

Bisphenol-A-diglycidylether

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

¹ *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*

² *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn, Deutschland*

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

Keywords

Bisphenol-A-diglycidylether,
Reizwirkung, Sensibilisierung,
Genotoxizität, Milz, Epoxidharz

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated bisphenol A diglycidyl ether [1675-54-3] considering all toxicological end points.

The critical effects of bisphenol A diglycidyl ether in humans and in animals are skin sensitization and spleen toxicity in rats after oral exposure. In several studies in mice, bisphenol A diglycidyl ether was not carcinogenic to the skin. In a guideline study in rats with gavage application of up to 100 mg/kg body weight and day, the substance was not carcinogenic and no effects were observed in the stomach, the site of first contact. After dermal application of bisphenol A diglycidyl ether, the promutagenic DNA adduct hydroxymethylethenodeoxyadenosine-3'-monophosphate was found in the skin of mice. However, as local carcinogenicity was not induced even after the substance was administered as an oral bolus (see above), DNA adduct formation is assumed to be insufficient for tumour induction. This might be due to adequate detoxification of the substance in vivo. There is strong evidence that epoxide hydrolase has a greater detoxification capacity in human skin than in mouse skin. Thus, the assignment to Carcinogen Category 3 A is withdrawn. As aerosol exposure to bisphenol A diglycidyl ether at the workplace is to be assumed and inhalation studies are not available, a maximum concentration at the workplace (MAK value) cannot be derived. In prenatal toxicity studies in rats and rabbits, developmental toxicity was not observed up to the highest doses tested of 540 (rat, oral), 180 (rabbit, oral) and 300 (rabbit, dermal) mg/kg body weight and day. Bisphenol A diglycidyl ether induces mutations in bacteria and is clastogenic to mammalian cells. The substance was neither clastogenic nor mutagenic in several tests in vivo, including two dominant lethal tests, and is thus not a systemic genotoxin in vivo. Clinical data from humans and animal experiments show clear evidence of a contact sensitizing potential and the designation with "Sh" is retained. Respiratory sensitizing effects are suspected, but the data are not sufficient to label the substance with "Sa". The dose taken up via the skin as calculated from in vitro experiments is considerably lower than the tolerable systemic dose extrapolated from chronic oral administration in rats. Hence, the designation with "H" is not retained.

Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission.
Bisphenol-A-diglycidylether.
MAK-Begründung, Nachtrag.
MAK Collect Occup Health
Saf. 2020 Okt;5(3):Doc047.
DOI: [10.34865/mb167554d5_3ad](https://doi.org/10.34865/mb167554d5_3ad)

Manuskript abgeschlossen:
12 Apr 2019

Publikationsdatum:
09 Okt 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/>



MAK-Wert	nicht festgelegt, vgl. Abschn. II b der MAK- und BAT-Werte-Liste
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung (1997)	Sh
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Dampfdruck bei 25 °C	< 0,0001 hPa (Greim 1997)

Bisphenol-A-diglycidylether wurde 1997 in den Abschnitt III B, das entspricht der heutigen Kategorie 3 B für krebserzeugende Arbeitsstoffe, eingestuft (Greim 1997). Im Jahre 2000 wurde der Stoff aufgrund der nachgewiesenen DNA-Adduktbildung durch die Substanz selbst und durch strukturverwandte Verbindungen in der Mäusehaut sowie der genotoxischen Wirkung in vitro als Kandidat für Kategorie 5 für krebserzeugende Arbeitsstoffe angesehen. Da jedoch beim Menschen keine Daten zur Ableitung eines NOAEL für die DNA-Adduktbildung in der Haut vorlagen, wurde die Substanz in Kategorie 3 A eingestuft (Greim 2001 a). Seit dem Nachtrag aus dem Jahr 2001 (Greim 2001 a) liegen neue bewertungsrelevante Untersuchungen zum Biomonitoring beim Menschen, zur akuten Toxizität, zur Toxizität nach wiederholter oraler und dermaler Aufnahme, zur Haut- und Atemwegssensibilisierung, zur Wirkung auf Haut- und Schleimhäute, zu Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität vor. Diese Daten sind in diesem Nachtrag aufgeführt.

Bisphenol-A-diglycidylether ist bei Raumtemperatur flüssig. Aufgrund des bei 25 °C niedrigen Dampfdrucks von weniger als 0,0001 hPa (Greim 1997) ist der Stoff sehr gering flüchtig.

Es liegen zahlreiche Studien mit technischem Bisphenol-A-diglycidylether vor. Technischer Bisphenol-A-diglycidylether enthält aufgrund des Herstellungsprozesses als Verunreinigung das Ausgangsprodukt Epichlorhydrin, ein genotoxisches Kanzerogen (Greim 2003). Auch diese Studien werden hier beschrieben, falls das zur Bewertung notwendig ist. Die Bewertung bezieht sich auf den Reinstoff, etwaige Verunreinigungen sind separat zu bewerten.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Zur hautsensibilisierenden Wirkung von Bisphenol-A-diglycidylether-haltigen Epoxidharzen gibt es zahlreiche klinische Befunde beim Menschen. Die Substanz ist auch sensibilisierend an der Haut von Mäusen und Meerschweinchen. Eine atemwegssensibilisierende Wirkung von Bisphenol-A-diglycidylether ist mit den vorliegenden klinischen Befunden nicht hinreichend belegt.

Bisphenol-A-diglycidylether wirkt bei Kaninchen leicht hautreizend, aber nicht augenreizend.

Inhalationsstudien liegen nicht vor. Der Dampfdruck von Bisphenol-A-diglycidylether ist bei 25 °C mit weniger als 0,0001 hPa sehr niedrig. Bei männlichen F344-Ratten ist das Zielorgan nach zweijähriger Schlundsondengabe die Milz, mit dem Auftreten histologischer Veränderungen bei 100 mg/kg KG und Tag, der höchsten getesteten Dosis.

Bisphenol-A-diglycidylether wirkt direkt alkylierend, zeigt in Bakterien eine starke mutagene Potenz (Basenpaar-austausche) und wirkt in Säugetierzellen *in vitro* klastogen. In zahlreichen *In-vivo*-Genotoxizitätstests hat sich Bisphenol-A-diglycidylether systemisch als nicht genotoxisch erwiesen.

Nach dermalen Applikation führt Bisphenol-A-diglycidylether bei Mäusen zum exozyklischen DNA-Addukt 7-(Hydroxymethyl)-1,N⁶-ethenoadenosin, welches als promutagen anzusehen ist.

Die Substanz ist in zahlreichen dermalen Kanzerogenitätsstudien an verschiedenen Mäusestämmen und in einer neuen oralen Kanzerogenitätsstudie an männlichen und weiblichen F344-Ratten nach OECD-Prüfrichtlinie 453 nicht kanzerogen.

2 Wirkungsmechanismus

Bisphenol-A-diglycidylether führt bei Ratten nach Schlundsondengabe zu Milzeffekten. Zum Wirkungsmechanismus liegen jedoch keine Daten vor.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

Es liegen keine neuen Daten vor, und es gibt keine Untersuchungen mit inhalativer Exposition.

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Nach oraler Verabreichung von 2,7 mg 2-¹⁴C-Propan-markiertem Bisphenol-A-diglycidylether/kg KG an männliche F344-Ratten wurde der maximale ¹⁴C-Plasmaspiegel vier Stunden nach der Applikation beobachtet, wobei weniger als 10 % aus unverändertem Bisphenol-A-diglycidylether bestanden. Im Plasma betrug die Halbwertszeit 4,8 Stunden, und die höchsten ¹⁴C-Gewebekonzentrationen zeigten sich in Leber und Darm. Innerhalb von 24 Stunden wurden 53 % der Dosis mit den Faeces und 8 % mit dem Urin ausgeschieden. Da Bisphenol-A-diglycidylether in synthetischer Magenflüssigkeit mit einer Halbwertszeit von 70 Minuten nur wenig stabil ist und die Halbwertszeit für die orale Resorption 42 Minuten beträgt, wurde abgeschätzt, dass mehr als ein Drittel der oral verabreichten Menge bereits im Magen-Darm-Trakt abgebaut wird. Für eine inhalative Toxikokinetikstudie konnte durch Erhitzen von Bisphenol-A-diglycidylether bei Raumtemperatur keine ausreichende Konzentration in der Luft erreicht werden. Daher wurde als Ersatz dafür die intravenöse Gabe gewählt. Bei einer Dosis von 0,43 mg/kg KG enthielt das Plasma 24 Stunden nach intravenöser Applikation dreimal mehr Radioaktivität als nach der oralen Gabe von 2,7 mg/kg KG. Die relative AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) der Radioaktivität im Plasma betrug nach oraler Gabe 17 % der AUC nach intravenöser Gabe. Die Plasmahalbwertszeit für die intravenöse Dosis lag bei 7,7 Stunden. Innerhalb von 24 Stunden wurden 85 % der Dosis mit der Galle und 9 % mit dem Urin ausgeschieden. Im Vergleich zur oralen Gabe war das Verhältnis von Gewebespiegel/Plasmaspiegel in Leber, Darm und Lunge geringer. Wegen dieser toxikokinetischen Unterschiede bei oraler und intravenöser Gabe, und da oral nur wenig resorbiert wurde, wurde gefolgert, dass Studien mit oraler Gabe für die Bewertung der Inhalationstoxizität von Bisphenol-A-diglycidylether nicht geeignet sind (ECHA 2019 a; Greim 1997).

Epikutan applizierter Bisphenol-A-diglycidylether wird nur langsam perkutan aufgenommen. Nach einmaliger okklusiver Applikation von 56 mg 2-¹⁴C-Propan-markiertem Bisphenol-A-diglycidylether/kg KG an männliche Mäuse waren nach einem Tag 67 % und nach acht Tagen 11 % der aufgetragenen Radioaktivität aus der Haut extrahierbar. Innerhalb von drei Tagen wurden 20 % der aufgetragenen Dosis mit den Faeces und 3 % mit dem Urin ausgeschieden. Dagegen wird eine gleich hohe, einmalig oral verabreichte Dosis schneller resorbiert. So wurden innerhalb von 24 Stunden 61 % mit den Faeces und 9 % mit dem Urin und nach drei Tagen insgesamt 80 % mit den Faeces und 11 % mit dem Urin eliminiert (Climie et al. 1981 a; Greim 1997). Die Metabolitenprofile nach oraler und dermalen Gabe sind bei Mäusen ähnlich (Climie et al. 1981 a).

Aufgrund der Daten bei Mäusen (Climie et al. 1981 a) kann von vollständiger oraler Resorption ausgegangen werden, da die hauptsächliche Ausscheidung über die Faeces auch bei dermalen Applikation nachgewiesen wurde und daher nicht auf eine unvollständige orale Resorption hindeutet. Aus der Studie an Ratten kann aus der relativen AUC der Radioaktivität im Plasma nach oraler und intravenöser Gabe eine orale Resorption von 17 % angenommen werden. Es ist jedoch möglich, dass durch das höhere Verhältnis von Organ- zu Plasmakonzentrationen nach oraler Gabe im Vergleich zur intravenösen Gabe die relative Plasma-AUC das Ausmaß der oralen Resorption unterschätzt. Daneben ist unklar, wie hoch der oral resorbierte Anteil an unverändertem Bisphenol-A-diglycidylether ist (weniger als 10 % der Radioaktivität im Blut nach vier Stunden) und ob die im Magen-Darm-Trakt gebildeten Zersetzungsprodukte oder die nach der Resorption gebildeten Metaboliten auch systemisch toxisch wirken.

Die dermale Penetration von ^{14}C -Ring-markiertem Bisphenol-A-diglycidylether und dessen Metabolisierung an dermatomierter Humanhaut (Mammoplastik) und Rattenhaut (F344-Ratten), sowie an intakter Mäusehaut (C3H-Mäuse) wurde mit Hilfe einer Durchfluss-Diffusionskammer über einen Zeitraum von 24 Stunden untersucht. Dabei wurden $5\ \mu\text{mol}$ Bisphenol-A-diglycidylether/ cm^2 in Aceton eingesetzt. Die scheinbaren Permeabilitätskonstanten für Human-, Ratten- und Mäusehaut betragen $0,48 \pm 0,22$; $5,5 \pm 1,5$ bzw. $8,6 \pm 1,6$ ($\times 10^{-6}\ \text{cm/h}$). Die Penetration durch die Humanhaut war zeitlich verzögert und zehnfach geringer als die durch die Haut von Nagern: Die dermalen Penetrationsquoten von Bisphenol-A-diglycidylether lagen für menschliche Haut bei $0,137 \pm 0,005\ %$, für Rattenhaut bei $1,57 \pm 0,41\ %$ und für Mäusehaut bei $2,98 \pm 0,80\ %$ der aufgetragenen Dosis. Im Verlauf der dermalen Resorption wurde Bisphenol-A-diglycidylether extensiv metabolisiert. Vom penetrierten Anteil wurden $79 \pm 8\ %$; $92,9 \pm 0,1\ %$ und $96 \pm 1\ %$ von Human-, Ratten- und Mäusehaut in bis-Diol umgewandelt; $10 \pm 5\ %$; $3,8 \pm 0,1\ %$ und $2,0 \pm 0,2\ %$ wurden zum mono-Diol hydrolysiert und nur höchstens $1,1\ %$ als unveränderter Bisphenol-A-diglycidylether nachgewiesen. Diese relativen Anteile blieben 24 Stunden lang konstant (Boogaard et al. 2000 a; Greim 2001 a). Zusammen mit den Angaben zu Dosis, Applikationsfläche und Dauer des Experimentes errechnet sich aus der Penetrationsquote für Humanhaut ein Flux von $2,377 \times 10^{-6}\ \text{g/cm}^2$ in 24 Stunden bzw. $9,906 \times 10^{-8}\ \text{g/cm}^2$ und Stunde. Aus diesem Flux lässt sich unter Annahme von Standardbedingungen (exponierte Hautfläche $2000\ \text{cm}^2$, Expositionsdauer eine Stunde) eine Gesamtaufnahme von $0,198\ \text{mg}$ berechnen.

3.2 Metabolismus

Bei Mäusen ist der bedeutendste Metabolisierungsschritt von oral oder dermal aufgenommenem Bisphenol-A-diglycidylether die hydrolytische Ringspaltung der beiden Epoxidringe unter Bildung des bis-Diols. Dieses wird zu ca. 8 % in freier Form oder als Glucuronid- und Sulfat-Konjugate ausgeschieden. Das bis-Diol kann endständig oxidiert werden, wobei die entsprechende α -Hydroxycarbonsäure (ca. 27 % der Dosis) und aus dieser durch Decarboxylierung die entsprechende Carbonsäure (ca. 15 % der Dosis) entstehen. Das Phenoldiol (ca. 5 % der Dosis) entsteht vermutlich durch oxidative Dealkylierung des bis-Diols unter Abspaltung von Glyceraldehyd. Glyceraldehyd kann in den endogenen Stoffwechsel eingeschleust werden (Abbildung 1; Climie et al. 1981 a, b; Greim 1997).

In vitro konnte der alternative Stoffwechselweg für die Bildung des Phenoldiols, die oxidative Dealkylierung von Bisphenol-A-diglycidylether unter Abspaltung von reaktivem Glyceraldehyd (siehe Abbildung 1), nur nach Hemmung der Epoxidhydrilase mit 1,1,1-Trichlor-2,3-epoxypropan in Gegenwart von Lebermikrosomen von CF1-Mäusen in geringem Umfang (1 %) nachgewiesen werden. Daher gehen die Autoren davon aus, dass in vivo keine direkte Dealkylierung von Bisphenol-A-diglycidylether unter Bildung von Glyceraldehyd erfolgt und die hohe Aktivität der Epoxidhydrilase in der Leber zur praktisch vollständigen Hydrolyse von Bisphenol-A-diglycidylether zum bis-Diol führt (Climie et al. 1981 b; Greim 1997).

Entgiftung von Bisphenol-A-diglycidylether – Speziesunterschiede: In vergleichenden Untersuchungen zur Metabolisierung von Bisphenol-A-diglycidylether zeigt sich im Vergleich mit Ratten- und Mäuselebermikrosomen eine besonders hohe hydrolytische Aktivität von Mikrosomen aus menschlicher Leber: V_{max} -Werte liegen bei $150\ \text{nmol/mg}$ und Minute (Mensch) im Vergleich zu $63\ \text{nmol/mg}$ und Minute (Ratte) bzw. $46,6\ \text{nmol/mg}$ und Minute (Maus) und K_m -Werte bei $0,63\ \text{mM}$ (Mensch) im Vergleich zu $0,34\ \text{mM}$ (Ratte) bzw. $0,23\ \text{mM}$ (Maus).

Die Epoxidhydrolyse ist bei Mensch und Nager der wesentliche und effiziente Entgiftungsweg für Bisphenol-A-diglycidylether. Die Glutathion-Konjugation findet in geringerem Maße statt. Bisphenol-A-diglycidylether und sein mono-Diol scheinen eine ähnlich hohe Affinität zur Epoxidhydrolyase aufzuweisen (Boogaard et al. 2000 b; Greim 2001 a).

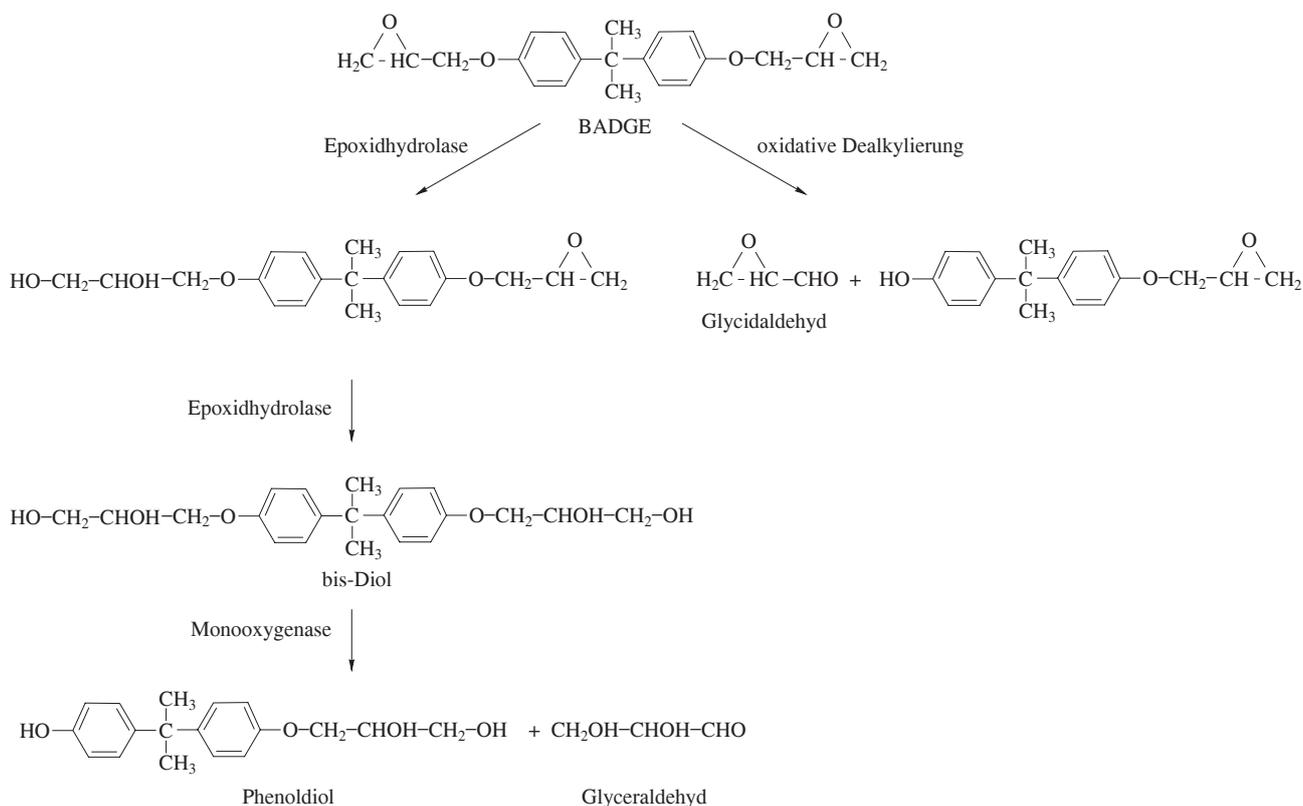


Abb. 1 Metabolismus von Bisphenol-A-diglycidylether aus Greim (1997), modifiziert nach Climie et al. (1981 b)

Menschliche Haut weist im Vergleich zu Mäusehaut eine höhere Epoxidhydrolyase-Aktivität auf. Die spezifischen Aktivitäten lagen für die Substrate Phenanthren-9,10-oxid beim Menschen um das 1,6-Fache höher als bei Mäusen, bei Benz(a)anthracen-5,6-oxid um das 4,1-Fache, bei Benzo(a)pyren-4,5-oxid um das 2,6-Fache, bei 7-Methylbenz(a)anthracen-5,6-oxid um das 2,4-Fache, bei 3-Methylcholanthren-11,12-oxid um das 2,6-Fache und bei Di-benz(a,h)anthracen-5,6-oxid um das 5,4-Fache (Greim 1997; Oesch et al. 1978). Daher ist davon auszugehen, dass auch das Substrat Bisphenol-A-diglycidylether in der Haut des Menschen im Vergleich zur Haut der Maus schneller entgiftet wird.

4 Erfahrungen beim Menschen

Biomonitoring: In Urinproben von erwachsenen Freiwilligen der Allgemeinbevölkerung wurde die Konzentration von Bisphenol-A-diglycidylether gemessen. Die Freiwilligen stammten aus Albany, New York, USA (n = 31, die Angabe 19 Männer und 10 Frauen passt nicht zur Gesamtzahl von 31) und aus Shanghai, China (n = 26, 15 Männer, 11 Frauen). Die Proben wurden zwischen August 2010 und Juli 2011 gesammelt. Zur Rekrutierung der Freiwilligen werden keine Angaben berichtet. Der geometrische Mittelwert der Konzentrationen von Bisphenol-A-diglycidylether einschließlich seiner Derivate (Bisphenol-A-diglycidylethermonodiol, Bisphenol-A-(3-chlor-2-hydroxypropyl)-(2,3-dihydroxypropyl)ether, Bisphenol-A-diglycidyletherbisdiol) im Urin der Freiwilligen aus den

USA lag bei 3 ng/ml Urin. Bei diesen Freiwilligen lag die Konzentration des „freien“ Bisphenol-A-diglycidylethers (nach Ethylacetatextraktion ohne Zugabe von Glucuronidase) bei 0,121 ng/ml und die gesamte Konzentration (unter Zugabe von Glucuronidase; Summe aus „freiem“ und konjugierten Bisphenol-A-diglycidylether) bei 0,599 ng/ml. Die Freiwilligen aus China hatten etwa 3-mal niedrigere Urinkonzentrationen an Bisphenol-A-diglycidylether. Die geometrischen Mittelwerte betragen 0,204 ng/ml für Bisphenol-A-diglycidylether und 0,093 ng/ml für „freien“ Bisphenol-A-diglycidylether (Wang et al. 2012). Mögliche Auswirkungen auf die Gesundheit wurden in dieser Studie nicht erfasst.

In Körperfettproben von 20 gesunden erwachsenen Freiwilligen aus New York City, USA, die sich zwischen den Jahren 2003 und 2004 einer Liposuktion unterzogen hatten (5 Männer, 15 Frauen), und im Plasma von 20 männlichen Freiwilligen aus derselben Stadt, ebenfalls zwischen den Jahren 2003 und 2004 gesammelt, wurden Bisphenol-A-diglycidylether-Konzentrationen bestimmt. Der Bereich der Messwerte im Körperfett ging von der Nachweisgrenze bis zu einem Maximalwert von 5,16 ng/g Feuchtgewicht. Im Plasma befanden sich alle Messwerte unter der Nachweisgrenze. Die Nachweisgrenzen lagen bei 0,40 ng/g für das Körperfett und bei 0,25 ng/ml für das Plasma (Wang et al. 2015). Auch in dieser Studie wurden keine gesundheitlichen Auswirkungen untersucht.

Allergene Wirkung

Hautsensibilisierende Wirkung

Der Bisphenol-A-diglycidylether als das formale Monomer in Epoxidharzen auf Basis von Kondensationsprodukten aus Epichlorhydrin und Bisphenol A weist sehr wahrscheinlich die höchste sensibilisierende Potenz der niedermolekularen Oligomeren in diesen Harzen auf, steht jedoch in reiner Form nicht als zugelassene Testzubereitung für den Epikutantest zur Verfügung. In der internationalen und in nahezu allen nationalen Standardreihen ist jedoch eine 1%ige Vaseline-Zubereitung eines Epoxidharzes enthalten. Bei den für diese Zubereitungen eingesetzten Rohstoffen handelt es sich um nicht modifizierte, niedermolekulare mittelviskose Epoxidharze auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether mit einer mittleren Molekularmasse von 380 bis 390 Dalton. Da die Bestandteile der Standardreihe bei fast allen Patienten mit Verdacht auf eine Kontaktallergie getestet werden, liegen für diese Testzubereitung(en) umfangreiche Befunde vor. Diese belegen die sensibilisierende Wirkung dieser neben anderen niedermolekularen Oligomeren fast ausschließlich Bisphenol-A-diglycidylether enthaltenden Epoxidharze und somit auch von Bisphenol-A-diglycidylether selbst. Von den zahlreichen Befunden bei der Testung mit der Standardreihe werden hier nur einige exemplarisch aufgeführt und durch Befunde zu speziellen Aspekten ergänzt.

Ein niedermolekulares Epoxidharz auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether wurde in Deutschland in der Studie „EPOX 2002“ in den Kliniken des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) in einer erweiterten Epoxidharz-Reihe bei gezielter Indikation im Epikutantest bei Patienten mit Verdacht auf Kontaktallergie durch Epoxidharze und bei Patienten mit bekanntem positiven Epikutantest auf Epoxidharz getestet. In der ersten Phase dieser Untersuchung in den Jahren 2002 bis 2003 reagierten 50 von insgesamt 87 Patienten positiv auf das niedermolekulare Epoxidharz ($20 \times 1+$, $23 \times 2+$, $5 \times 3+$) (Geier et al. 2004).

Der hohe Reaktionsindex (RI, definiert als der Quotient: $(a - d - i) / (a + d + i)$; mit: a = Anzahl allergischer Reaktionen, d = Anzahl fraglicher Reaktionen, i = Anzahl irritativer Reaktionen (Brasch und Henseler 1992)) von 1,0 und das niedrige Positivity Ratio (PR, Prozentsatz einfach positiver Reaktionen an der Gesamtheit der positiven Reaktionen (Geier et al. 2003 a)) von 42 % (Geier et al. 2003 a, 2004) deuten auf eine für den Epikutantest gut geeignete Testzubereitung hin. Beide Parameter sind aber wahrscheinlich durch das ausgewählte Kollektiv und die spezifische Testung beeinflusst, da bei ungezielter Testung mit der Standardreihe ein deutlich niedrigerer RI und ein etwas höheres PR ermittelt wurden (s. unten). Von den insgesamt 217 in der ersten sowie in den Jahren von 2003 bis 2005 in der anschließenden zweiten und dritten Phase getesteten Patienten reagierten 126 (58 %) positiv auf das niedermolekulare Epoxidharz (Geier 2010).

Neun Patienten mit positiver Reaktion auf die in einer (erweiterten) Standardreihe getesteten Harze auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether und auf Basis von Bisphenol-F-diglycidylether wurden im Epikutantest mit abgestuften Verdünnungen der Epoxidharze (in Aceton) getestet, wobei vier von neun Getesteten bis hinab zu einer Konzentration von 0,01 % des Bisphenol-A-diglycidylether-basierten Harzes eine positive Reaktion zeigten, einer von ihnen auch auf eine 0,001%ige Zubereitung (Pontén et al. 2008). In einer anderen Untersuchung wurden elf Patienten mit initial positiver Reaktion auf die 1%ige Zubereitung des 92 % Bisphenol-A-diglycidylether enthaltenden Epoxidharzes auch mit abgestuften Konzentrationen getestet. Dabei zeigten alle elf, neun von elf, fünf von elf, drei von elf sowie einer von elf Patienten auf die 0,32%-; 0,1%-; 0,032%-; 0,01%- bzw. 0,0032%ige Zubereitung des Harzes mindestens eine einfach positive Reaktion. Ablesungen erfolgten am dritten und siebten Tag, wobei drei der Patienten am dritten Tag noch keine positive Reaktion zeigten (Hagvall et al. 2016).

Einer Untersuchung der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) zufolge, in der bei 1428 Patienten, die mit dem Epoxidharz auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether getestet wurden, auch späte Epikutantest-Ablesungen vorgenommen wurden, fanden sich zwei Spätreaktionen am siebten Tag und jeweils eine am 14. bzw. 24. Tag. Bei einem der Patienten, der erst am siebten Tag eine einfach positive Reaktion gezeigt hatte, wurde der Test wiederholt und führte bereits am dritten Tag zu einer stark positiven Reaktion (Hillen et al. 2006). Sensibilisierungen durch den Epikutantest mit dem niedermolekularen Epoxidharz auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether sind demzufolge selten, können in Einzelfällen aber vorkommen.

Von 343 Patienten mit Verdacht auf ein berufsbedingtes aerogenes Kontaktekzem, die zwischen den Jahren 1994 und 2013 in den Kliniken des IVDK epikutan mit dem Standard-Epoxidharz getestet wurden, reagierten 61 Patienten (17,8 %) positiv. Auf Reaktivverdünner und Amin-Härter zeigten 31 bzw. 12 von ihnen eine positive Reaktion (Breuer et al. 2015). Es ist unklar, inwieweit die aufgetretenen Hautreaktionen beispielsweise im Kopf- oder Nackenbereich tatsächlich auf eine aerogene Exposition gegen Bisphenol-A-diglycidylether oder auf die höher flüchtigen Reaktivverdünner und Amin-Härter zurückzuführen sind. Nach anderen Berichten handelt es sich in derartigen Fällen nicht um ein aerogen vermitteltes Ekzem, sondern fast immer um ein Kontaktekzem durch Verschleppung von Harz, z. B. mit den behandschuhten Händen und in wenigen Fällen um eine aerogene (irritative) Einwirkung von Reaktivverdünnern, flüchtigen Härterbestandteilen oder Glasfasern (Schubert et al. 2004).

Sensibilisierungshäufigkeiten in klinisch-epidemiologischen Untersuchungen

In den Jahren 1992 bis 2000 reagierten in den Kliniken des IVDK 0,9 % bis 1,4 % (Frauen: 0,6–1,2 %, Männer: 1,6–2,3 %) der mit der Standardreihe getesteten Patienten positiv auf niedermolekulares Epoxidharz (Geier et al. 2003 b). Ähnliche Ergebnisse zeigte die Auswertung der Testbefunde bei mehr als 36 500 mit der Standardreihe getesteten Patienten aus den Jahren von 2007 bis 2010. Die Sensibilisierungsquoten betragen 1,4 % bis 1,7 % und wiesen keinen einheitlichen Zeittrend auf. Männer waren mit etwa 2,4 % positiven Reaktionen wiederum etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen (Geier et al. 2011 a, b). Im Zeitraum von 2002 bis 2011 wurden in den Kliniken des IVDK insgesamt 93 406 Patienten mit dem Epoxidharz der Standardreihe getestet, wobei 1453 positive Reaktionen (1,6 %; 172 dreifach, 514 zweifach und 767 einfach positiv) sowie 438 erythematöse (0,5 %) und 91 (0,1 %) als irritativ gewertete Reaktionen auftraten (Geier et al. 2016). Daraus errechnet sich für die Testzubereitung ein RI von 0,46 und ein PR von 52,8 %.

An der Universität Malmö wurden in den Jahren 1997 und 1998 insgesamt 1299 Patienten mit Verdacht auf allergisches Kontaktekzem im Rahmen der Standardreihe mit einem Harz auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether getestet. Bei 14 der Patienten (1,1 %) wurde eine positive Reaktion registriert (Pontén und Bruze 2001).

In einer schwedischen Untersuchung aus dem Jahre 2008 führte diese Testzubereitung in den Jahren von 2001 (k. A. zum Monat, vermutlich Januar) bis Juni 2004 bei 23 von insgesamt 2227 Patienten (1 %) zu einer positiven Reaktion (Pontén et al. 2008).

Die North American Contact Dermatitis Group (NACDG) fand in den Jahren 1994 bis 1996 und 1996 bis 1998 positive Reaktionen bei 2,2 % von 3114 bzw. 1,9 % von 3438 in der Standardreihe mit Epoxidharz auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether getesteten Patienten. Im Zeitraum von 1998 bis 2000 wurde bei 5832 getesteten Patienten mit 2,7 %

die höchste Quote erreicht. In den Jahren 2001 bis 2002, 2003 bis 2004 und 2005 bis 2006 fanden sich bei 4909, 5143 bzw. 4439 getesteten Patienten Reaktionsquoten von 2,3 % und jeweils 1,8 % (Pratt et al. 2004; Zug et al. 2009).

In 31 dermatologischen Abteilungen aus elf europäischen Ländern wurden im Jahr 2004 im European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA) bei etwa 1,1 % von über 11 000 Patienten positive Reaktionen im Epikutantest mit Bisphenol-A-diglycidylether-basiertem Epoxidharz als Bestandteil der Standardreihe registriert (ESSCA Writing Group 2008). In den Jahren 2013 und 2014 ergab sich bei insgesamt 28 577 getesteten Patienten aus mittlerweile 46 Kliniken in zwölf Ländern ebenfalls eine durchschnittliche Quote positiver Reaktionen in Höhe von 1,1 % (Uter et al. 2017).

In mehreren anderen Untersuchungen wurden ähnliche Reaktionsquoten auf das standardmäßig getestete Epoxidharz beobachtet: Coimbra, Portugal: 1999 bis 2008, positive Reaktion bei 24 von 2440 Patienten (1 %) (Canelas et al. 2010); Tel Aviv: 1998 bis 2004, positive Reaktion bei 24 von 2156 Patienten (1,1 %) (Lazarov 2006); Finnish Institute of Occupational Health (FIOH), Helsinki: 1974 bis 1990, positive Reaktion bei 139 von insgesamt 3731 Patienten mit Verdacht auf Berufsdermatose (3,7 %; das getestete Harz enthielt 89 % Bisphenol-A-diglycidylether) (Jolanki 1991), 1991 bis 2014: positive Reaktion bei 198 von 4445 Patienten (4,5 %) (Aalto-Korte et al. 2015); Danish Contact Dermatitis Group: 2005 bis 2009, positive Reaktion bei 275 von 20 808 Patienten (1,7 %) (Bangsgaard et al. 2012).

Untersuchungen bei exponierten Beschäftigten

Aus einigen Bereichen, in denen nicht ausgehärtete Epoxidharze gehandhabt werden, wird besonders häufig über Sensibilisierungen gegen Epoxidharze berichtet, insbesondere aus Betrieben, in denen Epoxidharze auch großflächig mit der Hand verarbeitet werden oder wurden, wie in der Windrotoren-Fertigung (s. unten), in der Sanierung von Rohrleitungen (s. unten), im Flugzeugbau (Hackett 1999) oder auch der Ski- (und Skistock-) Produktion (Jolanki et al. 1996; Suhonen 1983).

In den Jahren 1996 bis 2001 wurden in den Kliniken des IVDK insgesamt 763 Patienten, bei denen eine Kontaktallergie gegen Klebstoffe vermutet wurde, epikutan mit niedermolekularem Epoxidharz getestet. Eine positive Reaktion fand sich bei 67 von 310 Patienten (21,6 %) mit einer Berufsdermatose und bei 13 von 332 Patienten (3,9 %), bei denen die Hauterkrankung nicht beruflich bedingt war (Hillen et al. 2007).

Im Rahmen des im IVDK durchgeführten Forschungsvorhabens „FaSt“ („Frühzeitige Erkennung allergener Stoffe bei beruflicher und nicht-beruflicher Exposition“) fanden sich bei Männern mit Berufsdermatose zum Teil hohe Sensibilisierungsquoten auf das niedermolekulare Epoxidharz, die auf die gezielte Testung und das ausgewählte Kollektiv zurückzuführen sind. Die höchsten Reaktionsquoten ergaben sich dabei in den Berufsgruppen Maler und Lackierer (41 %), Kunststoffverarbeiter (30 %) sowie Maurer und verwandte Berufe (10 %) (Geier et al. 2002).

Wegen einer beruflich erworbenen Kontaktallergie gegen Epoxidharz auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether mussten 25 von etwa 70 Beschäftigten eines Betriebes, in dem glasfaserverstärkte Kunststoffe für Rotorblätter im Handlaminierverfahren verarbeitet wurden, ihre Tätigkeit aufgeben. Erste Hauterscheinungen traten bei sechs Beschäftigten bereits innerhalb der ersten drei Monate der Tätigkeit auf und bei drei anderen Beschäftigten innerhalb von weiteren drei Monaten (Göring 2001).

Bei drei Beschäftigten mit ähnlicher beruflicher Exposition manifestierte sich bereits drei bis vier Wochen nach Beginn der Tätigkeit ein allergisches Kontaktekzem. Im Epikutantest reagierten die Patienten auf Bisphenol-A-diglycidylether-basiertes Epoxidharz und auf Phenylglycidylether (Laskowski und Heise 2000).

Im Jahre 2001 wurden Fälle von berufsbedingtem Kontaktekzem in einem dänischen Betrieb zur Herstellung von Rotorblättern für Windkraftanlagen untersucht. Bei der Verarbeitung von Epoxidharzen im Handlaminierverfahren waren die Beschäftigten gegen Epoxidharze auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether und Bisphenol-F-diglycidylether exponiert. Im Epikutantest reagierten 34 von 66 getesteten Erkrankten auf das Bisphenol-A-diglycidylether-basierte Harz (Pontén et al. 2004 a, b; Rasmussen et al. 2005).

Bei acht Beschäftigten, die defekte Wasserleitungen mittels Epoxidharz-Innenbeschichtungen reparierten, stellte sich nach ein- bis 42-monatiger Tätigkeit ein arbeitsabhängiges Kontaktekzem an Händen, Handgelenken oder Unterarmen ein. Im Epikutantest reagierten sechs Getestete deutlich bis stark positiv auf das Bisphenol-A-diglycidylether-basierte Harz (Berglind et al. 2012).

Untersuchungen bei Beschäftigten aus dem Bau-Gewerbe: Eine Sensibilisierung gegen Epoxidharze wird relativ häufig auch bei Beschäftigten im Baugewerbe beobachtet (Bock et al. 2003; Geier et al. 2011 c; Van Putten et al. 1984), z. B. bei Beschäftigten im Tunnelbau (Irvine et al. 1994; Rast 2001), bei Malern (Aalto-Korte et al. 2015; Bangsgaard et al. 2012; Moura et al. 1994; Rømhyr et al. 2006) oder bei Fußbodenlegern (Aalto-Korte et al. 2015; Bangsgaard et al. 2012; Canelas et al. 2010; Condé-Salazar et al. 1994; Pontén und Bruze 1999).

Von den 74 243 in den Kliniken des IVDK zwischen 1992 und 2000 getesteten Patienten ohne Tätigkeit im Baugewerbe reagierten 1,2 % positiv auf niedermolekulares Epoxidharz. Unter den 1238 im Baugewerbe tätigen Getesteten fanden sich bei 5,9 % positive Reaktionen (Uter et al. 2004). Höhere nicht adjustierte Sensibilisierungsprävalenzen wurden außer bei Kunststoffverarbeitern (13,7 % positive Reaktionen) bei Malern und Lackierern (6,9 %) ermittelt. Eine Poisson-Regressionsanalyse unter Berücksichtigung mehrerer Einflussfaktoren ergab im Vergleich zu den als Referenz dienenden „Dienstleistungsberufen“ erhöhte Quoten für die Reaktionshäufigkeit in den Berufsgruppen Bau- und Bergbauberufe (Prevalence Ratio = 4,1), Maler, Tischler, Keramiker (Prevalence Ratio = 3,8) sowie Chemieberufe (Prevalence Ratio = 2,7) (Uter et al. 2002, 2004).

Eine Analyse der IVDK-Daten von Maurern und Angehörigen verwandter Berufe (Betonbauer, Bauhilfsarbeiter, Stuckateure, Gipsler, Verputzer, Fliesenleger, Estrichleger, Terrazzoleger) mit berufsbedingter Hauterkrankung ergab, dass bei diesen Patienten die Sensibilisierungsquoten gegen Epoxidharz von 1994 bis 2008 von 8,4 auf 12,4 % zunahm. Besonders häufig waren Patienten betroffen, die ihre Tätigkeit erst nach 1999 aufgenommen hatten. Die Sensibilisierung wurde offenbar relativ rasch erworben, denn die höchste Quote wurde bei Patienten beobachtet, die zum Zeitpunkt der Testung erst weniger als zwei Jahre im Beruf tätig waren (Geier et al. 2011 c).

Sofortreaktionen an der Haut

Vereinzelt wurde auch über urtikarielle Reaktionen nach beruflichem Kontakt mit Bisphenol-A-diglycidylether-basierten Harzen berichtet. Ein Beschäftigter eines Betriebes zur Herstellung von Stahl-Spulen entwickelte über mehrere Jahre wiederholt pruriginöse Hautveränderungen. Im Epikutantest führten mehrere technische auf Bisphenol-A- oder Bisphenol-F-diglycidylether basierende Epoxidharze, nicht jedoch die eingesetzten Härter nach 15 und 30 Minuten zu einer urtikariellen Reaktion. Auf das standardmäßig getestete Harz auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether zeigte sich sowohl im offenen als auch im geschlossenen Epikutantest nach 30 Minuten eine entsprechende Reaktion (Miyamoto und Okumura 1998).

Bei einem Beschäftigten der Flugzeugindustrie bestand anamnestisch eine sechsmonatige Episode von rezidivierenden pruriginösen und urtikariellen Reaktionen im Gesicht und an den Armen, die sich innerhalb von 20 Minuten nach Exposition gegen Epoxidharz-Komponenten einstellten. Zuweilen traten auch Angioödeme an Lippen und Zunge sowie Symptome am Larynx auf. Im Epikutantest mit Bisphenol-A-diglycidylether-basiertem Harz sowie mit Phenylglycidylether und Kresylglycidylether traten nach 30 Minuten urtikarielle Reaktionen mit einem Durchmesser von bis zu 40 mm auf. Die Reaktionen waren in einem erneuten Test reproduzierbar; die Ablesung am vierten Tag zeigte nach zweitägiger Applikation der Testsubstanzen jedoch keine Spätreaktionen (Sasseville 1998).

Bei der Herstellung von Duschkabinen unter Verwendung eines Zwei-Komponenten-Epoxidharzes entwickelte ein Beschäftigter nach zweimonatiger Tätigkeit ein Ekzem an Handgelenken und Unterarmen. Ein halbes Jahr später traten auch ödematöse Veränderungen an Lippen und Augenlidern auf. Trotz Arbeitsplatzwechsel führte die gelegentliche Epoxidharz-Exposition zu insgesamt drei Episoden mit ekzematösen und ödematösen Reaktionen sowie auch urtikariellen Reaktionen. Auf Bisphenol-A-diglycidylether-basiertes Epoxidharz (1%ig getestet) sowie die vom Beschäftigten verarbeiteten Harze (2%ig und 4%ig getestet) fanden sich im Epikutantest deutliche Spätreaktionen. Pricktests mit diesen Harzen sowie mit Bisphenol-A-diglycidylether-basiertem Epoxidharz waren ebenfalls positiv. Offene Anwendungstests mit dem Zweikomponentenharz und mit Bisphenol-A-diglycidylether-basiertem Epoxid-

harz, nicht aber mit dem eingesetzten Härter, führten nach 20 Minuten ebenfalls zu einer Reaktion (Kanerva et al. 2002).

Ein Patient, der sich möglicherweise bei vorherigen Tätigkeiten in einer Autolackiererei gegen Epoxidharz sensibilisiert hatte, entwickelte bei einer Zahnwurzelkanal-Behandlung Schwellungen an Larynx und Mundhöhle, gefolgt von Ohnmacht. Die Schwellungen persistierten trotz hochdosierter Corticoid-Gabe für mehrere Tage. Das standardmäßig getestete Epoxidharz, die Komponenten des Füllmaterials (Bisphenol-A- und Bisphenol-F-diglycidylether-basierte Epoxidharze) sowie das ausgehärtete Füllmaterial, nicht aber der Härter, führten im Epikutantest zu deutlichen Spätreaktionen. Auf alle Stoffe zeigte der Patient auch nach 20 Minuten eine urtikarielle Reaktion sowie im Falle des wiederholt getesteten Füllmaterials und des Standard-Epoxidharzes bei der zweiten Testung auch generalisierte Sofortreaktionen (Stutz et al. 2008).

Kreuzreaktionen

Patienten mit Sensibilisierung gegen Bisphenol-F-diglycidylether, Phenylglycidylether oder Bisphenol-A-diglycidylmethacrylat (BIS-GMA) und ähnliche Stoffe reagieren im Epikutantest häufig auch auf Bisphenol-A-diglycidylether, in den weitaus meisten Fällen wahrscheinlich im Sinne einer immunologischen Kreuzreaktion (Aalto-Korte et al. 2009; Geier et al. 2016; Greim 2001 b; Hartwig 2013; Lee et al. 2002).

Atemwegssensibilisierende Wirkung

Zwei Beschäftigte mit Kontaktekzem durch Epoxidharz wiesen auch Atemwegssymptome wie Rhinitis und Asthma auf. In beiden Fällen waren Prick-Tests mit 1%igen Zubereitungen von HSA- (Humanserumalbumin-) Konjugaten eines handelsüblichen Epoxidharzes auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether positiv. Der Nachweis von spezifischem IgE gegen dieses Konjugat und weniger deutlich (möglicherweise auf unterschiedlichen Konjugaten beruhend) auch gegen HSA-Konjugat mit aufgereinigtem Bisphenol-A-diglycidylether war bei beiden Patienten ebenfalls positiv. Bei einem der Patienten waren zudem der Pricktest und die IgE-Nachweise mit HSA-Konjugat von Methyltetrahydrophthalsäureanhydrid bzw. Methylhexahydrophthalsäureanhydrid positiv. Bei fünf Beschäftigten, die gegen unterschiedliche Epoxidharze (darunter vor allem cycloaliphatische Epoxidharze) und Dicarbonsäureanhydrid-Härter exponiert waren und über arbeitsplatzbezogene Rhinitis berichteten, fanden sich hingegen keine Hinweise auf eine IgE-vermittelte Reaktivität gegen HSA-Konjugate von Bisphenol-A-diglycidylether oder Bisphenol-A-diglycidylether-basierte Epoxidharze (Kanerva et al. 1991).

Im FIOH wurden im Zeitraum von Januar 1991 bis Mai 2011 bei 1268 Patienten Pricktests mit einem HSA-Konjugat von Bisphenol-A-diglycidylether (etwa 1%ig in Coca-Lösung/Glycerin 1:1) durchgeführt. Hierbei zeigten 19 der Getesteten eine Reaktion mit einem Quaddel-Durchmesser von 3 bis 7 mm. Bei zwei Patienten wurde ein durch Epoxidharz verursachtes Asthma diagnostiziert und bei drei weiteren Untersuchten ein allergisches Kontaktekzem. Einer der zwei Patienten (Pricktestreaktion 3 mm, kein spezifisches IgE bestimmt) zeigte im bronchialen Provokationstest mit Epoxidharz eine asthmatische Reaktion (k. w. A.). Die Befunde bei dem zweiten Patienten (Pricktestreaktion 4 mm) wurden in einer separaten Publikation beschrieben (s. unten) (Helaskoski et al. 2015).

Bei dem bereits oben erwähnten Patienten handelte es sich um einen im Baubereich tätigen Beschäftigten, der kurz nach Beginn der Tätigkeit, bei der er u. a. Epoxidharz-beschichtete Böden verlegte, ein Kontaktekzem auf den Handrücken entwickelte, das sich in der Folge weiter auf Unterschenkel, Unterarme und Gesicht ausbreitete. Später traten tätigkeitsbezogene Atemwegssymptome (Kurzatmigkeit, Husten, Rhinitis) hinzu. Das Gesamt-IgE wurde zu 245 kU/l ermittelt und das spezifische IgE gegen HSA-Konjugat von Bisphenol-A-diglycidylether zu 20 kU/l. Im Epikutantest mit Epoxidharz auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether fand sich eine zweifach positive Reaktion und im Pricktest zeigte sich sowohl mit HSA-Konjugat von Bisphenol-A-diglycidylether als auch mit der Epikutantestzubereitung eine Reaktion mit 4 mm Durchmesser. Ein 30-minütiger bronchialer Provokationstest, bei dem der Patient das von ihm verarbeitete Epoxidharz in einer 6 m³ großen Kammer flächig verteilte, führte 45 Minuten nach Beginn der Provokation zu einem 9%igen Abfall der Einsekundenkapazität (FEV₁). In einem zweiten 45-minütigen

Provokationstest fand sich nach 90 Minuten ein Abfall des FEV₁ um bis zu 23 %. Bei einer Kontrollprovokation mit einer Epoxidharz-freien Farbe traten keine entsprechenden Reaktionen auf (Hannu et al. 2009).

Bei einem Bauarbeiter, der Risse im Beton mit einem Zwei-Komponenten-Epoxidharz verfüllte, wurde die Kleidung am rechten Unterarm und am linken Oberschenkel versehentlich mit dem Harz kontaminiert, von dem Beschäftigten aber dennoch während der zwei Folgetage weitergetragen. Auf den dadurch exponierten Hautarealen entwickelte sich in der Folge ein Erythem und innerhalb von zwei Wochen eine ekzematöse Hautreaktion. Erneute Hautkontakte mit Epoxidharzen verursachten rezidivierende Dermatitis. Nach fünf Jahren stellten sich bei dem Beschäftigten arbeitsplatzbezogene Atemwegssymptome (k. w. A.) ein und nach weiteren zwei Jahren wurde ein beruflich bedingtes Asthma diagnostiziert. Im bronchialen Provokationstest mit einem Härter-freien Epoxidharz (k. w. A.), das der Patient während 30 Minuten auf einer Platte verstrich, traten nach acht Stunden Giemen und ein Abfall des expiratorischen Spitzenflusses (PEF) um 22 % auf. Inhalation eines Betasympathomimetikums führte zu einer vorübergehenden Normalisierung des PEF, der nach 17 Stunden jedoch einen maximalen Abfall von 36 % erreichte. Etwa drei bis vier Stunden nach der Provokation entwickelte sich außerdem eine ausgeprägte Hautreaktion an den aerogen exponierten Flächen im Gesicht, am Nacken, den Ohren und den Händen (Kanerva et al. 2000).

In anderen Fällen, in denen Epoxidharze als Verursacher von Atemwegssymptomen verdächtigt wurden, sind die ursächlichen und ggfs. in Provokationstests eingesetzten Harze nicht näher charakterisiert oder enthielten auch Härter-Komponenten und zusätzliche Glycidyl-Komponenten (z. B. Authried et al. 2013; Girao Popolizio et al. 2016; Jacobsen et al. 2015; Solano et al. 2016; Suojalehto et al. 2019). In einem weiteren Fall trat bei einem Provokationstest mit Epoxidharz vom Arbeitsplatz zwar eine ausgeprägte „Hustenattacke“, aber kein Abfall des FEV₁ auf, so dass von den Autoren eine irritative Genese vermutet wurde (Moulin et al. 2009). Diese Untersuchungen können daher nicht zur Ableitung einer atemwegssensibilisierenden Wirkung von Bisphenol-A-diglycidylether herangezogen werden.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.1.2 Orale Aufnahme

Die akute orale Toxizität von Bisphenol-A-diglycidylether ist sehr gering. Schätzungen aus frühen Limit-Tests resultierten in LD₅₀-Werten von mehr als 2000 oder 4000 mg/kg KG. Mit einem kommerziell verfügbaren Bisphenol-A-diglycidylether-basierten Epoxidharz liegen die oralen LD₅₀-Werte für Ratten bei 11 400 mg/kg KG, die für Mäuse bei 15 600 mg/kg KG und die für Kaninchen bei 19 800 mg/kg KG. Bei Ratten wird für ein kommerziell verfügbares Bisphenol-A-diglycidylether-basiertes Epoxidharz zudem ein oraler LD₅₀-Wert von 19,6 ml/kg (ca. 19 600 mg/kg KG) berichtet. Neuere Studien mit reinem Bisphenol-A-diglycidylether oder kommerziell verfügbarem Bisphenol-A-diglycidylether-basiertem Epoxidharz ergaben im Vergleich mit früheren Berichten konsistente Ergebnisse (k. w. A.; Dow Chemical Company 2001, 2004).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Mit reinem Bisphenol-A-diglycidylether werden dermale LD₅₀-Werte von mehr als 1600 mg/kg KG für Ratten und mehr als 800 mg/kg KG für Mäuse berichtet. Für kommerziell verfügbare Bisphenol-A-diglycidylether-basierte Epoxidharze lagen die dermalen LD₅₀-Werte bei mehr als 1200 mg/kg KG bei Ratten und bei mehr als 800 mg/kg KG bei Mäusen (k. w. A.; Dow Chemical Company 1998 b; Greim 2001 a).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu gibt es keine Daten.

In der Begründung aus dem Jahre 1997 wird bereits darauf hingewiesen, dass verwertbare Angaben zur inhalativen Aufnahme von Bisphenol-A-diglycidylether nicht vorliegen. Die inhalative Exposition gegen die Substanz, die einen sehr niedrigen Dampfdruck aufweist und im Allgemeinen am Arbeitsplatz nicht als Aerosol auftritt, ist nur für pulverförmige Polymere wahrscheinlich. Versuche, durch Erhitzen von Bisphenol-A-diglycidylether eine für einen Inhalationsversuch ausreichende Luftkonzentration bei Raumtemperatur zu erreichen, waren nicht erfolgreich (Greim 1997).

5.2.2 Orale Aufnahme

In mehreren Studien mit oraler Verabreichung an Ratten ließ sich keine organspezifische Toxizität von Bisphenol-A-diglycidylether nachweisen (Greim 1997).

Die seit dem letzten Nachtrag neu hinzugekommenen Daten sind in Tabelle 1 dargestellt.

Je 65 männlichen und weiblichen F344-Ratten wurde mit der Schlundsonde Bisphenol-A-diglycidylether in Dosierungen von 0, 50, 250 oder 1000 mg/kg KG und Tag verabreicht. Die Studie war ursprünglich als Kanzerogenitätsstudie geplant, wurde jedoch aufgrund starker Toxizität nach etwa 14 Wochen abgebrochen. Bereits ab der niedrigsten Dosis von 50 mg/kg KG und Tag waren die Cholesterinwerte im Serum erhöht, das Körpergewicht erniedrigt und Erythrozytenzahl und Hämoglobinkonzentration im Blut verringert. Histologische Veränderungen traten bei den männlichen Tieren ab 250 mg/kg KG und Tag in Nebennieren (erniedrigte Vakuolisierung im Cortex), Caecum (diffuse Hyperplasie des Epithels), Nieren (erniedrigte hyaline Tropfenbildung in proximalen Tubuluszellen) und Leber (erhöhte Eosinophilie zentrilobulärer Hepatozyten) auf. Bei 1000 mg/kg KG und Tag wurden bei allen männlichen Tieren Degenerationen der Samenkanälchen beobachtet. Bei dieser Dosis kam es bei weiblichen Tieren zu histologischen Auffälligkeiten im Caecum (diffuse Hyperplasie des Epithels), in den Nieren (Vakuolisierung proximaler Tubuluszellen), in der Leber (erhöhte Eosinophilie zentrilobulärer Hepatozyten) und im Uterus (diffuse Atrophie von Endo- und Myometrium). Da bei der niedrigsten Dosis von 50 mg/kg KG und Tag erniedrigte Körpergewichte sowie erhöhte Cholesterinwerte im Serum auftraten, gibt es keinen NOEL. Diese Dosis wurde von den Autoren als NOAEL angesehen, da weder bei männlichen noch bei weiblichen Tieren histologische Effekte festzustellen waren (Dow Chemical Company 2001).

In einer 2-Jahre-Kanzerogenitätsstudie an männlichen und weiblichen F344-Ratten erhielten die Tiere 0, 2, 15 oder 100 mg Bisphenol-A-diglycidylether/kg KG und Tag mit der Schlundsonde verabreicht. Bei 100 mg/kg KG und Tag traten bei den männlichen Tieren histologische Veränderungen in der Milz, eine Atrophie mit einer Reduktion der roten Pulpa, eine erniedrigte Anzahl unreifer hämatopoetischer Zellen, weniger Blut in Sinusoiden und manchmal vermehrtes kollagenes Bindegewebe zwischen engen zusammengepressten Gefäßräumen auf. Die Dosis 2 mg/kg KG und Tag wurde von den Autoren als NOEL angesehen, da ab 15 mg/kg KG und Tag die Körpergewichte bei den männlichen Tieren erniedrigt und die Cholesterinwerte im Serum bei den weiblichen Tieren erhöht waren. Da die Körpergewichtserniedrigung der männlichen Tiere bei 15 mg/kg KG und Tag nur 3,5 % betrug und auch die Cholesterinwerte nur geringfügig erhöht waren (15 %), wurden diese Befunde von den Autoren als nicht advers bewertet. Das gilt auch für das bei 100 mg/kg KG und Tag vergrößerte Caecum, dem keine pathologische Relevanz beigemessen wurde. Daher ergibt sich ein NOAEL für systemische Toxizität von 15 mg/kg KG und Tag für männliche und von 100 mg/kg KG und Tag für weibliche Tiere (siehe Abschnitt 5.7; Dow Chemical Company 2004).

Tab. 1 Wirkung von Bisphenol-A-diglycidylether nach wiederholter oraler Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, F344, 65 ♂ u. ♀	14 Wochen, OECD-Prüfrichtlinie 408; 0, 50, 250, 1000 mg/kg KG u. Tag, 7 Tage/Woche, Gavage, Vehikel: Tween® 80 u. Methylcellulose, Reinheit: ≥99,32%; Studie war als Kanzerogenitätsstudie geplant, aber Abbruch aufgrund starker Abnahme des KG u. des Futterverbrauchs nach 99 (♂) bzw. 101 Tagen (♀)	50 mg/kg KG: NOAEL für systemische Effekte; ab 50 mg/kg KG: KG ↓ (♀: 3,2%; 250 mg/kg KG: 5,1%; 1000 mg/kg KG: 10,9%); <u>Blut:</u> Erythrozytenzahl ↓ (♀: 3,4%), Hämoglobinkonzentration ↓ (♀: 3,9%); <u>Serum:</u> Cholesterin ↑ (♂: 33%; 250 mg/kg KG: 82%; 1000 mg/kg KG: 94%; ♀: 2%; 250 mg/kg KG: 24%; 1000 mg/kg KG: 26%); ab 250 mg/kg KG: KG ↓ (♂: 10,8%, 1000 mg/kg KG: 19,2%); <u>Blut:</u> Erythrozytenzahl ↓ (♂), Hämatokrit ↓ (♂, ♀); <u>Caecum:</u> vergrößert (♂), diffuse Hyperplasie des Epithels (♂); <u>Nebennieren:</u> Vakuolisierung im Cortex ↓ (♂); <u>Nieren:</u> hyaline Tropfenbildung in proximalen Tubuluszellen ↓ (♂); <u>Leber:</u> Eosinophilie zentrilobulärer Hepatozyten ↑ (♂); 1000 mg/kg KG: Mortalität wegen mäßiger bis schwerer akuter Nekrose der proximalen Zellen der Niere (2 ♂, 1 ♀); <u>Blut:</u> Hämoglobinkonzentration ↓ (♂), Anzahl Blutplättchen ↓ (♂, ♀); <u>Serum:</u> AST ↑ (♂); <u>Caecum:</u> vergrößert (♀), diffuse Hyperplasie des Epithels (♀); <u>Ileum:</u> diffuse Hyperplasie des Epithels (♂); <u>Niere:</u> Vakuolisierung proximaler Tubuluszellen (♀); <u>Leber:</u> Eosinophilie zentrilobulärer Hepatozyten ↑ (♀); <u>Hoden:</u> fokale od. multifokale Degeneration der Samenkanälchen; <u>Uterus:</u> diffuse Atrophie von Endo- u. Myometrium; Kontrolle u. höchste Dosisgruppe, je 10 Tiere/Geschlecht untersucht: Ösophagus, Vormagen, Magen ohne substanzbedingte Auffälligkeiten; keine Messung von DNA-Addukten	Dow Chemical Company 2001
Ratte, F344, 65 ♂ u. ♀	24 Monate, OECD-Prüfrichtlinie 453; 0, 2, 15, 100 mg/kg KG u. Tag, 7 Tage/Woche, Gavage, Vehikel: Tween® 80 u. Methylcellulose, Reinheit: ≥99,32%; Zwischenuntersuchung von je 10 Tieren/Geschlecht u. Dosis nach 12 Monaten	15 mg/kg KG: NOAEL für systemische Effekte (♂); ab 15 mg/kg KG: KG u. KG-Zunahme ↓ (♂: KG-Zunahme nach 12 Monaten: 4,0%; 100 mg/kg KG: 12,9% u. 24 Monate: 3,5%; 100 mg/kg KG: 7,4%); <u>Serum:</u> Cholesterin ↑ (♀: nach 3 Monaten: 15%; 100 mg/kg KG: 21%, nach 12 Monaten: 13%, 100 mg/kg KG: 32%, nicht nach 24 Monaten); 100 mg/kg KG: NOAEL für systemische Effekte (♀); 100 mg/kg KG: <u>Blut:</u> Erythrozytenzahl ↓ (♂ nach 12 Monaten, nicht nach 3 od. 24 Monaten); <u>Serum:</u> Cholesterin ↑ (♂: nach 3 Monaten: 24%, nach 12 Monaten: 39%, nach 24 Monaten: 15%); <u>Caecum:</u> vergrößert (♂, nach 12 u. 24 Monaten); <u>Milz:</u> abs. u. rel. Gew. ↓ (♂, nach 24 Monaten), Atrophie, Reduktion der roten Pulpa, erniedrigte Anzahl unreifer hämatopoetischer Zellen, weniger Blut in Sinusoiden, manchmal vermehrt kollagenes Bindegewebe zwischen engen zusammengedrückten Gefäßräumen (♂, nach 24 Monaten, 29/55, nicht nach 12 Monaten); Zwischenuntersuchung nach 12 Monaten: Kontrolle u. höchste Dosisgruppe, je 10 Tiere/Geschlecht untersucht: Ösophagus, Vormagen, Magen ohne substanzbedingte Auffälligkeiten; Studienende: Kontrolle (55 Tiere pro Geschlecht), 2 mg/kg KG (15–19 Tiere pro Geschlecht) u. höchste Dosisgruppe (55 Tiere pro Geschlecht) untersucht: Ösophagus, Vormagen, Magen ohne substanzbedingte Auffälligkeiten; keine Messung von DNA-Addukten	Dow Chemical Company 2004 (siehe Abschnitt 5.7)

AST: Aspartat-Aminotransferase

5.2.3 Dermale Aufnahme

An je zehn männlichen und weiblichen F344-Ratten wurde eine Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 411 mit 90-tägiger offener dermaler Exposition durchgeführt. Die Reinheit von Bisphenol-A-diglycidylether betrug 99,65%, und als Vehikel wurde Aceton eingesetzt. Die Tiere wurden an fünf Tagen pro Woche gegen 0, 10, 100 oder 1000 mg Bisphenol-A-diglycidylether/kg KG und Tag (eine weitere Satellitengruppe von zehn weiblichen Tiere bei der höchsten Dosis: drei Tage pro Woche) exponiert. Bei 1000 mg/kg KG und Tag waren die Körpergewichte und die Körpergewichtszunahmen bei den männlichen und den weiblichen Ratten erniedrigt. Die Futteraufnahme war über den gesamten Zeit-

raum hinweg ebenfalls leicht erniedrigt. Ab 10 mg/kg KG und Tag kam es bei den männlichen und ab 100 mg/kg KG und Tag bei den weiblichen Ratten zu epidermalen Hyperplasien mit chronischer Entzündung, was als chronische Dermatitis charakterisiert wurde. Es ergibt sich ein NOAEL für lokale Effekte von 10 mg/kg KG und Tag für die weiblichen Tiere, für die männlichen Tiere kann kein NOAEL abgeleitet werden (ECHA 2019 a).

In einer weiteren Studie an je zwölf männlichen und weiblichen F344-Ratten nach OECD-Prüfrichtlinie 411 mit dem speziellen Endpunkt Neurotoxizität und den dermalen Dosierungen von 0, 10, 100 oder 1000 mg/kg KG und Tag an fünf Tagen pro Woche über einen Zeitraum von 13 Wochen traten bei 1000 mg/kg KG und Tag bei beiden Geschlechtern erniedrigte Körpergewichte auf. Bei den männlichen Tieren kam es sowohl bei der niedrigsten als auch bei der höchsten Dosis zu verminderter Weiterleitungsgeschwindigkeit in den Nerven der Schwanzwirbel. Dies wurde nicht als behandlungsbedingt angesehen, weil keine Dosis-Wirkungs-Beziehung zu beobachten war, kein passendes toxikologisches Muster in den Untersuchungen zur Neurotoxizität (Functional-Observational-Battery) und zur Histopathologie der Nerven gesehen wurde sowie keine Reversibilität festgestellt wurde (ECHA 2019 a).

In einer dermalen Zwei-Jahre-Kanzerogenitätsstudie an weiblichen F344-Ratten war ab 100 mg/kg KG und Tag (fünf Tage pro Woche) mit 99,3%igem Bisphenol-A-diglycidylether in Aceton eine leichte chronische Dermatitis zu sehen (siehe Abschnitt 5.7; Dow Chemical Company 1998 a; Greim 2001 a).

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 411 mit 90-tägiger offener dermalen Exposition erhielten je zehn männliche B6C3F1-Mäuse 0, 1, 10 oder 100 mg Bisphenol-A-diglycidylether/kg KG und Tag an drei Tagen pro Woche (Reinheit: 99,65 %, Vehikel: Aceton). Es wurde keine systemische Toxizität beobachtet. Ab 1 mg/kg KG und Tag trat eine leichte bis mäßige chronisch aktive Dermatitis mit einer schwachen Dosis-Wirkungs-Beziehung auf. Ein NOAEL für lokale Effekte ließ sich nicht ableiten (ECHA 2019 a).

Bei männlichen B6C3F1-Mäusen zeigten sich in einer dermalen Zwei-Jahre-Kanzerogenitätsstudie ab 10 mg/kg KG und Tag, gegeben an drei Tagen pro Woche, chronische Dermatitis und histologisch sichtbare Veränderungen an der Haut wie epidermale Hyperplasie, Krustenbildung und vereinzelt Ulzeration (siehe Abschnitt 5.7; Dow Chemical Company 1998 b; Greim 2001 a).

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Bisphenol-A-diglycidylether erwies sich in einer Studie an Kaninchen als leicht reizend an der Haut. Die unverdünnte Substanz (0,5 ml) wurde vier Stunden lang okklusiv (Mull, überdeckt mit PVC-Folie, die mit einem Pflaster fixiert wurde sowie einem Lignin- und Elastanverband) auf die rasierte Haut von drei Neuseeländer-Kaninchen aufgetragen. Danach wurde die Substanz mit Wasser abgewaschen. Die Ablesungen erfolgten eine Stunde, 24, 48 und 72 Stunden sowie 7 und 14 Tage nach der Exposition. Die mittleren Reizwerte betragen für Rötung 0,8 (Maximalwert: 4) und für Ödeme 0 (Maximalwert: 4). Spätestens nach sieben Tagen waren alle Rötungen reversibel (ECHA 2019 a).

5.3.2 Auge

Bisphenol-A-diglycidylether wurde in einer Studie an Kaninchen nach der OECD-Prüfrichtlinie 405 als nicht augenreizend bewertet. Die unverdünnte Substanz (0,1 ml) wurde in den Bindehautsack jeweils eines Auges von drei Neuseeländer-Kaninchen gegeben. Nach einer Stunde, 24, 48 und 72 Stunden sowie sieben Tagen wurden die Augen untersucht. Die mittleren Reizwerte lagen für Opazität der Cornea bei 0 (Maximalwert: 4) und für die Iris bei 0 (Maximalwert: 2). Die Reizwerte für die drei Tiere betragen für die Konjunktiven 1; 0,3 und 1,7 (Maximalwert: 3) und für Chemosis 0,7; 0,3 und 1 (Maximalwert: 4). Alle Veränderungen waren spätestens nach sieben Tagen reversibel (ECHA 2019 a).

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

In-vivo-Untersuchungen

In der Begründung von 1997 sind bereits positive Befunde im Maximierungstest am Meerschweinchen aufgeführt. Zahlreiche mittlerweile verfügbare Untersuchungen am Meerschweinchen und an der Maus ergänzen diese Befunde mit zumeist eindeutig positiven Ergebnissen (Greim 1997).

Bisphenol-A-diglycidylether erwies sich in einem Maximierungstest am Meerschweinchen als sensibilisierend. Die intradermale und die topische Induktionsbehandlung erfolgten mit 5 % Bisphenol-A-diglycidylether (in Aceton/Propylenglykol) bzw. 10 % Bisphenol-A-diglycidylether (in Aceton nach 24-stündiger Vorbehandlung mit 10 % Natriumdodecylsulfat in Dimethylacetamid/Aceton/Ethanol, 4:3:3). Für die 24-stündige okklusive Auslösebehandlung fand eine 15%ige Zubereitung von Bisphenol-A-diglycidylether in Aceton Verwendung. Einen Tag nach Abnahme der Pflaster zeigten 18 von 24 Tieren eine positive Reaktion. Bei zwölf Tieren der mit Vehikel und Freundeschem kompletten Adjuvans vorbehandelten Kontrollgruppe traten bei der Auslösebehandlung keine Reaktionen auf. Auf eine 14%ige Zubereitung des p,p'-Isomers von Bisphenol-F-diglycidylether zeigten 23 von 24 Tieren eine positive Reaktion (Pontén et al. 2002).

Von 24 im Maximierungstest mit Bisphenol-A-diglycidylether vorbehandelten Tieren reagierten 21 auch auf die Auslösung mit 1,7 % Phenylglycidylether. Eine Reaktion wurde jedoch auch bei fünf von zwölf Kontrolltieren beobachtet. Hingegen reagierten nur drei von 24 Tieren, die eine Induktionsbehandlung mit Phenylglycidylether erhalten hatten (0,55 % i. d. und 0,83 % topisch) auch auf Bisphenol-A-diglycidylether (Pontén et al. 2009).

Bei Meerschweinchen, die in Maximierungstests gegen Bisphenol-F-diglycidylether oder Bisphenol-A-diglycidylmethacrylat (BIS-GMA) sensibilisiert wurden, ergaben sich bei der Auslösung überwiegend auch auf Bisphenol-A-diglycidylether positive Ergebnisse (Greim 2001 b; Hartwig 2013; Pontén et al. 2002). Bisphenol-A-diglycidylether und das p,p'-Isomer des Bisphenol-F-diglycidylether zeigten hingegen praktisch keine bzw. keine Kreuzreaktivität mit dem o,o'-Isomer des Bisphenol-F-diglycidylether (Pontén et al. 2002).

Ein weiterer Maximierungstest, in dem eine 5- oder 10%ige Bisphenol-A-diglycidylether-Zubereitung (widersprüchliche Konzentrationsangaben) in Maiskeimöl für die intradermale und eine 50%ige Zubereitung in Maiskeimöl für die topische Induktionsbehandlung (nach offener Vorbehandlung mit Natriumdodecylsulfat) und die Auslösebehandlung verwendet wurden, führte bei allen 20 eingesetzten weiblichen Dunkin-Hartley-Meerschweinchen zu einer positiven Reaktion. Bei zehn FCA-vorbehandelten Kontrolltieren traten keine Reaktionen auf (ECHA 2019 a).

Ein mit Epoxidharz angereicherter Bisphenol-A-diglycidylether (k. w. A.) führte in einem Bühler-Test (Induktion mit 51,4 % und Auslösung mit 25 % Bisphenol-A-diglycidylether in Weichparaffin) bei der direkt nach der Auslösebehandlung vorgenommenen Ablesung zu Reaktionen bei zehn von 18 Tieren. Bei der Ablesung nach 24 und 48 Stunden fanden sich positive Reaktionen bei jeweils acht von 18 Tieren. In der Kontrollgruppe zeigte eines von zehn Tieren nur bei der Ablesung nach 24 Stunden eine Reaktion (ECHA 2019 a).

Das Destillat eines niedrigviskosen Epoxidharzes (10%ige Zubereitung in Dipropylenglykoldimethylether/Polyoxyethylen(20)sorbitanmonooleat, 9:1) auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether führte bei elf von 14 männlichen Meerschweinchen in einem Split-Adjuvant-Test nach Maguire zu einem positiven Ergebnis (ECHA 2019 a).

In einem Local Lymph Node Assay (LLNA) nach OECD-Prüfrichtlinie 429 wurde für ein Epoxidharz auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether sowie für destillierten Bisphenol-A-diglycidylether (Lösemittel: Aceton) ein EC3-Wert von 0,1 bis 0,2 % abgeschätzt. Die Verwendung von Aceton/Olivenöl (4:1) als Vehikel resultierte in einer geringeren Sensitivität des Tests (Gamer et al. 2008).

Ein positives Ergebnis lieferte auch ein LLNA mit weiblichen CBA/Ca-Mäusen. In diesem wurde Bisphenol-A-diglycidylether in 100%iger Reinheit als 1-, 3- und 10%ige Zubereitung in Aceton/Olivenöl (4:1) eingesetzt. Die 3%ige Zubereitung führte zu einer sechsfachen Lymphozytenproliferation, und es wurde ein EC3-Wert von 1,5 % ermittelt (Warbrick et al. 2001).

In einem weiteren LLNA wurde Bisphenol-A-diglycidylether (Reinheit > 98 %) in 0,01-, 0,1-, 1,0-, 5,0- und 10%iger Konzentration ebenfalls in Aceton/Olivenöl (4:1) eingesetzt und ein EC3-Wert von 1,2 % ermittelt (Delaine et al. 2011; O'Boyle et al. 2014).

Weibliche CBA/J-Mäuse wurden in einem LLNA mit 0,3, 1-, 3-, 10- und 30%igen Zubereitungen eines niedrigviskosen Epoxidharzes auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether in Aceton/Olivenöl (4:1) behandelt. Aus den Stimulationsindices in Höhe von 0,9 und 11,8 wurde ein EC3-Wert von 5,7 % errechnet (ECHA 2019 a).

Bei der Verwendung von 0,003- bis 0,3%igen Zubereitungen von Bisphenol-A-diglycidylether (Reinheit 99,3 %) in Dimethylformamid wurde bei weiblichen BALB/c-Mäusen keine Verdreifachung der Lymphozytenstimulation erzielt. Konzentrationen von 1 % und 3 % hatten sich in Vorversuchen als irritativ erwiesen und führten zu einer 26%igen bzw. etwa dreifachen Ohrschwellung (ECHA 2019 a).

Im Datenbestand der European Chemicals Agency (ECHA) zu Bisphenol-A-diglycidylether und zu dem oligomeren Reaktionsprodukt aus Bisphenol A und Epichlorhydrin (CAS-Nr.: 25068-38-6) (ECHA 2019 a, b) sind weitere sowohl positive als auch negative experimentelle Untersuchungen am Tier aufgeführt, die mit unterschiedlichen technischen Harzen durchgeführt wurden. Die verwendeten Harze sind jedoch hinsichtlich ihres Mono- und Oligomeren-Gehalts nicht näher spezifiziert. Mehrere dieser Untersuchungen sind zudem unvollständig dokumentiert.

In-vitro-Untersuchungen

Im Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA; OECD-Prüfrichtlinie 442C) zeigte Bisphenol-A-diglycidylether ein negatives Resultat hinsichtlich der Depletion des Lysin-Peptids (Depletion von 1,1 % oder 3,2 %), aber ein positives Resultat hinsichtlich der Depletion des Cystein-Peptids (42,5 % und 25,2 %) (Natsch et al. 2013; Takenouchi et al. 2015).

Im KeratinoSens Assay (OECD-Prüfrichtlinie 442D) wurde die I_{\max} zu 13 μM und die IC_{50} (Marker der Zytotoxizität) zu 22 μM bestimmt. Als Konzentrationen, die zur 50%igen Steigerung der Luciferase-Aktivität (EC1,5) und zu ihrer Verdreifachung führten, wurden etwa 5 μM bzw. 8,7 μM ermittelt (Delaine et al. 2011; Natsch et al. 2013).

Im Human Cell Line Activation Test (h-CLAT; OECD-Prüfrichtlinie 442E) fand sich sowohl hinsichtlich der CD86-Exprimierung (EC150: 18,27 $\mu\text{g}/\text{ml}$) als auch hinsichtlich der CD54-Exprimierung (EC200: 22,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$) ein positives Ergebnis. Bei einer Konzentration von 36 $\mu\text{g}/\text{ml}$ waren 75 % der Zellen lebensfähig (Takenouchi et al. 2015).

Auch für den U937 Cell Line Activation Test (U-Sens, MUSST; OECD-Prüfrichtlinie 442E) wurde ein positives Ergebnis berichtet (EC150: 26,4 μM) (Natsch et al. 2013).

In zwei Zusammenstellungen von In-vitro-Befunden mit dem (noch) nicht in einer OECD-Prüfrichtlinie aufgenommenen GARD-Assay wird ein positives Ergebnis angegeben (Forreryd et al. 2018; Zeller et al. 2017).

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

In einer Ein-Generationen-Studie an Ratten mit handelsüblichem Bisphenol-A-diglycidylether und einer Zwei-Generationen-Studie an Ratten mit dem Reinstoff (99,7 %) wurden bis zu den jeweils höchsten Dosierungen von

540 mg/kg KG und Tag (handelsüblicher Stoff) bzw. 750 mg/kg KG und Tag (Reinstoff) keine Effekte auf die Fertilität und die postnatale Entwicklung festgestellt (Greim 1997).

Je fünf männliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten einmalig per Schlundsonde 0, 500, 750, 1000 oder 2000 mg Bisphenol-A-diglycidylether/kg KG in Maiskeimöl. Ab 750 mg/kg KG war die Anzahl unreifer Spermien erniedrigt und die Anzahl endgültig ausgereifter Spermien im Hoden statistisch signifikant erhöht. Die Anzahl der Spermienköpfe in Hoden bzw. Nebenhoden, der Anteil beweglicher Spermien bzw. abnormaler Spermien wurde durch die Behandlung nicht verändert (Yang et al. 2010).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

In der Begründung von 1997 werden folgende Studien aufgeführt:

Mit einem handelsüblichen, niedermolekularem Bisphenol-A-diglycidylether in 0,5%iger wässriger Carboxymethylcellulose mit 0,1% Tween® 80 wurden pränatale Entwicklungstoxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen durchgeführt. Die Ratten wurden vom 6. bis zum 15. Gestationstag mit 0, 60, 180 oder 540 mg/kg KG und Tag und die Kaninchen vom 7. bis zum 19. Gestationstag mit 0, 20, 60 oder 180 mg/kg KG und Tag per Schlundsonde behandelt. Bei leichter Maternaltoxizität traten keine Beeinträchtigungen der embryonalen oder fetalen Entwicklung und keine teratogenen Effekte auf (Greim 1997).

In einer weiteren pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an Weißen-Neuseeländer-Kaninchen wurde den Tieren vom 6. bis zum 18. Gestationstag sechs Stunden pro Tag Bisphenol-A-diglycidylether in Polyethylenglykol 400 in Dosierungen von 0, 30, 100 oder 300 mg/kg KG und Tag okklusiv auf die Haut gegeben. Ab 100 mg/kg KG und Tag waren Reizungen an den Applikationsstellen zu sehen. Die Behandlung führte weder zu systemischer Maternaltoxizität noch zu substanzbedingten Veränderungen von Implantationsrate, Wurfgröße oder der embryo-fetalen Entwicklung (Greim 1997).

In einer neu hinzugekommenen Prä- und Postnatalstudie wurden je zwölf weibliche Sprague-Dawley-Ratten vom 6. bis zum 20. Gestationstag und vom 0. bis zum 21. Postnataltag mit Bisphenol-A-diglycidylether in Maiskeimöl in Dosierungen von 0, 375, 1500 oder 3000 mg/kg KG und Tag per Schlundsonde behandelt. Die männlichen Nachkommen wurden am 21., 42. und 63. Postnataltag untersucht. Ab 1500 mg/kg KG und Tag wurde bei den Muttertieren erhöhte Mortalität beobachtet (bei 3000 mg/kg KG und Tag: alle Muttertiere, bei 1500 mg/kg KG und Tag: alle bis auf ein Muttertier). Bei 375 mg/kg KG und Tag war bei den männlichen Nachkommen im Vergleich zur Kontrollgruppe das Körpergewicht erniedrigt. Keine substanzbedingten Veränderungen bei den männlichen Nachkommen ergaben sich bei den Entwicklungsmeilensteinen, dem anogenitalen Abstand (AGD) und dem adjustierten AGD (mm/kg). Während die relativen Organengewichte von Nebenniere, Lunge, Gehirn, Nebenhoden, Prostata und Hoden bei 375 mg/kg KG und Tag im Vergleich zu den Kontrollen erhöht waren, wurden in diesen Organen keine histologischen Veränderungen gefunden. Im Alter von neun Wochen war die Anzahl der Spermatozoen in den Samenkanälchen bei 375 mg/kg KG und Tag im Vergleich zu den Kontrollen verringert. Im Plasma der männlichen Nachkommen nahmen die Testosteronkonzentrationen bei den Kontrollen mit zunehmendem Alter zu, was bei den mit 375 mg/kg KG und Tag behandelten Tieren nicht festzustellen war. Die Östrogenkonzentrationen hingegen blieben durch die Behandlung unbeeinflusst (Hyoung et al. 2007).

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Reiner und technischer Bisphenol-A-diglycidylether erwies sich ohne und mit Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems als mutagen im Salmonella-Mutagenitätstest an den Stämmen TA100 und TA1535, die Basenpaarungsaustausche anzeigen. An den Stämmen TA98, TA1538 und E. coli WP2 führte der Stoff nicht vermehrt zu Mutationen. In Humanlymphozyten konnte mit reinem Bisphenol-A-diglycidylether keine DNA-Reparatursynthese nachgewie-

sen werden. In CHO-Zellen verursachte technischer Bisphenol-A-diglycidylether Schwesterchromatidaustausche sowie in primären Rattenhepatozyten DNA-Reparatursynthese und Chromosomenaberrationen. Auch die Reinsubstanz hatte in Rattenhepatozyten vermehrt Chromosomenaberrationen zur Folge. Auch in Mauslymphom- und CHO-Zellen wirkte technischer Bisphenol-A-diglycidylether mutagen (Greim 1997).

In Tabelle 2 werden die neuen Untersuchungen zur In-vitro-Genotoxizität aufgeführt. Ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems wurden bei *Salmonella typhimurium* TA100 um ein Vielfaches mehr Revertanten pro μg erzielt als beim Stamm TA1535, während bei Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems die Revertanzahl pro μg bei TA100 abnahm und bei TA1535 zunahm (Sueiro et al. 2001). Der Stamm TA1535 enthält eine *hisG46*-Mutation, genau wie der Stamm TA100. Die beiden Stämme unterscheiden sich darin, dass in dem Stamm TA100 das Plasmid pKM101 eingefügt wurde. Die höhere Empfindlichkeit von TA100 im Vergleich zu TA1535 ist auf die verstärkte SOS-Mutagenese zurückzuführen, die durch das Genprodukt *mucAB* des genannten Plasmids ausgelöst wird (Prival und Zeiger 1998). Ungeklärt ist jedoch, warum bei Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems die Revertanzahl pro μg beim Stamm TA100 abnahm und bei TA1535 zunahm. In einem Test an peripheren Humanlymphozyten führte Bisphenol-A-diglycidylether ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems vermehrt zu Zellen mit Mikronuklei. Mit Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems wurde in diesen Zellen kein klastogener Effekt beobachtet (Suárez et al. 2000). In den Registrierungsdaten werden noch ein Chromosomenaberrationstest an peripheren Humanlymphozyten, der keine klastogenen Effekte ergab, und ein TK^{+/-}-Test mit einem dosisabhängigen Anstieg der Mutationsrate mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems aufgeführt (ECHA 2019 a).

Tab. 2 In-vitro-Studien zur Genotoxizität von Bisphenol-A-diglycidylether

Endpunkt	Testsystem	Konzentration [$\mu\text{g}/\text{Platte}$] ^{a)}	Zytotoxizität [$\mu\text{g}/\text{Platte}$] ^{a)}	Ergebnis		Bemerkung	Literatur
				-m. A.	+m. A.		
Genmutation (Platteninkorporation)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537	Vehikel: DMSO, Reinheit: analytischer Grad				Bis-Diol u. Chlorhydrin von Bisphenol-A-diglycidylether nicht mutagen	Sueiro et al. 2001
	<i>S. typhimurium</i> TA100	0, 10, 50, 100, 250, 500, 1000, 2000	-	+	+	-m. A.: + ab 100 $\mu\text{g}/\text{Platte}$; Revertanten/ μg : 2,294; +m. A.: + ab 250 $\mu\text{g}/\text{Platte}$; 2% S9: Revertanten/ μg : 0,988; 4% S9: Revertanten/ μg : 0,900; 10% S9: Revertanten/ μg : 0,583	
	<i>S. typhimurium</i> TA1535	0, 10, 50, 100, 250, 500, 1000, 2000	-	+	+	-m. A.: Revertanten/ μg : 0,007; +m. A.: + ab 50 $\mu\text{g}/\text{Platte}$; 4% S9: Revertanten/ μg : 0,764; 10% S9: Revertanten/ μg : 1,118; 20% S9: Revertanten/ μg : 1,206	
	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA1537	0, 500–5000	-	-	-	keine Frameshift-Mutationen	
CA	periphere Lymphozyten, Mensch	0, 5–100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, Vehikel: DMSO, Reinheit: k. A.	+ bei 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$	-	n. d.		ECHA 2019 a

Tab. 2 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration [µg/Platte] ^{a)}	Zytotoxizität [µg/Platte] ^{a)}	Ergebnis		Bemerkung	Literatur
				-m. A.	+m. A.		
MN	periphere Lymphozyten, Mensch	0; 12,5; 25,0; 50,0; 62,5 µg/ml, Vehikel: DMSO, -m. A.: 3, 48 h, +m. A.: 3 h, Reinheit: analysen- rein	Zytokinese- Block-Index ↑: -m. A., 3 h: ab 12,5 µg/ml; -m. A., 48 h: ab 6,25 µg/ml; +m. A.: -	+	-	-m. A.: + ab 12,5 µg/ml	Suárez et al. 2000
TK ^{+/-}	L5178Y-Maus- lymphomzellen	0; bis 40 µg/ml Vehikel: DMSO, Reinheit: k. A.	aus Vortests: -m. A.: ab 62,5 µg/ml; +m. A.: ab 250 µg/ml	+	+	Präzipitation der Testsubstanz > 40 µg/ml, dosisabhängige Zunahme der Mutationsrate, aber k. A. ab welcher Konzentration, keine Einzelangaben beinhaltet, höhere Toxizität ohne m. A.	ECHA 2019 a

^{a)} wenn nicht anders angegeben

CA: Chromosomenaberrationstest; DMSO: Dimethylsulfoxid; +/-m. A.: mit/ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems; k. A.: keine Angaben; MN: Mikronukleustest; n. d.: nicht durchgeführt; TK^{+/-}: TK^{+/-}-Mutationstest mit L5178Y-Mauslymphomzellen

5.6.2 In vivo

In Tabelle 3 werden die In-vivo-Studien zur Genotoxizität von Bisphenol-A-diglycidylether, die auch schon in der Begründung aus dem Jahr 1997 (Greim 1997) zitiert sind, aufgeführt. Auch ein Mikronukleustest, der den Registrierungsdaten der ECHA-Datenbank (ECHA 2019 a) entnommen ist, ist in der Tabelle enthalten.

Tab. 3 In-vivo-Studien zur Genotoxizität von Bisphenol-A-diglycidylether

Testsystem	Dosis	Ergebnis	Bemerkung	Literatur
Somazellen				
Genmutationen, Host-mediated Assay	Maus, ICR, je 10 ♀, i.p. inokulierte Keime, S. typhimurium	5 Tage, 0, 1000 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Vehikel: Maiskeimöl, Testsubstanzen: technischer u. destillierter Bisphenol-A- diglycidylether	-	Dow Chemical Company 1977; Greim 1997
Genmutationen, Host-mediated Assay	Maus, DBA/2f/Bom, je 6 Tiere, k. A. zum Geschlecht, i.p. inokulierte Keime, Maus-Lymphom-Zellen	3 Tage, 0, 26 000 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Vehikel: Polyethylenglykol 400, Testsubstanz: technischer Bisphenol-A-diglycidylether	-	Ciba-Geigy 1978 a; Greim 1997
DNA- Strangbrüche, alkalische Elution, Leber	Ratte, Wistar, je 2 ♂ u. 2 ♀	einmalig, 0, 500 mg/kg KG, Gavage, Untersuchung: 6 h nach Applikation, Vehikel: DMSO, Reinheit: 97 %	-	Greim 1997; Shell 1981

Tab. 3 (Fortsetzung)

Testsystem	Dosis	Ergebnis	Bemerkung	Literatur	
DNA-Addukte, Haut	Maus, C3H, je 4 ♂/Zeitpunkt	einmalig, 0,4; 0,8; 2,0 mg/Tier, dermal auf rasierte Haut, ok- klusiv, 48 h, Untersuchungs- zeitpunkt nach Ende der Expo- sition, an Glycidylseitenkette ¹⁴ C-markiert, Vehikel: Aceton, Reinheit: > 99 %	+	bei 0,4 mg/Tier: nicht detektierbar, bei 0,8 u. 2,0 mg/Tier: 2,6 bzw. 6,5 pmol Bisphenol- A-diglycidylether- Äquivalente/mg DNA im Peak I (Elution zwi- schen Desoxyguanosin u. Desoxyadenosin)	Bentley et al. 1989; Greim 1997
DNA-Addukte, Haut, Epidermis	Maus, C3H, je 3 ♂/Zeitpunkt	einmalig, 2 mg/Tier, Vergleich: Glycidaldehyd, dermal auf rasierte Haut, okklusiv, 48, 96 od. 196 h, Untersuchungszeitpunkt nach Ende der Exposition, Vehikel: Aceton, Reinheit: hohe Reinheit, da rekristallisiert	+	Einzeldaten DNA- Addukte/10 ⁶ Nukleotide u. Tier (n = Anzahl der Tie- re): 48 h: 0,15; 0,80 (n = 2); 96 h: 0,14 (n = 1); 196 h: 0,22; 0,30 (n = 2); Vergleich: Glycidaldehyd: 24 h: 136, 195 (n = 2); Aceton: kein DNA-Addukt nachweisbar; Nachweisgrenze: 0,02 DNA- Addukte/10 ⁶ Nukleotide, Probleme bei Probenaufar- beitung u. Interferenzen bei Chromatographie, daher teil- weise keine Bestimmungen möglich, keine Aussage zur Reparatur der DNA-Addukte möglich; Abschätzung zufolge: maximal 1,1 % des Gly- cidaldehydanteils von Bisphenol-A-diglycidylether stehen für DNA-Bindung zur Verfügung	Greim 1997; Steiner et al. 1992
MN, Knochenmark	Maus, ICR, je 5 ♂ u. 5 ♀	einmalig, 0, 500, 2500, 5000 mg/kg KG, Gavage, Vehikel: Maiskeimöl, Reinheit: k. A.	-	k. A. zum Verhältnis PCE/NCE, keine systemische Toxizität, Positivkontrolle Cyclophos- phamid zeigte funktionieren- des Testsystem an	ECHA 2019 a
MN, Knochenmark	Maus, B6D2F1, je 10 ♀	5 Tage, 0, 1000 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Vehikel: Maiskeimöl, Testsubstanzen: technischer u. destillierter Bisphenol-A- diglycidylether	-	k. A. zum Verhältnis PCE/NCE, 1 Tier gestorben nach Behandlung mit destilliertem Bisphenol-A- diglycidylether, aber k. A. zur Todesursache	Dow Chemical Company 1977; Greim 1997

Tab. 3 (Fortsetzung)

Testsystem		Dosis	Ergebnis	Bemerkung	Literatur
Kernanomalien, Knochenmark	Hamster, Chinesischer, je 6 ♂ u. 6 ♀	2 Tage, 0, 825, 1650, 3300 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Untersuchung: 24 h nach 2. Applikation, Vehikel: Polyethylenglykol 400, Testsubstanz: technischer Bisphenol-A-diglycidylether	–	Jolly bodies = Mikronuklei nicht erhöht	Ciba-Geigy 1978 b; Greim 1997
CA, Knochenmark	Hamster, Chinesischer, je 4 ♂ u. 4 ♀	2 Tage, 0, 825, 1650, 3300 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Untersuchung: 6 h nach 2. Applikation, Vehikel: Polyethylenglykol 400, Testsubstanz: technischer Bisphenol-A-diglycidylether	–		Ciba-Geigy 1982 a; Greim 1997
Keimzellen					
CA, Spermatozyten	Maus, NMRI, je 12–18 ♂	5 Tage, Tag 0, 2, 3, 5, 9, 0, 1000, 3000 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Untersuchung: 3 Tage nach letzter Applikation, Vehikel: Polyethylenglykol 400, Testsubstanz: technischer Bisphenol-A-diglycidylether	–		Ciba-Geigy 1982 c; Greim 1997
CA, Spermatogonien	Maus, Tif.MAGf, je 8 ♂	5 Tage, 0, 375, 750, 1500, 3000 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Untersuchung: 1 Tag nach letzter Applikation, Vehikel: Polyethylenglykol 400, Testsubstanz: technischer Bisphenol-A-diglycidylether	–	keine Positivkontrolle	Ciba-Geigy 1984; Greim 1997
dominante Letalmutationen	Maus, Tif.MAGf, je 20 ♂	einmalig, Verpaarung für 6 Wochen, 0, 3333, 10 000 mg/kg KG, Gavage, Vehikel: Polyethylenglykol 400, Testsubstanz: technischer Bisphenol-A-diglycidylether	–		Ciba-Geigy 1982 b; Greim 1997
dominante Letalmutationen	Maus, B6D2F1, je 10 ♂	3 Applikationen/Woche, mindestens 8 Wochen, nach Expositionsende Verpaarung für 2 Wochen, 0, ca. 3000 mg/kg KG u. Applikation, dermal, unverdünnt, Testsubstanzen: technischer u. destillierter Bisphenol-A- diglycidylether	–	k. A., ob offene od. okklusive Auftragung	Dow Chemical Company 1977; Greim 1997

CA: Chromosomenaberrationstest; DMSO: Dimethylsulfoxid; k. A.: keine Angaben; MN: Mikronukleustest; PCE/NCE: Verhältnis polychromatische zu normochromatische Erythrozyten

Reiner und technischer Bisphenol-A-diglycidylether führten in folgenden In-vivo-Genotoxizitätstests nicht zu klastogenen oder mutagenen Effekten: in zwei Host-mediated Assays an Ratten bzw. Mäusen, einem Test auf DNA-Strangbrüche in der Leber von Wistar-Ratten, in drei Mikronukleustests am Knochenmark von Mäusen bzw. Hamstern, in Tests auf Chromosomenaberrationen im Knochenmark von Hamstern sowie an Spermatozyten und Spermatogonien von Mäusen und in zwei Dominant-Letal-Tests an Mäusen (siehe Tabelle 3).

DNA-Addukte

Wie bereits in der Begründung von 1997 beschrieben, wurden bei männlichen C3H-Mäusen nach dermalen okklusiver Applikation von in der Glycidylseitenkette ¹⁴C-markiertem Bisphenol-A-diglycidylether in den Dosierungen 0,4; 0,8 und 2,0 mg/Tier ab 0,8 mg/Tier DNA-Addukte nachgewiesen. Bei 0,4 mg/Tier wurden keine DNA-Addukte in der Haut festgestellt (Bentley et al. 1989; Greim 1997). Das DNA-Addukt wurde als das exozyklische Glycidaldehyd-Desoxyadenosin-Addukt Hydroxymethyl-ethenodesoxyadenosin-3'-monophosphat identifiziert (Greim 1997; Steiner et al. 1992). Die einmalige dermale okklusive Applikation von 2 mg Bisphenol-A-diglycidylether (333 µg/cm²) oder 2 mg Glycidaldehyd an männliche C3H-Mäuse führte bei den Glycidaldehyd-behandelten Mäusen nach 24-stündiger Exposition im Durchschnitt zu 166 Addukten/10⁶ Nukleotide (zwei Tiere), während nach 48-, 96- und 196-stündiger Exposition mit Bisphenol-A-diglycidylether im Durchschnitt 0,32 Addukte/10⁶ Nukleotide (fünf Tiere) in epidermaler DNA nachgewiesen wurden (Greim 1997; Steiner et al. 1992). Auf Basis dieser Zahlen wirkt Glycidaldehyd hinsichtlich der DNA-Adduktbildung etwa 518-fach potenter als Bisphenol-A-diglycidylether. Aufgrund von Problemen bei der Probenaufarbeitung waren teilweise keine Bestimmungen möglich, so dass die vorliegenden Ergebnisse aus einer geringen Tierzahl (n = 2–5) resultieren. Da keine weiteren Zeitpunkte nach der Exposition untersucht wurden, ist eine Aussage zur Reparatur der DNA-Addukte nicht möglich.

Das DNA-Addukt 1,N⁶-Ethenodesoxyadenosin wird als promutagen angesehen. Es führt zu Basensubstitutionen A → T, A → C und A → G (Swenberg et al. 2011). Damit kann es zu AT → GC-Transitionen, AT → TA- und AT → CG-Transversionen kommen (Bartsch 1999). Daher ist davon auszugehen, dass auch das bei mit Bisphenol-A-diglycidylether behandelten Mäusen gebildete DNA-Addukt 7-(Hydroxymethyl)-1,N⁶-Ethenodesoxyadenosin als promutagen zu betrachten ist.

Quantitative Daten zur Bildung der Bisphenol-A-diglycidylether-induzierten DNA-Addukte: Aus dem Vergleich der Anzahl gebildeter DNA-Addukte nach der Behandlung von männlichen C3H-Mäusen mit Bisphenol-A-diglycidylether bzw. Glycidaldehyd kann die Verfügbarkeit von Glycidaldehyd aus Bisphenol-A-diglycidylether errechnet werden, was bereits in der Begründung von 1997 dargestellt wurde. Die einmalige dermale Applikation von 2 mg Glycidaldehyd führt im Durchschnitt zu 166 Addukten/10⁶ Nukleotiden bzw. von 2 mg Bisphenol-A-diglycidylether zu maximal 0,8 Addukten/10⁶ Nukleotide. Dies entspricht unter der Annahme einer linearen Beziehung zwischen Dosis und Adduktbildung einer Glycidaldehyd-Dosis von 10 µg. Da 2 mg Bisphenol-A-diglycidylether 0,85 mg Glycidaldehyd-Äquivalente besitzen, ergibt sich, dass bei der gegebenen Dosis höchstens 1,1 % des Glycidaldehydanteils von Bisphenol-A-diglycidylether für die DNA-Bindung verfügbar sind (Greim 1997; Steiner et al. 1992).

Die für die Messung der Adduktbildung applizierte Dosis von 2 mg/Tier war deutlich geringer als die nominale Dosis von ca. 20 mg/Tier, die zwei- bis dreimal wöchentlich im Kanzerogenitätstest epikutan appliziert wurde (Greim 1997; Union Carbide 1981). In der Kanzerogenitätsstudie wurde bei den männlichen Mäusen als höchste Dosis 100 mg/kg KG und Tag an drei Tagen pro Woche verwendet. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von etwa 35 g entspricht das einer Dosis von 3,5 mg/Tier (Dow Chemical Company 1998 b; Greim 2001 a). Daraus lässt sich folgern, dass Dosierungen, die nach einmaliger Gabe zu DNA-Addukten in der Mäusehaut führen, in Kanzerogenitätsstudien an Mäusen keine Hauttumoren induzieren. Quantitative Daten zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer DNA-Adduktbildung aus Bisphenol-A-diglycidylether beim Menschen liegen nicht vor.

5.7 Kanzerogenität

In Tabelle 4 werden die dermalen Kanzerogenitätsstudien aus der Begründung von 1997 (Greim 1997) und dem Nachtrag von 2001 (Greim 2001 a) zusammengefasst. Seit dem letzten Nachtrag ist eine orale Kanzerogenitätsstudie neu hinzugekommen, die in Tabelle 5 dargestellt ist.

Tab. 4 Dermale Studien zur Kanzerogenität von Bisphenol-A-diglycidylether: benigne und maligne Hauttumoren

Autor:	Greim 1997; Holland et al. 1979		
Stoff:	technischer Bisphenol-A-diglycidylether, 85 % Bisphenol-A-diglycidylether (Monomer); 7 % Bisphenol-A-diglycidylether-Dimer; 1 % Bisphenol-A-diglycidylether-Trimer, Verunreinigungen: 1 % Diol von Bisphenol-A-diglycidylether; Epichlorhydrin 1476 mg/kg; Phenylglycidylether 369 mg/kg; 2,3-Dichlorhydrin 180 mg/kg (Union Carbide 1981)		
Spezies:	Maus, C3Hf/Bd u. C57BL/6Bd		
Applikation:	dermal, geschorene Rückenhaut, offene Auftragung		
Dosis:	50 µl 10%ig (v/v) in Aceton: 15 mg/Tier u. Woche, ca. 560 mg/kg KG u. Woche unter Berücksichtigung des angegebenen KG von 27 g, ca. 190 mg/kg KG u. Tag; 50 µl 50%ig (v/v) in Aceton: 75 mg/Tier u. Woche, ca. 2800 mg/kg KG u. Woche unter Berücksichtigung des angegebenen KG von 25 g, ca. 930 mg/kg KG u. Tag; Kontrollgruppe: Aceton		
Dauer:	2 Jahre, 3 mal/Woche		
Toxizität:	C3H-Maus: KG: leicht ↓ bei hoher Dosis; Mortalität: ♂ leicht ↑ bei hoher Dosis, ♀ o. B.; C57BL-Maus: KG: ♂ signifikant ↓ bei hoher Dosis (p < 0,05), ♀ o. B.; Mortalität: ♂ signifikant ↑ bei hoher Dosis (p < 0,05), ♀ o. B., Applikationsstelle: sporadisch fokale Dermatitis vermutlich allergischer Ätiologie		
Verunreinigung:	Dosis (mg/kg KG u. Tag)		
Epichlorhydrin	0	ca. 190	ca. 930
1476 mg/kg C3Hf/Bd	♂	0/40 (0%)	0/40 (0%)
	♀	1/40 (3%) Papillom, k. w. A.	0/40 (0%)
1476 mg/kg C57BL/6Bd	♂	0/20 (0%)	1/20 (5%) Papillom, k. w. A.
	♀	0/20 (0%)	6/20 (30%) 6 mal je 1 Karzinom/Tier, k. w. A.
			2/20 (10%) Karzinom, Papillom, k. w. A.
erhöhte Inzidenzen von Karzinomen bei einem Stamm, Einfluss von Verunreinigungen nicht auszuschließen			
Autor:	Greim 1997; Zakova et al. 1985		
Stoff:	technischer Bisphenol-A-diglycidylether, Epichlorhydringehalt 4,3 mg/kg		
Spezies:	Maus, CF1		
Applikation:	dermal, geschorene Rückenhaut, offene Auftragung		
Dosis:	200 µl 1%ig (v/v) in Aceton: ca. 2,4 mg/Tier u. Tag, ca. 96 mg/kg KG u. Tag unter der Annahme eines KG von 25 g; 200 µl 10%ig (v/v) in Aceton: ca. 24 mg/Tier u. Tag, ca. 960 mg/kg KG u. Tag unter der Annahme eines KG von 25 g; Positivkontrolle: 200 µl 2%iges (v/v) β-Propiolacton in Aceton		
Dauer:	2 Jahre, 2 mal/Woche		
Toxizität:	Mortalität, KG-Entwicklung, Symptome, Futterverbrauch ohne Auffälligkeiten, sub-irritierende Konzentrationen, Applikationsstelle: minimale od. mäßige fokale Akanthosen der Epidermis, leichte Fibrosen u. gelegentlich fokale Vereiterungen in der Dermis u. Ulzerationen der Epidermis; lokale Wirkungen unabhängig von Substanz, zurückzuführen auf Traumata od. bakterielle Sekundärinfektion		
Verunreinigung:	Dosis (mg/kg KG u. Tag)		
Epichlorhydrin	0	ca. 96	ca. 960
4,3 mg/kg	♂	1/50 (2%) subkutanes Fibrosarkom	0/50 (0%)
	♀	0/50 (0%)	0/49 (0%)

Tab. 4 (Fortsetzung)

Autor:	Greim 1997; Peristianis et al. 1988		
Stoff:	technischer Bisphenol-A-diglycidylether, Epichlorhydringehalt < 29 mg/kg od. < 3 mg/kg; reiner Bisphenol-A-diglycidylether		
Spezies:	Maus, CF1		
Applikation:	dermal, geschorene Rückenhaut, offene Auftragung		
Dosis:	200 µl 1%ig (v/v) in Aceton: ca. 2,4 mg/Tier u. Tag, ca. 96 mg/kg KG u. Tag unter der Annahme eines KG von 25 g; 200 µl 10%ig (v/v) in Aceton: ca. 24 mg/Tier u. Tag, ca. 960 mg/kg KG u. Tag unter der Annahme eines KG von 25 g; Positivkontrolle: 200 µl 2%iges (v/v) β-Propiolacton in Aceton		
Dauer:	2 Jahre, 2 mal/Woche		
Toxizität:	Mortalität ohne Auffälligkeiten, leichte Hautreizungen mit geringer Zunahme der durchschnittlichen Anzahl der epidermalen Zellschichten		
Verunreinigung:	Dosis (ca. mg/kg KG u. Tag)		
Epichlorhydrin	0	ca. 96	ca. 960
< 29 mg/kg	♂	1/99 (1%)	0/50 (0%) 1/50 (2%) Plattenepithelkarzinom
	♀	0/100 (0%)	0/50 (0%) 1/50 (2%) Subkutis: Fibrosarkom
< 3 mg/kg	♂	3/50 (6%) Plattenepithelpapillom, Basalzellenkarzinom, Fibrom	2/50 (4%) Basalzellenkarzinom, Talgdrüsenadenom
	♀	1/50 (2%) Hämangioendotheliom	1/50 (2%) Basalzellenkarzinom
„0 mg/kg“	♂	0/50 (0%)	3/50 (6%) 2 Hämangiosarkome, Subkutis: Fibrosarkom
	♀	1/50 (2%) Subkutis: anaplastisches Sarkom	0/50 (0%)
		historische Kontrolle	
	♂	2/199 (1,0%)	
	♀	2/300 (0,7%) nur Fibrosarkome	

geringfügig erhöhte Inzidenzen, uneinheitliches Bild verschiedener Tumortypen u. zellulären Ursprungs

Tab. 4 (Fortsetzung)

Autor:	Greim 1997; Union Carbide 1981		
Stoff:	technischer Bisphenol-A-diglycidylether: Reinheit: 97 %, Verunreinigungen: 2 % Diol von Bisphenol-A-diglycidylether, Epichlorhydrin 4 mg/kg, Phenylglycidylether 220 mg/kg; technischer Bisphenol-A-diglycidylether: Reinheit: 89 %, Verunreinigungen: 4 % Diol von Bisphenol-A-diglycidylether, Epichlorhydrin 29 mg/kg, 1,3-Dichlorhydrin 15 mg/kg; technischer Bisphenol-A-diglycidylether: Reinheit: 87 %, Verunreinigungen: Epichlorhydrin 3 mg/kg		
Spezies:	Maus, C3Hf/Bd		
Applikation:	dermal, geschorene Rückenhaut, offene Auftragung		
Dosis:	50 µl 50%ig (w/v) in Aceton, 75 mg/Tier u. Woche, ca. 2500 mg/kg KG u. Woche unter Berücksichtigung des angegebenen KG von 30 g, ca. 830 mg/kg KG u. Tag; Kontrollgruppe: Aceton		
Dauer:	2 Jahre, 3 mal/Woche		
Toxizität:	KG o. B.; Mortalität: ♂ signifikant ↑ für alle getesteten Substanzen ($p < 0,01$); ♀ o. B.; hämatologische und klinisch-chemische Parameter o. B., Applikationsstelle: leichte u. vorübergehende Reizungen bei 50 %		
Verunreinigung:	Dosis (mg/kg KG u. Tag)		
Epichlorhydrin		0	ca. 830
4 mg/kg	♂	0/40 (0 %)	0/40 (0 %)
	♀	0/40 (0 %)	0/40 (0 %)
29 mg/kg	♂	0/40 (0 %)	0/40 (0 %)
	♀	0/40 (0 %)	0/40 (0 %)
3 mg/kg	♂	0/40 (0 %)	0/40 (0 %)
	♀	0/40 (0 %)	0/40 (0 %)
Autor:	Dow Chemical Company 1998 a; Greim 2001 a		
Stoff:	Bisphenol-A-diglycidylether, Reinheit: 99,32 ± 0,11 %		
Spezies:	Ratte, Fischer-344, je 70 ♀ pro Gruppe; Interimstötung nach 12 Monaten von je 20 ♀ pro Gruppe		
Applikation:	dermal, geschorene Rückenhaut, offene Auftragung, ca. 10 % Körperoberfläche		
Dosis:	300 µl 0,06-; 6,0-; 60%iger Bisphenol-A-diglycidylether in Aceton je Applikation, 0, 1, 100, 1000 mg/kg KG u. Tag		
Dauer:	2 Jahre, 5 mal/Woche		
Toxizität:	1 mg/kg KG u. Tag: keine toxischen Effekte, ab 100 mg/kg KG u. Tag: leichte chronische Dermatitis, bei 1000 mg/kg KG u. Tag: reduzierte Körpergewichtsentwicklung		
		Dosis (mg/kg KG u. Tag)	
		0	10
		100	1000
	♀	0/40 (0 %)	0/50 (0 %)
			0/40 (0 %)
			0/50 (0 %)

Tab. 4 (Fortsetzung)

Autor:	Dow Chemical Company 1998 b; Greim 2001 a			
Stoff:	Bisphenol-A-diglycidylether, Reinheit: 99,32 ± 0,11 %			
Spezies:	Maus, B6C3F1, je 70 ♂ pro Gruppe, Interimstötung nach 12 Monaten von je 20 ♂ pro Gruppe			
Applikation:	dermal, geschorene Rückenhaut, offene Auftragung, ca. 10 % Körperoberfläche			
Dosis:	50 µl 0,005-; 0,5-; 5,0%iger Bisphenol-A-diglycidylether in Aceton je Applikation, 0; 0,1; 10; 100 mg/kg KG u. Tag			
Dauer:	2 Jahre, 3 mal/Woche			
Toxizität:	0,1 mg/kg KG u. Tag: keine toxischen Effekte, ab 10 mg/kg KG u. Tag: chronische Dermatitis, histologisch mit epidermaler Hyperplasie, Krustenbildung und vereinzelt Ulzeration, MTD (maximal tolerable Dosis) erreicht			
	Dosis (mg/kg KG u. Tag)			
	0	0,1	10	100
♂	0/50 (0%)	0/49 (0%)	1/47 (2%) Plattenepithelkarzinom	0/49 (0%)

Tab. 5 Orale Studie zur Kanzerogenität von Bisphenol-A-diglycidylether

Autor:	Dow Chemical Company 2004			
Reinheit:	mindestens 99,32 %			
Spezies:	Ratte, F344, je 65 ♂, ♀			
Applikation:	Gavage, Vehikel: wässrige Suspension von 0,5 % Methocel u. 0,1 % Tween® 80, OECD-Prüfrichtlinie 453			
Dosis:	0, 2, 15, 100 mg/kg KG u. Tag			
Dauer:	2 Jahre, 7 Tage/Woche			
Toxizität:	bei 100 mg/kg KG u. Tag: Milztoxizität bei ♂ (siehe Abschnitt 5.2.2); Ösophagus, Vormagen, Magen ohne substanzbedingte Auffälligkeiten; DNA-Addukte wurden nicht bestimmt			
	Dosis (mg/kg KG u. Tag)			
	0	2	15	100
Überlebende nach 2 Jahren	♂	33/55 (60%)	38/55 (69%)	37/55 (67%)
	♀	42/55 (76%)	40/55 (73%)	40/55 (73%)
Tumoren	keine substanzbedingten erhöhten Tumorinzidenzen			

Dermale Kanzerogenitätsstudien mit reinem und technischem Bisphenol-A-diglycidylether, das Epichlorhydrin und andere Verunreinigungen enthalten kann, führten bei Mäusen vereinzelt zu lokalen Tumoren an der Auftragsstelle. Studien mit anderen Applikationsarten lagen zu diesem Zeitpunkt nicht vor (Greim 1997). Epichlorhydrin (1-Chlor-2,3-epoxypropan) ist ein im Tierversuch direkt wirkendes genotoxisches Kanzerogen mit überwiegend lokaler Wirkung (Greim 2003).

In einer dermalen Kanzerogenitätsstudie an weiblichen F344-Ratten traten bis 1000 mg/kg KG und Tag (fünf Tage pro Woche) mit 99,32%igem Bisphenol-A-diglycidylether in Aceton keine substanzbedingten erhöhten Tumorinzidenzen auf. Bei männlichen B6C3F1-Mäusen kam es bei der mittleren Dosis von 10 mg/kg KG und Tag, gegeben an drei Tagen pro Woche, zu einem Plattenepithelkarzinom an der Haut, ansonsten waren die Tumorinzidenzen bei bis zu 100 mg/kg KG und Tag nicht erhöht. Ab der mittleren Dosis von 10 mg/kg KG und Tag wurden chronische

Dermatitis und histologisch sichtbare Veränderungen an der Haut, wie epidermale Hyperplasie, Krustenbildung und vereinzelt Ulzeration, beobachtet (Dow Chemical Company 1998 a, b; Greim 2001 a).

In allen vorliegenden dermalen Kanzerogenitätsstudien traten folgende maligne lokale Tumoren auf: bei mit reinem oder technischem Bisphenol-A-diglycidylether behandelten CF1-Mäusen ein Plattenepithelkarzinom, drei Basalzellenkarzinome, zwei Hämangiosarkome, ein Hämangioendotheliom, zwei Fibrosarkome in der Subkutis und ein anaplastisches Sarkom in der Subkutis (Greim 1997; Peristianis et al. 1988) sowie ein Plattenepithelkarzinom (Reinsubstanz; Dow Chemical Company 1998 b; Greim 2001 a). In einer weiteren Studie mit stark verunreinigtem Bisphenol-A-diglycidylether wurden bei C57BL-Mäusen sieben nicht näher spezifizierte Karzinome festgestellt (Greim 1997; Holland et al. 1979). Insgesamt wurden in den dermalen Studien 1270 Mäuse behandelt (600 (Greim 1997; Peristianis et al. 1988), 240 (Greim 1997; Holland et al. 1979), 200 (Greim 1997; Zakova et al. 1985), 80 (Greim 1997; Union Carbide 1981), 150 (Dow Chemical Company 1998 b; Greim 2001 a)). Bezüglich der Tumortypen und des zellulären Ursprungs ergibt sich ein uneinheitliches Bild.

Seit dem letzten Nachtrag wurde an männlichen und weiblichen F344-Ratten eine orale Kanzerogenitätsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 453 durchgeführt (Tabelle 5). In dieser Kanzerogenitätsstudie mit Schlundsondengabe traten bis zur höchsten Dosis von 100 mg/kg KG und Tag keine substanzbedingten erhöhten Tumorinzidenzen auf. Substanzbedingte lokale Effekte auf Ösophagus, Vormagen oder Magen wurden nicht beobachtet (Dow Chemical Company 2004; siehe Abschnitt 5.2.2).

Bei IARC (International Agency for Research on Cancer) ist Bisphenol-A-diglycidylether in Gruppe 3 gelistet („not classifiable as to its carcinogenicity to humans“) (IARC 1989, 1999).

5.8 Sonstige Wirkungen

In vitro wurde an Oligonukleotiden gezeigt, dass die humane und die Mäuse-Alkylpurin-DNA-N-Glykosylasen, die für die Exzision von 1,N⁶-Ethenoadenin verantwortlich sind, auch 7-(Hydroxymethyl)-1,N⁶-ethenoadenin erkennen und entfernen. Die humane Alkylpurin-DNA-N-Glykosylase erwies sich bei der Entfernung von 7-(Hydroxymethyl)-1,N⁶-ethenoadenin als halb so effizient wie bei der von 1,N⁶-Ethenoadenin. Hingegen war das murine Enzym etwa ähnlich effizient bei der Entfernung der beiden verschiedenen Addukte (Wang et al. 2006). Ein Vergleich der Effizienz der Alkylpurin-DNA-N-Glykosylase bei der Entfernung von 7-(Hydroxymethyl)-1,N⁶-ethenoadenin bei Mensch und Ratte ist auf Basis der Veröffentlichung nicht möglich, da verschiedene Bezugsgrößen angegeben wurden.

In Jurkat (humane T-Zell-Lymphom)- und HCT-116 (humane epitheliale kolorektale Karzinom)-Zellen führte Bisphenol-A-diglycidylether in einer In-vitro-Untersuchung zur Apoptose. Die Substanz förderte den zytotoxischen Effekt von TNF (Tumornekrosefaktor)-bezogenen Apoptose-induzierenden Liganden (TRAIL) und Indometacin. Der zytotoxische Effekt von Bisphenol-A-diglycidylether erfordert keine PPAR- γ -Expression und wird über Caspase-abhängige und Caspase-unabhängige Wege vermittelt (Fehlberg et al. 2002).

In einer In-vitro-Untersuchung in der CHO-K1-Zelllinie (AR-EcoScreen für androgene Aktivität und c-luc für die Auswertung der Zytotoxizität) hatte Bisphenol-A-diglycidylether bis 0,1 mM keine androgenen und keine antiandrogenen Effekte zur Folge. Bei dieser Konzentration wirkte die Substanz auch nicht zytotoxisch. Das Chlorhydroxyderivat hingegen, Bisphenol-A-bis(3-chlor-2-hydroxypropyl)ether, rief leichte antiandrogene Effekte hervor. Da dieses Derivat auch an den Androgenrezeptor bindet, wird dies als ursächlich für die antiandrogene Wirkung gesehen (Satoh et al. 2004).

In einer In-vitro-Untersuchung in Brustkrebszellen (T47D) zeigten die Derivate Bisphenol-A-diglycidyletherbisdiol und Bisphenol-A-bis(3-chlor-2-hydroxypropyl)ether bis 0,1 mM keine östrogene Wirkung und banden auch nicht an den Östrogenrezeptor (Nakazawa et al. 2002).

Bisphenol-A-diglycidylether und Bisphenol-A-bis(3-chlor-2-hydroxypropyl)ether hatten in einem In-vitro-Versuch in humanen Plazenta-JEG-3-Zellen eine höhere Zytotoxizität als Bisphenol-A-diglycidylethermonodiol. Dieses letztgenannte Derivat war die einzige Verbindung, die signifikant die CYP19-Aktivität hemmte (IC₅₀: Konzentration, bei der eine 50%ige Inhibierung erreicht wird: 49 ± 5 mM). Eine Lipidomanalyse ergab, dass Bisphenol-A-diglycidylether zu einer Akkumulation von Triacylglyceriden führte und Bisphenol-A-bis(3-chlor-2-hydroxypropyl)ether zu einer starken Abnahme von Diacyl- und Triacylglyceriden und einigen Membranlipiden (Marqueño et al. 2019).

6 Bewertung

Aus arbeitsmedizinischer Sicht steht bei Bisphenol-A-diglycidylether die hautsensibilisierende Wirkung im Vordergrund. Im Tierversuch sind die kritischen Effekte ebenfalls die hautsensibilisierende Wirkung sowie Milzeffekte nach Schlundsondengabe bei Ratten.

MAK-Wert und Spitzenbegrenzung. Inhalationsstudien liegen nicht vor.

Der Dampfdruck von Bisphenol-A-diglycidylether ist mit weniger als 0,0001 hPa bei 25 °C sehr niedrig. In der Begründung von 1997 wird bereits darauf hingewiesen, dass sich die inhalative Exposition auf pulverförmige Polymere, die nur geringe Mengen des Monomers enthalten, beschränkt. Versuche, zur Durchführung einer Inhalationsstudie durch Erhitzen von Bisphenol-A-diglycidylether eine ausreichende Luftkonzentration bei Raumtemperatur zu erreichen, waren nicht erfolgreich (Greim 1997). Im REACH-Registrierungsdossier wird auf die Benutzung in Sprays hingewiesen (ECHA 2019 a). Daher muss mit dem Auftreten von Bisphenol-A-diglycidylether-Aerosol am Arbeitsplatz gerechnet werden.

Da Studien mit oraler Gabe für die Bewertung der Inhalationstoxizität nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 3.1; ECHA 2019 a), liegen somit keine brauchbaren Daten zur MAK-Wert-Ableitung vor. Bisphenol-A-diglycidylether wird deshalb dem Abschnitt II b der MAK- und BAT-Werte-Liste zugeordnet.

Eine Spitzenbegrenzung entfällt damit.

Fruchtschädigende Wirkung. In pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudien mit einem handelsüblichen, niedermolekularen Bisphenol-A-diglycidylether an Ratten und Kaninchen mit Schlundsondengabe traten bis zur jeweils höchsten Dosis von 540 mg/kg KG und Tag (Ratten) bzw. 180 mg/kg KG und Tag (Kaninchen) trotz leichter Maternaltoxizität keine entwicklungstoxischen Effekte auf (Greim 1997). Auch in einer weiteren pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an Weißen Neuseeländer-Kaninchen mit dermal-okklusiver Applikation von Bisphenol-A-diglycidylether kam es bis zur höchsten Dosis von 300 mg/kg KG und Tag nicht zu entwicklungstoxischen Effekten. Die Muttertiere wiesen keine systemisch-toxischen Effekte auf, nur ab 100 mg/kg KG und Tag Reizungen am Applikationsort (Greim 1997). Ebenso zeigten eine Ein-Generationen-Studie mit handelsüblichem Bisphenol-A-diglycidylether und eine Zwei-Generationen-Studie an Ratten mit dem Reinstoff bis zu den jeweils höchsten Dosierungen von 540 mg/kg KG und Tag (handelsüblicher Stoff) bzw. 750 mg/kg KG und Tag (Reinstoff) keine Effekte auf die postnatale Entwicklung (Greim 1997).

Da kein MAK-Wert abgeleitet wird, entfällt die Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe.

Krebserzeugende Wirkung. In zahlreichen dermalen Kanzerogenitätsstudien an verschiedenen Mäusestämmen mit insgesamt 1270 behandelten Tieren treten vereinzelt benigne und maligne lokale Tumoren auf (Dow Chemical Company 1998 b; Greim 1997, 2001 a; Holland et al. 1979; Peristianis et al. 1988; Union Carbide 1981; Zakova et al. 1985). Bezüglich Tumortypen und zellulärem Ursprung ergibt sich ein uneinheitliches Bild. Im Vergleich zu bekannten Hautkanzerogenen ist die Inzidenz sehr gering und keine Intraspezies-Konstanz zu beobachten. Die Kommission bewertet die vereinzelt Tumoren daher als spontan. In einer neuen oralen Kanzerogenitätsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 453 an männlichen und weiblichen F344-Ratten wirkt Bisphenol-A-diglycidylether bis zur höchsten Dosis von 100 mg/kg KG und Tag, gegeben als Bolus per Schlundsonde, nicht kanzerogen (Dow Chemical Company 2004).

Diese Bewertung wird dadurch unterstützt, dass andere hautkanzerogene Substanzen, wie die alkylierende Verbindung N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidin nach oraler Gabe benigne und maligne Tumoren in Ösophagus, Vormagen oder Magen bei Mäusen, Ratten, Hamstern, Kaninchen und Hunden verursachen (IARC 1987), wohingegen Bisphenol-A-diglycidylether in den beiden Schlundsondenstudien mit 14-wöchiger bzw. zweijähriger Gabe an F344-Ratten keine Auffälligkeiten an diesen Organen auslöst (Dow Chemical Company 2001, 2004).

Nach dermalen epikutanen Applikation führt Bisphenol-A-diglycidylether bei Mäusen zum exozyklischen DNA-Addukt 7-(Hydroxymethyl)-1,N⁶-ethenoadenosin (Bentley et al. 1989; Greim 1997; Steiner et al. 1992), welches als promutagen anzusehen ist. Bisphenol-A-diglycidylether wirkt direkt alkylierend (Greim 1997), zeigt in Bakterien eine starke mutagene Potenz (Basenpaaraustausche) und wirkt in Säugetierzellen klastogen. In zahlreichen In-vivo-Genotoxizitätstests hat sich Bisphenol-A-diglycidylether jedoch in vivo als nicht systemisch genotoxisch gezeigt. Der sich aus den In-vitro-Daten ableitende Verdacht auf eine kanzerogene Wirksamkeit hat sich in den dermalen und oralen Kanzerogenitätsstudien, ebenso bei Bolusgabe in einer nach gültigen Prüfrichtlinien durchgeführten Studie, nicht bestätigt (siehe oben).

Da Bisphenol-A-diglycidylether trotz der in der Mäusehaut induzierten DNA-Addukte nicht kanzerogen wirkt, scheint es sich dabei um einen quantitativen Aspekt zu handeln. Es ist zu vermuten, dass die Effekte zu gering sind, wahrscheinlich unter Beteiligung einer ausreichenden Entgiftung von Bisphenol-A-diglycidylether in vivo. Die höhere Entgiftungskapazität der Epoxidhydrolase in menschlicher Haut im Vergleich zu Mäusehaut ist gut belegt (Greim 1997; Oesch et al. 1978).

Auf dieser Datenbasis wird Bisphenol-A-diglycidylether aus der Kanzerogenitäts-Kategorie 3 A entlassen.

Keimzellmutagene Wirkung. Bisphenol-A-diglycidylether zeigt in Bakterien eine starke mutagene Potenz (Basenpaaraustausche) und wirkt klastogen in Säugetierzellen. In zahlreichen In-vivo-Genotoxizitätstests, zwei Host-mediated Assays an Ratten bzw. Mäusen, einem Test auf DNA-Strangbrüche in der Leber von Wistar-Ratten, drei Mikronukleustests am Knochenmark von Mäusen bzw. Hamstern, Tests auf Chromosomenaberrationen im Knochenmark von Hamstern sowie an Spermatozyten und Spermatogonien von Mäusen und in zwei Dominant-Letal-Tests an Mäusen hat Bisphenol-A-diglycidylether nicht zu klastogenen oder mutagenen Effekten geführt. Bisphenol-A-diglycidylether ist daher als in vivo nicht systemisch genotoxisch anzusehen. Die Substanz wird nicht in eine Kategorie für Keimzellmutagene eingestuft.

Hautresorption. Zur Aufnahme von Bisphenol-A-diglycidylether über die Haut liegen In-vivo-Daten aus einer Studie mit Mäusen sowie Daten einer vergleichenden In-vitro-Untersuchung mit Human-, Ratten- sowie Mäusehaut vor. Beide Studien deuten auf eine nur langsame dermale Aufnahme der Substanz hin. Im direkten Speziesvergleich zeigte sich in vitro für Humanhaut eine mindestens etwa zehnfach geringere Permeabilität als für Nagerhaut. Bei allen Hautproben wurde bei Passage der Haut eine weitgehende hydrolytische Inaktivierung der Ausgangssubstanz beobachtet. In-vitro-Versuche deuten darauf hin, dass für Bisphenol-A-diglycidylether in Humanhaut eine höhere Entgiftungskapazität zu erwarten ist als etwa in der Haut von Mäusen. Gegenüber der unter Sättigungsbedingungen bei Mäusen beobachteten Bildung von DNA-Addukten in der Haut sollte daher beim Menschen eine höhere Toleranz bestehen. Da in dermalen Kanzerogenitätsstudien mit Nagern auch bei Dosen, die deutlich oberhalb des Schwellenwertes für eine DNA-Adduktbildung in der Haut lagen, keine kanzerogenen Effekte beobachtet wurden, muss zudem vom Vorhandensein einer entsprechenden Reparaturkapazität für DNA-Addukte ausgegangen werden. Kanzerogene Effekte als Folge eines begrenzten, kurzfristigen dermalen Kontaktes (eine Stunde, 2000 cm²) mit Bisphenol-A-diglycidylether erscheinen damit nach heutigem Kenntnisstand wenig wahrscheinlich. Für eine entsprechende dermale Exposition kann aus den In-vitro-Daten eine Gesamtaufnahme von 0,198 mg, was 0,0028 mg/kg KG entspricht, abgeschätzt werden. Aus einer 2-Jahrestudie mit Ratten ergibt sich für mögliche chronisch-toxische Wirkungen von Bisphenol-A-diglycidylether nach oraler Gabe ein NOAEL von 15 mg/kg KG. Zur toxikokinetischen Übertragung dieser Dosis als systemischen NOAEL auf den Menschen werden berücksichtigt: der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die angenommene orale Resorption von 100 %, die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition

pro Woche am Arbeitsplatz (7:5) und die Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen (1:2). Hieraus resultiert eine Dosis von 2,6 mg/kg KG. Selbst wenn aufgrund der Abschätzung über die relative AUC im Plasma statt 100 % nur 17 % oral resorbiert wurden (0,44 mg/kg KG), liegt die dermale Aufnahme sehr deutlich unterhalb dieser Dosis. Eine Markierung der Substanz mit „H“ unterbleibt daher bis auf weiteres.

Sensibilisierende Wirkung. Sowohl den klinischen Erfahrungen als auch den experimentellen Untersuchungen am Tier und neueren In-vitro-Untersuchungen zufolge weist Bisphenol-A-diglycidylether ein hautsensibilisierendes Potenzial auf. Zur Beurteilung der atemwegssensibilisierenden Wirkung von Bisphenol-A-diglycidylether liegen angesichts der weitreichenden Verwendung von Bisphenol-A-diglycidylether-basierten Epoxidharzen nur wenige Fallberichte vor. Diese könnten zwar auf ein atemwegssensibilisierendes Potenzial von Bisphenol-A-diglycidylether hindeuten. Die für die Reaktionen am Arbeitsplatz verantwortlichen Harze sind aber ungenau charakterisiert, und es fehlen zumeist Kontrolluntersuchungen. Auch die für die Diagnostik im Pricktest und bei den IgE-Bestimmungen eingesetzten Konjugate sind unvollständig charakterisiert, so dass die Befunde insgesamt nicht ausreichen, eine atemwegssensibilisierende Wirkung zu belegen. Bisphenol-A-diglycidylether wird daher weiterhin mit „Sh“, nicht aber mit „Sa“ markiert. Auch Epoxidharze, die einen entsprechenden Anteil an (monomerem) Bisphenol-A-diglycidylether enthalten, sind als kontaktsensibilisierend zu betrachten.

Literatur

- Aalto-Korte K, Jungewelter S, Henriks-Eckerman M-L, Kuuliala O, Jolanki R (2009) Contact allergy to epoxy (meth)acrylates. *Contact Dermatitis* 61: 9–21. DOI: [10.1111/j.1600-0536.2009.01574.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2009.01574.x)
- Aalto-Korte K, Pesonen M, Suuronen K (2015) Occupational allergic contact dermatitis caused by epoxy chemicals: occupations, sensitizing products, and diagnosis. *Contact Dermatitis* 73: 336–342. DOI: [10.1111/cod.12445](https://doi.org/10.1111/cod.12445)
- Authried G, Al-Asadi H, Möller U, Sherson DL (2013) Astmatisk senreaktion efter kontakt med epoxy [Delayed asthma bronchiale due to epoxy resin]. *Ugeskr Laeger* 175: 2643–2644
- Bangsgaard N, Thyssen JP, Menné T, Andersen KE, Mortz CG, Paulsen E, Sommerlund M, Veien NK, Laurberg G, Kaaber K, Thormann J, Andersen BL, Danielsen A, Avnstorp C, Kristensen B, Kristensen O, Vissing S, Nielsen NH, Johansen JD (2012) Contact allergy to epoxy resin: risk occupations and consequences. *Contact Dermatitis* 67: 73–77. DOI: [10.1111/j.1600-0536.2012.02072.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2012.02072.x)
- Bartsch H (1999) Keynote address: exocyclic adducts as new risk markers for DNA damage in man. In: Singer R, Bartsch H (Hrsg) *Exocyclic DNA adducts in mutagenesis and carcinogenesis*. IARC Scientific Publication, No. 150. IARC, Lyon, 1–16
- Bentley P, Bieri F, Kuster H, Muakkassah-Kelly S, Sagelsdorff P, Stäubli W, Waechter F (1989) Hydrolysis of bisphenol A diglycidylether by epoxide hydrolases in cytosolic and microsomal fractions of mouse liver and skin: inhibition by bis epoxycyclopentylether and the effects upon the covalent binding to mouse skin DNA. *Carcinogenesis* 10: 321–317. DOI: [10.1093/carcin/10.2.321](https://doi.org/10.1093/carcin/10.2.321)
- Berglind IA, Lind M-L, Lidén C (2012) Epoxy pipe relining – an emerging contact allergy risk for workers. *Contact Dermatitis* 67: 59–65. DOI: [10.1111/j.1600-0536.2011.02028.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2011.02028.x)
- Bock M, Schmidt A, Bruckner T, Diepgen TL (2003) Occupational skin disease in the construction industry. *Br J Dermatol* 149: 1165–1171. DOI: [10.1111/j.1365-2133.2003.05748.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2003.05748.x)
- Boogaard PJ, Denneman MA, Van Sittert NJ (2000 a) Dermal penetration and metabolism of five glycidyl ethers in human, rat and mouse skin. *Xenobiotica* 30: 469–483. DOI: [10.1080/004982500237488](https://doi.org/10.1080/004982500237488)
- Boogaard PJ, De Kloe KP, Bierau J, Kuiken G, Borkulo PED, Van Sittert NJ (2000 b) Metabolic inactivation of five glycidyl ethers in lung and liver of humans, rats and mice in vitro. *Xenobiotica* 30: 485–502. DOI: [10.1080/004982500237497](https://doi.org/10.1080/004982500237497)
- Brasch J, Henseler T (1992) The reaction index: a parameter to assess the quality of patch test preparations. *Contact Dermatitis* 27: 203–204. DOI: [10.1111/j.1600-0536.1992.tb05267.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1992.tb05267.x)
- Breuer K, Uter W, Geier J (2015) Epidemiological data on airborne contact dermatitis – results of the IVDK. *Contact Dermatitis* 73: 239–247. DOI: [10.1111/cod.12455](https://doi.org/10.1111/cod.12455)
- Canelas MM, Gonçalves M, Figueiredo A (2010) Contact allergy to epoxy resins – a 10-year study. *Contact Dermatitis* 62: 55. DOI: [10.1111/j.1600-0536.2009.01652.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2009.01652.x)
- Ciba-Geigy (1978 a) Point mutation assay with mouse lymphoma cells. I In vitro test. II Host-mediated assay. Study No 7823-18, 04 Sep 1978, Basel, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy (1978 b) Nucleus anomaly test in somatic interphase nuclei, Chinese hamster. Study No 78-3011, 16 Aug 1978, Basel, unveröffentlicht

- Ciba-Geigy (1982 a) Chromosome studies in somatic cells, Chinese hamster. Study No 78-3110, 02 Nov 1982, Basel, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy (1982 b) Dominant lethal study, mouse. Study No 790529, 17 Dec 1982, Basel, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy (1982 c) Chromosome studies in male germinal epithelium, mouse. Study No 782932, 20 Sep 1982, Basel, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy (1984) Chromosome studies on male germinal epithelium of mouse spermatogonia. Study No 830336, 10 Jan 1984, Basel, unveröffentlicht
- Climie IJ, Hutson DH, Stoydin G (1981 a) Metabolism of the epoxy resin component 2,2-bis[4-(2,3-epoxypropoxy)phenyl]propane, the diglycidyl ether of bisphenol A (DGEBA) in the mouse; Part I A comparison of the fate of a single dermal application and of a single oral dose of 14C-DGEBA. *Xenobiotica* 11: 391–399. DOI: [10.3109/00498258109045850](https://doi.org/10.3109/00498258109045850)
- Climie IJ, Hutson DH, Stoydin G (1981 b) Metabolism of the epoxy resin component 2,2-bis[4-(2,3-epoxypropoxy)phenyl]propane, the diglycidyl ether of bisphenol A (DGEBA) in the mouse; Part II Identification of metabolites in urine and faeces following a single oral dose of 14C-DGEBA. *Xenobiotica* 11: 401–424. DOI: [10.3109/00498258109045851](https://doi.org/10.3109/00498258109045851)
- Condé-Salazar L, Gonzalez de Domingo MA, Guimaraens D (1994) Sensitization to epoxy resin system in special flooring workers. *Contact Dermatitis* 31: 157–160. DOI: [10.1111/j.1600-0536.1994.tb01956.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1994.tb01956.x)
- Delaine T, Niklasson IB, Emter R, Luthman K, Karlberg A-T, Natsch A (2011) Structure-activity relationship between the in vivo skin sensitizing potency of analogues of phenyl glycidyl ether and the induction of Nrf2-dependent luciferase activity in the KeratinoSens in vitro assay. *Chem Res Toxicol* 24: 1312–1318. DOI: [10.1021/tx200196s](https://doi.org/10.1021/tx200196s)
- Dow Chemical Company (1977) Integrated mutagenicity testing program on several epoxy compounds. Midland, MI, unveröffentlicht
- Dow Chemical Company (1998 a) DGEBA: two-year dermal chronic toxicity/oncogenicity study in female Fischer 344 rats. Study No 960005, 22 Sep 1998, Midland, MI, unveröffentlicht
- Dow Chemical Company (1998 b) DGEBA: two-year dermal chronic toxicity/oncogenicity study in the male D6C3F1 mouse. Study No 960003, 26 Aug 1998, Midland, MI, unveröffentlicht
- Dow Chemical Company (2001) Bisphenol A diglycidyl ether (Bisphenol-A-diglycidylether): Subchronic oral gavage toxicity study in Fischer 344 rats. Study No 001159, 16 Oct 2001, Midland, MI, unveröffentlicht
- Dow Chemical Company (2004) Bisphenol A diglycidyl ether (Bisphenol-A-diglycidylether): Two-year gavage chronic toxicity/oncogenicity study in Fischer 344 rats. Study No 011134, 28 Jan 2004, Midland, MI, unveröffentlicht
- ECHA (European Chemicals Agency) (2019 a) Information on registered substances. Dataset on 2,2'-[(1-methylethylidene)bis(4,1-phenyleneoxymethylene)]bisoxirane (CAS Number 1675-54-3), joint submission, first publication 13 Mar 2018, last modification 24 Sep 2018. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/22590>, abgerufen am 20 Feb 2019
- ECHA (European Chemicals Agency) (2019 b) Information on registered substances. Dataset on 4,4'-isopropylidenediphenol, oligomeric reaction products with 1-chloro-2,3-epoxypropane (CAS Number 25068-38-6), joint submission, first publication 01 Apr 2011, last modification 26 Feb 2019. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15816>, abgerufen am 14 Mrz 2019
- ESSCA Writing Group (2008) The European Surveillance System of Contact Allergies (ESSCA): results of patch testing the standard series, 2004. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 22: 174–181. DOI: [10.1111/j.1468-3083.2007.02359.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02359.x)
- Fehlberg S, Trautwein S, Göke A, Göke R (2002) Bisphenol A diglycidyl ether induces apoptosis in tumour cells independently of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, in caspase-dependent and -independent manners. *Biochem J* 362: 573–578. DOI: [10.1042/bj3620573](https://doi.org/10.1042/bj3620573)
- Forreryd A, Norinder U, Lindberg T, Lindstedt M (2018) Predicting skin sensitizers with confidence – Using conformal prediction to determine applicability domain of GARD. *Toxicol In Vitro* 48: 179–187. DOI: [10.1016/j.tiv.2018.01.021](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2018.01.021)
- Gamer AO, Nies E, Vohr H-W (2008) Local lymph node assay (LLNA): comparison of different protocols by testing skin-sensitizing epoxy resin system components. *Regul Toxicol Pharmacol* 52: 290–298. DOI: [10.1016/j.yrtph.2008.08.018](https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.08.018)
- Geier J (2010) Kontaktallergie gegen Epoxidharze aus der Perspektive des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) und der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG). *Gefahrst Reinhalt Luft* 70: 7–9
- Geier J, Uter W, Lessmann H, Schnuch A (2002) Forschungsvorhaben „Frühzeitige Erkennung allergener Stoffe bei beruflicher und nicht-beruflicher Exposition“ (FaSt). Abschlussbericht des IVDK, Göttingen, 2002
- Geier J, Uter W, Lessmann H, Schnuch A (2003 a) The positivity ratio – another parameter to assess the diagnostic quality of a patch test preparation. *Contact Dermatitis* 48: 280–282. DOI: [10.1034/j.1600-0536.2003.00033.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2003.00033.x)
- Geier J, Uter W, Lessmann H, Hillen U, Goergens U, Kersting K, Fuchs T, Schnuch A (2003 b) Kontaktallergien gegen Epoxidharze – ein unterdiagnostiziertes Problem. *Allergo J* 12: 323–328. DOI: [10.1007/BF03361213](https://doi.org/10.1007/BF03361213)

- Geier J, Lessmann H, Hillen U, Jappe U, Dickel H, Koch P, Frosch PJ, Schnuch A, Uter W (2004) An attempt to improve diagnostics of contact allergy due to epoxy resin systems. First results of the multicentre study EPOX 2002. *Contact Dermatitis* 51: 263–272. DOI: [10.1111/j.0105-1873.2004.00465.x](https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2004.00465.x)
- Geier J, Uter W, Krautheim A, Lessmann H, Schnuch A (2011 a) Die häufigsten Kontaktallergene der Jahre 2007–2009. Aktuelle Daten aus dem Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK). *Allergo J* 20: 93–101. DOI: [10.1007/BF03362433](https://doi.org/10.1007/BF03362433)
- Geier J, Uter W, Lessmann H, Schnuch A (2011 b) Aktuelle Kontaktallergene. *Hautarzt* 62: 751–756. DOI: [10.1007/s00105-011-2180-3](https://doi.org/10.1007/s00105-011-2180-3)
- Geier J, Krautheim A, Uter W, Lessmann H, Schnuch A (2011 c) Occupational contact allergy in the building trade in Germany: influence of preventive measures and changing exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 84: 403–411. DOI: [10.1007/s00420-010-0581-8](https://doi.org/10.1007/s00420-010-0581-8)
- Geier J, Lessmann H, Hillen U, Skudlik C, Jappe U (2016) Sensitization to reactive diluents and hardeners in epoxy resin systems. IVDK data 2002–2011. Part I: reaction frequencies. *Contact Dermatitis* 74: 83–93. DOI: [10.1111/cod.12491](https://doi.org/10.1111/cod.12491)
- Girao Popolizio I, Frías Jiménez M, Martínez Arcediano A, Fernández Ibáñez E, Audicana Berasategui MF (2016) Asma ocupacional por doble agente causal [Occupational asthma caused by two different agents]. *Arch Prev Riesgos Labor* 19: 231–233
- Göring HD (2001) Allergisches Kontaktekzem durch Epoxidharze und Härter in einem Betrieb für faserverstärkte Kunststoffe. *Dermatol Beruf Umwelt* 49: 19
- Greim H (Hrsg) (1997) Bisphenol-A-diglycidylether. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 25. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb167554d0025](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb167554d0025)
- Greim H (Hrsg) (2001 a) Bisphenol-A-diglycidylether. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 33. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb167554d0033](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb167554d0033)
- Greim H (Hrsg) (2001 b) Bisphenol-A-diglycidyl-methacrylat. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 32. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb156594d0032](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb156594d0032)
- Greim H (Hrsg) (2003) 1-Chlor-2,3-epoxypropan (Epichlorhydrin). In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 36. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb10689d0036](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10689d0036)
- Hackett JP (1999) Allergic contact dermatitis in American aircraft manufacture. *Am J Contact Dermatitis* 10: 157–166. DOI: [10.1016/s1046-199x\(99\)90059-3](https://doi.org/10.1016/s1046-199x(99)90059-3)
- Hagvall L, Niklasson IB, Rudbäck J, O’Boyle NM, Niklasson E, Luthman K, Karlberg A-T (2016) Assessment of cross-reactivity of new less sensitizing epoxy resin monomers in epoxy resin-allergic individuals. *Contact Dermatitis* 75: 144–150. DOI: [10.1111/cod.12624](https://doi.org/10.1111/cod.12624)
- Hannu T, Frilander H, Kauppi P, Kuuliala O, Alanko K (2009) IgE-mediated occupational asthma from epoxy resin. *Int Arch Allergy Immunol* 148: 41–44. DOI: [10.1159/000151504](https://doi.org/10.1159/000151504)
- Hartwig A (Hrsg) (2013) Bisphenol-F-diglycidylether. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 54. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb209503ismd0054](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb209503ismd0054)
- Helaskoski E, Suojalehto H, Kuuliala O, Aalto-Korte K (2015) Prick testing with chemicals in the diagnosis of occupational contact urticaria and respiratory diseases. *Contact Dermatitis* 72: 20–32. DOI: [10.1111/cod.12308](https://doi.org/10.1111/cod.12308)
- Hillen U, Jappe U, Frosch PJ, Becker D, Brasch J, Lilie M, Fuchs T, Kreft B, Pirker C, Geier J (2006) Late reactions to the patch-test preparations para-phenylenediamine and epoxy resin: a prospective multicentre investigation of the German Contact Dermatitis Research Group. *Br J Dermatol* 154: 665–670. DOI: [10.1111/j.1365-2133.2006.07159.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07159.x)
- Hillen U, Lessmann H, Grabbe S, Geier J (2007) Kontaktsensibilisierungen gegen Bestandteile von Klebstoffen unter Berücksichtigung beruflicher Kontaktsensibilisierungen. *Dermatol Beruf Umwelt* 55: 10–19. DOI: [10.5414/DBP55010](https://doi.org/10.5414/DBP55010)
- Holland JM, Gosslee DG, Williams NJ (1979) Epidermal carcinogenicity of bis(2,3-epoxy-cyclopentyl)ether, 2,2-bis(p-glycidylloxyphenyl)propane and m-phenylenediamine in male and female C3H and C57BL/6 mice. *Cancer Res* 39: 1718–1725
- Hyoung UJ, Yang YJ, Kwon SK, Yoo JH, Myoung SC, Kim SC, Hong YP (2007) Developmental toxicity by exposure to bisphenol A diglycidyl ether during gestation and lactation period in Sprague-Dawley male rats. *J Prev Med Public Health* 40: 155–161. DOI: [10.3961/jpmph.2007.40.2.155](https://doi.org/10.3961/jpmph.2007.40.2.155)
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1987) N-Methyl-N’-nitro-N-nitrosoguanidine. In: *Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1 to 42, IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Suppl 7*. IARC, Lyon, 248–250. https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/3283/b2fe295e10e63fd88e772d2ab60ae9a1e3ddd446.pdf, abgerufen am 08 Aug 2018
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1989) Some glycidyl ethers. In: *Some organic solvents, resin monomers and related compounds, pigments and occupational exposures in paint manufacture and painting, IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Bd 47*. IARC, Lyon, 237–262. https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/1679/99c031474795027a4681b66e486124ae4cd190af.pdf, abgerufen am 08 Aug 2018

- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1999) Bisphenol A diglycidyl ether. In: Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide, IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Bd 71. IARC, Lyon, 1285–1289. https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/2279/d7e4bcce9c42cec078b965c33b0298cf0a3aff3d.pdf, abgerufen am 29 Nov 2018
- Irvine C, Pugh CE, Hansen E, Rycroft RJG (1994) Cement dermatitis in underground workers during construction of the Channel Tunnel. *Occup Med* 44: 17–23. DOI: [10.1093/occmed/44.1.17](https://doi.org/10.1093/occmed/44.1.17)
- Jacobsen I, Christensen B, Baelum J, Bjerring N, Moeller U, Sherson D (2015) Epoxy and delayed asthma. *Eur Respir J* 46 Suppl 59: PA1149. DOI: [10.1183/13993003.congress-2015.PA1149](https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2015.PA1149)
- Jolanki R (1991) Occupational skin diseases from epoxy compounds. Epoxy resin compounds, epoxy acrylates and 2,3-epoxypropyl trimethyl ammonium chloride. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 159: 1–80
- Jolanki R, Tarvainen K, Tatar T, Estlander T, Henriks-Eckerman M-L, Mustakallio KK, Kanerva L (1996) Occupational dermatoses from exposure to epoxy resin compounds in a ski factory. *Contact Dermatitis* 34: 390–396. DOI: [10.1111/j.1600-0536.1996.tb02239.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1996.tb02239.x)
- Kanerva L, Jolanki R, Tupasela O, Halmepero L, Keskinen H, Estlander T, Sysilampi ML (1991) Immediate and delayed allergy from epoxy resins based on diglycidyl ether of bisphenol A. *Scand J Work Environ Health* 17: 208–215. DOI: [10.5271/sjweh.1718](https://doi.org/10.5271/sjweh.1718)
- Kanerva L, Estlander T, Keskinen H, Jolanki R (2000) Occupational allergic airborne contact dermatitis and delayed bronchial asthma from epoxy resin revealed by bronchial provocation test. *Eur J Dermatol* 10: 475–477
- Kanerva L, Pelttari M, Jolanki R, Alanko K, Estlander T, Suhonen R (2002) Occupational contact urticaria from diglycidyl ether of bisphenol A epoxy resin. *Allergy* 57: 1205–1207. DOI: [10.1034/j.1398-9995.2002.13118.x](https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2002.13118.x)
- Laskowski J, Heise H (2000) Kasuistik über gehäufte Hauterscheinungen in einem Betrieb zum Windflügelbau. *Dermatol Beruf Umwelt* 48: 151
- Lazarov A (2006) European Standard Series patch test results from a contact dermatitis clinic in Israel during the 7-year period from 1998 to 2004. *Contact Dermatitis* 55: 73–76. DOI: [10.1111/j.0105-1873.2006.00875.x](https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2006.00875.x)
- Lee HN, Pokorny CD, Law S, Pratt M, Sasseville D, Storrs FJ (2002) Cross-reactivity among epoxy acrylates and bisphenol F epoxy resins in patients with bisphenol A epoxy resin sensitivity. *Am J Contact Dermatitis* 13: 108–115
- Marqueño A, Pérez-Albaladejo E, Flores C, Moyano E, Porte C (2019) Toxic effects of bisphenol A diglycidyl ether and derivatives in human placental cells. *Environ Pollut* 244: 513–521. DOI: [10.1016/j.envpol.2018.10.045](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.10.045)
- Miyamoto T, Okumura M (1998) [Occupational contact urticaria due to epoxy resin]. *Environ Dermatol* 5: 53–57
- Moulin P, Magnan A, Lehucher-Michel M-P (2009) Occupational allergic contact dermatitis and asthma due to a single low molecular weight agent. *J Occup Health* 51: 91–96. DOI: [10.1539/joh.l7110](https://doi.org/10.1539/joh.l7110)
- Moura C, Dias M, Vale T (1994) Contact dermatitis in painters, polishers and varnishers. *Contact Dermatitis* 31: 51–53. DOI: [10.1111/j.1600-0536.1994.tb01910.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1994.tb01910.x)
- Nakazawa H, Yamaguchi A, Inoue K, Yamazaki T, Kato K, Yoshimura Y, Makino T (2002) In vitro assay of hydrolysis and chlorohydroxy derivatives of bisphenol A diglycidyl ether for estrogenic activity. *Food Chem Toxicol* 40: 1827–1832. DOI: [10.1016/s0278-6915\(02\)00165-5](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(02)00165-5)
- Natsch A, Ryan CA, Foertsch L, Emter R, Jaworska J, Gerberick F, Kern P (2013) A dataset on 145 chemicals tested in alternative assays for skin sensitization undergoing prevalidation. *J Appl Toxicol* 33: 1337–1352. DOI: [10.1002/jat.2868](https://doi.org/10.1002/jat.2868)
- O'Boyle NM, Niklasson IB, Tehrani-Bagha AR, Delaine T, Holmberg K, Luthman K, Karlberg A-T (2014) Epoxy resin monomers with reduced skin sensitizing potency. *Chem Res Toxicol* 27: 1002–1010. DOI: [10.1021/tx5000624](https://doi.org/10.1021/tx5000624)
- Oesch F, Schmassmann H, Bentley P (1978) Specificity of human, rat and mouse skin epoxide hydratase towards K-region epoxides of polycyclic hydrocarbons. *Biochem Pharmacol* 27: 17–20. DOI: [10.1016/0006-2952\(78\)90251-4](https://doi.org/10.1016/0006-2952(78)90251-4)
- Peristianis GC, Doak SMA, Cole PN, Hend RW (1988) Two-year carcinogenicity study on three aromatic epoxy resins applied cutaneously to CF1 mice. *Food Chem Toxicol* 26: 611–624. DOI: [10.1016/0278-6915\(88\)90232-3](https://doi.org/10.1016/0278-6915(88)90232-3)
- Pontén A, Bruze M (1999) Occupational allergic contact dermatitis from epoxy resins based on bisphenol F. *Contact Dermatitis* 41: 235. DOI: [10.1111/j.1600-0536.1999.tb06149.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1999.tb06149.x)
- Pontén A, Bruze M (2001) Contact allergy to epoxy resin based on diglycidyl ether of bisphenol F. *Contact Dermatitis* 44: 98–99. DOI: [10.1034/j.1600-0536.2001.4402092.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2001.4402092.x)
- Pontén A, Zimerson E, Sörensen Ö, Bruze M (2002) Sensitizing capacity and cross-reaction pattern of the isomers of diglycidyl ether of bisphenol F in the guinea pig. *Contact Dermatitis* 47: 293–298. DOI: [10.1034/j.1600-0536.2002.470507.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2002.470507.x)
- Pontén A, Carstensen O, Rasmussen K, Gruvberger B, Isaksson M, Bruze M (2004 a) Epoxy-based production of wind turbine rotor blades: occupational contact allergies. *Dermatitis* 15: 33–40

- Pontén A, Carstensen O, Rasmussen K, Gruvberger B, Isaksson M, Bruze M (2004 b) Epoxy-based production of wind turbine rotor blades: occupational dermatoses. *Contact Dermatitis* 50: 329–338. DOI: [10.1111/j.0105-1873.2004.00346.x](https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2004.00346.x)
- Pontén A, Zimerson E, Bruze M (2008) Can simultaneous contact allergies to phenyl glycidyl ether and epoxy resins of the bisphenol A/F-types be explained by contamination of the epoxy resins? *Contact Dermatitis* 59: 273–279. DOI: [10.1111/j.1600-0536.2008.01420.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2008.01420.x)
- Pontén A, Zimerson E, Bruze M (2009) Sensitizing capacity and cross-reactivity of phenyl glycidyl ether studied in the guinea-pig maximization test. *Contact Dermatitis* 60: 79–84. DOI: [10.1111/j.1600-0536.2008.01475.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2008.01475.x)
- Pratt MD, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler JF Jr, Fransway AF, Maibach HI, Marks JG, Mathias CG, Rietschel RL, Sasseville D, Sherertz EF, Storrs FJ, Taylor JS, Zug K (2004) North American Contact Dermatitis Group patch-test results, 2001–2002 study period. *Dermatitis* 15: 176–183
- Prival MJ, Zeiger E (1998) Chemicals mutagenic in *Salmonella typhimurium* strain TA1535 but not in TA100. *Mutat Res* 412: 251–260. DOI: [10.1016/s1383-5718\(97\)00196-4](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(97)00196-4)
- van Putten PB, Coenraads PJ, Nater JP (1984) Hand dermatoses and contact allergic reactions in construction workers exposed to epoxy resins. *Contact Dermatitis* 10: 146–150. DOI: [10.1111/j.1600-0536.1984.tb00020.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1984.tb00020.x)
- Rasmussen K, Carstensen O, Pontén A, Gruvberger B, Isaksson M, Bruze M (2005) Risk of contact allergy and dermatitis at a wind turbine plant using epoxy resin-based plastics. *Int Arch Occup Environ Health* 78: 211–217. DOI: [10.1007/s00420-004-0575-5](https://doi.org/10.1007/s00420-004-0575-5)
- Rast H (2001) Berufliche Hautkrankheiten bei Bauarbeitern in der Schweiz: Ursachen, Bedeutung und Prävention. *Dermatol Beruf Umwelt* 49: 20–21
- Rømhyr O, Nyfors A, Leira HL, Smedbold HT (2006) Allergic contact dermatitis caused by epoxy resin systems in industrial painters. *Contact Dermatitis* 55: 167–172. DOI: [10.1111/j.1600-0536.2006.00894.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2006.00894.x)
- Sasseville D (1998) Contact urticaria from epoxy resin and reactive diluents. *Contact Dermatitis* 38: 57–58. DOI: [10.1111/j.1600-0536.1998.tb05651.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1998.tb05651.x)
- Satoh K, Ohyama K, Aoki N, Iida M, Nagai F (2004) Study on anti-androgenic effects of bisphenol A diglycidyl ether (BADGE), bisphenol F diglycidyl ether (BFDGE) and their derivatives using cells stably transfected with human androgen receptor, AR-EcoScreen. *Food Chem Toxicol* 42: 983–993. DOI: [10.1016/j.fct.2004.02.011](https://doi.org/10.1016/j.fct.2004.02.011)
- Schubert H-J, Butz M, Reymann M, Schumacher U, Heise H, Nimmrich K, Weiß G (2004) Aktuelles zur Epoxidharzallergie. *Aktuelle Derm* 30: 143–148. DOI: [10.1055/s-2004-814510](https://doi.org/10.1055/s-2004-814510)
- Shell (1981) Studies on the effect of diglycidyl ether of bisphenol A, on the integrity of rat liver DNA in vivo. Study No TLGR.80.152. Dec 1981, Sittingbourne, unveröffentlicht
- Solano E, Fitzgerald B, Cannon J, Cullinan P, Feary J (2016) Late asthmatic response to epoxy resins: a case report. *Thorax* 71 Suppl 3: A259–A260. DOI: [10.1136/thoraxjnl-2016-209333.446](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209333.446)
- Steiner S, Hönger G, Sagelsdorff P (1992) Molecular dosimetry of DNA adducts in C3H mice treated with bisphenol A diglycidylether. *Carcinogenesis* 13: 969–972. DOI: [10.1093/carcin/13.6.969](https://doi.org/10.1093/carcin/13.6.969)
- Stutz N, Hertl M, Löffler H (2008) Anaphylaxis caused by contact urticaria because of epoxy resins: an extraordinary emergency. *Contact Dermatitis* 58: 307–309. DOI: [10.1111/j.1600-0536.2006.01140.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2006.01140.x)
- Suárez S, Sueiro RA, Garrido J (2000) Genotoxicity of the coating lacquer on food cans, bisphenol A diglycidyl ether (BADGE), its hydrolysis products and a chlorohydrin of BADGE. *Mutat Res* 470: 221–228. DOI: [10.1016/s1383-5718\(00\)00109-1](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(00)00109-1)
- Sueiro RA, Araujo M, Suárez S, Garrido MJ (2001) Mutagenic potential of bisphenol A diglycidyl ether (BADGE) and its hydrolysis-derived products in the Ames *Salmonella* assay. *Mutagenesis* 16: 303–307. DOI: [10.1093/mutage/16.4.303](https://doi.org/10.1093/mutage/16.4.303)
- Suhonen R (1983) Epoxy-dermatitis in a ski-stick factory. *Contact Dermatitis* 9: 131–133. DOI: [10.1111/j.1600-0536.1983.tb04319.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1983.tb04319.x)
- Suojalehto H, Sastre J, Merimaa E, Lindström I, Suuronen K (2019) Occupational asthma from epoxy compounds. *J Allergy Clin Immunol Pract* 7: 191–198. DOI: [10.1016/j.jaip.2018.07.023](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.07.023)
- Swenberg JA, Lu K, Moeller BC, Gao L, Upton PB, Nakamura J, Starr TB (2011) Endogenous versus exogenous DNA adducts: their role in carcinogenesis, epidemiology, and risk assessment. *Toxicol Sci* 120 Suppl 1: S130–S145. DOI: [10.1093/toxsci/kfq371](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq371)
- Takenouchi O, Fukui S, Okamoto K, Kurotani S, Imai N, Fujishiro M, Kyotani D, Kato Y, Kasahara T, Fujita M, Toyoda A, Sekiya D, Watanabe S, Seto H, Hirota M, Ashikaga T, Miyazawa M (2015) Test battery with the human cell line activation test, direct peptide reactivity assay and DEREK based on a 139 chemical data set for predicting skin sensitizing potential and potency of chemicals. *J Appl Toxicol* 35: 1318–1332. DOI: [10.1002/jat.3127](https://doi.org/10.1002/jat.3127)
- Union Carbide (1981) Chronic dermal toxicity of epoxy resins. I Skin carcinogenic potency and general toxicity. NTIS/OTS0204933, new Doc ID 88-8100262. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0204933.xhtml>, abgerufen am 19 Sep 2018

- Uter W, Gefeller O, Geier J, Lessmann H, Pfahlberg A, Schnuch A (2002) Untersuchungen zur Abhängigkeit der Sensibilisierung gegen wichtige Allergene von arbeitsbedingten sowie individuellen Faktoren. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Fb 949. Wissenschaftsverlag NW, Bremerhaven
- Uter W, Rühl R, Pfahlberg A, Geier J, Schnuch A, Gefeller O (2004) Contact allergy in construction workers: results of a multifactorial analysis. *Ann Occup Hyg* 48: 21–27. DOI: [10.1093/annhyg/meg080](https://doi.org/10.1093/annhyg/meg080)
- Uter W, Amario-Hita JC, Balato A, Ballmer-Weber B, Bauer A, Belloni Fortina A, Bircher A, Chowdhury MMU, Cooper SM, Czarnecka-Operacz M, Dugonik A, Gallo R, Giménez-Arnau A, Johansen JD, John SM, Kieć-Świerczyńska M, Kmecl T, Kręcisz B, Larese Filon F, Mahler V, Pesonen M, Rustemeyer T, Sadowska-Przytocka A, Sánchez-Pérez J, Schliemann S, Schuttelaar ML, Simon D, Spiewak R, Valiukevičienė S, Weisshaar E, White IR, Wilkinson SM (2017) European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA): results with the European baseline series, 2013/14. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 31: 1516–1525. DOI: [10.1111/jdv.14423](https://doi.org/10.1111/jdv.14423)
- Wang P, Guliaev AB, Elder RH, Hang B (2006) Alkylpurine-DNA-N-glycosylase excision of 7-(hydroxymethyl)-1,N6-ethenoadenine, a glycidaldehyde-derived DNA adduct. *DNA Repair (Amst)* 5: 23–31. DOI: [10.1016/j.dnarep.2005.07.013](https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2005.07.013)
- Wang L, Wu Y, Zhang W, Kannan K (2012) 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* 46: 12968–12976. DOI: [10.1021/es304050f](https://doi.org/10.1021/es304050f)
- Wang L, Xue J, Kannan K (2015) 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* 49: 3150–3157. DOI: [10.1021/acs.est.5b00096](https://doi.org/10.1021/acs.est.5b00096)
- Warbrick EV, Dearman RJ, Ashby J, Schmezer P, Kimber I (2001) Preliminary assessment of the skin sensitizing activity of selected rodent carcinogens using the local lymph node assay. *Toxicology* 163: 63–69. DOI: [10.1016/s0300-483x\(01\)00380-8](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(01)00380-8)
- Yang YJ, Lee SY, Kim KY, Hong YP (2010) Acute testis toxicity of bisphenol A diglycidyl ether in Sprague-Dawley rats. *J Prev Med Public Health* 43: 131–137. DOI: [10.3961/jpmph.2010.43.2.131](https://doi.org/10.3961/jpmph.2010.43.2.131)
- Zakova N, Zak F, Froehlich E, Hess R (1985) Evaluation of skin carcinogenicity of technical 2,2-bis-(p-glycidyloxyphenyl)-propane in CF1 mice. *Food Chem Toxicol* 23: 1081–1089. DOI: [10.1016/0278-6915\(85\)90056-0](https://doi.org/10.1016/0278-6915(85)90056-0)
- Zeller KS, Forreryd A, Lindberg T, Gradin R, Chawade A, Lindstedt M (2017) The GARD platform for potency assessment of skin sensitizing chemicals. *ALTEX* 34: 539–559. DOI: [10.14573/altex.1701101](https://doi.org/10.14573/altex.1701101)
- Zug KA, Warshaw EM, Fowler JF Jr, Maibach HI, Belsito DL, Pratt MD, Sasseville D, Storrs FJ, Taylor JS, Mathias TCG, Deleo VA, Riettschel RL, Marks J (2009) Patch-test results of the North American Contact Dermatitis Group 2005–2006. *Dermatitis* 20: 149–160. DOI: [10.2310/6620.2009.08097](https://doi.org/10.2310/6620.2009.08097)