

Bisphenol S – Ableitung eines BAR

Beurteilungswerte in biologischem Material

M. Bader¹
T. Jäger¹
H. Drexler^{2,*}

A. Hartwig^{3,*}
MAK Commission^{4,*}

Keywords

Bisphenol S, Biologischer
Arbeitsstoff-Referenzwert, BAR,
Biomonitoring,
4,4'-Dihydroxydiphenylsulfon,
4,4'-Sulfonyldiphenol

- ¹ BASF SE, Carl-Bosch-Str. 38, 67056 Ludwigshafen am Rhein, Deutschland
- ² Leiter der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Henkestr. 9–11, 91054 Erlangen, Deutschland
- ³ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50. 41, 76131 Karlsruhe, Deutschland
- ⁴ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn, Deutschland

* E-Mail: H. Drexler (hans.drexler@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Abstract

In 2019, the German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has derived a BAR (biological reference value) for urinary bisphenol S [80-09-1] based on various study reports from several countries around the world.

Population-based human biomonitoring studies have revealed a general background concentration of bisphenol S in urine in European, North-American and Asian countries. Since the use of bisphenol S in consumer products varies from country to country, and additionally underlies changes over time due to the ongoing substitution of bisphenol A by bisphenol S, the main focus for the derivation of a BAR was laid on available data from Western European countries. Studies from North America show, however, that higher levels are observed in the United States (~ 4 µg/l), suggesting that urinary bisphenol S levels may still increase in other countries, including Germany. Therefore, the established BAR of 1 µg bisphenol S/l urine is explicitly ‘provisional’ and it should be re-evaluated when further studies are available.

Citation Note:

Bader M, Jäger T, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Bisphenol S – Ableitung eines BAR. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf. 2020 Jul;5(2):Doc036. DOI: [10.34865/bb8009d5_2or](https://doi.org/10.34865/bb8009d5_2or)

Manuskript abgeschlossen:
29 Jan 2019

Publikationsdatum:
31 Jul 2020

License: This article is distributed under the terms of the Creative Commons 4.0 International License. See license information at <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



BAR (2019)	1 µg Bisphenol S (nach Hydrolyse)/l Urin
	Probenahmezeitpunkt: Expositions- bzw. Schichtende
Synonyma	4,4'-Dihydroxydiphenylsulfon 4,4'-Sulfonyldiphenol
CAS-Nr.	80-09-1
Formel	C ₁₂ H ₁₀ O ₄ S
Molmasse	250,28 g/mol
Schmelzpunkt	242–248 °C (ECHA 2019)
Siedepunkt	k. A.
Dampfdruck bei 25 °C	6,29 × 10 ⁻¹⁰ hPa (ECHA 2019)
Dichte bei 20 °C	1,4 g/cm ³ (ECHA 2019)

Bisphenol S wird bei der Herstellung von Polymer-Kunststoffen (z. B. Polyethersulfonen), Ledergerbmitteln und Papierchemikalien (z. B. als Farentwickler in Thermopapieren) verwendet. In der Europäischen Union ist Bisphenol S mit einem Tonnageband von 10 000–100 000 t pro Jahr registriert (ECHA 2019).

1 Metabolismus und Toxikokinetik

Der Metabolismus und die Toxikokinetik des Bisphenol S wurden in mehreren In-vitro-Studien (Gramec Skledar et al. 2015; Gramec Skledar und Peterlin Mašič 2016; Grignard et al. 2012; Le Fol et al. 2015) sowie in einer Humanstudie mit oraler Gabe (Oh et al. 2018) untersucht. Demnach wird Bisphenol S wie das strukturverwandte Bisphenol A an den vorhandenen Hydroxylgruppen rasch und nahezu vollständig glucuronidiert bzw. sulfatiert (Gramec Skledar und Peterlin Mašič 2016; Abbildung 1).

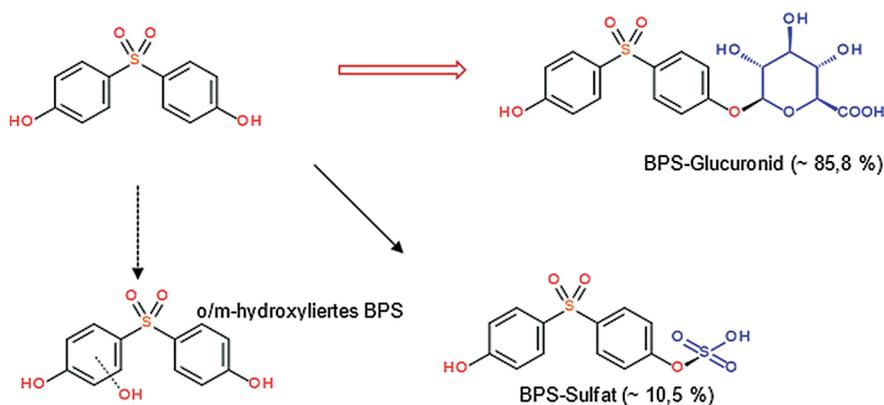


Abb. 1 Metabolismus des Bisphenol S in vitro (nach Gramec Skledar und Peterlin Mašič 2016)

In der Humanstudie von Oh et al. (2018) wurden die Plasmakonzentrationen und die Elimination von glucuronidiertem/sulfatiertem sowie unverändertem d₄-Bisphenol S im Urin nach oraler Gabe an vier Männer und drei Frauen über einen Zeitraum von 48 Stunden untersucht. Die Plasmakonzentration beider Parameter stieg rasch innerhalb der ersten Stunde nach Aufnahme des Bisphenol S bis zum Maximalwert an.

Die beobachteten Halbwertszeiten für das glucuronidierte/sulfatierte bzw. unveränderte d₄-Bisphenol S im Urin lagen bei 6,81 Stunden bzw. 4,06 Stunden. Insgesamt wurden 82 % (Bereich: 59–104 %) der aufgenommenen Dosis innerhalb von 48 Stunden wieder ausgeschieden, davon entfielen 2,5 % (Bereich: 0,9–4,1 %) auf die unveränderte Verbindung.

2 Kritische Toxizität

Bisphenol S ist gemäß CLP-Verordnung EG 1272/2008 als vermutlich reproduktionstoxisch (Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit) für den Menschen (Kategorie 2) selbsteingestuft (ECHA 2019).

Im Tierversuch zeigte sich bei Ratten eine geringe akute Toxizität von Bisphenol S mit einer LD₅₀ von 2830 mg/kg Körpergewicht (KG) nach oraler und 2000 mg/kg KG nach dermalen Aufnahme. Es liegen keine Daten für die akute Toxizität nach Inhalation vor. Nach chronischer oraler Exposition traten bei Ratten Effekte auf die Reproduktionsorgane, die Leber und das hämatopoetische System auf. Für die chronische Toxizität wurde aus den Tierversuchsdaten an der Ratte nach inhalativer Aufnahme ein DNEL für Arbeiter von 7 mg/m³ und nach dermalen Aufnahme von 20 mg/kg KG und Tag abgeleitet (ECHA 2019).

3 Belastung und Beanspruchung

Es liegen derzeit keine Studien zur Belastung und Beanspruchung durch Bisphenol S vor.

4 Auswahl der Indikatoren

Oh et al. (2018) führten eine human-experimentelle Studie durch, in der Bisphenol S sowohl im Plasma als auch im Urin von sieben Probanden bestimmt wurde. In der Mehrzahl der bislang publizierten Studien wurde die Gesamtkonzentration des Bisphenol S im Urin nach Hydrolyse als Indikator einer Exposition untersucht (z. B. Heffernan et al. 2016; Jäger et al. 2017; Liao et al. 2012; Ndaw et al. 2018; Philips et al. 2018; Rocha et al. 2016; Vela-Soria et al. 2014 a; Xue et al. 2015; Yang et al. 2014; Zhang et al. 2016; Zhou et al. 2014). In einigen Fällen wurde auch das unverändert ausgeschiedene Bisphenol S analysiert (z. B. Ndaw et al. 2018; Yang et al. 2014; Zhou et al. 2014).

Hinsichtlich der Bestimmung von Bisphenol S in Plasmaproben liegen Untersuchungen vor (Grandin et al. 2017; Kolatorova et al. 2017; Kolatorova Soskorova et al. 2018), in denen die LC-MS/MS-Technik (Flüssigchromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie-Kopplung) eingesetzt wurde. Die Ergebnisse dieser Studien sind jedoch nicht ausreichend, um belastbare und repräsentative Konzentrationen von Bisphenol S in einem Referenzkollektiv bzw. der Allgemeinbevölkerung abzuleiten. Deceuninck et al. (2015) berichteten über die Bestimmung von Bisphenol S in Muttermilch.

Aufgrund der sehr guten Datenlage zur Konzentration von Bisphenol S im Urin nach Hydrolyse, die auch einen direkten Vergleich mit etablierten Verfahren und Ergebnissen für Bisphenol A und anderen Bisphenolen ermöglicht, ist dieser Parameter ein geeigneter und bevorzugter Indikator einer Exposition gegenüber Bisphenol S.

5 Untersuchungsmethoden

Die am häufigsten beschriebene und verwendete Bestimmungsmethode zur Quantifizierung von Bisphenol S in Körperflüssigkeiten ist die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit tandem-massenspektrometrischer Detektion (HPLC-MS/MS) nach vorangegangener enzymatischer Hydrolyse der Konjugate und Flüssig-flüssig-Extraktion (z. B. Andra et al. 2015; Liao et al. 2012; Rocha et al. 2016; Zhou et al. 2014). In einzelnen Studien wurden auch gaschromatographisch-massenspektrometrische Verfahren (GC-MS/MS) beschrieben (z. B. Deceuninck et al. 2015; Vela-Soria et al. 2014 b). Mit den meisten Verfahren wird eine gute Präzision erzielt (5–10 % im umweltrelevanten

Konzentrationsbereich) und die mitgeteilten Nachweis- und Bestimmungsgrenzen variieren etwa zwischen 0,01–0,1 µg/l.

6 Hintergrundbelastung

Zur Hintergrundbelastung beruflich nicht gegenüber Bisphenol S exponierter Personen liegen Ergebnisse aus insgesamt 15 Untersuchungen seit 2012 vor, die in Tabelle 1 zusammengefasst sind.

Tab. 1 Untersuchungen zur Hintergrundbelastung mit Bisphenol S

Kollektiv	% > NWG	Bisphenol S im Urin [µg/l Urin (µg/g Kreatinin)]					Literatur
		Mittelwert	Median	95. Perzentil	Bereich	NWG/BG	
n = 315 (2–84 Jahre)	81	0,168 (0,176) ^{a)}	0,191 (0,200)	2,50 (2,62)	< BG–21,0 (< BG–14,0)	–/0,02	Liao et al. 2012
USA (n = 31)	97	0,299 (0,304) ^{a)}	0,263 (0,262)	2,65 (1,40)	< BG–21,0 (< BG–7,57)		
China (n = 89)	82	0,226 (0,223) ^{a)}	0,297 (0,300)	1,73 (2,51)	< BG–3,16 (< BG–6,64)		
Indien (n = 38)	76	0,072 (0,098) ^{a)}	0,055 (0,111)	0,71 (1,50)	< BG–0,881 (< BG–4,72)		
Japan (n = 36)	100	1,180 (0,933) ^{a)}	1,040 (0,827)	7,76 (4,83)	0,147–9,57 (0,148–14,0)		
Korea (n = 33)	42	0,030 (0,031) ^{a)}	0,014 (0,025)	0,17 (0,12)	< BG–1,98 (< BG–2,70)		
Kuwait (n = 30)	70	0,172 (0,126) ^{a)}	0,371 (0,158)	1,65 (1,78)	< BG–12,1 (< BG–6,69)		
Malaysia (n = 29)	76	0,071 (0,155) ^{a)}	0,084 (0,121)	0,25 (2,36)	< BG–0,922 (< BG–5,22)		
Vietnam (n = 29)	100	0,160 (0,148) ^{a)}	0,157 (0,129)	0,39 (0,42)	0,037–0,932 (0,050–0,660)		
n = 94, China (50 ♀, 26–79 Jahre), (44 ♂, 26–84 Jahre)	22,3	0,029 (0,028) ^{a)}	< NWG	< BG ^{c)}	< NWG–2,511 (< NWG–7,046)	0,01/0,032	Yang et al. 2014
n = 100, USA	78		0,13		< NWG–12,3	0,03/–	Zhou et al. 2014
n = 76, Kinder, Indien (2–14 Jahre)	70	0,04 (0,03) ^{a)} 0,250 (0,17) ^{b)}			0,01–12,2 (< 0,001–8,08)		Xue et al. 2015
n = 49 (hoher BMI)		0,050 (0,036) ^{b)}					
n = 27 (normaler BMI)		0,610 (0,408) ^{b)}					
n = 616, USA						0,1/–	Ye et al. 2015
2000 (n = 79)	25	k. A.	< NWG	0,3			
2001 (n = 67)	19	k. A.	< NWG	0,7			
2007 (n = 27)	22	k. A.	< NWG	1,2			
2009 (n = 122)	73	0,18 ^{a)}	0,1	1,1			
2010 (n = 43)	65	0,17 ^{a)}	0,1	1,0			
2011 (n = 95)	63	0,17 ^{a)}	0,1	1,5			
2013 (n = 141)	74	0,22 ^{a)}	0,2	1,3			
2014 (n = 42)	74	0,25 ^{a)}	0,2	1,8			

Tab. 1 (Fortsetzung)

Kollektiv	% > NWG	Bisphenol S im Urin [$\mu\text{g/l}$ Urin ($\mu\text{g/g}$ Kreatinin)]				Literatur	
		Mittelwert	Median	95. Perzentil	Bereich		
n = 158, China						-/0,12	Zhang et al. 2016
a) Anwohner Müllrecycling (n = 116; 50 ♀, 66 ♂, 0,4–87 Jahre)	97	0,361 (0,469) ^{a)}	0,364 (0,500)		< BG–1,38 (< BG–2,48)		
b) Landbewohner (n = 22; 11 ♀, 11 ♂)	100	0,388 (1,030) ^{a)}	0,398 (0,914)		0,192–1,07 (0,477–2,12)		
c) Stadtbewohner (n = 20; 11 ♀, 9 ♂)	100	0,652 (1,51) ^{a)}	0,835 (1,680)		0,113–1,57 (0,412–4,21)		
n = 130, Saudi-Arabien (36 ♀, 31 ♂, 1–87 Jahre)	100	13,3 ^{b)}	4,92		0,077–630		Asimakopoulou et al. 2016
n = 30, schwangere ♀, Australien	10		0,3		< LOR–8,1	0,067 ^{d)} /0,22–0,47 ^{e)}	Hefferman et al. 2016
n = 50, Brasilien (20 ♀, 30 ♂)	10				< BG–k. A. (k. A.)	0,01/0,04	Rocha et al. 2016
n = 21, USA		k. A. (0,41) ^{a)}			k. A. (< NWG–11,04)	0,01–0,02/–	Thayer et al. 2016
n = 146, Deutschland (48 ♀, 98 ♂, 21–64 Jahre)	86	0,18 (0,21) ^{b)}	0,10 (0,10)	0,64 (0,49)	< BG–2,75 (< BG–7,43)	-/0,05	Jäger et al. 2017
n = 15, Frankreich (7 ♀, 8 ♂, 21–55 Jahre)	96	0,72 (0,52) ^{a)} 5,26 (2,34) ^{b)}	0,67 (0,52)	12,6 (9,65)	< BG–229 (< BG–77,8)	-/0,1	Ndaw et al. 2018
n = 1396, schwangere ♀, Niederlande	52,7		0,36	1,08 ^{c)}			Philips et al. 2018
n = 455, ♀, 3 Monate nach Entbindung, Kanada (32 ± 4,1 Jahre)	64	0,17 (0,20) ^{a)}	0,13 (0,17)	1,30 (1,31) 0,27 (0,38) ^{c)}	< NWG–72,1 (< NWG–67,2)		Liu et al. 2018
n = 1812 (1810), USA (\geq 20 Jahre)		0,441 (0,444) ^{a)}	0,400 (0,389)	3,80 (3,49) 0,900 (0,839) ^{c)}			CDC 2018

^{a)} Geometrisches Mittel; ^{b)} Arithmetisches Mittel; ^{c)} 75. Perzentil; ^{d)} MDL: Method detection limit; ^{e)} LOR: Limit of reporting; BG: Bestimmungsgrenze; BMI: body mass index; NWG: Nachweisgrenze

Liao et al. (2012) berichteten erstmals im Rahmen eines internationalen Stichprobenvergleichs über Bisphenol S-Konzentrationen in Urinproben aus den Jahren 2010–2011. Es wurden insgesamt 315 Proben aus sieben asiatischen Ländern (China, Indien, Japan, Korea, Kuwait, Malaysia, Vietnam) sowie den USA (Albany, NY) untersucht. Die Stichprobe umfasst 152 Männer und 150 Frauen. In 81 % aller Proben wurde Bisphenol S gefunden. Das 95. Perzentil der Bisphenol S-Konzentration im Urin betrug für die gesamte Stichprobe 2,50 μg Bisphenol S/l Urin bzw. 2,62 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin (Median: 0,191 $\mu\text{g/l}$ Urin bzw. 0,200 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin). Dabei lagen die Ergebnisse für Japan mit 7,76 μg Bisphenol S/l Urin bzw. 4,83 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin für das 95. Perzentil bzw. mit 1,040 μg Bisphenol S/l Urin (0,827 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin) deutlich über den Vergleichswerten für die Proben aus den übrigen Ländern. In Japan wurde Bisphenol S nach Angaben von Liao et al. (2012) bereits seit 2001 zunehmend als Ersatz für Bisphenol A in Thermopapier eingesetzt, während in den USA ein bedeutender Hersteller von Thermopapier 2006 den Ersatz von Bisphenol A durch Bisphenol S angekündigt hatte. Auffällig ist daher, dass in den 31 Proben aus den USA trotz relativ niedriger Median- und 95. Perzentil-Werte (0,263 μg Bisphenol S/l bzw. 2,65 $\mu\text{g/l}$ Urin) offenbar häufiger hohe Einzelwerte gefunden

wurden (21 µg Bisphenol S/l bzw. 7,57 µg/g Kreatinin). In den 36 Proben aus Japan lagen Median und 95. Perzentil bei 1,040 µg Bisphenol S/l bzw. 7,76 µg Bisphenol S/l Urin, der Maximalwert jedoch nur bei 9,57 µg/l Urin (14 µg/g Kreatinin).

Yang et al. (2014) untersuchten Spontanurinproben von insgesamt 94 Personen aus der Nachbarschaft einer Produktionsstätte für Bisphenol AF in China. Die Probensammlung erfolgte im Jahr 2013. Die Autoren fanden Gesamt-Bisphenol S in etwa 40 % aller Proben, konnten es aber nur in etwa 20 % der Proben quantifizieren. Der geometrische Mittelwert lag mit 0,029 µg Bisphenol S/l Urin (0,028 µg/g Kreatinin) im Bereich der Bestimmungsgrenze des eingesetzten Verfahrens (0,032 µg/l), der Maximalwert betrug 2,511 µg Bisphenol S/l Urin (7,046 µg/g Kreatinin). Die Autoren stellten fest, dass ihre Ergebnisse etwa um den Faktor 10 unterhalb der von Liao et al. (2012) in Urinproben aus China gefundenen Konzentrationen liegen (geometrischer Mittelwert: 0,226 µg Bisphenol S/l Urin bzw. 0,223 µg/g Kreatinin, n = 89). Yang et al. (2014) nehmen an, dass die umwelt- und lebensstilbedingte Hintergrundbelastung, z. B. Bisphenol S-Aufnahme aus Plastikprodukten, in verschiedenen geographischen Regionen Chinas stark variiert.

Zhou et al. (2014) analysierten im Rahmen einer Methodenentwicklung und -erprobung insgesamt 100 Spontanurinproben von erwachsenen Einwohnern Atlantas (GA, USA) aus den Jahren 2009–2012. In 78 % aller Proben wurde Bisphenol S nachgewiesen. Der Medianwert betrug 0,13 µg/l Urin, der Maximalwert lag bei 12,3 µg Bisphenol S/l Urin.

Eine Studie von Xue et al. (2015) mit insgesamt 76 Kindern (2–14 Jahre) aus Indien, von denen 49 als übergewichtig eingestuft waren, zeigte einen arithmetischen Mittelwert von 0,25 µg Bisphenol S/l Urin (0,17 µg/g Kreatinin). Der geometrische Mittelwert betrug nur 0,04 µg Bisphenol S/l Urin (0,03 µg/g Kreatinin). Die offenbar stark linkschiefe Verteilung wurde auf den signifikanten Unterschied zwischen den übergewichtigen und normalgewichtigen Kindern zurückgeführt (arithmetisches Mittel 0,05 µg Bisphenol S/l Urin bzw. 0,036 µg/g Kreatinin für die Gruppe der übergewichtigen Kinder gegenüber 0,610 µg Bisphenol S/l Urin bzw. 0,408 µg/g Kreatinin für normalgewichtige Kinder). Der Maximalwert für Bisphenol S im Urin lag in dieser Studie bei 12,2 µg/l Urin bzw. 8,08 µg/g Kreatinin.

Ye et al. (2015) beschrieben die Ergebnisse einer Längsschnittuntersuchung zur Bisphenol S-Konzentration in insgesamt 616 Urinproben, die in den Jahren 2000–2014 in Atlanta (GA, USA) gesammelt wurden. Pro Jahr wurden zwischen 27 und 141 Urinproben ausgewählt und analysiert. Die Autoren stellten fest, dass die medianen Bisphenol S-Konzentrationen in diesem Zeitraum von < 0,1 µg Bisphenol S/l Urin (2000–2007) über 0,1 µg/l Urin (2009–2011) auf 0,2 µg/l Urin (2013–2014) anstiegen. Die 95. Perzentile erhöhten sich entsprechend von 0,3 µg Bisphenol S/l Urin (2000) auf 1,8 µg/l Urin (2014). Dieser Aufwärtstrend wird durch eine zunehmende Detektionshäufigkeit belegt (2000: 25 %; 2014: 74 %). In der Studie wurde ein gegenläufiger Trend für Bisphenol A im Urin gefunden (2000: 95. Perzentil 7,4 µg Bisphenol S/l Urin, Detektion in 97 % der untersuchten Proben; 2014: 95. Perzentil 1,7 µg/l Urin, Detektion in 74 % der untersuchten Proben). Diese Beobachtungen stützen die bereits von Liao et al. (2012) angestellte Vermutung, dass Bisphenol A in verbraucherrelevanten Produkten aufgrund regulatorischer und freiwilliger Maßnahmen der Hersteller zunehmend durch alternative Stoffe, z. B. Bisphenol S, ersetzt wird.

Zhang et al. (2016) untersuchten die Bisphenol S-Konzentrationen in Urinproben von 116 Anwohnern einer Recyclinganlage für Elektroabfälle in China und verglichen sie mit Referenzkollektiven (städtisch, ländlich, Untersuchungsjahr 2014). Der Medianwert für die Bisphenol S-Konzentration in den Proben der Anwohner im Umfeld des Elektrozyclings betrug 0,364 µg Bisphenol S/l Urin (0,500 µg/g Kreatinin), der Maximalwert lag bei 1,38 µg Bisphenol S/l Urin (2,48 µg/g Kreatinin). Ähnliche Konzentrationen wurden in den Urinproben der ländlichen Studiengruppe (n = 22) gefunden: 0,398 µg Bisphenol S/l Urin bzw. 0,914 µg/g Kreatinin im Median, maximal 1,07 µg Bisphenol S/l Urin (2,12 µg/g Kreatinin). Die Ergebnisse für die Vergleichsgruppe aus dem städtischen Raum waren demgegenüber höher (Median: 0,835 µg Bisphenol S/l Urin bzw. 1,68 µg/g Kreatinin, Maximalwert: 1,57 µg/l Urin bzw. 4,21 µg/g Kreatinin). Die Autoren nehmen an, dass Stadtbewohner häufiger Kontakt zu Bisphenol S-haltigen Produkten haben (verpackte Nahrungsmittel, Körperpflegeartikel, Papierprodukte).

In einer Untersuchung mit insgesamt 30 schwangeren australischen Frauen fanden Heffernan et al. (2016) Bisphenol S nur in drei Urinproben (10 %). Der Maximalwert betrug 8,1 µg Bisphenol S/l Urin. Das von Heffernan et al. (2016) eingesetzte LC-QTRAP-MS/MS-Verfahren (liquid chromatography–linear ion trap quadrupole-tandem mass spectrometry) weist allerdings vergleichsweise hohe Nachweis- und Bestimmungsgrenzen auf (0,067 µg Bisphenol S/l Urin bzw. 0,22–0,47 µg/l).

Asimakopoulos et al. (2016) beschrieben die Ergebnisse von 130 Personen aus Jeddah/Saudi-Arabien, die 2014 untersucht wurden. In allen Proben konnte Bisphenol S detektiert werden (Nachweisgrenze 0,035 µg Bisphenol S/l Urin). Der Medianwert lag bei 4,92 µg Bisphenol S/l Urin (Mittelwert: 13,3 µg/l) und der Maximalwert betrug 630 µg Bisphenol S/l Urin. Die Ergebnisse von Asimakopoulos et al. (2016) liegen deutlich über allen bislang bekannten Daten zur Hintergrundbelastung. Die Autoren vermuten eine besonders weit verbreitete Verwendung von Bisphenol S und entsprechende Exposition der Bevölkerung in Saudi-Arabien und anderen Ländern mit tropischem Klima, da Bisphenol S vergleichsweise hitze- und lichtstabiler ist als Bisphenol A.

Rocha et al. (2016) analysierten im Rahmen einer Methodenentwicklung und -anwendung Urinproben von insgesamt 50 Brasilianern. Dabei fanden die Autoren trotz niedriger Nachweis- und Bestimmungsgrenzen (0,01 µg Bisphenol S/l Urin bzw. 0,04 µg/l) Bisphenol S nur in 10 % aller Proben. Angaben zu Medianwerten oder 95. Perzentilen fehlen.

Thayer et al. (2016) berichteten über die Untersuchung von Bisphenol S in Urinproben und Serumproben von Kassiererinnen und Kassierern aus Restaurants, Lebensmittelgeschäften, Apotheken, Bekleidungsgeschäften, Büchereien und Baumärkten in Raleigh, Durham und Chapel Hill (NC, USA). In dieser Studie wurde eine Referenzgruppe von 25 betriebsinternen Personen ohne bekannten beruflichen Umgang mit Bisphenol S-haltigen Materialien bzw. Kassenbons aus Thermopapier einbezogen. In dieser Gruppe betrug der geometrische Mittelwert der Bisphenol S-Konzentration im Urin 0,41 µg/g Kreatinin, der Maximalwert lag bei 11,04 µg/g Kreatinin.

In einer Studie zur beruflichen Belastung mit Bisphenol S an einem Industriestandort in Deutschland untersuchten Jäger et al. (2017) im Jahr 2017 Spontanurinproben von insgesamt 142 Personen eines betriebsinternen Referenzkollektivs. Die Nachweis- und Bestimmungsgrenze des eingesetzten LC-MS/MS-Verfahrens beträgt 0,01 µg Bisphenol S/l Urin bzw. 0,05 µg/l Urin. Dabei fanden die Autoren Bisphenol S in 86 % aller Proben. Der Medianwert lag bei 0,10 µg Bisphenol S/l Urin (0,10 µg/g Kreatinin), das 95. Perzentil betrug 0,64 µg Bisphenol S/l Urin bzw. 0,49 µg Bisphenol S/g Kreatinin (Maximalwert: 2,75 µg Bisphenol S/l Urin bzw. 7,43 µg/g Kreatinin). In derselben Untersuchung wurde Bisphenol A im Urin analysiert. Die Ergebnisse (95. Perzentil: 5,1 µg Bisphenol A/l Urin bzw. 6,0 µg/g Kreatinin) stimmen gut mit dem Referenzwert von 7 µg Bisphenol A/l Urin überein, den die Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes für Personen im Altersbereich von 20–29 Jahren mitgeteilt hat (UBA 2012).

Ndaw et al. (2018) analysierten im Rahmen einer Untersuchung zur Bisphenol S-Exposition von Kassenspersonal in zwei Supermärkten in Frankreich insgesamt 73 bzw. 70 Urinproben (Bestimmung mit Volumenbezug bzw. Kreatininbezug) von 15 Angestellten der betreffenden Märkte ohne bekannten Umgang mit Kassenbons aus Thermopapier. Die Urinproben wurden vor und nach einer Arbeitsschicht sowie am folgenden Morgen gesammelt. Ndaw et al. (2018) fanden einen Medianwert für die Bisphenol S-Konzentration im Urin der Referenzgruppe von 0,67 µg/l bzw. 0,52 µg/g Kreatinin, das 95. Perzentil betrug 12,6 µg/l Urin bzw. 9,65 µg/g Kreatinin. In der Untersuchung wurden sehr hohe Maximalwerte für Bisphenol S im Urin gefunden (229 µg/l Urin bzw. 77,8 µg/g Kreatinin).

Philips et al. (2018) berichteten über die Ergebnisse einer Untersuchung von Bisphenol S in Urinproben von 1396 schwangeren Frauen in den Niederlanden. Die Probensammlung erfolgte bereits in den Jahren 2004–2005. Die Autoren konnten Bisphenol S in 52,7 % aller Urinproben bestimmen, der Medianwert betrug 0,36 µg/l Urin, das 75. Perzentil lag bei 1,08 µg Bisphenol S/l Urin. Für die Berechnung der statistischen Größen wurden Ergebnisse unterhalb der Bestimmungsgrenze nicht berücksichtigt. Gegenüber anderen Studien, in denen für solche Proben üblicherweise die halbe Nachweis- oder Bestimmungsgrenze angesetzt wird, ergeben sich somit aus methodischen Gründen höhere Konzentrationen für die betreffenden statistisch-deskriptiven Parameter.

In einer Studie mit 455 kanadischen Frauen, die im zeitlichen Abstand von drei Monaten nach der Entbindung untersucht wurden, fanden Liu et al. (2018) einen geometrischen Mittelwert für die Bisphenol S-Konzentration im Urin von 0,17 µg/l bzw. 0,20 µg/g Kreatinin. Das 95. Perzentil lag bei 1,30 µg/l Urin bzw. 1,31 µg/g Kreatinin (Maximalwert: 72,1 µg Bisphenol S/l Urin bzw. 67,2 µg/g Kreatinin), die Detektionshäufigkeit betrug 64 %. Während der Schwangerschaft wurden vergleichbare Bisphenol S-Konzentrationen gefunden (Detektionshäufigkeit: 59 %, Median: 0,12 µg/l Urin bzw. 0,19 µg/g Kreatinin, 95. Perzentil: 1,16 µg Bisphenol S/l Urin bzw. 1,58 µg/g Kreatinin, Maximalwert: 243 µg Bisphenol S/l Urin bzw. 192 µg/g Kreatinin).

Die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) veröffentlichten im März 2018 aktualisierte Ergebnisse aus der vierten National Health and Nutrition Examination Study (NHANES) in den USA. In einem Untersuchungskollektiv von insgesamt 1812 bzw. 1810 Personen, die älter als 20 Jahre waren, wurden ein Medianwert von 0,400 µg Bisphenol S/l Urin (0,389 µg/g Kreatinin) und ein 95. Perzentil von 3,80 µg Bisphenol S/l Urin (3,49 µg/g Kreatinin) ermittelt (CDC 2018). Lehmler et al. (2018) fassten die Ergebnisse der NHANES-Studie nochmals zusammen: für eine geringfügig kleinere Anzahl Personen (n = 1808, älter als 20 Jahre) wurden ein Medianwert von 0,37 µg Bisphenol S/l Urin sowie ein 75. Perzentil von 0,88 µg/l Urin berechnet.

7 Evaluierung

Für die Evaluierung eines Biologischen Arbeitsstoff-Referenzwertes (BAR) ist zu berücksichtigen, dass die bislang publizierten Studien zwei grundlegende Erkenntnisse liefern: das Untersuchungsland bzw. die geographische Herkunft des Untersuchungskollektivs hat einen großen Einfluss auf die Ergebnisse einer Untersuchung zur allgemeinen Hintergrundbelastung. Da Bisphenol S vor allem in Kunststoffen sowie in Thermopapieren und Ledergerbstoffen eingesetzt wird, ist deren Verwendung im jeweiligen Land entscheidend für die mögliche Aufnahme und Belastung. Darüber hinaus weisen die Ergebnisse von Ye et al. (2015) und CDC (2018) auf einen zeitlichen Aufwärtstrend der Hintergrundbelastung mit Bisphenol S zumindest in einigen Industrieländern hin. Aus diesen Gründen ist es sinnvoll, für die Ableitung eines vorläufigen BAR ein aktuelles Kollektiv aus der Europäischen Union bzw. einem Land mit vergleichbaren regulatorischen Anforderungen bezüglich der Verwendung von Bisphenol S und Substitution von Bisphenol A durch Bisphenol S heranzuziehen.

Dieses Kriterium erfüllen derzeit nur die Untersuchungen von Jäger et al. (2017), Liu et al. (2018) und CDC (2018) sowie in begrenztem Umfang die Arbeiten von Ye et al. (2015) und Heffernan et al. (2016). In Spontanurinproben von 146 Personen eines betriebsinternen Vergleichskollektivs (Kreatininkonzentration 0,3–3,0 g/l) aus Deutschland lag das 95. Perzentil der Bisphenol S-Konzentration nach Hydrolyse bei 0,64 µg/l Urin bzw. 0,49 µg/g Kreatinin (Jäger et al. 2017). Liu et al. (2018) fanden in 455 Urinproben von kanadischen Frauen nach der Schwangerschaft ein 95. Perzentil für die Ausscheidung von Bisphenol S von 1,30 µg/l Urin bzw. 1,31 µg/g Kreatinin. Die NHANES-Daten aus den Jahren 2013–2014 zeigen für eine Stichprobe von etwa 1800 Personen aus den USA ein 95. Perzentil von 3,80 µg Bisphenol S/l Urin bzw. 3,49 µg/g Kreatinin. Eine Stichprobe aus den USA mit deutlich geringerem Umfang (Ye et al. 2015) ergab für die Jahre 2013 und 2014 demgegenüber deutlich niedrigere 95. Perzentile von 1,3 µg Bisphenol S/l Urin (141 Personen) bzw. 1,8 µg/l Urin (42 Personen). Heffernan et al. (2016) fanden in einer Stichprobe von australischen Frauen post partum einen Medianwert für Bisphenol S im Urin von 0,3 µg Bisphenol S/l Urin und einen Maximalwert von 8,1 µg/l Urin. Zusammenfassend weisen die NHANES-Ergebnisse auf eine höhere Hintergrundbelastung mit Bisphenol S in den USA gegenüber Deutschland und anderen Industrieländern hin.

Aus den Studienergebnissen von Jäger et al. (2017) und Liu et al. (2018) lässt sich eine Hintergrundbelastung (95. Perzentil) und damit ein vorläufiger

BAR von 1 µg Bisphenol S (nach Hydrolyse)/l Urin

ableiten. Die Vorläufigkeit ergibt sich aus den vergleichsweise geringen Fallzahlen der genannten Studien bzw. aufgrund der noch fehlenden repräsentativen populationsbasierten Studien für die Bevölkerung in Deutschland.

8 Interpretation

Der BAR bezieht sich auf normal konzentrierten Urin, bei dem der Kreatiningehalt im Bereich von 0,3–3 g/l liegt. In der Regel empfiehlt sich bei Urinproben außerhalb der oben genannten Grenzen die Wiederholung der Probenahme (Bader und Ochsmann 2010).

Literatur

- Andra SS, Charisiadis P, Arora M, van Vliet-Ostapchouk JV, Makris KC (2015) Biomonitoring of human exposures to chlorinated derivatives and structural analogs of bisphenol A. *Environ Int* 85: 352–379. DOI: [10.1016/j.envint.2015.09.011](https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.09.011)
- Asimakopoulos AG, Xue J, De Carvalho BP, Iyer A, Abualnaja KO, Yaghmour SS, Kumosani TA, Kannan K (2016) Urinary biomarkers of exposure to 57 xenobiotics and its association with oxidative stress in a population in Jeddah, Saudi-Arabia. *Environ Res* 150: 573–581. DOI: [10.1016/j.envres.2015.11.029](https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.11.029)
- Bader M, Ochsmann E (2010) Addendum zu Kreatinin als Bezugsgröße für Stoffkonzentrationen im Urin. In: Drexler H, Hartwig A (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR), 17. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.bbgeneral05d0017](https://doi.org/10.1002/3527600418.bbgeneral05d0017)
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (2018) Urinary bisphenol S (2013–2014). Fourth national report on human exposure to environmental chemicals, updated tables, March 2018. CDC, Atlanta, GA. https://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Volume1_Mar2018.pdf, abgerufen am 11 Feb 2020
- Deceuninck Y, Bichon E, Marchand P, Boquien CY, Legrand A, Boscher C, Antignac JP, Le Bizet B (2015) Determination of bisphenol A and related substitutes/analogues in human breast milk using gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 407: 2485–2497. DOI: [10.1007/s00216-015-8469-9](https://doi.org/10.1007/s00216-015-8469-9)
- ECHA (European Chemicals Agency) (2019) Information on registered substances. Dataset on 4,4'-sulphonyldiphenol (CAS Number 80-09-1), joint submission, first publication 20 Dec 2010, last modification 23 Jul 2019. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14986/1>, abgerufen am 11 Feb 2020
- Gramec Skledar D, Troberg J, Lavdas J, Peterlin Mašič L, Finel M (2015) Differences in the glucuronidation of bisphenols F and S between two homologous human UGT enzymes, 1A9 and 1A10. *Xenobiotica* 45: 511–519. DOI: [10.3109/00498254.2014.999140](https://doi.org/10.3109/00498254.2014.999140)
- Gramec Skledar D, Peterlin Mašič L (2016) Bisphenol A and its analogs: do their metabolites have endocrine activity? *Environ Toxicol Pharmacol* 47: 182–199. DOI: [10.1016/j.etap.2016.09.014](https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.09.014)
- Grandin FC, Picard-Hagen N, Gayraud V, Puel S, Viguié C, Toutain PL, Debrauwer L, Lacroix MZ (2017) Development of an on-line solid phase extraction ultra-high-performance liquid chromatography technique coupled to tandem mass spectrometry for quantification of bisphenol S and bisphenol S glucuronide: applicability to toxicokinetic investigations. *J Chromatogr A* 1526: 39–46. DOI: [10.1016/j.chroma.2017.10.020](https://doi.org/10.1016/j.chroma.2017.10.020)
- Grignard E, Lapenna S, Bremer S (2012) Weak estrogenic transcriptional activities of bisphenol A and bisphenol S. *Toxicol In Vitro* 26: 727–731. DOI: [10.1016/j.tiv.2012.03.013](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2012.03.013)
- Heffernan AL, Thompson K, Eaglesham G, Vijayasarathy S, Mueller JF, Sly PD, Gomez MJ (2016) Rapid, automated online SPE-LC-QTRAP-MS/MS method for the simultaneous analysis of 14 phthalate metabolites and 5 bisphenol analogues in human urine. *Talanta* 151: 224–233. DOI: [10.1016/j.talanta.2016.01.037](https://doi.org/10.1016/j.talanta.2016.01.037)
- Jäger T, Bäcker S, Schmid OT, Ehnes C, Bader M (2017) Determination of bisphenol S in occupationally non-exposed adults. Poster presentation, 10th International Symposium on Biological Monitoring in Occupational and Environmental Health, Naples, 1–4 October 2017
- Kolatorova L, Vitku J, Hampl R, Adamcova K, Skodova T, Simkova M, Parizek A, Starka L, Duskova M (2018) Exposure to bisphenols and parabens during pregnancy and relations to steroid changes. *Environ Res* 163: 115–122. DOI: [10.1016/j.envres.2018.01.031](https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.01.031)

- Kolatorova Sosvorova L, Chlupacova T, Vitku J, Vlk M, Heracek J, Starka L, Saman D, Simkova M, Hampl R (2017) Determination of selected bisphenols, parabens and estrogens in human plasma using LC-MS/MS. *Talanta* 174: 21–28. DOI: [10.1016/j.talanta.2017.05.070](https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.05.070)
- Le Fol V, Ait-Aissa S, Cabaton N, Dolo L, Grimaldi M, Balaguer P, Perdu E, Debrauwer L, Brion F, Zalko D (2015) Cell-specific biotransformation of benzophenone-2 and bisphenol-S in zebrafish and human in vitro models used for toxicity and estrogenicity screening. *Environ Sci Technol* 49: 3860–3868. DOI: [10.1021/es505302c](https://doi.org/10.1021/es505302c)
- Lehmler HJ, Liu B, Gadogbe M, Bao W (2018) Exposure to bisphenol A, bisphenol F, and bisphenol S in U.S. adults and children: The national health and nutrition examination survey 2013–2014. *ACS Omega* 3: 6523–6532. DOI: [10.1021/acsomega.8b00824](https://doi.org/10.1021/acsomega.8b00824)
- Liao C, Liu F, Alomirah H, Loi VD, Mohd MA, Moon HB, Nakata H, Kannan K (2012) Bisphenol S in urine from the United States and seven Asian countries: occurrence and human exposures. *Environ Sci Technol* 46: 6860–6866. DOI: [10.1021/es301334j](https://doi.org/10.1021/es301334j)
- Liu J, Wattar N, Field CJ, Dinu I, Dewey D, Martin JW, AprON study team (2018) Exposure and dietary sources of bisphenol A (BPA) and BPA-alternatives among mothers in the AprON cohort study. *Environ Int* 119: 319–326. DOI: [10.1016/j.envint.2018.07.001](https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.07.001)
- Ndaw S, Remy A, Denis F, Marsan P, Jargot D, Robert A (2018) Occupational exposure of cashiers to bisphenol S via thermal paper. *Toxicol Lett* 298: 106–111. DOI: [10.1016/j.toxlet.2018.05.026](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.05.026)
- Oh J, Choi JW, Ahn YA, Kim S (2018) Pharmacokinetics of bisphenol S in humans after single oral administration. *Environ Int* 112: 127–133. DOI: [10.1016/j.envint.2017.11.020](https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.11.020)
- Philips EM, Jaddoe VWV, Asimakopoulos AG, Kannan K, Steegers EAP, Santos S, Trasande L (2018) Bisphenol and phthalate concentrations and its determinants among pregnant women in a population-based cohort in the Netherlands, 2004–5. *Environ Res* 161: 562–572. DOI: [10.1016/j.envres.2017.11.051](https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.11.051)
- Rocha BA, da Costa BRB, de Albuquerque NCP, de Oliveira ARM, Souza JMO, Al-Tameemi M, Campiglia AD, Barbosa F Jr (2016) A fast method for bisphenol A and six analogues (S, F, Z, P, AF, AP) determination in urine samples based on dispersive liquid-liquid microextraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Talanta* 154: 511–519. DOI: [10.1016/j.talanta.2016.03.098](https://doi.org/10.1016/j.talanta.2016.03.098)
- Thayer KA, Taylor KW, Garantzios S, Schurman SH, Kissling GE, Hunt D, Herbert B, Church R, Jamkovich R, Churchwell MI, Scheri RC, Birnbaum LS, Bucher JR (2016) Bisphenol A, bisphenol S, and 4-hydroxyphenyl 4-isopropoxyphenylsulfone (BPSIP) in urine and blood of cashiers. *Environ Health Perspect* 124: 437–444. DOI: [10.1289/ehp.1409427](https://doi.org/10.1289/ehp.1409427)
- UBA (Umweltbundesamt) (2012) Stoffmonographie Bisphenol A (BPA) – Referenz- und Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte für BPA im Urin – Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55: 1215–1231. DOI: [10.1007/s00103-012-1525-0](https://doi.org/10.1007/s00103-012-1525-0)
- Vela-Soria F, Ballesteros O, Zafra-Gómez A, Ballesteros L, Navalón A (2014 a) UHPLC–MS/MS method for the determination of bisphenol A and its chlorinated derivatives, bisphenol S, parabens, and benzophenones in human urine samples. *Anal Bioanal Chem* 406: 3773–3785. DOI: [10.1007/s00216-014-7785-9](https://doi.org/10.1007/s00216-014-7785-9)
- Vela-Soria F, Ballesteros O, Zafra-Gómez A, Ballesteros L, Navalón A (2014 b) A multiclass method for the analysis of endocrine disrupting chemicals in human urine samples. Sample treatment by dispersive liquid-liquid microextraction. *Talanta* 129: 209–218. DOI: [10.1016/j.talanta.2014.05.016](https://doi.org/10.1016/j.talanta.2014.05.016)
- Xue J, Wu Q, Sakthivel S, Pavithran PV, Vasukutty JR, Kannan K (2015) 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* 137: 120–128. DOI: [10.1016/j.envres.2014.12.007](https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.12.007)
- Yang Y, Guan J, Yin J, Shao B, Li H (2014) Urinary levels of bisphenol analogues in residents living near a manufacturing plant in south China. *Chemosphere* 112: 481–486. DOI: [10.1016/j.chemosphere.2014.05.004](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.05.004)
- Ye X, Wong LY, Kramer J, Zhou X, Jia T, Calafat A (2015) Urinary concentrations of bisphenol A and three other bisphenols in convenience samples of U.S. adults during 2000–2014. *Environ Sci Technol* 49: 11834–11839. DOI: [10.1021/acs.est.5b02135](https://doi.org/10.1021/acs.est.5b02135)
- Zhang T, Xue J, Gao C, Qiu R, Li Y, Li X, Huang M, Kannan K (2016) Urinary concentrations of bisphenols and their association with biomarkers of oxidative stress in people living near e-waste recycling facilities in china. *Environ Sci Technol* 50: 4045–4053. DOI: [10.1021/acs.est.6b00032](https://doi.org/10.1021/acs.est.6b00032)
- Zhou X, Kramer JP, Calafat AM, 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* 944: 152–156. DOI: [10.1016/j.jchromb.2013.11.009](https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2013.11.009)