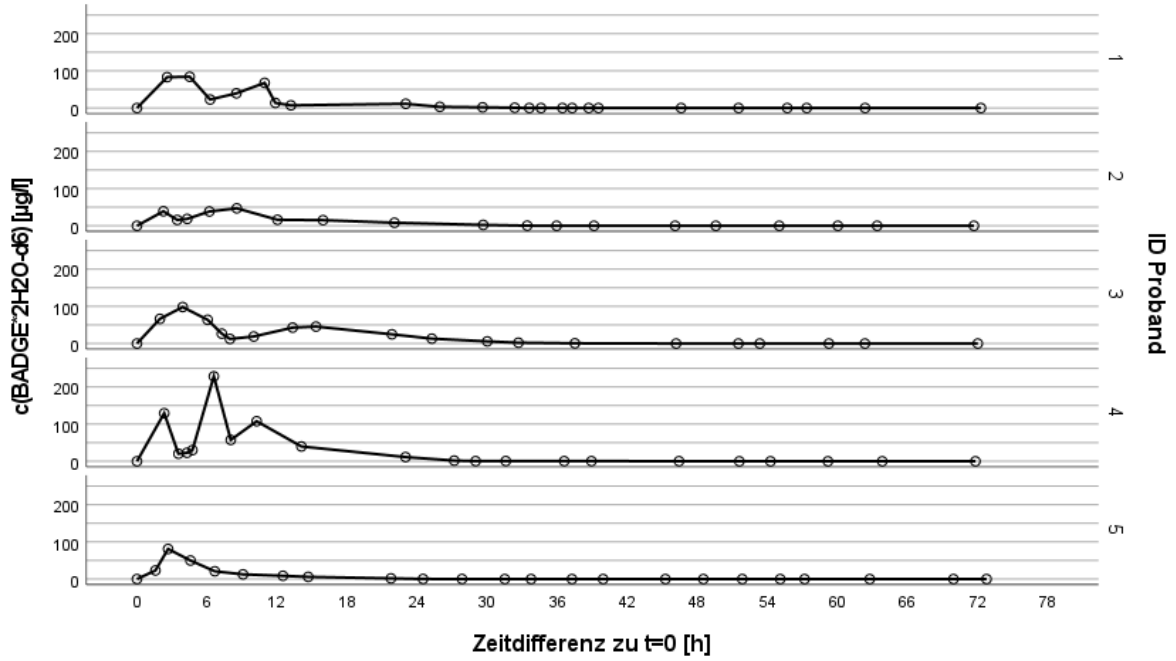
Zusätzliche Abbildung 2: Urinausscheidungskinetik von BPA-d6 nach oraler Dosierung von BADGE-d6 –Zusammenfassende Betrachtung aller Probanden mit Mittelwerten



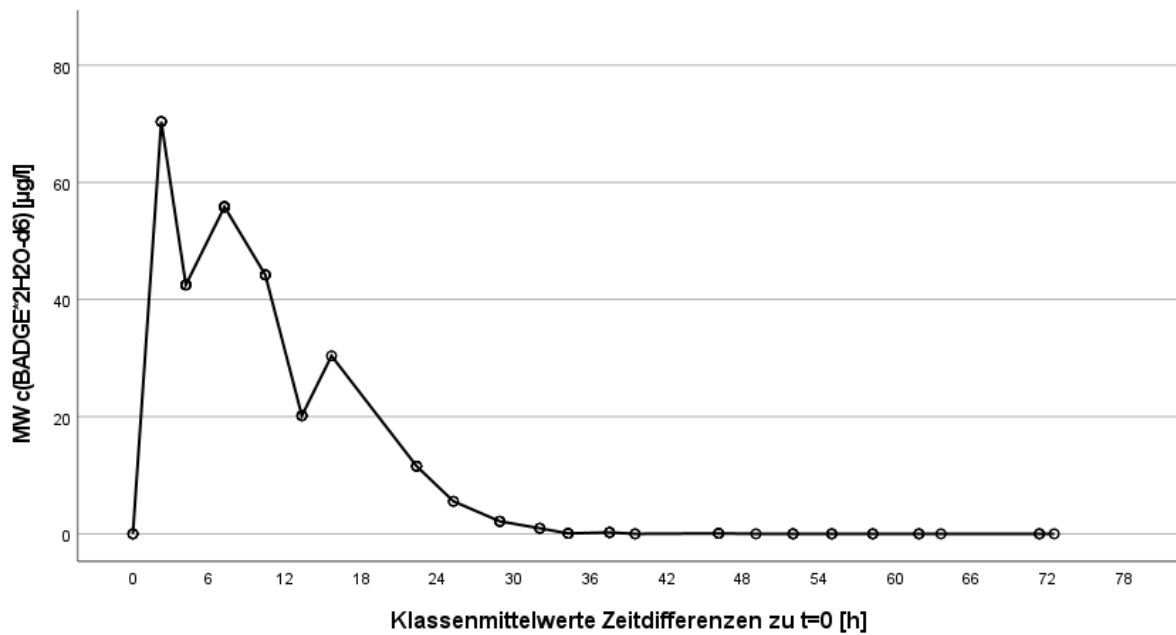
Zusätzliche Abbildung 3: Urinausscheidungskinetik von BAMGE*H2O-d6 nach oraler Dosierung von BADGE-d6 – Einzelbetrachtung der fünf Probanden



Zusätzliche Abbildung 4: Urinausscheidungskinetik von BAMGE*H2O-d6 nach oraler Dosierung von BADGE-d6 – Zusammenfassende Betrachtung aller Probanden mit Mittelwerten



Zusätzliche Abbildung 5: Urinausscheidungskinetik von BADGE*2H2O-d6 nach oraler Dosierung von BADGE-d6 – Einzelbetrachtung der fünf Probanden



Zusätzliche Abbildung 6: Urinausscheidungskinetik von BADGE*2H2O-d6 nach oraler Dosierung von BADGE-d6 – Zusammenfassende Betrachtung aller Probanden mit Mittelwerten

Anhang

Zusätzliche Tabelle 1: Pharmakokinetische Daten zu BADGE*2H2O-d6: Maximalkonzentrationen [in µg/l] mit jeweiliger Zeitangabe [in Stunden] (MW=Mittelwert, Min=Minimalwert, Max=Maximalwert)

BADGE*2H2O-d6		
Proband	t _{max} [h]	C _{max} [µg/l]
1	4,52	84,17
2	8,55	47,01
3	3,92	98,28
4	6,58	228,77
5	2,67	81,09
MW	5,25	107,86
Min	2,67	47,01
Max	8,55	228,77

Zusätzliche Tabelle 2: Pharmakokinetische Daten zu BAMGE*H2O-d6: Maximalkonzentrationen [in µg/l] mit jeweiliger Zeitangabe [in Stunden]

BAMGE*H2O-d6		
Proband	t _{max} [h]	C _{max} [µg/l]
1	10,93	30,4
2	29,65	20,37
3	3,92	17,42
4	6,58	32,25
5	4,58	10,72
MW	11,13	22,23
Min	3,92	10,72
Max	29,65	32,25

Zusätzliche Tabelle 3: Pharmakokinetische Daten zu BPA-d6: Maximalkonzentrationen [in µg/l] mit jeweiliger Zeitangabe [in Stunden]

BPA-d6		
Proband	t _{max} [h]	C _{max} [µg/l]
1	2,58	9,36
2	49,57	12,07
3	1,97	5,93
4	2,33	11,14
5	48,5	4,89
MW	20,99	8,68
Min	1,97	4,89
Max	49,57	12,07

7.4 Analysenergebnisse BADGE-d6

Proband Nummer 1 – Allgemeine Angaben

Probenbezeichnung	Datum	Uhrzeit	Datum/Uhrzeit Excel-Format	Zeitliche Differenz zur ersten Urinabgabe (t=0) [Stunden]	Zeitliche Differenz zur vorherigen Urinabgabe [Stunden]	Kreatinin [g/l]	Urinvolumen [ml]	Urinvolumen [l]
190701-0749	01.07.2019	07:49	01.07.2019 07:49	0,00	0,00	1,91	78,7	0,079
190701-1024	01.07.2019	10:24	01.07.2019 10:24	2,58	2,58	1,93	135,2	0,135
190701-1220	01.07.2019	12:20	01.07.2019 12:20	4,52	1,93	2,21	78,5	0,079
190701-1405	01.07.2019	14:05	01.07.2019 14:05	6,27	1,75	0,61	306,3	0,306
190701-1620	01.07.2019	16:20	01.07.2019 16:20	8,52	2,25	0,72	310,8	0,311
190701-1845	01.07.2019	18:45	01.07.2019 18:45	10,93	2,42	1,98	125,8	0,126
190701-1940	01.07.2019	19:40	01.07.2019 19:40	11,85	0,92	0,55	208,5	0,208
190701-2100	01.07.2019	21:00	01.07.2019 21:00	13,18	1,33	0,33	357,4	0,357
190702-0650	02.07.2019	06:50	02.07.2019 06:50	23,02	9,83	1,65	524,5	0,524
190702-0945	02.07.2019	09:45	02.07.2019 09:45	25,93	2,92	1,51	168,1	0,168
190702-1325	02.07.2019	13:25	02.07.2019 13:25	29,60	3,67	1,87	187,4	0,187
190702-1610	02.07.2019	16:10	02.07.2019 16:10	32,35	2,75	1,69	163,4	0,163
190702-1725	02.07.2019	17:25	02.07.2019 17:25	33,60	1,25	0,55	260,8	0,261
190702-1825	02.07.2019	18:25	02.07.2019 18:25	34,60	1,00	0,21	255,7	0,256
190702-2015	02.07.2019	20:15	02.07.2019 20:15	36,43	1,83	0,30	431,2	0,431
190702-2105	02.07.2019	21:05	02.07.2019 21:05	37,27	0,83	0,53	263,3	0,263
190702-2230	02.07.2019	22:30	02.07.2019 22:30	38,68	1,42	0,71	176,1	0,176
190702-2320	02.07.2019	23:20	02.07.2019 23:20	39,52	0,83	1,38	62,5	0,062
190703-0625	03.07.2019	06:25	03.07.2019 06:25	46,60	7,08	1,82	315,5	0,315
190703-1120	03.07.2019	11:20	03.07.2019 11:20	51,52	4,92	2,79	162,4	0,162
190703-1530	03.07.2019	15:30	03.07.2019 15:30	55,68	4,17	1,69	243,3	0,243
190703-1710	03.07.2019	17:10	03.07.2019 17:10	57,35	1,67	1,94	71,2	0,071
190703-2210	03.07.2019	22:10	03.07.2019 22:10	62,35	5,00	2,14	260,7	0,261
190704-0805	04.07.2019	08:05	04.07.2019 08:05	72,27	9,92	1,61	504,0	0,504

Proband Nummer 1 – BPA

BPA-d6 Messwert - [µg/l]	BPA-d6 Ergebnis - [µg/l]	BPA-d6 im Kreatininbezug - [µg/g]	BPA-d6 Erg. für Kinetik - [µg/l]	BPA-d6 Erg. für Kinetik - [µg/g Kreatinin]	BPA-d6 - [µg]	BPA-d6 - Clearance [µg/h]	BPA-d6 kumulative Ausscheidung - [µg]	$Ae^{(∞)} - Ae(t)$	$\ln(Ae^{(∞)} - Ae(t))$	BPA-d6 kumulative Ausscheidung - [nmol]	BPA-d6d6 F ₀₆
LOD	0,11							14,108			
LOQ	0,35										
0,02	0,06	0,03	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000			0,000	0,000
9,36	9,36	4,85	9,36	4,85	1,265	0,490	1,265	12,843	2,553	5,400	0,000
7,07	7,07	3,20	7,07	3,20	0,555	0,287	1,820	12,288	2,509	7,770	0,000
1,76	1,76	2,88	1,76	2,88	0,538	0,308	2,359	11,749	2,464	10,068	0,001
1,81	1,81	2,51	1,81	2,51	0,561	0,250	2,920	11,188	2,415	12,464	0,001
3,16	3,16	1,60	3,16	1,60	0,397	0,164	3,318	10,790	2,379	14,160	0,001
0,78	0,78	1,42	0,78	1,42	0,162	0,177	3,480	10,628	2,364	14,852	0,001
0,36	0,36	1,09	0,36	1,09	0,128	0,096	3,608	10,500	2,351	15,400	0,001
2,54	2,54	1,54	2,54	1,54	1,332	0,135	4,940	9,168	2,216	21,085	0,001
3,42	3,42	2,27	3,42	2,27	0,576	0,197	5,516	8,592	2,151	23,542	0,001
4,06	4,06	2,17	4,06	2,17	0,761	0,207	6,277	7,831	2,058	26,789	0,002
4,01	4,01	2,37	4,01	2,37	0,655	0,238	6,931	7,177	1,971	29,583	0,002
2,17	2,17	3,95	2,17	3,95	0,567	0,453	7,498	6,610	1,889	32,001	0,002
0,81	0,81	3,85	0,81	3,85	0,207	0,207	7,704	6,404	1,857	32,883	0,002
1,01	1,01	3,38	1,01	3,38	0,438	0,239	8,142	5,966	1,786	34,751	0,002
1,64	1,64	3,09	1,64	3,09	0,431	0,518	8,573	5,535	1,711	36,592	0,002
2,36	2,36	3,33	2,36	3,33	0,416	0,294	8,990	5,118	1,633	38,369	0,002
4,87	4,87	3,53	4,87	3,53	0,304	0,365	9,294	4,814	1,572	39,666	0,002
7,26	7,26	3,99	7,26	3,99	2,290	0,323	11,583	2,525	0,926	49,438	0,003
6,40	6,40	2,30	6,40	2,30	1,040	0,211	12,623	1,485	0,395	53,876	0,003
1,29	1,29	0,77	1,29	0,77	0,315	0,076	12,938	1,170	0,157	55,219	0,003
1,65	1,65	0,85	1,65	0,85	0,117	0,070	13,055	1,053	0,052	55,719	0,004
1,60	1,60	0,75	1,60	0,75	0,416	0,083	13,471	0,637	-0,451	57,494	0,004
1,26	1,26	0,78	1,26	0,78	0,637	0,064	14,108			60,212	0,004

Proband Nummer 1 – BAMGE*H2O

BAMGE*H2O-d6 Messwert - [µg/l]	BAMGE*H2O-d6 Ergebnis - [µg/l]	BAMGE*H2O-d6 im Kreatinin-bezug [µg/g]	BAMGE*H2O-d6 Erg. für Kinetik - [µg/l]	BAMGE*H2O-d6 Erg. für Kinetik - [µg/g Krea]	BAMGE*H2O-d6 - [µg]	BAMGE*H2O-d6 - Clearance [µg/h]	BAMGE*H2O-d6 kumulative Ausscheidung - [µg]	Ae(∞) - Ae(t)	ln(Ae(∞) - Ae(t))	BAMGE*H2O-d6 kumulative Ausscheidung - [nmol]	BAMGE*H2O-d6 F ₀₋₆
	0,16							39,059			
	0,08										
0,00	0,00	0,04	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000			0,000	0,000
8,72	8,72	4,52	8,72	4,52	1,179	0,456	1,179	37,880	3,634	3,823	0,000
21,42	21,42	9,69	21,42	9,69	1,682	0,870	2,861	36,198	3,589	9,276	0,001
7,76	7,76	12,72	7,76	12,72	2,377	1,358	5,237	33,822	3,521	16,983	0,001
12,60	12,60	17,50	12,60	17,50	3,916	1,741	9,154	29,905	3,398	29,682	0,002
30,40	30,40	15,35	30,40	15,35	3,824	1,582	12,977	26,082	3,261	42,080	0,003
8,69	8,69	15,79	8,69	15,79	1,811	1,975	14,788	24,271	3,189	47,951	0,003
4,66	4,66	14,12	4,66	14,12	1,666	1,249	16,454	22,605	3,118	53,352	0,003
17,28	17,28	10,47	17,28	10,47	9,061	0,921	25,515	13,544	2,606	82,734	0,005
11,15	11,15	7,38	11,15	7,38	1,874	0,643	27,389	11,670	2,457	88,811	0,006
10,87	10,87	5,81	10,87	5,81	2,037	0,555	29,426	9,633	2,265	95,415	0,006
8,29	8,29	4,90	8,29	4,90	1,354	0,492	30,780	8,279	2,114	99,806	0,006
2,99	2,99	5,43	2,99	5,43	0,779	0,623	31,559	7,500	2,015	102,331	0,006
0,95	0,95	4,54	0,95	4,54	0,244	0,244	31,802	7,257	1,982	103,121	0,006
1,42	1,42	4,74	1,42	4,74	0,613	0,335	32,416	6,643	1,894	105,110	0,007
2,18	2,18	4,10	2,18	4,10	0,573	0,687	32,989	6,070	1,803	106,967	0,007
2,96	2,96	4,17	2,96	4,17	0,521	0,368	33,510	5,549	1,714	108,656	0,007
5,57	5,57	4,03	5,57	4,03	0,348	0,418	33,857	5,202	1,649	109,784	0,007
8,44	8,44	4,64	8,44	4,64	2,662	0,376	36,519	2,540	0,932	118,415	0,007
7,23	7,23	2,59	7,23	2,59	1,173	0,239	37,692	1,967	0,312	122,219	0,008
2,60	2,60	1,54	2,60	1,54	0,634	0,152	38,326	0,733	-0,311	124,274	0,008
1,55	1,55	0,80	1,55	0,80	0,110	0,066	38,437	0,622	-0,474	124,632	0,008
1,11	1,11	0,52	1,11	0,52	0,288	0,058	38,725	0,334	-1,096	125,566	0,008
0,66	0,66	0,41	0,66	0,41	0,335	0,034	39,059	0,000		126,651	0,008

Proband Nummer 1 – BADGE*2H2O

BADGE*2H2O-d6 Messwert - [µg/l]	BADGE*2H2O-d6 Ergebnis - [µg/l]	BADGE*2H2O-d6 im Kreatinin-bezug [µg/g]	BADGE*2H2O-d6 Erg. für Kinetik - [µg/l]	BADGE*2H2O-d6 Erg. für Kinetik - [µg/g Kreatinin]	BADGE*2H2O-d6 - [µg]	BADGE*2H2O-d6 - Clearance [µg/h]	BADGE*2H2O-d6 kumulative Ausscheidung - [µg]	Ae(∞) - Ae(t)	ln(Ae(∞) - Ae(t))	BADGE*2H2O-d6 kumulative Ausscheidung - [nmol]	BADGE*2H2O-d6 F ₀₋₆
	0,14				0		0	58,147			
	0,43										
0,00	0,07	0,04	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000			0,000	0,000
83,07	83,07	43,04	83,07	43,04	11,234	4,348	11,234	46,913	3,848	29,369	0,002
84,17	84,17	38,08	84,17	38,08	6,608	3,418	17,841	40,305	3,696	46,644	0,003
22,89	22,89	37,53	22,89	37,53	7,010	4,006	24,852	33,295	3,505	64,972	0,004
39,54	39,54	54,92	39,54	54,92	12,291	5,463	37,142	21,004	3,045	97,104	0,006
67,72	67,72	34,20	67,72	34,20	8,517	3,524	45,659	12,488	2,525	119,370	0,008
13,80	13,80	25,09	13,80	25,09	2,876	3,138	48,535	9,611	2,263	126,890	0,008
7,22	7,22	21,88	7,22	21,88	2,581	1,996	51,116	7,031	1,950	133,637	0,008
11,44	11,44	6,93	11,44	6,93	6,000	0,610	57,116	1,031	0,030	149,323	0,009
3,15	3,15	2,09	3,15	2,09	0,530	0,182	57,646	0,500	-0,692	150,710	0,009
1,95	1,95	1,04	1,95	1,04	0,366	0,100	58,012	0,134	-2,006	151,666	0,010
0,82	0,82	0,49	0,82	0,49	0,134	0,049	58,147	0,000		152,018	0,010
0,11	0,07	0,13	0,00	0,00	0,000	0,000	58,147	0,000		152,018	0,010
0,05	0,07	0,33	0,00	0,00	0,000	0,000	58,147	0,000		152,018	0,010
0,05	0,07	0,23	0,00	0,00	0,000	0,000	58,147	0,000		152,018	0,010
0,06	0,07	0,13	0,00	0,00	0,000	0,000	58,147	0,000		152,018	0,010
0,07	0,07	0,10	0,00	0,00	0,000	0,000	58,147	0,000		152,018	0,010
0,14	0,07	0,05	0,00	0,00	0,000	0,000	58,147	0,000		152,018	0,010
0,12	0,07	0,04	0,00	0,00	0,000	0,000	58,147	0,000		152,018	0,010
0,08	0,07	0,03	0,00	0,00	0,000	0,000	58,147	0,000		152,018	0,010
0,03	0,07	0,04	0,00	0,00	0,000	0,000	58,147	0,000		152,018	0,010
0,02	0,07	0,04	0,00	0,00	0,000	0,000	58,147	0,000		152,018	0,010
0,01	0,07	0,03	0,00	0,00	0,000	0,000	58,147	0,000		152,018	0,010
0,01	0,07	0,04	0,00	0,00	0,000	0,000	58,147	0,000		152,018	0,010

Proband Nummer 2 – Allgemeine Angaben

Probenbezeichnung	Datum	Uhrzeit	Datum/Uhrzeit Excel-Format	Zeitliche Differenz zur ersten Urinabgabe (t=0) [Stunden]	Zeitliche Differenz zur vorherigen Urinabgabe [Stunden]	Kreatinin [g/l]	Urinvolumen [ml]	Urinvolumen [l]
190701-0816	01.07.2019	08:16	01.07.2019 08:16	0,00	0,00	2,11	58,9	0,059
190701-1032	01.07.2019	10:32	01.07.2019 10:32	2,27	2,27	0,41	519,0	0,519
190701-1143	01.07.2019	11:43	01.07.2019 11:43	3,45	1,18	0,18	730,9	0,731
190701-1234	01.07.2019	12:34	01.07.2019 12:34	4,30	0,85	0,15	576,4	0,576
190701-1428	01.07.2019	14:28	01.07.2019 14:28	6,20	1,90	0,38	478,2	0,478
190701-1649	01.07.2019	16:49	01.07.2019 16:49	8,55	2,35	1,22	263,9	0,264
190701-2018	01.07.2019	20:18	01.07.2019 20:18	12,03	3,48	0,97	333,6	0,334
190702-0012	02.07.2019	00:12	02.07.2019 00:12	15,93	3,90	1,51	279,1	0,279
190702-0619	02.07.2019	06:19	02.07.2019 06:19	22,05	6,12	1,74	350,1	0,350
190702-1355	02.07.2019	13:55	02.07.2019 13:55	29,65	7,60	1,67	465,1	0,465
190702-1741	02.07.2019	17:41	02.07.2019 17:41	33,42	3,77	0,73	500,9	0,501
190702-2012	02.07.2019	20:12	02.07.2019 20:12	35,93	2,52	0,57	411,3	0,411
190702-2324	02.07.2019	23:24	02.07.2019 23:24	39,13	3,20	0,92	408,8	0,409
190703-0621	03.07.2019	06:21	03.07.2019 06:21	46,08	6,95	1,50	443,3	0,443
190703-0950	03.07.2019	09:50	03.07.2019 09:50	49,57	3,48	1,87	187,1	0,187
190703-1516	03.07.2019	15:16	03.07.2019 15:16	55,00	5,43	1,43	416,2	0,416
190703-2017	03.07.2019	20:17	03.07.2019 20:17	60,02	5,02	1,34	461,3	0,461
190703-2339	03.07.2019	23:39	03.07.2019 23:39	63,38	3,37	1,95	181,9	0,182
190704-0756	04.07.2019	07:56	04.07.2019 07:56	71,67	8,28	1,85	490,6	0,491

Anhang

Proband Nummer 2 – BPA

BPA-d6 Messwert - [µg/l]	BPA-d6 Ergebnis - [µg/l]	BPA-d6 im Kreatininbezug - [µg/g]	BPA-d6 Erg. für Kinetik - [µg/l]	BPA-d6 Erg. für Kinetik - [µg/g Kreatinin]	BPA-d6 - [µg]	BPA-d6 - Clearance [µg/h]	BPA-d6 kumulative Ausscheidung - [µg]	Ae(∞) - Ae(t)	ln(Ae(∞) - Ae(t))	BPA-d6 kumulative Ausscheidung - [nmol]	BPA-d6d6 F ₀₋₆
LOD	0,11				0		0	27,087			
LOQ	0,35										
0,05	0,06	0,03	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000			0,000	0,000
2,77	2,77	6,76	2,77	6,76	1,438	0,694	1,438	25,649		3,245	6,136
0,66	0,66	3,69	0,66	3,69	0,486	0,411	1,924	25,163		8,210	0,000
0,44	0,44	2,95	0,44	2,95	0,255	0,300	2,179	24,908		3,215	9,300
0,52	0,52	1,38	0,52	1,38	0,251	0,132	2,430	24,657		3,205	10,370
1,03	1,03	0,84	1,03	0,84	0,271	0,115	2,701	24,386		3,194	11,529
0,72	0,72	0,74	0,72	0,74	0,239	0,069	2,940	24,147		3,184	12,548
1,68	1,68	1,11	1,68	1,11	0,468	0,120	3,408	23,679		3,165	14,547
3,87	3,87	2,23	3,87	2,23	1,356	0,222	4,764	22,323		3,106	20,335
9,17	9,17	5,49	9,17	5,49	4,264	0,561	9,028	18,059		2,894	38,533
6,34	6,34	8,69	6,34	8,69	3,177	0,844	12,206	14,881		2,700	52,094
4,26	4,26	7,47	4,26	7,47	1,752	0,696	13,958	13,129		2,575	59,572
5,05	5,05	5,49	5,05	5,49	2,065	0,645	16,022	11,065		2,404	68,384
6,87	6,87	4,58	6,87	4,58	3,047	0,438	19,069	8,018		2,082	81,388
12,07	12,07	6,46	12,07	6,46	2,259	0,648	21,328	5,759		1,751	91,029
4,92	4,92	3,44	4,92	3,44	2,050	0,377	23,378	3,709		1,311	99,777
3,46	3,46	2,58	3,46	2,58	1,595	0,318	24,973	2,114		0,749	106,585
4,37	4,37	2,24	4,37	2,24	0,795	0,236	25,768	1,319		0,277	109,978
2,69	2,69	1,45	2,69	1,45	1,319	0,159	27,087			115,609	0,007

Proband Nummer 2 – BAMGE*H2O

BAMGE*H2O-d6 Messwert - [µg/l]	BAMGE*H2O-d6 Ergebnis - [µg/l]	BAMGE*H2O-d6 im Kreatinin- bezug [µg/g]	BAMGE*H2O-d6 Erg. für Kinetik - [µg/l]	BAMGE*H2O-d6 Erg. Für Kinetik [µg/g Krea]	BAMGE*H2O-d6 - [µg]	BAMGE*H2O-d6 - Clearance [µg/h]	BAMGE*H2O-d6 kumulative Ausscheidung - [µg]	Ae(∞) - Ae(t)	ln(Ae(∞) - Ae(t))	BAMGE*H2O-d6 kumulative Ausscheidung - [nmol]	BAMGE*H2O-d6 F ₀₋₆
	0,16				0		0	55,214			
	0,51										
-0,07	0,08	0,04	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000			0,000	0,000
2,39	2,39	5,83	2,39	5,83	1,240	0,547	1,240	53,974		3,989	4,021
1,69	1,69	9,37	1,69	9,37	1,233	1,042	2,473	52,741		3,965	8,019
1,69	1,69	11,24	1,69	11,24	0,972	1,143	3,445	51,769		3,947	11,170
5,38	5,38	14,16	5,38	14,16	2,573	1,354	6,018	49,196		3,896	19,514
11,86	11,86	9,72	11,86	9,72	3,130	1,332	9,148	46,066		3,830	29,662
6,75	6,75	6,96	6,75	6,96	2,253	0,647	11,401	43,813		3,780	36,968
9,96	9,96	6,60	9,96	6,60	2,781	0,713	14,182	41,032		3,714	45,985
14,97	14,97	8,60	14,97	8,60	5,241	0,857	19,422	35,792		3,578	62,978
20,37	20,37	12,20	20,37	12,20	9,474	1,247	28,896	26,318		3,270	93,698
11,75	11,75	16,10	11,75	16,10	5,887	1,563	34,783	20,431		3,017	112,787
8,12	8,12	14,24	8,12	14,24	3,339	1,327	38,123	17,091		2,839	123,615
9,25	9,25	10,06	9,25	10,06	3,782	1,182	41,905	13,309		2,588	135,880
11,27	11,27	7,51	11,27	7,51	4,996	0,719	46,901	8,313		2,118	152,078
11,25	11,25	6,02	11,25	6,02	2,105	0,604	49,006	6,208		1,826	158,905
6,91	6,91	4,83	6,91	4,83	2,877	0,530	51,883	3,331		1,203	168,234
3,43	3,43	2,56	3,43	2,56	1,581	0,315	53,465	1,749		0,559	173,361
3,44	3,44	1,76	3,44	1,76	0,626	0,186	54,090	1,124		0,117	175,390
2,29	2,29	1,24	2,29	1,24	1,124	0,136	55,214			179,033	0,011

Proband Nummer 2 – BADGE*2H2O

BADGE*2H2O-d6 Messwert - [µg/l]	BADGE*2H2O-d6 Ergebnis - [µg/l]	BADGE*2H2O-d6 im Kreatinin- bezug [µg/g]	BADGE*2H2O-d6 Erg. für Kinetik - [µg/l]	BADGE*2H2O-d6 Erg. Für Kinetik [µg/g Krea]	BADGE*2H2O-d6 - [µg]	BADGE*2H2O-d6 - Clearance [µg/h]	BADGE*2H2O-d6 kumulative Ausscheidung - [µg]	Ae(∞) - Ae(t)	ln(Ae(∞) - Ae(t))	BADGE*2H2O-d6 kumulative Ausscheidung - [nmol]	BADGE*2H2O-d6 F ₀₋₆
	0,14				0		0	87,043			
	0,43										
0,00	0,07	0,03	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000			0,000	0,000
39,05	39,05	95,24	39,05	95,24	20,264	8,940	20,264	66,779		4,201	52,978
15,75	15,75	87,50	15,75	87,50	11,512	9,728	31,776	55,267		4,012	83,073
18,57	18,57	123,83	18,57	123,83	10,707	12,596	42,482	44,561		3,797	111,064
38,46	38,46	101,20	38,46	101,20	18,389	9,678	60,871	26,172		3,265	159,139
47,01	47,01	38,53	47,01	38,53	12,405	5,279	73,276	13,767		2,622	191,570
16,19	16,19	16,69	16,19	16,69	5,402	1,551	78,678	8,365		2,124	205,694
15,12	15,12	10,01	15,12	10,01	4,220	1,082	82,898	4,145		1,422	216,726
8,19	8,19	4,71	8,19	4,71	2,869	0,469	85,766	1,277		0,244	224,226
2,38	2,38	1,42	2,38	1,42	1,107	0,146	86,873	0,170		-1,773	227,119
0,34	0,34	0,46	0,34	0,46	0,170	0,045	87,043				227,564
0,12	0,07	0,12	0,00	0,00	0,000	0,000	87,043				227,564
0,12	0,07	0,08	0,00	0,00	0,000	0,000	87,043				227,564
0,09	0,07	0,05	0,00	0,00	0,000	0,000	87,043				227,564
0,05	0,07	0,04	0,00	0,00	0,000	0,000	87,043				227,564
0,03	0,07	0,05	0,00	0,00	0,000	0,000	87,043				227,564
0,03	0,07	0,05	0,00	0,00	0,000	0,000	87,043				227,564
0,00	0,07	0,04	0,00	0,00	0,000	0,000	87,043				227,564
0,03	0,07	0,04	0,00	0,00	0,000	0,000	87,043				227,564

Anhang

Proband Nummer 3 – Allgemeine Angaben

Probenbezeichnung	Datum	Uhrzeit	Datum/Uhrzeit Excel-Format	Zeitliche Differenz zur ersten Urinabgabe (t=0) [Stunden]	Zeitliche Differenz zur vorherigen Urinabgabe [Stunden]	Kreatinin [g/l]	Urinvolumen [ml]	Urinvolumen [l]
190702-0810	02.07.2019	08:10	02.07.2019 08:10	0,00	0,00	2,17	34,9	0,035
190702-1008	02.07.2019	10:08	02.07.2019 10:08	1,97	1,97	1,35	178,3	0,178
190702-1205	02.07.2019	12:05	02.07.2019 12:05	3,92	1,95	1,13	173,5	0,173
190702-1413	02.07.2019	14:13	02.07.2019 14:13	6,05	2,13	0,45	107,2	0,107
190702-1526	02.07.2019	15:26	02.07.2019 15:26	7,27	1,22	0,24	497,2	0,497
190702-1608	02.07.2019	16:08	02.07.2019 16:08	7,97	0,70	0,13	476,9	0,477
190702-1810	02.07.2019	18:10	02.07.2019 18:10	10,00	2,03	0,22	534,1	0,534
190702-2130	02.07.2019	21:30	02.07.2019 21:30	13,33	3,33	0,53	432,3	0,432
190702-2330	02.07.2019	23:30	02.07.2019 23:30	15,33	2,00	0,82	138,9	0,139
190703-0600	03.07.2019	06:00	03.07.2019 06:00	21,83	6,50	0,99	517,4	0,517
190703-0925	03.07.2019	09:25	03.07.2019 09:25	25,25	3,42	1,31	193,1	0,193
190703-1410	03.07.2019	14:10	03.07.2019 14:10	30,00	4,75	1,31	341,7	0,342
190703-1650	03.07.2019	16:50	03.07.2019 16:50	32,67	2,67	1,37	72,4	0,072
190703-2140	03.07.2019	21:40	03.07.2019 21:40	37,50	4,83	1,05	394,6	0,395
190704-0620	04.07.2019	06:20	04.07.2019 06:20	46,17	8,67	0,84	484,1	0,484
190704-1140	04.07.2019	11:40	04.07.2019 11:40	51,50	5,33	1,39	376,1	0,376
190704-1330	04.07.2019	13:30	04.07.2019 13:30	53,33	1,83	1,61	105,5	0,105
190704-1925	04.07.2019	19:25	04.07.2019 19:25	59,25	5,92	1,03	512,4	0,512
190704-2230	04.07.2019	22:30	04.07.2019 22:30	62,33	3,08	1,08	226,1	0,226
190705-0810	05.07.2019	08:10	05.07.2019 08:10	72,00	9,67	0,98	482,9	0,483

Proband Nummer 3 – BPA

BPA-d6 Messwert - [µg/l]	BPA-d6 Ergebnis - [µg/l]	BPA-d6 im Kreatininbezug - [µg/g]	BPA-d6 Erg. für Kinetik - [µg/l]	BPA-d6 Erg. für Kinetik - [µg/g Kreatinin]	BPA-d6 - [µg]	BPA-d6 - Clearance [µg/h]	BPA-d6 kumulative Ausscheidung - [µg]	Ae(∞) - Ae(t)	In(Ae(∞) - Ae(t))	BPA-d6 kumulative Ausscheidung - [nmol]	BPA-d6d6 F _{6h}
LOD	0,11				0		0	3,93			
LOQ	0,35										
0,00	0,06	0,03	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000			0,000	0,0000
5,93	5,93	4,39	5,93	4,39	1,057	0,538	1,057	2,873	1,055	4,512	0,0003
5,47	5,47	4,84	5,47	4,84	0,949	0,487	2,006	1,924	0,654	8,564	0,0007
1,40	1,40	3,11	1,40	3,11	0,150	0,070	2,157	1,773	0,573	9,204	0,0007
0,30	0,30	1,26	0,30	1,26	0,150	0,123	2,306	1,624	0,485	9,844	0,0007
0,11	0,06	0,42	0,00	0,00	0,000	0,000	2,306	1,624	0,485	9,844	0,0007
0,21	0,21	0,96	0,21	0,96	0,113	0,055	2,419	1,511	0,413	10,324	0,0008
0,47	0,47	0,89	0,47	0,89	0,204	0,061	2,623	1,307	0,268	11,194	0,0009
0,74	0,74	0,90	0,74	0,90	0,303	0,051	2,736	1,204	0,186	11,633	0,0009
0,71	0,71	0,72	0,71	0,72	0,369	0,057	3,085	0,835	-0,180	13,209	0,0010
1,67	1,67	1,27	1,67	1,27	0,322	0,094	3,417	0,513	-0,668	14,584	0,0011
0,53	0,53	0,40	0,53	0,40	0,180	0,038	3,597	0,332	-1,099	15,251	0,0012
0,63	0,63	0,46	0,63	0,46	0,046	0,017	3,642	0,288	-1,246	15,545	0,0012
0,23	0,23	0,21	0,23	0,21	0,089	0,018	3,731	0,199	-1,616	15,925	0,0012
0,17	0,17	0,21	0,17	0,21	0,085	0,010	3,816	0,114	-2,170	16,286	0,0012
0,25	0,25	0,18	0,25	0,18	0,093	0,018	3,909	0,021	-3,873	16,685	0,0013
0,19	0,19	0,12	0,19	0,12	0,020	0,011	3,930			16,772	0,0013
0,10	0,06	0,05	0,00	0,00	0,000	0,000	3,930			16,772	0,0013
0,07	0,06	0,05	0,00	0,00	0,000	0,000	3,930			16,772	0,0013
0,05	0,06	0,06	0,00	0,00	0,000	0,000	3,930			16,772	0,0013

Proband Nummer 3 – BAMGE*H2O

BAMGE*H2O-d6 Messwert - [µg/l]	BAMGE*H2O-d6 Ergebnis - [µg/l]	BAMGE*H2O-d6 im Kreatinin- bezug [µg/g]	BAMGE*H2O-d6 Erg. für Kinetik - [µg/l]	BAMGE*H2O-d6 Erg. für Kinetik [µg/g Krea]	BAMGE*H2O-d6 - [µg]	BAMGE*H2O-d6 - Clearance [µg/h]	BAMGE*H2O-d6 kumulative Ausscheidung - [µg]	Ae(∞) - Ae(t)	In(Ae(∞) - Ae(t))	BAMGE*H2O-d6 kumulative Ausscheidung - [nmol]	BAMGE*H2O-d6 F _{6h}
	0,16				0		0	37,103			
	0,51										
0,00	0,08	0,04	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000			0,000	0,000
7,06	7,06	5,23	7,06	5,23	1,259	0,640	1,259	35,844	3,579	4,081	0,000
17,42	17,42	15,42	17,42	15,42	3,022	1,550	4,281	32,822	3,491	13,881	0,001
11,07	11,07	24,59	11,07	24,59	1,186	0,556	5,467	31,636	3,454	17,727	0,001
6,11	6,11	25,48	6,11	25,48	3,040	2,499	8,507	28,596	3,353	27,585	0,002
3,19	3,19	24,54	3,19	24,54	1,522	2,174	10,029	27,074	3,299	32,518	0,002
5,66	5,66	25,74	5,66	25,74	3,025	1,488	13,054	24,049	3,180	42,327	0,003
13,54	13,54	25,54	13,54	25,54	5,853	1,756	18,806	18,197	2,901	61,304	0,005
17,31	17,31	21,11	17,31	21,11	2,404	1,202	21,310	15,793	2,760	69,099	0,005
15,64	15,64	15,80	15,64	15,80	8,094	1,245	29,404	7,699	2,041	95,345	0,007
14,45	14,45	11,03	14,45	11,03	2,791	0,817	32,195	4,908	1,591	104,394	0,008
8,60	8,60	6,56	8,60	6,56	2,937	0,618	35,133	1,970	0,678	113,919	0,009
4,84	4,84	3,53	4,84	3,53	0,350	0,131	35,483	1,620	0,483	115,054	0,009
2,57	2,57	2,45	2,57	2,45	1,014	0,210	36,497	0,606	-0,500	118,342	0,009
0,79	0,79	0,94	0,79	0,94	0,380	0,044	36,877	0,226	-1,487	119,575	0,009
0,51	0,51	0,37	0,51	0,37	0,192	0,036	37,068	0,035	-3,366	120,196	0,009
0,33	0,33	0,21	0,33	0,21	0,035	0,019	37,103			120,309	0,009
0,15	0,08	0,08	0,00	0,00	0,000	0,000	37,103			120,309	0,009
0,08	0,08	0,07	0,00	0,00	0,000	0,000	37,103			120,309	0,009
0,05	0,08	0,08	0,00	0,00	0,000	0,000	37,103			120,309	0,009

Anhang

Proband Nummer 3 – BADGE*2H2O

BADGE*2H2O-d6 Messwert - [µg/l]	BADGE*2H2O-d6 Ergebnis - [µg/l]	BADGE*2H2O-d6 im Kreatininbezug [µg/g]	BADGE*2H2O-d6 Erg. für Kinetik - [µg/l]	BADGE*2H2O-d6 Erg. Für Kinetik [µg/g Kreatin]	BADGE*2H2O-d6 - [µg]	BADGE*2H2O-d6 - Clearance [µg/h]	BADGE*2H2O-d6 kumulative Ausscheidung - [µg]	Ae(∞) - Ae(t)	In(Ae(∞) - Ae(t))	BADGE*2H2O-d6 kumulative Ausscheidung - [nmol]	BADGE*2H2O-d6 F ₀₋₆
	0,14				0		0	107,812			
	0,43										
0,00	0,07	0,03	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000			0,000	0,000
66,46	66,46	49,23	66,46	49,23	11,847	6,024	11,847	95,965	4,564	30,972	0,002
38,28	38,28	86,98	38,28	86,98	17,051	3,744	28,898	78,914	4,388	75,551	0,006
63,94	63,94	142,09	63,94	142,09	6,855	3,213	35,753	72,059	4,777	93,471	0,007
26,69	26,69	111,22	26,69	111,22	13,272	10,908	49,025	58,787	4,074	128,169	0,010
12,47	12,47	95,95	12,47	95,95	5,948	8,498	54,973	52,839	3,967	143,720	0,011
18,97	18,97	86,21	18,97	86,21	10,129	4,982	65,102	42,710	3,754	170,202	0,013
42,91	42,91	80,96	42,91	80,96	18,551	5,565	83,653	24,159	3,185	218,701	0,017
45,66	45,66	55,68	45,66	55,68	6,341	3,171	89,995	17,817	2,880	235,280	0,018
24,86	24,86	25,11	24,86	25,11	12,861	1,979	102,856	4,956	1,601	268,904	0,020
13,20	13,20	10,08	13,20	10,08	2,550	0,746	105,405	2,407	0,878	275,570	0,021
5,81	5,81	4,44	5,81	4,44	1,986	0,418	107,391	0,421	-0,865	280,761	0,021
2,28	2,28	1,66	2,28	1,66	0,165	0,062	107,556	0,256	-1,363	281,192	0,021
0,65	0,65	0,62	0,65	0,62	0,256	0,053	107,812			281,861	0,021
0,14	0,07	0,08	0,00	0,00	0,000	0,000	107,812			281,861	0,021
0,09	0,07	0,05	0,00	0,00	0,000	0,000	107,812			281,861	0,021
0,04	0,07	0,04	0,00	0,00	0,000	0,000	107,812			281,861	0,021
0,02	0,07	0,07	0,00	0,00	0,000	0,000	107,812			281,861	0,021
0,00	0,07	0,06	0,00	0,00	0,000	0,000	107,812			281,861	0,021
0,00	0,07	0,07	0,00	0,00	0,000	0,000	107,812			281,861	0,021

Proband Nummer 4 – Allgemeine Angaben

Probenbezeichnung	Datum	Uhrzeit	Datum/Uhrzeit Excel-Format	Zeitliche Differenz zur ersten Urinabgabe (t=0) [Stunden]	Zeitliche Differenz zur vorherigen Urinabgabe [Stunden]	Kreatinin [g/l]	Urinvolumen [ml]	Urinvolumen [l]
190701-0815	01.07.2019	08:15	01.07.2019 08:15	0,00	0,00	6,11	12,9	0,013
190701-1035	01.07.2019	10:35	01.07.2019 10:35	2,33	2,33	2,67	91,4	0,091
190701-1148	01.07.2019	11:48	01.07.2019 11:48	3,55	1,22	0,23	475,3	0,475
190701-1232	01.07.2019	12:32	01.07.2019 12:32	4,28	0,73	0,17	325,1	0,325
190701-1300	01.07.2019	13:00	01.07.2019 13:00	4,75	0,47	0,18	270,7	0,271
190701-1450	01.07.2019	14:50	01.07.2019 14:50	6,58	1,83	1,97	87,0	0,087
190701-1617	01.07.2019	16:17	01.07.2019 16:17	8,03	1,45	0,84	165,5	0,166
190701-1830	01.07.2019	18:30	01.07.2019 18:30	10,25	2,22	2,87	70,2	0,070
190701-2220	01.07.2019	22:20	01.07.2019 22:20	14,08	3,83	2,76	95,6	0,096
190702-0715	02.07.2019	07:15	02.07.2019 07:15	23,00	8,92	2,37	377,7	0,378
190702-1125	02.07.2019	11:25	02.07.2019 11:25	27,17	4,17	1,18	78,6	0,079
190702-1315	02.07.2019	13:15	02.07.2019 13:15	29,00	1,83	0,57	277,0	0,277
190702-1550	02.07.2019	15:50	02.07.2019 15:50	31,58	2,58	1,06	241,8	0,242
190702-2050	02.07.2019	20:50	02.07.2019 20:50	36,58	5,00	1,18	406,5	0,407
190702-2310	02.07.2019	23:10	02.07.2019 23:10	38,92	2,33	1,08	221,6	0,222
190703-0640	03.07.2019	06:40	03.07.2019 06:40	46,42	7,50	1,44	382,1	0,382
190703-1150	03.07.2019	11:50	03.07.2019 11:50	51,58	5,17	1,24	402,0	0,402
190703-1430	03.07.2019	14:30	03.07.2019 14:30	54,25	2,67	1,06	229,1	0,229
190703-1925	03.07.2019	19:25	03.07.2019 19:25	59,17	4,92	2,19	189,5	0,190
190704-0004	04.07.2019	00:04	04.07.2019 00:04	63,82	4,65	1,47	282,4	0,282
190704-0803	04.07.2019	08:03	04.07.2019 08:03	71,80	7,98	1,94	404,1	0,404

Proband Nummer 4 – BPA

BPA-d6 Messwert - [µg/l]	BPA-d6 Ergebnis - [µg/l]	BPA-d6 im Kreatininbezug - [µg/g]	BPA-d6 Erg. für Kinetik - [µg/l]	BPA-d6 Erg. für Kinetik - [µg/g Kreatinin]	BPA-d6 - [µg]	BPA-d6 - Clearance [µg/h]	BPA-d6 kumulative Ausscheidung - [µg]	Ae(∞) - Ae(t)	In(Ae(∞) - Ae(t))	BPA-d6 kumulative Ausscheidung - [nmol]	BPA-d6d6 F ₀₋₆
	0,11				0		0	23,657			
	0,35										
0,00	0,06	0,01	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000			0,000	0,000
11,14	11,14	4,17	11,14	4,17	1,018	0,436	1,018	22,639	3,120	4,346	0,003
0,71	0,71	3,10	0,71	3,10	0,338	0,278	1,357	22,300	3,105	5,790	0,000
0,58	0,58	3,43	0,58	3,43	0,190	0,258	1,546	22,111	3,096	6,599	0,001
0,84	0,84	4,67	0,84	4,67	0,227	0,487	1,774	21,883	3,086	7,569	0,001
5,10	5,10	2,59	5,10	2,59	0,444	0,242	2,217	21,440	3,065	9,464	0,001
0,70	0,70	0,84	0,70	0,84	0,116	0,080	2,334	21,323	3,060	9,961	0,001
2,61	2,61	0,91	2,61	0,91	0,183	0,083	2,517	21,140	3,051	10,741	0,001
1,94	1,94	0,70	1,94	0,70	0,185	0,048	2,702	20,955	3,042	11,531	0,001
2,77	2,77	1,17	2,77	1,17	1,046	0,117	3,748	19,909	2,991	15,995	0,001
5,76	5,76	4,88	5,76	4,88	0,453	0,109	4,201	19,456	2,968	17,928	0,001
2,52	2,52	4,42	2,52	4,42	0,697	0,380	4,898	18,759	2,932	20,305	0,002
6,89	6,89	6,50	6,89	6,50	1,665	0,644	6,563	17,094	2,899	28,010	0,002
7,77	7,77	6,58	7,77	6,58	3,157	0,631	9,720	13,937	2,635	41,485	0,003
5,51	5,51	5,10	5,51	5,10	1,221	0,523	10,941	12,716	2,543	46,698	0,004
6,12	6,12	4,25	6,12	4,25	2,338	0,312	13,279	10,378	2,340	56,676	0,004
8,02	8,02	6,47	8,02	6,47	3,223	0,624	16,502	7,155	1,968	70,433	0,005
5,72	5,72	5,40	5,72	5,40	1,311	0,491	17,813	5,844	1,765	76,026	0,006
9,44	9,44	4,31	9,44	4,31	1,790	0,364	19,603	4,054	1,400	83,664	0,006
6,20	6,20	4,22	6,20	4,22	1,751	0,376	21,353	2,304	0,835	91,136	0,007
5,70	5,70	2,94	5,70	2,94	2,304	0,289	23,657	0,000		100,970	0,008

Proband Nummer 4 – BAMGE*H2O

BAMGE*H2O-d6 Messwert - [µg/l]	BAMGE*H2O-d6 Ergebnis - [µg/l]	BAMGE*H2O-d6 im Kreatinin-bezug [µg/g]	BAMGE*H2O-d6 Erg. für Kinetik - [µg/l]	BAMGE*H2O-d6 Erg. für Kinetik - [µg/g Kreatinin]	BAMGE*H2O-d6 - [µg]	BAMGE*H2O-d6 - Clearance [µg/h]	BAMGE*H2O-d6 kumulative Ausscheidung - [µg]	Ae(∞) - Ae(t)	ln(Ae(∞) - Ae(t))	BAMGE*H2O-d6 kumulative Ausscheidung - [nmol]	BAMGE*H2O-d6 F ₀₋₆
	0,16 0,51				0		0	61,996			
0,00	0,08	0,01	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000			0,000	0,000
7,82	7,82	2,93	7,82	2,93	0,715	0,306	0,715	61,281	4,115	2,318	0,000
2,16	2,16	9,41	2,16	9,41	1,029	0,846	1,744	60,252	4,099	5,654	0,000
2,24	2,24	13,20	2,24	13,20	0,729	0,995	2,473	59,523	4,086	8,019	0,001
2,90	2,90	16,08	2,90	16,08	0,784	1,679	3,257	58,739	4,072	10,561	0,001
32,25	32,25	16,37	32,25	16,37	2,806	1,530	6,063	55,933	4,024	19,658	0,001
12,61	12,61	15,01	12,61	15,01	2,087	1,439	8,150	53,846	3,986	26,425	0,002
25,61	25,61	8,92	25,61	8,92	1,798	0,811	9,947	52,049	3,952	32,254	0,002
23,01	23,01	8,34	23,01	8,34	2,199	0,574	12,146	49,850	3,909	39,385	0,003
22,94	22,94	9,68	22,94	9,68	8,667	0,972	20,813	41,183	3,718	67,487	0,005
20,80	20,80	17,63	20,80	17,63	1,635	0,392	22,448	39,548	3,678	72,789	0,006
11,08	11,08	19,44	11,08	19,44	3,069	1,674	25,517	36,479	3,597	82,741	0,006
20,05	20,05	18,91	20,05	18,91	4,847	1,876	30,364	31,632	3,454	98,458	0,007
23,55	23,55	19,96	23,55	19,96	9,576	1,915	39,940	22,056	3,094	129,508	0,010
16,53	16,53	15,30	16,53	15,30	3,662	1,569	43,602	18,394	2,912	141,381	0,011
16,32	16,32	11,33	16,32	11,33	6,235	0,831	49,837	12,159	2,498	161,599	0,012
10,27	10,27	8,28	10,27	8,28	4,127	0,799	53,964	8,032	2,083	174,981	0,013
7,92	7,92	7,47	7,92	7,47	1,815	0,681	55,779	6,217	1,827	180,866	0,014
11,39	11,39	5,20	11,39	5,20	2,160	0,439	57,939	4,057	1,401	187,868	0,014
5,89	5,89	4,01	5,89	4,01	1,664	0,358	59,602	2,394	0,873	193,263	0,015
5,92	5,92	3,05	5,92	3,05	2,394	0,300	61,996			201,026	0,015

Proband Nummer 4 – BADGE*2H2O

BADGE*2H2O-d6 Messwert - [µg/l]	BADGE*2H2O-d6 Ergebnis - [µg/l]	BADGE*2H2O-d6 im Kreatinin-bezug [µg/g]	BADGE*2H2O-d6 Erg. für Kinetik - [µg/l]	BADGE*2H2O-d6 Erg. für Kinetik - [µg/g Krea]	BADGE*2H2O-d6 - [µg]	BADGE*2H2O-d6 - Clearance [µg/h]	BADGE*2H2O-d6 kumulative Ausscheidung - [µg]	Ae(∞) - Ae(t)	ln(Ae(∞) - Ae(t))	BADGE*2H2O-d6 kumulative Ausscheidung - [nmol]	BADGE*2H2O-d6 F ₀₋₆
	0,14 0,43				0		0	83,145			
0,00	0,07	0,01	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000			0,000	0,000
129,44	129,44	48,48	129,44	48,48	11,831	5,071	11,831	71,314	4,267	30,931	0,002
20,38	20,38	88,59	20,38	88,59	9,685	7,960	21,516	61,629	4,121	56,251	0,004
22,87	22,87	134,54	22,87	134,54	7,436	10,141	28,952	54,193	3,993	75,692	0,006
30,12	30,12	167,33	30,12	167,33	8,153	17,471	37,105	46,404	3,830	97,007	0,007
228,77	228,77	116,13	228,77	116,13	19,903	10,856	57,008	26,137	3,263	149,041	0,011
57,58	57,58	68,55	57,58	68,55	9,532	6,574	66,540	16,605	2,810	173,962	0,013
107,85	107,85	37,58	107,85	37,58	7,571	3,416	74,112	9,033	2,201	193,756	0,015
39,97	39,97	14,48	39,97	14,48	3,821	0,997	77,932	5,213	1,651	203,744	0,016
11,39	11,39	4,81	11,39	4,81	4,303	0,483	82,235	0,910	-0,095	214,995	0,016
1,93	1,93	1,64	1,93	1,64	0,152	0,036	82,387	0,758	-0,278	215,392	0,016
0,52	0,52	0,91	0,52	0,91	0,143	0,078	82,531	0,614	-0,487	215,766	0,016
0,69	0,69	0,65	0,69	0,65	0,167	0,064	82,697	0,448	-0,803	216,202	0,016
0,50	0,50	0,42	0,50	0,42	0,202	0,040	82,899	0,246	-1,402	216,729	0,016
0,52	0,52	0,48	0,52	0,48	0,115	0,049	83,014	0,131	-2,031	217,030	0,017
0,34	0,34	0,24	0,34	0,24	0,131	0,018	83,145			217,373	0,017
0,07	0,07	0,06	0,00	0,00	0,000	0,000	83,145			217,373	0,017
0,03	0,07	0,07	0,00	0,00	0,000	0,000	83,145			217,373	0,017
0,05	0,07	0,03	0,00	0,00	0,000	0,000	83,145			217,373	0,017
0,03	0,07	0,05	0,00	0,00	0,000	0,000	83,145			217,373	0,017
0,02	0,07	0,04	0,00	0,00	0,000	0,000	83,145			217,373	0,017

Proband Nummer 5 – Allgemeine Angaben

Probenbezeichnung	Datum	Uhrzeit	Datum/Uhrzeit Excel-Format	Zeitliche Differenz zur ersten Urinabgabe (t=0) [Stunden]	Zeitliche Differenz zur vorherigen Urinabgabe [Stunden]	Kreatinin [g/l]	Urinvolumen [ml]	Urinvolumen [l]
190812-0815	12.08.2019	08:15	12.08.2019 08:15	0,00	0,00	0,25	274,7	0,275
190812-0950	12.08.2019	09:50	12.08.2019 09:50	1,58	1,58	0,56	176,7	0,177
190812-1055	12.08.2019	10:55	12.08.2019 10:55	2,67	1,08	0,59	136,9	0,137
190812-1250	12.08.2019	12:50	12.08.2019 12:50	4,58	1,92	0,73	167,1	0,167
190812-1455	12.08.2019	14:55	12.08.2019 14:55	6,67	2,08	0,73	207,0	0,207
190812-1720	12.08.2019	17:20	12.08.2019 17:20	9,08	2,42	0,87	182,7	0,183
190812-2045	12.08.2019	20:45	12.08.2019 20:45	12,50	3,42	1,41	167,0	0,167
190812-2255	12.08.2019	22:55	12.08.2019 22:55	14,67	2,17	2,19	70,7	0,071
190813-0600	13.08.2019	06:00	13.08.2019 06:00	21,75	7,08	1,44	364,9	0,365
190813-0845	13.08.2019	08:45	13.08.2019 08:45	24,50	2,75	0,63	298,8	0,299
190813-1205	13.08.2019	12:05	13.08.2019 12:05	27,83	3,33	1,00	229,2	0,229
190813-1545	13.08.2019	15:45	13.08.2019 15:45	31,50	3,67	1,11	214,0	0,214
190813-1800	13.08.2019	18:00	13.08.2019 18:00	33,75	2,25	0,99	95,0	0,095
190813-2130	13.08.2019	21:30	13.08.2019 21:30	37,25	3,50	1,46	169,4	0,169
190814-0010	14.08.2019	00:10	14.08.2019 00:10	39,92	2,67	1,04	200,8	0,201
190814-0530	14.08.2019	05:30	14.08.2019 05:30	45,25	5,33	1,16	313,3	0,313
190814-0845	14.08.2019	08:45	14.08.2019 08:45	48,50	3,25	0,97	218,8	0,219
190814-1205	14.08.2019	12:05	14.08.2019 12:05	51,83	3,33	1,13	183,9	0,184
190814-1520	14.08.2019	15:20	14.08.2019 15:20	55,08	3,25	1,04	224,0	0,224
190814-1725	14.08.2019	17:25	14.08.2019 17:25	57,17	2,08	0,73	184,9	0,185
190814-2300	14.08.2019	23:00	14.08.2019 23:00	62,75	5,58	2,04	165,6	0,166
190815-0610	15.08.2019	06:10	15.08.2019 06:10	69,92	7,17	2,28	211,42	0,211
190815-0900	15.08.2019	09:00	15.08.2019 09:00	72,75	2,83	1,51	120,9	0,121

Proband Nummer 5 – BPA

BPA-d6 Messwert - [µg/l]	BPA-d6 Ergebnis - [µg/l]	BPA-d6 im Kreatininbezug - [µg/g]	BPA-d6 Erg. für Kinetik - [µg/l]	BPA-d6 Erg. für Kinetik - [µg/g Kreatinin]	BPA-d6 - [µg]	BPA-d6 - Clearance [µg/h]	BPA-d6 kumulative Ausscheidung - [µg]	Ae(∞) - Ae(t)	ln(Ae(∞) - Ae(t))	BPA-d6 kumulative Ausscheidung - [nmol]	BPA-d6d6 F ₀₋₆
LOD	0,11							11,080			
LOQ	0,35				0		0				
0,03	0,06	0,22	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000			0,000	0,0000
3,92	3,92	7,00	3,92	7,00	0,692	0,437	0,692	10,388	2,341	2,954	0,0004
4,51	4,51	7,65	4,51	7,65	0,618	0,571	1,310	9,769	2,279	5,592	0,001
1,86	1,86	2,55	1,86	2,55	0,311	0,162	1,621	9,459	2,247	6,919	0,001
0,46	0,46	0,63	0,46	0,63	0,095	0,046	1,716	9,364	2,237	7,324	0,001
0,39	0,39	0,45	0,39	0,45	0,072	0,030	1,787	9,292	2,229	7,629	0,001
0,68	0,68	0,48	0,68	0,48	0,113	0,033	1,900	9,179	2,217	8,111	0,001
0,77	0,77	0,35	0,77	0,35	0,054	0,025	1,955	9,125	2,211	8,342	0,001
1,17	1,17	0,81	1,17	0,81	0,426	0,060	2,381	8,699	2,163	10,161	0,001
1,64	1,64	2,61	1,64	2,61	0,490	0,178	2,871	8,209	2,105	12,254	0,001
2,17	2,17	2,17	2,17	2,17	0,497	0,149	3,368	7,711	2,043	14,375	0,002
2,41	2,41	2,17	2,41	2,17	0,515	0,140	3,883	7,197	1,974	16,572	0,002
2,09	2,09	2,11	2,09	2,11	0,199	0,088	4,081	6,998	1,946	17,420	0,002
3,28	3,28	2,24	3,28	2,24	0,555	0,159	4,636	6,443	1,863	19,788	0,002
2,73	2,73	2,62	2,73	2,62	0,548	0,205	5,184	5,895	1,774	22,126	0,003
3,57	3,57	3,08	3,57	3,08	1,119	0,210	6,303	4,776	1,564	26,903	0,003
4,89	4,89	5,04	4,89	5,04	1,069	0,329	7,373	3,707	1,310	31,467	0,004
4,44	4,44	3,93	4,44	3,93	0,817	0,245	8,189	2,890	1,061	34,952	0,004
3,09	3,09	2,97	3,09	2,97	0,691	0,213	8,880	2,199	0,788	37,902	0,005
1,54	1,54	2,11	1,54	2,11	0,284	0,136	9,165	1,915	0,650	39,115	0,005
4,22	4,22	2,07	4,22	2,07	0,699	0,125	9,864	1,216	0,195	42,099	0,005
3,67	3,67	1,61	3,67	1,61	0,775	0,108	10,639	0,441	-0,819	45,407	0,005
3,52	3,52	2,33	3,52	2,33	0,426	0,150	11,065	0,015		47,224	0,006

Proband Nummer 5 – BAMGE*H2O

BAMGE*H2O-d6 Messwert - [µg/l]	BAMGE*H2O-d6 Ergebnis - [µg/l]	BAMGE*H2O-d6 im Kreatininbezug - [µg/g]	BAMGE*H2O-d6 Erg. für Kinetik - [µg/l]	BAMGE*H2O-d6 Erg. für Kinetik - [µg/g Kreatinin]	BAMGE*H2O-d6 - [µg]	BAMGE*H2O-d6 - Clearance [µg/h]	BAMGE*H2O-d6 kumulative Ausscheidung - [µg]	Ae(∞) - Ae(t)	ln(Ae(∞) - Ae(t))	BAMGE*H2O-d6 kumulative Ausscheidung - [nmol]	BAMGE*H2O-d6 F ₀₋₆
	0,16							22,607			
	0,51				0		0				
0,00	0,08	0,32	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000			0,000	0,000
1,80	1,80	3,22	1,80	3,22	0,319	0,201	0,319	22,288	3,104	1,034	0,000
8,34	8,34	14,13	8,34	14,13	1,142	1,054	1,460	21,146	3,051	4,735	0,001
10,72	10,72	14,69	10,72	14,69	1,792	0,935	3,252	19,354	2,963	10,545	0,001
8,19	8,19	11,22	8,19	11,22	1,695	0,814	4,947	17,659	2,871	16,042	0,002
7,51	7,51	8,63	7,51	8,63	1,372	0,568	6,319	16,287	2,790	20,491	0,002
8,36	8,36	5,93	8,36	5,93	1,396	0,409	7,715	14,891	2,701	25,017	0,003
8,43	8,43	3,85	8,43	3,85	0,596	0,275	8,312	14,295	2,660	26,951	0,003
5,52	5,52	3,83	5,52	3,83	2,015	0,284	10,326	12,280	2,508	33,483	0,004
3,74	3,74	5,94	3,74	5,94	1,119	0,407	11,445	11,162	2,413	37,110	0,004
6,34	6,34	6,34	6,34	6,34	1,453	0,436	12,898	9,709	2,273	41,821	0,005
5,81	5,81	5,23	5,81	5,23	1,243	0,339	14,140	8,466	2,136	45,850	0,005
4,97	4,97	5,02	4,97	5,02	0,472	0,210	14,613	7,994	2,079	47,382	0,006
6,27	6,27	4,29	6,27	4,29	1,061	0,303	15,674	6,933	1,936	50,824	0,006
3,78	3,78	3,63	3,78	3,63	0,759	0,284	16,433	6,174	1,820	53,283	0,006
4,71	4,71	4,06	4,71	4,06	1,476	0,277	17,908	4,698	1,547	58,068	0,007
4,22	4,22	4,35	4,22	4,35	0,924	0,284	18,832	3,774	1,328	61,064	0,007
5,07	5,07	4,49	5,07	4,49	0,933	0,280	19,765	2,841	1,044	64,090	0,008
3,44	3,44	3,31	3,44	3,31	0,770	0,237	20,536	2,071	0,728	66,588	0,008
2,07	2,07	2,84	2,07	2,84	0,383	0,184	20,919	1,688	0,524	67,829	0,008
4,58	4,58	2,25	4,58	2,25	0,739	0,136	21,677	0,929	-0,073	70,289	0,008
3,34	3,34	1,47	3,34	1,47	0,707	0,096	22,384	0,223	-1,503	72,581	0,009
1,84	1,84	1,22	1,84	1,22	0,223	0,079	22,607	0,000		73,303	0,009

Proband Nummer 5 – BADGE*2H2O

BADGE*2H2O-d6 Messwert - [µg/l]	BADGE*2H2O-d6 Ergebnis - [µg/l]	BADGE*2H2O-d6 im Kreatininbezug - [µg/g]	BADGE*2H2O-d6 Erg. für Kinetik - [µg/l]	BADGE*2H2O-d6 Erg. für Kinetik - [µg/g Krea]	BADGE*2H2O-d6 - [µg]	BADGE*2H2O-d6 - Clearance [µg/h]	BADGE*2H2O-d6 kumulative Ausscheidung - [µg]	Ae(∞) - Ae(t)	ln(Ae(∞) - Ae(t))	BADGE*2H2O-d6 kumulative Ausscheidung - [nmol]	BADGE*2H2O-d6 F ₀₋₆
	0,14							32,913			
	0,43										
0,00	0,07	0,28	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000			0,000	0,000
23,16	23,16	41,36	23,16	41,36	4,091	2,584	4,091	28,822	3,361	10,696	0,001
81,09	81,09	137,44	81,09	137,44	11,103	10,249	15,194	17,719	2,875	39,723	0,005
49,93	49,93	68,40	49,93	68,40	8,345	4,354	23,539	9,374	2,238	61,539	0,007
20,98	20,98	28,74	20,98	28,74	4,342	2,084	27,880	5,033	1,616	72,890	0,009
12,69	12,69	14,58	12,69	14,58	2,318	0,959	30,198	2,715	0,999	78,950	0,009
8,79	8,79	6,23	8,79	6,23	1,467	0,429	31,665	1,248	0,221	82,785	0,010
5,92	5,92	2,70	5,92	2,70	0,419	0,193	32,084	0,829	-0,188	83,880	0,010
1,87	1,87	1,30	1,87	1,30	0,683	0,096	32,767	0,146	-1,926	85,666	0,010
0,30	0,30	0,48	0,30	0,48	0,091	0,033	32,858	0,055	-2,897	85,903	0,010
0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,055	0,016	32,913	0,000		86,046	0,010
0,13	0,07	0,06	0,00	0,00	0,000	0,000	32,913			86,046	0,010
0,06	0,07	0,07	0,00	0,00	0,000	0,000	32,913			86,046	0,010
0,07	0,07	0,05	0,00	0,00	0,000	0,000	32,913			86,046	0,010
0,03	0,07	0,07	0,00	0,00	0,000	0,000	32,913			86,046	0,010
0,03	0,07	0,06	0,00	0,00	0,000	0,000	32,913			86,046	0,010
0,02	0,07	0,07	0,00	0,00	0,000	0,000	32,913			86,046	0,010
0,02	0,07	0,06	0,00	0,00	0,000	0,000	32,913			86,046	0,010
0,02	0,07	0,07	0,00	0,00	0,000	0,000	32,913			86,046	0,010
0,02	0,07	0,10	0,00	0,00	0,000	0,000	32,913			86,046	0,010
0,01	0,07	0,03	0,00	0,00	0,000	0,000	32,913			86,046	0,010
0,01	0,07	0,03	0,00	0,00	0,000	0,000	32,913			86,046	0,010
0,01	0,07	0,05	0,00	0,00	0,000	0,000	32,913			86,046	0,010

7.5 Probandeninformation zur Untersuchung der Allgemeinbevölkerung

7.6 Einwilligungserklärung zur Untersuchung der Allgemeinbevölkerung

7.7 Fragebogen zur Untersuchung von Probenmaterial aus der Allgemeinbevölkerung

8 Danksagung

9 Tabellarischer Lebenslauf

