

Bisphenol F in Senf: das Auftreten von unerwünschten Wirkungen auf die Gesundheit durch gemessene BPF-Gehalte ist unwahrscheinlich

Stellungnahme Nr. 044/2015 des BfR vom 8. Juni 2015

In Speisesenf wurde Bisphenol F (BPF) nachgewiesen. Anders als zunächst vermutet, stammt das Bisphenol F jedoch nicht aus Lebensmittelverpackungen, sondern wird wahrscheinlich während des Herstellungsprozesses aus einem in weißem Senf natürlicherweise enthaltenen Inhaltsstoff, dem Glucosinalbin, gebildet. Toxikologische Untersuchungen zum Wirkmechanismus von BPF geben Hinweise auf eine Wirkung der Substanz auf das Hormonsystem.

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat mögliche gesundheitliche Risiken für Verbraucher durch BPF in Senf bewertet. Derzeit fehlen jedoch für eine abschließende gesundheitliche Risikobewertung wichtige toxikologische Daten zu BPF. Bislang wurde kein gesundheitsbezogener Richtwert für eine tolerierbare Aufnahmemenge, die ein Leben lang täglich ohne ein gesundheitliches Risiko aufgenommen werden kann, für BPF abgeleitet. Die chemische Struktur von BPF ähnelt der Struktur des toxikologisch sehr gut untersuchten Bisphenol A (BPA). Toxikokinetische Studien und Untersuchungen zum Wirkmechanismus von BPF legen ein dem BPA ähnliches Gefährdungspotential nahe. Wegen fehlender toxikologischer Daten wurde daher für die gesundheitliche Bewertung von BPF hilfsweise der vorläufige von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) abgeleitete Wert für die tolerierbare tägliche Aufnahmemenge (t-TDI) für BPA von 4 Mikrogramm (μg) je Kilogramm Körpergewicht und Tag herangezogen.

Das BfR hat für seine Bewertung Daten zu BPF-Gehalten in Senf zugrunde gelegt, die im Rahmen der Analyse von Lebensmitteln aus der Lebensmittelüberwachung eines Bundeslandes übermittelt wurden. Eine Risikoabschätzung für Vielverzehrer bei einer täglichen Verzehrsmenge von 4 g Senf zeigt, dass selbst bei den höchsten in Senf gemessenen Gehalten von ca. 6200 μg BPF pro Kilogramm Senf die Aufnahme um rund das zehnfache niedriger ist als die als tolerierbar angenommene tägliche Aufnahme von 4 Mikrogramm je Kilogramm Körpergewicht und Tag. Für Normalverzehrer (0,9 g tägliche Senfaufnahme) und die gemessene durchschnittliche BPF-Belastung von Senf liegt die Aufnahme mehr als das 100-fache unter der tolerierbaren täglichen Aufnahmemenge. Aus Sicht des BfR ist daher das Auftreten von unerwünschten Wirkungen auf die Gesundheit durch BPF in Senf unwahrscheinlich. Das BfR weist jedoch darauf hin, dass für eine abschließende Bewertung insbesondere toxikologische Daten zu möglichen hormonellen Effekten von BPF nach pränataler Exposition sowie Daten zur BPF-Aufnahme über weitere Lebensmittel oder andere Quellen wie beispielsweise Hausstaub fehlen.

1 Gegenstand der Bewertung

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat die gesundheitlichen Risiken durch Bisphenol F (BPF) in Speisesenf bewertet, die im Rahmen der Lebensmittelüberwachung bei Untersuchungen im Rahmen der Analyse von Lebensmitteln in beschichteten Konserven auf Bisphenol A (BPA) und mögliche Substitute nachgewiesen hat. Insbesondere in mittelscharfem Speisesenf wurden Gehalte von bis zu 6.200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Senf ermittelt.

Das Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen in der Schweiz (BLV, Schweiz) kam in entsprechenden Analysen zu einem ähnlichen Ergebnis, bei denen die höchsten Gehalte in mildem Senf gemessen wurden. Das BLV berichtete von einer BPF-Bildung während des Herstellungsprozesses.

BfR		BfR-Risikoprofil: Bisphenol F in Senf (Stellungnahme Nr. 044/2015)			
A Betroffen sind	Allgemeinbevölkerung 				
B Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung durch BPF in Senf	Praktisch ausgeschlossen	Unwahrscheinlich	Möglich	Wahrscheinlich	Gesichert
C Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung bei BPF in Senf	Keine Beeinträchtigung	Leichte Beeinträchtigung [reversibel/irreversibel]	Mittelschwere Beeinträchtigung [reversibel]	Schwere Beeinträchtigung [reversibel/irreversibel]	
D Aussagekraft der vorliegenden Daten	Hoch: Die wichtigsten Daten liegen vor und sind widerspruchsfrei		Mittel: Einige wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	Gering: Zahlreiche wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	
E Kontrollierbarkeit durch Verbraucher [1]	Kontrolle nicht notwendig	Kontrollierbar durch Vorsichtsmaßnahmen	Kontrollierbar durch Verzicht	Nicht kontrollierbar	

Dunkelblau hinterlegte Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Stellungnahme bewerteten Risikos (nähere Angaben dazu im Text der Stellungnahme Nr. 044/2015 des BfR vom 8. Juni 2015).

Erläuterungen

Das Risikoprofil soll das in der BfR-Stellungnahme beschriebene Risiko visualisieren. Es ist nicht dazu gedacht, Risikovergleiche anzustellen. Das Risikoprofil sollte nur im Zusammenhang mit der Stellungnahme gelesen werden.

[1] – Zeile E - Kontrollierbarkeit durch Verbraucher

Die Angaben in der Zeile „Kontrollierbarkeit durch Verbraucher“ sollen keine Empfehlung des BfR sein, sondern haben beschreibenden Charakter.

2 Ergebnis

BPF ist ein Strukturanalogon von BPA (Abbildung 1) und entsteht wahrscheinlich während der Senfherstellung aus dem nur in weißem Senf vorkommenden Glucosinolat Glucosinalbin. Weitere Aufnahmequellen, die zur Exposition von Verbrauchern gegenüber BPF beitragen, sind z. B. Fisch, Fleisch und Meeresfrüchte und senfhaltige Lebensmittel wie z. B. bestimmte Salatdressings aber auch Kosmetika und Staub in Innenräumen.

BPF wird schnell im Darm resorbiert, in der Leber metabolisiert und mit einer Halbwertszeit von wenigen Stunden über den Urin ausgeschieden. Verschiedene toxikologische Untersuchungen weisen die Wirkung von BPF auf das endokrine System hin. Toxikologisch begründete Grenzwerte für die Aufnahme von BPF aus Lebensmitteln gibt es nicht, da bislang keine geeigneten subchronischen oder chronischen tierexperimentellen Studien verfügbar sind. Toxikokinetische Studien und Untersuchungen zum Wirkmechanismus von BPF legen jedoch ein ähnliches Gefährdungspotential wie das des BPA nahe. Daher hat das BfR für die gesundheitliche Bewertung von BPF hilfsweise den vorläufigen Wert für die tolerierbare tägliche Aufnahmemenge (t-TDI) für BPA von 4 µg/kg Körpergewicht und Tag zugrunde gelegt. Der temporäre TDI für BPA wurde von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) abgeleitet.

Wird als konservative Annahme eine mittlere tägliche Verzehrsmenge von 4 g Senf (höchstes 95. Perzentil für die verschiedenen Altersgruppen) und der maximale von der Lebensmittelüberwachung gemessene Gehalt von ca. 6.200 µg BPF/kg Senf angenommen, ergibt sich

für einen Erwachsenen (70 kg) eine tägliche Aufnahmemenge von 0,35 µg/kg Körpergewicht. Damit liegt die Aufnahmemenge eine Größenordnung unter dem t-TDI-Wert für BPA von 4 µg/kg Körpergewicht und Tag. Bei einer mittleren täglichen Aufnahmemenge über alle Altersgruppen von 0,9 g Senf (Median) und 2.550 µg BPF/kg Senf (Mittelwert der Messwerte) ergibt sich eine mittlere tägliche BPF-Aufnahme über Senf von 0,033 µg/kg Körpergewicht und Tag.

Aufgrund der lückenhaften Datenlage ist die Risikoabschätzung jedoch mit einer großen Unsicherheit behaftet. Diese ließe sich reduzieren, wenn es möglich wäre, sich auf einen gesundheitsbezogenen Richtwert für die tolerierbare Aufnahmemenge für BPF zu beziehen, die ein Mensch lebenslang täglich oral aufnehmen kann, ohne dass unerwünschte Wirkungen zu erwarten sind. Dafür wären weitere toxikologische Untersuchungen nötig, insbesondere subchronische und chronische Studien mit pränataler Exposition und mit besonderem Augenmerk auf endokrine Effekte. Aus Sicht des BfR wäre ebenso wichtig, weitere Daten bezüglich der Exposition von Verbrauchern gegenüber BPF aus Lebensmitteln und anderen Aufnahmequellen zu erheben.

Insgesamt zeigt die Abschätzung auf Grundlage des t-TDI-Wertes für BPA, dass basierend auf dem hilfswise vorgenommenen Ansatz, das Auftreten unerwünschter Wirkungen auf die Gesundheit durch BPF in Senf unwahrscheinlich ist.

3 Begründung

3.1 Risikobewertung

3.1.1 Mögliche Gefahrenquellen

Aus dem 2015 vorgelegten Bericht des Bundesamtes für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen der Schweiz (BLV, Schweiz) geht hervor, dass BPF aus dem nur in Weißem Senf vorkommenden Glucosinolat Glucosinalbin in dem (essig-) sauren Milieu entstehen könnte. Glucosinolate sind als sekundäre Metaboliten allgemein in Pflanzen aus der Ordnung der Capparales bekannt (Bennett *et al.* 2004). BPF und chemische Derivate der Substanz kommen natürlicherweise in bestimmten Orchideenarten vor (Noda *et al.* 1995; Zhang *et al.* 2013). Die Befunde zu BPF als herstellungsbedingte Kontaminante in Senf sind jedoch neu.

Technisch wird BPF als Ausgangsstoff für Novolak-Glycidylether (NOGE) verwendet, die bei der Herstellung von Epoxidharzen zum Einsatz kommen. Die Verwendung von Epoxidharzen auf Basis von NOGE für die Innenbeschichtung von Konservendosen für Lebensmittel ist in Europa durch die Verordnung 1895/2005 untersagt. Ausgenommen sind Behälter und Lagertanks mit einem Fassungsvermögen von über 10.000 Litern sowie die zu ihnen gehörenden oder mit ihnen verbundenen Rohrleitungen. Unter REACH ist BPF bisher nur vorregistriert. Eine Registrierung wurde von den Herstellern bisher nicht durchgeführt.

Eine vor dem Inkrafttreten dieses Verwendungsverbotes im Jahr 2001 in Großbritannien durchgeführte Untersuchung zum Vorkommen von Bisphenolen in Lebensmitteln aus Konservendosen ergab, dass in 62 analysierten Proben bei einer Nachweisgrenze von 5 µg/kg für die 2,2'- und 2,4'-Isomere und von 10 µg/kg für das 4,4'-Isomer BPF selbst nicht nachgewiesen werden konnte (Goodson *et al.* 2002).

BPF wurde auch in anderen Lebensmitteln nachgewiesen. In einer Studie wurden z. B. 267 Lebensmittel aus neun Lebensmittelkategorien, v. a. US-amerikanischen Ursprungs im Zeitraum von 2008 bis 2012, auf die Gehalte von acht verschiedenen Bisphenol-Verbindungen untersucht (Liao & Kannan 2013). Mit 17 % (± 21 %) hatte BPF nach BPA den zweitgrößten Anteil an der Summe aller gemessenen Bisphenole. Der mittlere Gehalt von

BPF lag bei 0,929 µg/kg Frischgewicht (95. Perzentil = 0,735 µg/kg), wobei der höchste Gehalt an BPF 1.130 µg/kg in einem senfhaltigen Salatdressing betrug. Ohne Berücksichtigung dieser Proben lagen die höchsten Werte in Fisch und Meeresfrüchten (im Mittel 4,63 µg/kg) und Fleisch bzw. Fleischprodukten (im Mittel 1,34 µg/kg) vor.

In einer weiteren Studie wurden die Gehalte von acht Bisphenol-Verbindungen in 289 Lebensmittelproben aus chinesischen Großstädten im Jahr 2012 ermittelt (Liao & Kannan 2014a). Auch hier machte BPF nach BPA den zweitgrößten Anteil der Summe aller gemessenen Bisphenole aus. Der mittlere Gehalt aller untersuchten Lebensmittel betrug 2,5 µg/kg Frischgewicht (95. Perzentil = 1,71 µg/kg). Der höchste Gehalt lag in Bambussprossen mit 623 µg/kg vor. Unter Ausschluss dieser Proben wurden die höchsten Werte in Fisch und Meeresfrüchten (im Mittel 1,74 µg/kg) nachgewiesen.

Neben Lebensmitteln kommt BPF in Kosmetika und Körperpflegemitteln vor. So wurden in einer Reihe von Pflegeprodukten (n=114) in den USA Mediangehalte von 0,71 µg/kg Nassgewicht bzw. Produktgewicht gemessen (95. Perzentil 18,5 µg/kg; maximaler Wert 836 µg/kg). Für die Aufnahme über die Haut wurden für alle gemessenen Bisphenole zusammen 0,12 µg/Tag (geometrisches Mittel) bzw. 2,76 µg/Tag (95. Perzentil) berechnet (Liao & Kannan 2014e). Auch in der Umwelt, z. B. im Innenraumstaub (USA und in asiatischen Ländern) wurden Gehalte von 96 (Median) bis 1070 µg/kg (Maximum) Innenraumstaub (n=156) ermittelt (Liao *et al.* 2012). Die höchsten Aufnahmemengen von BPF über Innenraumstaub in den USA wurden in dieser Studie für die Bevölkerungsgruppe der Kleinkinder berechnet (0,00024 µg/kg Körpergewicht und Tag (Median), 0,001 µg/kg Körpergewicht und Tag (95. Perzentil). Im Klärschlamm wurde ebenfalls BPF nachgewiesen (Lee *et al.* 2015; Song *et al.* 2014). In einer koreanischen Studie wurden in Klärschlammproben 249 µg/kg Trockensubstanz (Median) bis zu 1.780 µg/kg (Maximum) gemessen (Lee *et al.* 2015). Auch in Oberflächengewässern und in Flusssedimenten wurde BPF nachgewiesen (Yang *et al.* 2014).

BPF wird darüber hinaus als Alternative zu BPA in Thermopapieren angesehen (US EPA 2014). Über die aus dieser Quelle resultierende Verbrauchereexposition liegen keine Daten vor.

Vom BLV in der Schweiz wurde in Untersuchungen aus dem Jahr 2015 in 61 Proben Speisesenf ein mittlerer Gehalt an BPF von 1.840 µg/kg nachgewiesen (Höchstgehalt 8.350 µg/kg) (BLV 2015). Die Lebensmittelüberwachungsbehörde hatte in 11 süßen und mittelscharfen Senfproben mittlere BPF Gehalte von 2.550 µg/kg (800 bis 6.200 µg/kg) ermittelt.

3.1.2 Gefährdungspotenzial

BPF ist Gegenstand mehrerer internationaler Bewertungen (EFSA CEF Panel 2009; US EPA 2014).

In einer 28-Tage-Studie unter Einbeziehung endokriner Endpunkte nach OECD-Prüfmethode 407 (2008) wurden Ratten oral 0, 20, 100 und 500 mg BPF/kg Körpergewicht und Tag verabreicht (Higashihara *et al.* 2007). Bei weiblichen Ratten (n=10) zeigte sich ab dem 17. Tag bei einer Dosis von 20 mg/kg ein signifikant niedrigeres Körpergewicht ($217,7 \pm 10,1$ g) verglichen mit den Kontrollen ($239,7 \pm 16,4$ g). Das geringere Körpergewicht ging mit einer verminderten Nahrungsaufnahme dieser Tiere ab dem 8. Tag einher. Parallel wurde bei den weiblichen Tieren eine Veränderung einiger klinischer Blutparameter und eine leichte dosisabhängige Erhöhung des Schilddrüsenhormons Thyroxin festgestellt (Tetraiodthyronin T4: $4,22 \pm 0,55$ µg/100ml (Kontrolle), $4,92 \pm 0,58$ µg/dl (20 mg/kg Körpergewicht), $5,30 \pm 0,49$ µg/100ml (100 mg/kg Körpergewicht), $5,25 \pm 0,58$ µg/100ml (500 mg/kg Körpergewicht)). Bei der höchsten Dosis kam es zusätzlich zu einer Abnahme des Schilddrüsenhormons Trijodthyronin (T3) im Serum von 67 ± 8 ng/100ml (Kontrolle) auf 57 ± 9 ng/100ml. Bei den

männlichen Tieren lag ab einer Dosis von 100 mg/kg bei gleichbleibendem Körpergewicht eine Abnahme des Serumharnstoffs und des Gesamtcholesterins vor. Ab einer Dosis von 500 mg/kg BPF stieg der T4-Serumspiegel auch bei diesen Tieren an, während der T3-Serumspiegel abnahm. Leichte Zunahmen des Schilddrüsengewichtes waren statistisch nur für die höchste Dosisgruppe (500 mg/kg Körpergewicht) bei den männlichen Tieren signifikant (von $4,9 \pm 0,8$ mg/100 g (Kontrolle) auf $6,2 \pm 1,1$ mg/100 g). Histopathologische Veränderungen der Schilddrüse wurden nicht beobachtet. Historische Kontrollwerte wurden in der Publikation nicht erwähnt.

In einer Studie (Stroheker *et al.* 2003) an unreifen Wistar-Ratten stieg das relative Uterusnassgewicht nach viertägiger oraler Gabe von 100 mg/kg Körpergewicht und Tag signifikant an. Parallel hierzu kam es zu einer vermehrten Bildung von Superficialzellen im Vaginalabstrich. Beide Veränderungen weisen auf eine östrogene Wirkung von BPF hin. Sie traten bei ovariectomierten Tieren nicht auf. Die niedrigste Dosis, bei der in dieser Studie noch keine adverse Veränderung zu beobachten war, lag bei 50 mg/kg Körpergewicht und Tag. Eine weitere Untersuchung konnte den uterotrophen Effekt von BPF an unreifen Ratten bestätigen (Yamasaki *et al.* 2004). Eine subkutane Applikation von 100 mg/kg Körpergewicht BPF an 20 Tage alten Ratten ($n=6$) über drei Tage führte zu einem Anstieg des relativen Uterusnassgewichtes von $50,5 \pm 7,6$ mg/100 g auf $69,4 \pm 4,1$ mg/100 g.

In einer Arbeit von Goldinger *et al.* über BPA-Alternativen in Thermopapier wurden *In vitro*- und *In silico*-Daten zu endokrinen Eigenschaften von BPF (Bindung an Östrogenrezeptoren, Induktion des Wachstums von Brustkrebszellen, Induktion von Progesteronrezeptoren sowie androgene und anti-androgene Wirkungen) dargestellt (Goldinger *et al.* 2015). Außerdem berichten die Autoren aus eigenen Untersuchungen zur Induktion der Östrogenproduktion. Die geringste in dem *In vitro*-Test wirksame BPF-Konzentration entsprach derjenigen von BPA, während BPF in der höchsten Konzentration (100 μ M) sogar die BPA-Wirkung um 15 % übertraf. Im Unterschied zu BPA wurde die Testosteronbildung durch BPF nicht gehemmt. Roelofs *et al.* (2015) beobachteten eine etwa gleich starke antagonistische Wirkung von BPA und BPF auf den Androgen- und den Glukokortikoid-Rezeptor (Roelofs *et al.* 2015). Während *in vitro* die östrogene Aktivität von BPF geringer ausfiel als die von BPA, erwiesen sich beide Substanzen in Reporter-Gen-Tests als etwa gleich potent hinsichtlich der anti-androgenen Aktivität (Rosenmai *et al.* 2014). BPF erhöhte *in vitro* deutlich die Progesteronspiegel, während BPA diesbezüglich keine Effekte zeigte (Rosenmai *et al.* 2014).

Die Untersuchungen auf genotoxische Effekte ergaben ein uneinheitliches Bild. In einer Untersuchung an HepG2-Zellen zeigten sich genotoxische Effekte im Comet-Assay, nicht jedoch im Ames-Test und im Mikronukleus-Assay (Cabaton *et al.* 2009). Fic *et al.* konnten weder im Ames-Test noch im Comet-Assay genotoxische Effekte von BPF an HepG2-Zellen nachweisen (Fic *et al.* 2013). Die Zellen wurden jedoch für den Comet-Assay mit maximal 10 μ mol/l BPF behandelt. Die von Cabaton *et al.* berichteten Effekte traten erst bei 78,7 μ mol BPF/l im subzytotoxischen Konzentrationsbereich auf. Ein Histon (H2AX)-Phosphorylierungs-Assay zeigte Hinweise auf genotoxische Effekte von BPF in der humanen Lebertumorzelllinie HepG2 (Audebert *et al.* 2011). Es handelt sich hierbei nicht um eine anerkannte EU- oder OECD-Prüfmethode.

Eine Untersuchung zur kanzerogenen Wirkung von BPF in einem *In vitro*-Zelltransformations-Test ergab keinen Hinweis auf kanzerogene Effekte (Tsutsui *et al.* 2000). Die US-amerikanische Umweltschutzbehörde (US Environmental Protection Agency, (US EPA) stuft das genotoxische Potential von BPF als gering ein (US EPA 2014), das für Kanzerogenität aufgrund seiner Ähnlichkeit mit endokrin wirksamen Substanzen basierend auf einer QSAR-Analyse jedoch als moderat. Die EFSA bewertet BPF als nicht-genotoxisch (EFSA CEF Panel 2009).

Subchronische und chronische Studien zu Bisphenol F sowie Studien zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität liegen bisher nicht vor.

Das schweizerische BLV berichtet, dass aus Senf aufgenommenes BPF von freiwilligen Versuchspersonen schnell resorbiert und v. a. als Glucuronid-Konjugat innerhalb weniger Stunden vollständig über den Urin wieder ausgeschieden wird (BLV 2015), wie es auch für BPA der Fall ist (EFSA CEF Panel 2015). In einer Rattenstudie wurde gezeigt, dass oral verabreichtes BPF u. a. in den enterohepatischen Kreislauf eintritt, die Blut-Plazenta-Schranke überschreitet und innerhalb von 4 Tagen zu 99 % v. a. über den Urin als Sulfatkonjugat ausgeschieden wird, wobei der größte Teil des im Körper verbliebenen BPF in der Leber nachweisbar war (0,5 %) (Cabaton *et al.* 2006).

3.1.3 Exposition

Bei einem vergleichenden Biomonitoring von Bisphenol A, F und S in Urinproben, die von 100 Erwachsenen aus den USA in den Jahren 2009-2012 stammten, wurden in 95 % der Proben BPA, in 55 % BPF und in 78 % BPS nachgewiesen. Die Konzentrationen der konjugierten Substanzen im Urin betragen im Median (Maximum) 0,72 ng/ml für BPA (37,7 ng/ml), 0,08 ng/ml für BPF (212 ng/ml), 0,13 ng/ml für BPS (12,3 ng/ml). Damit lag in diesem Zeitraum die mittlere innere Exposition für BPA im Vergleich zu BPF zwar höher, die höchste gemessene Konzentration war jedoch für BPF deutlich höher. Der methodisch ausgerichteten Arbeit sind 95. Perzentilwerte nicht zu entnehmen (Zhou *et al.* 2014).

Die Lebensmittelüberwachungsbehörde untersuchte Speisesenfproben im Rahmen der Analyse von Lebensmitteln in beschichteten Konserven auf BPA und mögliche Substitute durch. In süßem und mittelscharfem Senf wurden Gehalte bis zu 6.200 µg BPF/kg ermittelt. Der Mittelwert der Messwerte lag bei 2.550 µg BPF/kg Senf. (Tabelle 1).

Tabelle 1: Bisphenol F-Gehalte von 16 Senfproben*

Senfart	N	Mittelwert in µg/kg	Minimum in µg/kg	Maximum in µg/kg
mild	0	n. u.	n. u.	n. u.
süß	2	1.329	848 ± 310	1.809 ± 182
mittelscharf	9	2.816	1.535 ± 462	6.169 ± 991
scharf	2	-	n. b.	n. b.
extra scharf	3	-	n. n.	n. n.

n. b. = nicht bestimmbar, n. n. = nicht nachweisbar, n. u. = nicht untersucht NG: 5 ng/ml, BG: 15 ng/ml

* Untersuchungsbericht der Lebensmittelüberwachung.

Zur Abschätzung möglicher gesundheitlicher Risiken wurde zunächst die Exposition für Verbraucher geschätzt. Datengrundlage für den Verzehr von Senf in Deutschland war die Nationale Verzehrsstudie II (NVS II) des Max Rubner-Instituts (MRI). Die Studie, bei der etwa 20.000 Personen im Alter zwischen 14 und 80 Jahren mittels drei verschiedener Erhebungsmethoden (Dietary History, 24 h-Recall und Wiegeprotokoll) zu ihrem Ernährungsverhalten befragt wurden, fand zwischen 2005 und 2006 in ganz Deutschland statt (MRI 2008). Die nachfolgend aufgeführten Verzehrsmengen für die deutsche erwachsene Bevölkerung beruhen auf den Daten der „Dietary-History“-Interviews, die mit Hilfe des Programms „DIHES 05“ erhoben wurden. Hierbei wurden 15.371 Personen befragt und ihr üblicher Verzehr der letzten vier Wochen (ausgehend vom Befragungszeitpunkt) retrospektiv erfasst. Die „Dietary-History“-Methode liefert gute Schätzungen für die langfristige Aufnahme von Stoffen, wenn Lebensmittel in allgemeinen Kategorien zusammengefasst werden oder Lebensmittel betrachtet werden, die einem regelmäßigen Verzehr unterliegen.

Einbezogen wurde Senf (mild, mittelscharf, scharf, extra scharf, süß) wie er verzehrt wurde. Dies bedeutet, dass der in Dressings, Soßen und anderen Rezepten enthaltene Senf nicht berücksichtigt wurde. Dies stellt eine gewisse Unsicherheit dar. Eine Aufschlüsselung der Verzehrdaten nach dem Schärfegrad des Senfs war aufgrund einer zumeist fehlenden Spezifizierung der erhobenen Daten nicht möglich. Es handelt sich also um Verzehrdaten für Senf allgemein (Tabelle 2).

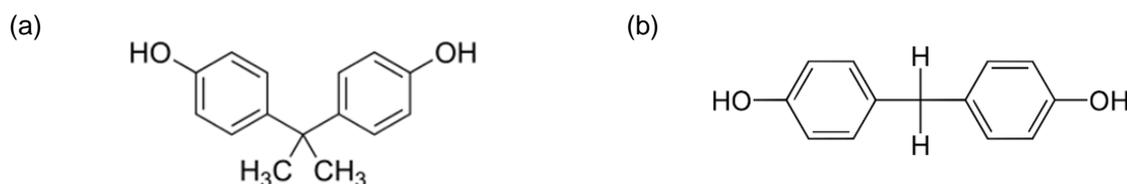
Tabelle 2: Mittlere (Monatsmittel) Verzehrsmenge pro Tag (Basis: nur Verzehrer, NVS II)

Gruppen	N	Mittelwert in g/Tag	95. Perzentil in g/Tag
Gesamt	9.294	0,9	3,2
Männlich	4.966	1,1	4,0
Weiblich	4.328	0,7	2,8
14-18 Jahre	461	0,8	2,9
19-24 Jahre	627	0,9	4,0
25-34 Jahre	1.246	1,1	4,0
35-50 Jahre	2.985	1,1	3,6
51-64 Jahre	2.121	0,8	2,9
65-80 Jahre	1.855	0,7	2,9

3.1.4 Risikocharakterisierung

Bislang wurde für BPF kein Wert für eine tolerierbare tägliche Aufnahmemenge abgeleitet, da lediglich eine orale 28-Tage-Studie mit Ratten vorliegt (Higashihara *et al.* 2007). Subchronische und chronische Studien sind bisher nicht publiziert worden.

Abbildung 1: Strukturelle Ähnlichkeit von Bisphenol A (a) und Bisphenol F (b)



Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit des BPF zum gut untersuchten BPA ist ein ähnliches Wirkprofil naheliegend (Abbildung 1). Hinweise hierauf ergeben sich z. B. aus publizierten Daten zur Toxikokinetik und zu Effekten auf das endokrine System. Für eine Risikocharakterisierung wird im Rahmen dieser Bewertung hilfsweise der vorläufige (temporäre) Wert für die tolerierbare tägliche Aufnahmemenge (t-TDI) von BPA zugrunde gelegt. Die EFSA hat aktuell im Rahmen einer Neubewertung von BPA einen t-TDI in Höhe von 4 µg/kg Körpergewicht und Tag abgeleitet. Dabei wurden auch Unsicherheiten im Hinblick auf sogenannte Niedrigdosiseffekte auf Brustdrüse, Verhaltensentwicklung, Reproduktion sowie metabolische Veränderungen und Effekte auf das Immunsystem berücksichtigt, die mit endokrinen Aktivitäten von BPA im Zusammenhang stehen könnten.

Wird zur Risikocharakterisierung eine mittlere tägliche Aufnahmemenge über alle Altersgruppen von 0,9 g Senf (Median) und 2.550 µg BPF/kg Senf (Mittelwert) angenommen, so ergibt sich eine mittlere tägliche BPF-Aufnahme über Senf von 0,033 µg/kg Körpergewicht und Tag. Unter der konservativen Annahme einer mittleren täglichen Verzehrsmenge von 4 g

Senf (höchstes 95. Perzentil für die verschiedenen Altersgruppen) ergibt sich bei einem maximalen BPF-Gehalt von ca. 6.200 µg/kg Senf für einen Erwachsenen (70 kg Körpergewicht) eine tägliche Aufnahmemenge von 0,35 µg/kg Körpergewicht. In dem Datensatz der Untersuchungsbehörde fehlten Daten zu Gehalten in mildem Speisesenf. Die Untersuchungen des schweizerischen BLV zeigen, dass auch in mildem Senf der maximale Gehalt an BPF mit 8.350 µg/kg in der Größenordnung der Untersuchungen der Lebensmittelüberwachung zu mittelscharfem Senf liegt.

Wird die sehr konservative Annahme zugrunde gelegt, dass Vielverzehrer ausschließlich Senf mit sehr hohen BPF-Gehalten verzehren und hilfsweise der t-TDI von 4 µg/kg Körpergewicht und Tag für BPA für die vorläufige Risikocharakterisierung herangezogen, liegt die Aufnahmemenge insgesamt eine Größenordnung unter dem t-TDI-Wert für BPA, so dass auch nach der konservativen Abschätzung das Auftreten unerwünschter gesundheitlicher Wirkungen unwahrscheinlich ist (Tabelle 3).

Tabelle 3: Abschätzung der täglichen Aufnahmemenge von BPF für einen Erwachsenen über den Verzehr von Speisesenf.

Gruppen	mittlere tägliche BPF-Aufnahme über Senf in µg/kg Körpergewicht	% t-TDI BPA
Szenario 1: mittlere tägliche Verzehrsmenge über alle Altersgruppen von 0,9 g Senf (Median) und 2.550 µg BPF/kg Senf (Mittelwert)	0,033	0,8
Szenario 2: mittlere tägliche Verzehrsmenge von 4 g Senf (höchstes 95. Perzentil für die verschiedenen Altersgruppen) bei einem maximalen BPF-Gehalt von ca. 6.200 µg/kg Senf	0,35	8,8

Neben dieser Exposition über Speisesenf müssen weitere Expositionsquellen berücksichtigt werden. Werden die Daten chinesischer und US-amerikanischer Lebensmittel zugrunde gelegt (Liao & Kannan 2014a; Liao & Kannan 2013), könnte die BPF-Aufnahme über andere Lebensmittel, wie z. B. Fisch und Meeresfrüchte, durch größere Verzehrsmengen trotz geringerer BPF-Gehalte (durchschnittlich < 5 µg/kg Lebensmittel) etwa in der Größenordnung von milderem Senf bei mittlerem Verzehr und mittleren BPF-Gehalten liegen. Gehalte in Kosmetika (Median < 1 µg/kg Produktgewicht) haben vermutlich einen geringeren Anteil an der Gesamtexposition (Liao & Kannan 2014e). Auch die Aufnahmemenge über Innenraumstaub, für die in einer Studie für die am stärksten exponierte Bevölkerungsgruppe der Kleinkinder ein Wert von 0,00024 µg/kg Körpergewicht und Tag (Median) ermittelt wurde, liegt um zwei Größenordnungen unter der mittleren für Senf ermittelten Aufnahmemenge von 0,033 µg/kg Körpergewicht und Tag.

3.2 Diskussion

Aufgrund der lückenhaften Datenlage ist bislang die Ableitung eines toxikologisch begründeten Referenzwertes nicht möglich. Verfügbare Daten, insbesondere aus toxikokinetischen Studien und Untersuchungen zum Wirkmechanismus von BPF, legen ein dem BPA ähnliches Gefährdungspotential nahe. Aus diesem Grund wurde zur Abschätzung des gesundheitlichen Risikos von BPF hilfsweise der t-TDI der strukturähnlichen Substanz BPA in Höhe von 4 µg/kg Körpergewicht und Tag herangezogen.

Endokrine Effekte durch BPA werden, insbesondere solche aus *In vitro*-Experimenten, intensiv diskutiert. Bei der Bewertung der *In vitro*-Befunde von unterschiedlichen Bisphenolen ist zu berücksichtigen, dass es in Abhängigkeit von den eingesetzten Testsystemen und -bedingungen zu Unterschieden hinsichtlich einzelner Ergebnisse kommen kann. Grundsätzlich ist auch die Übertragbarkeit der *In vitro*-Befunde auf die *In vivo*-Situation sowie ihr Stellenwert für die Risikobewertung zu hinterfragen. Die EFSA hat in ihrem Gutachten zu BPA (2015) bereits darauf hingewiesen, dass hohe mikromolare BPA-Konzentrationen in Zellkulturen nicht für die Verbraucherexposition relevant sind, da das freie (an den Östrogenrezeptor bindende) BPA im Körper rasch verstoffwechselt und über den Urin ausgeschieden wird (EFSA CEF Panel 2015). Ähnlich könnte sich die Situation für BPF darstellen. Das BLV in der Schweiz konnte zeigen, dass aus Senf aufgenommenes BPF von freiwilligen Versuchspersonen schnell resorbiert und v. a. als Glucuronid-Konjugat innerhalb weniger Stunden vollständig über den Urin wieder ausgeschieden wird (BLV 2015). Auch unter Berücksichtigung der genannten Vorbehalte ist festzustellen, dass in Bezug auf die mögliche hormonelle Aktivität von BPA und BPF deutliche Ähnlichkeiten in den Wirkprofilen – besonders im Hinblick auf die östrogene und anti-androgene Wirkung *in vitro* – bestehen. Aufgrund der eingeschränkten Datenlage zur Toxikologie von BPF (Genotoxizität, (sub)akute Toxizität) sollten für eine abschließende Bewertung daher die Unsicherheiten, die sich in der Bewertung von möglichen endokrinen Effekten von BPA bei niedrigen Dosierungen in subchronischen und chronischen tierexperimentellen Studien ergeben haben (EFSA CEF Panel 2015), auch bei der gesundheitlichen Bewertung von BPF berücksichtigt werden.

Es bestehen auch große Unsicherheiten hinsichtlich der Schätzung der Gesamtaufnahme von BPF für die Bevölkerung, da nur in sehr vereinzelt Studien die Gehalte von BPF in Lebensmitteln untersucht wurden. Auch der milde Senf wurde nicht untersucht und andere Quellen, wie z. B. Senf in Salatdressing bis zu 1.130 µg BPF/kg (Liao & Kannan 2013), sind nicht in die verwendeten Verzehrdaten eingeflossen. In einer weiteren Arbeit wurde von sehr hohen BPF-Gehalten (bis 623 µg/kg) in geschmorten Bambussprossen in Konserven berichtet (Liao & Kannan 2014a). Zusätzliche Aufnahmequellen durch die Nahrung wurden hier aufgrund der als gering anzunehmenden Mengen (Liao & Kannan 2014a; Liao & Kannan 2013) nicht mit einbezogen. Die zitierten Studien hatten hauptsächlich Lebensmittel aus den USA bzw. China untersucht. Deutsche Gehaltsdaten zu BPF in Lebensmitteln sind dem BfR - die Daten der Lebensmittelüberwachung zu Senf ausgenommen - nicht bekannt. Es ist wahrscheinlich, dass BPF auch in weiteren Lebensmitteln enthalten ist. Außerdem sind neben der Nahrung noch andere Expositionsquellen wie z. B. Innenraumstaub bekannt, die hier ebenfalls nicht berücksichtigt werden konnten. Des Weiteren wurde die Exposition durch Senfverzehr von Kindern bei dieser Abschätzung nicht berücksichtigt, ebenso wie von Bevölkerungsgruppen mit einem besonders hohen Senfverzehr (Verzehr oberhalb des 95. Perzentils).

Zwar ist nach der konservativen Abschätzung das Auftreten unerwünschter Wirkungen auf die Gesundheit durch BPF in Senf nach der vorliegenden Abschätzung trotz unzureichender Datenlage unwahrscheinlich, jedoch ist aufgrund der lückenhaften Datenlage eine abschließende Bewertung des gesundheitlichen Risikos nicht möglich.

3.3 Handlungsrahmen/Maßnahmen

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen auf die Gesundheit durch BPF in Senf ist nach der vorliegenden Abschätzung trotz unzureichender Datenlage unwahrscheinlich. Für eine abschließende Bewertung sind insbesondere toxikologische Studien mit pränatalem Expositionsschema sowie subchronische und chronische Studien erforderlich. Darüber hinaus fehlen Daten zur besseren Abschätzung der aggregierten Exposition.

Weitere Informationen auf der BfR-Website:[Fragen und Antworten zu Bisphenol A](#)[Gesundheitliche Bewertung zu Bisphenol A](#)[Kein Gesundheitsrisiko für Verbraucher durch Bisphenol A-Exposition - BfR unterstützt die Einschätzung der EFSA-Neubewertung](#)**4 Referenzen**

- [1] Audebert M., Dolo L., Perdu E., Cravedi J. P., Zalko D. (2011). Use of the gammaH2AX assay for assessing the genotoxicity of bisphenol A and bisphenol F in human cell lines. *Arch Toxicol* **85**: 1463-1473.
- [2] Bennett R. N., Mellon F. A., Kroon P. A. (2004). Screening crucifer seeds as sources of specific intact glucosinolates using ion-pair high-performance liquid chromatography negative ion electrospray mass spectrometry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **52**: 428-438.
- [3] BLV (Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen, Schweiz) (2015). Bisphenol F in Senf - Fakten und Risikobewertung des BLV. *Stellungnahme*.
- [4] Cabaton N., Chagnon M. C., Lhuguenot J. C., Cravedi J. P., Zalko D. (2006). Disposition and metabolic profiling of bisphenol F in pregnant and nonpregnant rats. *J Agric Food Chem* **54**: 10307-10314.
- [5] Cabaton N., Dumont C., Severin I., Perdu E., Zalko D., Cherkaoui-Malki M., Chagnon M. C. (2009). Genotoxic and endocrine activities of bis(hydroxyphenyl)methane (bisphenol F) and its derivatives in the HepG2 cell line. *Toxicology* **255**: 15-24.
- [6] EFSA CEF Panel (EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids) (2009). Scientific Opinion of the Panel on food contact materials, enzymes, flavourings and processing aids (CEF) on 24th list of substances for food contact materials. *EFSA Journal* **1157-1163**: 1-27.
- [7] EFSA CEF Panel (EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids) (2015). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Executive summary. *EFSA Journal* **13**.
- [8] Fic A., Zegura B., Sollner Dolenc M., Filipic M., Peterlin Masic L. (2013). Mutagenicity and DNA damage of bisphenol A and its structural analogues in HepG2 cells. *Arh Hig Rada Toksikol* **64**: 3-14.
- [9] Goldinger D. M., Demierre A. L., Zoller O., Rupp H., Reinhard H., Magnin R., Becker T. W., Bourqui-Pittet M. (2015). Endocrine activity of alternatives to BPA found in thermal paper in Switzerland. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **71**: 453-462.
- [10] Goodson A., Summerfield W., Cooper I. (2002). Survey of bisphenol A and bisphenol F in canned foods. *Food Addit Contam* **19**: 796-802.
- [11] Higashihara N., Shiraishi K., Miyata K., Oshima Y., Minobe Y., Yamasaki K. (2007). Subacute oral toxicity study of bisphenol F based on the draft protocol for the "Enhanced OECD Test Guideline no. 407". *Arch Toxicol* **81**: 825-832.
- [12] Lee S., Liao C., Song G. J., Ra K., Kannan K., Moon H. B. (2015). Emission of bisphenol analogues including bisphenol A and bisphenol F from wastewater treatment plants in Korea. *Chemosphere* **119**: 1000-1006.

- [13] Liao C., Liu F., Guo Y., Moon H. B., Nakata H., Wu Q., Kannan K. (2012). Occurrence of eight bisphenol analogues in indoor dust from the United States and several Asian countries: implications for human exposure. *Environmental science & technology* **46**: 9138-9145.
- [14] Liao C. & Kannan K. (2014a). A survey of bisphenol A and other bisphenol analogues in foodstuffs from nine cities in China. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* **31**: 319-329.
- [15] Liao C. & Kannan K. (2014e). A survey of alkylphenols, bisphenols, and triclosan in personal care products from China and the United States. *Arch Environ Contam Toxicol* **67**: 50-59.
- [16] Liao C. Y. & Kannan K. (2013). Concentrations and Profiles of Bisphenol A and Other Bisphenol Analogues in Foodstuffs from the United States and Their Implications for Human Exposure. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **61**: 4655-4662.
- [17] MRI (Max Rubner-Institut) (2008). Nationale Verzehrsstudie II (NVS II), Ergebnisbericht 1, 2. .
- [18] Noda N., Kobayashi Y., Miyahara K., Fukahori S. (1995). 2,4-Bis(4-Hydroxybenzyl) Phenol from *Gastrodia-Elata*. *Phytochemistry* **39**: 1247-1248.
- [19] Roelofs M. J., van den Berg M., Bovee T. F., Piersma A. H., van Duursen M. B. (2015). Structural bisphenol analogues differentially target steroidogenesis in murine MA-10 Leydig cells as well as the glucocorticoid receptor. *Toxicology* **329**: 10-20.
- [20] Rosenmai A. K., Dybdahl M., Pedersen M., Alice van Vugt-Lussenburg B. M., Wedebye E. B., Taxvig C., Vinggaard A. M. (2014). Are structural analogues to bisphenol a safe alternatives? *Toxicol Sci* **139**: 35-47.
- [21] Song S., Song M., Zeng L., Wang T., Liu R., Ruan T., Jiang G. (2014). Occurrence and profiles of bisphenol analogues in municipal sewage sludge in China. *Environ Pollut* **186**: 14-19.
- [22] Stroheker T., Chagnon M. C., Pinnert M. F., Berges R., Canivenc-Lavier M. C. (2003). Estrogenic effects of food wrap packaging xenoestrogens and flavonoids in female Wistar rats: a comparative study. *Reprod Toxicol* **17**: 421-432.
- [23] Tsutsui T., Tamura Y., Suzuki A., Hirose Y., Kobayashi M., Nishimura H., Metzler M., Barrett J. C. (2000). Mammalian cell transformation and aneuploidy induced by five bisphenols. *Int J Cancer* **86**: 151-154.
- [24] US EPA (U. S. Environmental Protection Agency) (2014). Bisphenol a alternatives in thermal paper. *Final Report*.
- [25] Yamasaki K., Noda S., Imatanaka N., Yakabe Y. (2004). Comparative study of the uterotrophic potency of 14 chemicals in a uterotrophic assay and their receptor-binding affinity. *Toxicol Lett* **146**: 111-120.
- [26] Yang Y., Lu L., Zhang J., Yang Y., Wu Y., Shao B. (2014). Simultaneous determination of seven bisphenols in environmental water and solid samples by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A* **1328**: 26-34.
- [27] Zhang Z. C., Su G., Li J., Wu H., Xie X. D. (2013). Two new neuroprotective phenolic compounds from *Gastrodia elata*. *J Asian Nat Prod Res* **15**: 619-623.
- [28] Zhou X., Kramer J. P., Calafat A. M., Ye X. (2014). Automated on-line column-switching high performance liquid chromatography isotope dilution tandem mass spectrometry method for the quantification of bisphenol A, bisphenol F, bisphenol S, and 11 other phenols in urine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* **944**: 152-156.