

Aus dem Institut und der Poliklinik für Arbeitsmedizin,
Umweltmedizin und Präventionsforschung der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. T. C. Erren MPH

Marine Kontamination mit Kunststoffen:
Mögliche Krebsrisiken beim Menschen
über Endokrine oder Epigenetische Disruption?

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Dominique Victoria Zeuß
aus Adenau

promoviert am 11. September 2013

Aus dem Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin,
Umweltmedizin und Präventionsforschung der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. T. C. Erren MPH

Marine Kontamination mit Kunststoffen:
Mögliche Krebsrisiken beim Menschen
über Endokrine oder Epigenetische Disruption?

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Dominique Victoria Zeuß
aus Adenau

promoviert am 11. September 2013

Dekan: Universitätsprofessor . Dr. med. Dr. h.c. Th. Krieg

1. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. T.C. Erren MPH
2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Krone

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe, die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herrn Universitätsprofessor Dr. med. T. C. Erren MPH

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/ eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Köln, den 1. Februar 2013

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Primärdaten wurden ohne meine Mitarbeit ermittelt und erstellt und aus der jeweils als Quelle angegebenen Fachliteratur entnommen. Die in dieser Arbeit verwendete Literatur und die durchgeführten Auswertungen der Primärdaten und Erstellung der Meta-Analysen sind nach entsprechender Anleitung durch Herrn Universitätsprofessor. Dr. med. T. C. Erren, M.P.H, von mir selbst gesichtet und ausgeführt worden. Zur Erstellung der Meta-Analysen wurde ein ursprünglich von Professor Craig Steinmaus an der University of California in Berkeley erstelltes Spreadsheet verwendet.

DANKSAGUNG

Zunächst möchte ich ganz herzlich Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Thomas Erren, Direktor des Instituts für Arbeitsmedizin, Umweltmedizin und Präventionsforschung der Universität zu Köln, für die Überlassung des Themas, seine Anleitung und Unterstützung, sowie für die konstruktive und humorvolle Betreuung der Arbeit danken.

Des Weiteren bin ich Herrn Dr. rer. nat. Frank Steffany, Herrn Universitätsprofessor Dr. rer. nat. Benno Meyer-Rochow und Herrn Privatdozent Dr. med. Peter Morfeld für ihre vielseitige Unterstützung zu großem Dank verpflichtet. Ebenso möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Instituts für Arbeitsmedizin, Umweltmedizin und Präventionsforschung für die herzliche Aufnahme und Unterstützung bedanken.

Außerdem danke ich meiner Familie für die hilfreichen Diskussionen und die Begleitung.

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	III-V
1	Einleitung	1-5
	-Hintergrund	
	-Herausforderungen	
	-2 Fragestellungen	
	-9 Arbeitsschwerpunkte	
2	Material und Methoden	6-8
	-Literaturidentifizierung	
	-Literaturauswertung	
	-Meta-Analysen	
3	Ergebnisse	9-98
(a)	Geschichte, Weiterentwicklung und Verbrauch von Kunststoffen [„Plastik“]	9-29
(b)	Meteorologischer und ozeanographischer Hintergrund zur Akkumulation und Ausbreitung von Kunststoffabfällen	30-33
(c)	Biologischer Hintergrund zur Verbreitung und Akkumulation von Kunststoffbestandteilen im marinen Nahrungsnetzwerk	34-43
(d)	Ernährungskundlicher Hintergrund zur Verbreitung und Akkumulation von Kunststoffbestandteilen im Menschen	44-59
(e)	Hinweise auf eine Zunahme von Krebserkrankungen bei Wildtieren	60-61
(f)	Klassische Dosis-Wirkungs-Überlegungen und endokrine und epigenetische Disruption – Das Beispiel von Bisphenol A „Test“ von klassisch-toxikologischen Dosis-Wirkungs-Beziehungen via Meta-Analysen bei Erwachsenen im Bereich der Kunststoffindustrie weltweit	62-79

(g)	„Prüfung“, ob epidemiologische Studien Facetten der endokrinen Disruption oder epigenetischen Disruption bei möglichen Krebserkrankungen durch Kunststoffbestandteile untersucht haben	80-98
4	Diskussion	99-108
(h)	Kritische Gesamtschau von (a) bis (g)	99-104
(i)	Vorschläge für – vor allem – zukünftige epidemiologische Studien	105-108
5	Zusammenfassung	109-111
6	Literaturverzeichnis	112-127
7	Vorabveröffentlichung von Ergebnissen	128
Anhang		
8	Abbildungsverzeichnis	129-130
9	Lebenslauf	131

Abkürzungsverzeichnis

A

Ahr	Aryl-Hydrogen-Rezeptor
AUC	Area under the curve

B

BADGE	Bisphenol A Diglycidether
BBP	Benzylbutylphthalat
BDE	Bromierte Diphenylether
BFDGE	Bisphenol F Diglycidether
BpA	Bisphenol A
BT	Butyltin

C

D

DBDE	Decabromdiphenylether
DBP	Dibutylphthalat
DBT	Dibutyltin
DDE	Dichlordiphenyldichlorethen
DEHP	Diethylhexylphthalat
DEP	Diethylphthalat
DFTD	Devil Facial Tumour Disease
DINP	Diisononylphthalat
DMP	Dimethylphthalat
DOP	Diocetylphthalat

E

ER	Estrogenrezeptor
ER α	Estrogenrezeptor α
ER β	Estrogenrezeptor β
ERR γ	Estrogen related receptor γ
EVA	Ethylen-Vinylacetat-Copolymers

F

FES	Fixed-Effects Summary
FSM	Flammschutzmittel

G

GPR30	G-protein-coupled receptor-30
-------	-------------------------------

H

HBCD	Hexabromcyclododecan
HbsAg	Hepatitis B surface antigen
HCC	Hepatozelluläres Karzinom

HD-PE	High density Polyethylene
HL	Hodgkin Lymphom
HOC	Hydrophobe organische Kontaminanten
I	
INF γ	Interferon γ
J	
K	
KG	Körpergewicht
Kg KG	Kilogramm Körpergewicht
L	
L	Leukämie
LAMP3	Lysosomal assoziiertes Membranprotein 3
LHE	Lymphohämatopoietische Erkrankungen
LD-PE	Low density Polyethylene
LLD-PE	Linear low density Polyethylene
M	
MBT	Monobutyltin
Mio.	Millionen
Mtonnen	Megatonne
MM	Multiplres Myelom
N	
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NMDRs	Nonmonotonic doses responses
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
nw	nicht weiß
O	
OR	Odds Ratio
P	
PA	Polyamid
PAH	Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe
PBDD	Polybromierte Dibenzo-p-dioxine
PBDE	Polybromierte Diphenylether
PBDF	Polybromierte Dibenzofurane
PC	Polycarbonate
PCB	Polychlorierte Biphenyle
PE	Polyethylen
PET	Polyethylenterephthalat
PGA	Polyglycolsäure
PHA	Poly(3-hydroxyxalkanoat)
PHB	Polyhydroxybuttersäure
PP	Polypropylen
ppm	Parts per million
PS	Polystyrene

PUR Polyurethan
PVC Polyvinylchlorid

Q

R

RES Random-Effects Summary
RR Relatives Risiko

S

SIR Standardized Incidence Ratio
SMR Standardized Mortality Ratio
SLE St. Lawrence Estuary

T

TBBPA Tetrabrombisphenol A
TBT Tributyltin
TCEP Tris(2-chlorethyl)phosphat
TCPP Tris(2-chlorisopropyl)phosphat
TDCPP Tris(dichlorpropyl)phosphat
TDLE Terminal-Ductus-Lobulus-Einheiten
2,2',4,4'-TetraBDE Tetrabromierte Diphenylether
TIF2 TGF-beta induced factor -2

U

V

VCM Vinylchloridmonomer

W

w weiß

Everybody's plastic, but I love plastic. I want to be plastic.

-Andy Warhol

1. Einleitung

Hintergrund

Kunststoffe (umgangssprachlich: Plastik) wurden seit der Mitte des 19. Jahrhundert als organische Polymere entwickelt, und haben sich mit ihren einzigartigen Eigenschaften einen zentralen Platz in der Welt erobert. 1865, wenige Jahre nachdem Alexander Parkes mit seinem Parkesine auf der Great International Exhibition in London eine Vorstufe von „Plastik“ vorgestellt hatte, nutzte John Hyatt Celluloid als kostengünstigen Kunststoff für Billardkugeln. Hintergrund war eine fieberhafte Suche nach einem Elfenbeinersatz, da tausende Elefanten für das weit verbreitete Billardspiel getötet wurden.

Als Kunststoffe werden Feststoffe bzw. Festkörper bezeichnet, deren Ausgangsbestandteile – synthetisch oder halbsynthetisch – aus Monomeren organischer Moleküle produziert werden. Dem Celluloid folgte eine ganze Reihe von bekannten Weiterentwicklungen wie Rayon (1891), Polyvinylchlorid (PVC; 1912), Teflon (1938), Nylon (1939 auf der Weltausstellung in New York) und Polypropylen Mitte der 1950-er Jahre. Nach dem 2. Weltkrieg wurde eine massive Zunahme von Produktion und Verbrauch von Kunststoffen verzeichnet; derzeit weisen – konservative – Schätzungen auf eine Jahresproduktion von mehr als 200 Millionen Tonnen pro Jahr hin.

Dass „Plastik“ mit seiner Beständigkeit – Schätzungen der Langlebigkeit von Plastik reichen von einigen Hundert bis Tausenden von Jahren (33) – aber nicht nur Vorteile bietet, war vor 40 Jahren zunächst fast eine Randnotiz in Science (45): zu diesem Zeitpunkt fanden Wissenschaftler in der Sargassosee bei den Bermuda Inseln zwischen Florida und den Azoren, dass Plastikpartikel mit Pelletabmessungen zwischen 0,25 und 0,5 cm Durchmesser weit verbreitet waren. Die Forscher um Edward Carpenter sagten voraus, dass die steigende weltweite Plastikproduktion, verbunden mit den üblichen Abfallentsorgepraktiken, ohne Zweifel zu einer weiteren Zunahme der Konzentration an Kunststoffanteilen im Meerwasser führen werde. Darüber hinaus schlussfolgerten die Wissenschaftler bereits 1972, dass „Plastik“ insofern den Anschluss an marine

Nahrungsnetze gefunden haben könnte, als es eine potenzielle Quelle für die in Meeresorganismen beobachteten polychlorierten Biphenyle war (102).

Herausforderungen

Die Akkumulation und die Fragmentierung von Plastik stellt ohne Zweifel eine der größten – und womöglich nachhaltigsten – Veränderungen der Erde in jüngerer Zeit dar (33). Innerhalb weniger Jahrzehnte, nachdem die Massenproduktion in den 1950-er Jahren begann, kam es nicht nur zur Plastikakkumulation auf dem Land, sondern vor allem auch in den Weltmeeren. Tatsächlich wurde die Beobachtung von Carpenter et al. (45) der Plastikverbreitung in den Ozeanen wissenschaftlich in den Folgejahrzehnten durch eine Reihe weiterer Veröffentlichungen bestätigt, die ähnliche Beobachtungen im Nordatlantik und Nordpazifik schilderten.

Das Interesse einer breiteren Öffentlichkeit wurde seit 1997 durch Berichte von Charles Moore geweckt, der auf seiner Reise von Hawaii nach Kalifornien durch eine Meerregion mit einem sehr hohen Plastikanteil segeln musste. In einem wissenschaftlichen Beitrag aus dem Jahr 2001 publizierten Moore et al. dann detaillierte Plastikzählungen im Pazifik: es wurden 334.271 Einzelstücke von Plastik auf einem Quadratkilometer Meeresfläche beobachtet, und das abgeschätzte Massenverhältnis von Plastik zu Plankton betrug 6:1 (170). Die Arbeitsgruppe wies auf japanische Forschungsergebnisse hin, dass Polypropylen-Pellets Umweltschadstoffe wie PCB und DDE anlagern und auf diesem Weg Meerestiere gegenüber Giften exponieren könnten (158). Aktuelle Studienergebnisse sind auch mit der Vorstellung vereinbar, dass Meeresorganismen Vektoren für den Schadstofftransport bis in arktische Regionen sein können (287). Schließlich gibt es über die Hinweise von Bioakkumulationen in Meeresorganismen hinaus aber auch zunehmend Beobachtungen von Kunststoffkleinstteilen an Stränden [Kalifornien: (171); Falkland-Inseln (191); Jordanien (16); Chile (104); Brasilien: Fernando de Noronha, eine brasilianische Inselgruppe in mehreren Hundert Kilometern Entfernung vom brasilianischen Festland (66)].

Mit Bezug auf mögliche Gesundheitsstörungen durch Plastikbestandteile gibt es bis heute eine Reihe von zell- und tierexperimentellen Studien. Einzelstudien zufolge können etwa Plastikanteile wie Bisphenol A [BpA], ein Ausgangsstoff für polymere Kunststoffe, zu Übergewicht und Diabetes bei Nagetieren (208; 227), Unfruchtbarkeit (38; 86) und Krebsentwicklungen (226) beitragen.

Hinweise darauf, dass BpA Krebsentwicklungen beeinflussen könnte, wurden in den frühen 1990-er Jahren erbracht. Seitdem wurden Forschungsprojekte zu der östrogenaktiven Chemikalie, die vor mehr als 100 Jahren begonnen wurden (155), stark ausgebaut. In jüngeren Jahren hat man BpA, das als ein Modellagens für die so genannte endokrine Disruption gilt, mit der Entwicklung von Brust- und Prostatakrebs in Verbindung gebracht (147). Darüber hinaus wurde die beobachtete weltweite Zunahme von Krebserkrankungen bei Tieren im Zusammenhang mit regionalen Umweltfaktoren (159), aber auch mit der globalen Plastikverschmutzung (74) diskutiert. Derzeit ist aber keinesfalls gesichert, dass BpA oder weitere Xenoöstrogene in Kunststoffen (225) tatsächlich Krebserkrankungen, einschließlich denen des Menschen, beeinflussen.

Unter der Annahme, dass es beim Menschen möglicherweise zu Krebsentwicklungen über die zwei Kandidatenmechanismen „endokrine Disruption“ (226) oder „epigenetische Disruption“ (35) kommt, können zwei Dosisüberlegungen eine Schlüsselrolle gewinnen: Zum einen erscheint es möglich, dass die postulierten Entwicklungswege zu Krebserkrankungen deutlich kleinere Dosisbelastungen (198; 256) – zum Beispiel *in utero* und *ex utero* – erfordern können, um nachhaltig zu Krankheiten beizutragen. Zum anderen ist es auf Grund der Kunststofffragmentierungen und sich anschließenden Bioakkumulation in marinen Nahrungsnetzen möglicherweise nur eine Frage der Zeit, bis Menschen gegenüber relevanten Dosishöhen exponiert sein werden.

2 Fragestellungen

Was seit 1997 zunehmend durch Wissenschaftsjournale ging (118) und nun auch durch die Weltpresse und Zeitschriften wie den *Spiegel* geht, sind immer wieder aktualisierte Hinweise auf die bemerkenswerte Größe von Plastikteppichen in den Ozeanen (9). Es gibt eine „makroskopisch sichtbare“ Gefährdung mit eindrucksvollen Bildern von Meerestieren, die an Plastikbestandteilen verenden. Gleichwohl befasst sich diese Dissertation mit einem Fragenkomplex, dessen Beantwortung für die Öffentliche Gesundheit [Public Health] möglicherweise deutlich drängender ist:

- Im Allgemeinen:
Inwieweit kann der in die Meere eingetragene Kunststoffmüll gravierende Gesundheitsstörungen zur Folge haben, wenn man „ihn“ eben nicht mehr mit bloßem Auge sieht?

- Im Speziellen: Gibt es mögliche Krebsrisiken beim Menschen durch „mikroskopische“ Kunststoffresiduen (8; 74)?

9 Arbeitsschwerpunkte

Als Hintergrund für „allgemeine“ Bedenken, dass Plastikbestandteile in relevanten Dosen zu Gesundheitsstörungen und Krankheiten beim Menschen beitragen könn(t)en, werden in dieser Dissertation zunächst die folgenden Grundlagen zusammengestellt:

- (a) Geschichte, Weiterentwicklung, Verbrauch und Abbau von Kunststoffen [„Plastik“],**
- (b) Meteorologischer und ozeanographischer Hintergrund zur Akkumulation und Ausbreitung von Kunststoffabfällen,**
- (c) Biologischer Hintergrund zur Verbreitung und Akkumulation von Kunststoffbestandteilen im marinen Nahrungsnetzwerk,**
- (d) Ernährungskundlicher Hintergrund zur Verbreitung und Akkumulation von Kunststoffbestandteilen im Menschen.**

Mit Blick auf Krebsentwicklungen im Tierreich werden anschließend

- (e) Hinweise auf eine Zunahme von Krebserkrankungen bei Wildtieren skizziert (74).**

Mit Blick auf Krebsentwicklungen beim Menschen werden dann am Beispiel von Bisphenol A zwei mechanistisch plausible Kausalwege vorgestellt:

- (f) Endokrine und epigenetische Disruption – Das Beispiel von Bisphenol A**

Anschließend wird die wissenschaftliche Literatur zu epidemiologischen Studien und Krebsrisiken ausgewertet:

- (g) ob es über Karzinogenesewege via klassisch-toxikologische Dosis-Wirkungs-Beziehungen kommen kann, wird „getestet“, indem**

umfangreiche Meta-Analysen bei Erwachsenen im Bereich der weltweiten Kunststoffindustrie durchgeführt werden. Dies geschieht auf der Grundlage umfangreicher methodischer Expertise der Arbeitsgruppe im Bereich von Meta-Analysen (75-79).

Darüber hinaus wird exploriert,

- (h) inwiefern epidemiologische Studien untersucht haben, in wie weit Facetten der endokrinen Disruption oder epigenetischen Disruption (186), also vergleichsweise „neue“ Kausalwege, zur Entwicklung von Krebserkrankungen durch Plastikbestandteile beitragen.**

Abschließend werden die Bausteine (a) bis (h) in einer

- (i) kritischen Gesamtschau diskutiert,**

und es werden

- (j) Vorschläge erarbeitet, wie zukünftige epidemiologische Studien durchgeführt werden sollten.**

Zentrales Ziel solcher Studien muss es sein, mögliche Risiken durch „Plastik“ für die öffentliche Gesundheit [Public Health] belastbar auszuschließen oder aber gegebenenfalls zu beschreiben.

2. Material und Methoden

Literaturidentifizierung

Die Literaturrecherche zu dem Dissertationsthema erfolgte unter insbesondere durch Verwendung der elektronischen Datenbanken PubMed und wissenschaftlicher Suchmaschinen (Scirus, MEDLINE), sowie nach Durchsicht von Literaturverzeichnissen und Recherchen in der Zentralbibliothek für Medizin Köln, sowie in der Institutsbibliothek des Fachbereiches Meteorologie der Universität zu Köln.

Bezüglich des Publikationszeitraums wurden bei der Literaturrecherche keine Eingrenzungen vorgenommen.

Die Literaturrecherche der einzelnen Teilbereiche (ausgenommen der Meta-Analysen) erfolgt mit diversen Kombinationen der folgenden Suchbegriffe.

- animal
- aquatic
- beluga
- Bisphenol A
- cancer
- contaminants
- ekman
- ekman transport
- endocrine disruption
- endocrine disruptor
- food
- food chain
- Great Pacific Garbage Patch
- gyre
- hormone estrogenicity
- mammal species
- marine
- nurdles
- obesity

- phthalates
- plastic
- plastic additives
- pvc
- reproductive health
- terrestrial species

Die Recherche zu den Meta-Analysen erfolgte zunächst über PubMed. Darüber hinaus wurden weitere relevante Quellen mit Hilfe der über MEDLINE identifizierten Literaturverzeichnisse ausgewählt.

Folgende Suchbegriffe wurden dabei eingesetzt:

	Gruppe I	Gruppe II
Cancer	+ elastomers	+ industry/ industrial
	endocrine disruptor	+ occupation
	plasticizer	+ work / worker
	plastics	
	polyenes	
	styrene	

Die Suchkombinationen wurden immer aus "cancer", einem Begriff aus Gruppe I und einem aus Gruppe II gebildet.

Literatúrauswertung als Grundlage der Meta-Analysen

Die identifizierte Literatur wurde nach genauem Studium bezüglich der Validität des Studiendesigns nach Kunststoffsorte und Karzinomtyp geordnet.

Überschneidungen von Studienpopulationen durch Updates und mehrfache Veröffentlichungen wurden nach Auswertungen der Studienpopulationen, der Studienzeiträume und des Fabrikstandorts der jeweiligen Veröffentlichung identifiziert und die Studie mit der größten Population bei bester Validität für die Meta-Analysen ausgewählt.

Einschlusskriterium für die Studienaufnahme in die Meta-Analysen war eine stattgehabte Begutachtung der Studien durch die International Agency for Research on Cancer [IARC], die mit Hilfe internationaler Expertengruppen mögliche Krebsrisiken durch Kunststoffe beurteilt hatte.

Wo es möglich war, wurden für den Studieneinschluss auch neuere Updates von ursprünglich durch die IARC bewerteten Studien eingeschlossen.

Weitere Studieneinschlusskriterien waren eine ausreichend große Studienpopulation, keine berufliche Mehrfachexposition gegenüber anderen Arbeitsplatzkarzinogenen und keine Überschneidungen der Studienpopulationen.

Für Acrylamidexposition und dem Endpunkt Karzinom konnten auf Grund des sehr allgemein gehaltenen Endpunkts und der geringen Zahl an Studien keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Ähnliches gilt für Polyester, Polypropylene und Gummi.

Studien zu PVC und dem Endpunkt Leberkarzinom, sowie Styrene und den Endpunkten lymphohämatopoietische Erkrankungen/Hodgkin Lymphom/ Non-Hodgkin-Lymphom/ Leukämien/ Multiples Myelom konnten im Rahmen von Meta-Analysen erfasst werden.

Zur Berechnung der kombinierten Gesamtrisikoschätzer und Konfidenzintervalle wurde ein modifiziertes, ursprünglich von Professor Craig Steinmaus an der University of California in Berkeley erstelltes Spreadsheet verwendet. Dieses hat sich unter anderem im Rahmen von Meta-Analysen, die in der Vergangenheit durch Mitarbeiter des Instituts für Arbeitsmedizin, Umweltmedizin und Präventionsforschung der Universität zu Köln erstellt wurden, bewährt (193).

Die zur Auswertung der Ergebnisse herangezogenen Gesamtschätzer basieren auf den Modellen der „festen Effekte“ bzw. FES (Fixed-Effects Summary) (96), sowie der „zufälligen Effekte“ bzw. RES (Random-Effects Summary) (61).

Zusätzlich wurde die Homogenität der Studien durch Berechnung des χ^2 geprüft und ein χ^2 -adjustiertes Konfidenzintervall berechnet.

3. Ergebnisse

(a) Geschichte, Weiterentwicklung, Verbrauch, Verwendung und Abbau von Kunststoffen [„Plastik“]

Was ist Plastik?

Der Begriff „Plastik“ kommt aus dem Griechischen (*plastikós*) und bedeutet „zum Bilden, Formen, Gestalten gehörig“ (2). Plastik wird korrekt als Kunststoff bezeichnet und besteht aus zu Polymeren angeordneten Monomeren mit organischen Gruppen. Es kann vollsynthetisch oder halbsynthetisch hergestellt werden. Grundsätzlich kann man zwischen halbsynthetischen und vollsynthetischen Kunststoffen unterscheiden, wobei halbsynthetische Kunststoffe aus natürlichen und vollsynthetische aus künstlichen Polymeren bestehen. Die verschiedenen Arten von Kunststoffen lassen sich grob in folgende Gruppen unterteilen: Duroplaste, Thermoplaste und Elastomere mit jeweils charakteristischen Eigenschaften. Eine weitere wichtige Gruppe bilden die thermoplastischen Elastomere. Eine Sondergruppe die Thermoelaste. Die jeweiligen Untergruppen können durch ihre typischen chemischen und physikalischen Eigenschaften charakterisiert werden (67) (S. 1-4). Vom Beginn der Kunststoffherstellung bis zur heutigen Vielfalt an Kunststoffen war ein weiter Weg.

(a1) Zur Geschichte von Plastik

Bereits im Jahre 1665 war Robert Hooke der Meinung, dass man eine künstliche Mischung finden sollte, die das Kleben erleichtert (175). Im Jahre 1839 entdeckte Charles Goodyear die Schwefelvulkanisation von Kautschuk und stellte somit zum ersten Mal Gummi her (173). Anschließend gelang Goodyear um 1840 die Fabrikation von Hartgummi durch Vulkanisation (15).

Der erste klassische Kunststoff wurde jedoch erst 1862 von Alexander Parkes erfunden. Es bestand aus dem natürlichen Polymer Cellulosenitrat und wurde nach seinem Erfinder Parkesine genannt.

1870 modifizierte John Wesley Hyatt Cellulosenitrat und nannte seine Mischung Celluloid.

Parallel kam es zu ersten Schritten in der Entwicklung von Polyvinylchlorid.

Tatsächlich wird diskutiert, ob bereits Anfang des 19. Jahrhunderts die Herstellung des Grundstoffes für PVC, des Vinylchlorids, gelang (6).

Es ist dokumentiert, dass Hofmann im Jahre 1860 beobachtete, dass sich aus farblosem flüssigem Vinylbromid eine porzellanähnliche Masse bilden lässt.

1872 gelang dann Baumann erstmals die Herstellung von PVC (122; 173), aber erst als Fritz Klatte 1912 erneut Polyvinylchlorid herstellte, wurde die Produktion aufgenommen.

Im Jahre 1907 entwickelte Leo Bakeland einen Stoff, den er Bakelit nannte und der chemisch ein Phenol-Formaldehyd-Harz ist.

Sechs Jahre später entdeckte Jacques E. Brandenberger Cellophan, das erste wasserfeste Verpackungsmaterial (122).

Bis dahin war das Verständnis für die chemische Struktur der produzierten Kunststoffe recht limitiert, erst 1922 mit Hermann Staudinger, der für sein Polymermodell den Nobelpreis erhielt, wurden die Grundkenntnisse des molekularen Aufbaus von Kunststoffen verstanden (6).

PVC hatte in seiner ursprünglichen Form den Nachteil, dass es sehr wenig beständig war.

Erst im Jahre 1933 erreichte Waldo Semon nach Zugabe der Weichmacher Tributylphthalat und Tricresylphosphat zu PVC durch deutlich verbesserte Produkteigenschaften einen Durchbruch (215). Bis 1960 kam es dann zu einer starken Zunahme in der Produktion von Weichmachern mit dem Ziel, bessere Werkstoffeigenschaften zu erreichen (122). Auf diesem Weg wurde 1934 die erste Schallplatte aus PVC hergestellt. 1937 stellte die Steigerung der Flexibilität durch Co-Polymerisation und damit Senkung der Schmelztemperatur eine weitere Errungenschaft der Kunststoffindustrie dar.

Während immer neuere Formen von Kunststoffen entwickelt wurden, versuchte man auch die Eigenschaften von bekannten Verbindungen zu modifizieren. In diesem Sinne begann man 1927 mit der Produktion von Celluloseacetat, welches resistenter ist als das ursprüngliche Cellulosenitrat (71).

Gleichzeitig wurden in den 30er Jahren eine Vielzahl der uns heute bekannten Kunststoffe neu entwickelt. So erhielten Slayter und Thomas in den 1930-er Jahren das Patent für die Produktion von Fiberglas (215). Polystyrene wird ebenfalls seit den 30-er Jahren des letzten Jahrhunderts produziert. Zwischen der Entdeckung durch Simon 1839 und Beginn der Produktion liegen fast 100 Jahre (215).

Weitere sehr verbreitete Kunststoffe der 30er Jahre sind die Polyamide mit dem berühmtesten Vertreter Nylon (71).

Ein weiterer Meilenstein in der Geschichte des Plastiks war die Synthese von linearem Polyethylen zu Beginn des 20. Jahrhunderts. Anfang der 1930-er Jahre folgte die Herstellung von High-density Polyethylen (HDPE) durch Marvel und von Low-density Polyethylen (LDPE) durch Fawcett und Gibson (215).

Im Jahre 1941 wurde dann das Polyethyleneterephthalat entwickelt, besser bekannt unter seinem Akronym „PET“, das heute vor allem als Material bei Getränkeflaschen bekannt ist (28; 246).

Die ersten Flaschen aus Polyester kamen allerdings erst in den 1970-er Jahren auf die Märkte (28).

Die Synthese von Polypropylen wurde 1954 bekannt und Natta und Ziegler wurden für diese Entdeckung 1963 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet (215; 246).

Während auf der einen Seite die Produktion von Plastik und die Modifikation der Kunststoffe hin zu immer besseren Nutzeigenschaften weiter anwuchsen, wurde 1960 zum ersten Mal Plastikmüll im Verdauungstrakt von Seevögeln nachgewiesen. 12 Jahre später im Jahr 1972 wurden in der Sargassosee bereits im Durchschnitt 3500 Plastikpartikel pro Quadratkilometer beobachtet (45). So folgte der Entwicklung der Kunststoffindustrie die Problematik der Entsorgung.

Heute produzieren die USA mehr als 50 Millionen Tonnen Kunststoff pro Jahr (280), und das immer weiter expandierende China folgt als zweitgrößter Plastikhersteller der Welt mit 19 Millionen Tonnen im Jahr 2000 (27).

(a2) Überblick über die wichtigsten Eigenschaften der am meisten verwendeten Kunststoffe und ihrer Additive

Polyethylen (PE) ist der zurzeit am meisten produzierte Kunststoff. Es handelt sich bei ihm um einen Thermoplast, der zur Gruppe der Polyolefine gehört und durch Polymerisation von Ethen entsteht.

Dabei werden 3 verschiedene Typen differenziert (67):

HD-PE (High density-PE) ist nur schwach verzweigt und hat daher verglichen mit anderen Polyethylenformen einen höheren Kristallinitätsgrad von 60-80% und weist eine höhere Dichte von 0,942-0,965 g/cm³ auf (67) (S. 169). LD-PE (Low density-PE) ist stärker verzweigt und weist einen Kristallinitätsgrad von 40-50% und eine Dichte zwischen 0,915-0,935 g/cm³ auf (67) (S. 167). LLD-PE steht für lineares low-density Polyethylen und bildet keine Verzweigungen. In der Regel wird LLD-PE jedoch mit höherwertigen Alkenen polymerisiert (z. B. mit Hexen) (67) (S.168). Die Dichte und der Kristallinitätsgrad von LLD-PE sind abhängig vom Grad der Co-polymerisation und liegen für die Dichte zwischen 0,918 und 0,935 g/cm³ und für den Kristallinitätsgrad zwischen 10% und 50% (67).

Polyethylen hat eine niedrige Dichte und eine hohe Beständigkeit gegenüber Chemikalien und Spannungsrissbildung. Gegenüber Mikroorganismen ist Polyethylen beständig, UV-Strahlung hingegen führt zur Photooxidation (67) (S. 198).

Auf Grund der vielfältigen Verwendung von Polyethylen, lassen sich viele Additive in Polyethylenprodukten nachweisen (80) (S.104-138).

Polypropylen, ein weiteres Polyolefin, entsteht durch Polymerisation von Propen und ist mit einer globalen Jahresproduktion von 40 Mio. Tonnen (2003) der, nach Polyethylen, am meisten produzierte Kunststoff (67) (S. 247). Hauptverarbeitungsbranche ist ebenfalls die

Verpackungsindustrie. Polypropylen ist in Form des isotaktischen PP, wie auch Polyethylen, ein teilkristalliner Thermoplast mit einem Kristallinitätsgrad von 30-60%. Die Dichte bei Homopolymeren beträgt ca. 0,91-0,915 g/cm³ und bei Blockpolymeren 0,907- 0,912 g/cm³ (67) (S. 262). Polypropylen hat im Vergleich zu Polyethylen eine höhere Steifigkeit, Festigkeit und Härte.

Für die Hersteller liegen die Vorteile der Copolymere in der Modifizierbarkeit der Eigenschaften, so besteht das mit Elastomer modifizierte Polypropylen aus Polyethylen, Polypropylen und dem Copolymer Ethylen-Propylen-Dien-Monomer-Kautschuk. Problematisch ist, dass die Vermischbarkeit schlecht und die Migrationstendenz der Copolymerbestandteile folglich hoch ist (80) (S.178-196).

In der Rangfolge der produktionsstärksten Kunststoffe steht PVC mit 5,82 Millionen Tonnen in den Euro-27-Ländern + Norwegen/Schweiz europaweit und global an dritter Stelle (6). PVC ist ein zur Gruppe der Vinylpolymere gehörender Thermoplast, der durch Polymerisation von Vinylchlorid gewonnen wird. PVC verfügt über einen Kristallinitätsgrad von 5% und ist damit amorph. Die Modifikation des PVC mit Additiven führt zu unterschiedlichen Eigenschaften der PVC-Subtypen (67) (S.321).

PVC lässt sich grob in Hart- und Weich-PVC unterteilen, die unterschiedliche Charakteristika aufweisen (80) (S.94). Die Dichte von Weich-PVC bewegt sich im Bereich von 1,2-1,35 g/cm³ und Hart-PVC im Bereich von 1,38-1,4 g/cm³(67) Hart-PVC hat ein hohes Maß an Steifigkeit, Härte und Festigkeit bei guter Chemikalienresistenz (67) (S.318-348). Weich-PVC hingegen ist flexibel und hat eine variable Chemikalienbeständigkeit (67) (S.318-348).

Ein weiterer Kunststoff ist das Polystyrol bzw. Polystyren (PS), ein Polyvinylbenzol, das nach PVC die vierthöchste Produktionsrate mit 11,3 Millionen Tonnen / Jahr weltweit aufweist (67). Durch Polymerisierung des Styrols entsteht der amorphe Thermoplast Polystyrol, der als expandierter Polystyrol-Hartschaum unter den Namen Styropor bekannt ist. Polystyrol zeichnet sich durch eine hohe Steifigkeit und Härte aus, ist jedoch relativ brüchig (67) (S.407-509). Es hat nur eine eingeschränkte Chemikalien- und Hitzebeständigkeit und ist gegenüber unpolaren Lösungsmitteln und Temperaturen oberhalb von 55 ° C, sowie UV-Strahlung nicht beständig (67).

Polyethylenterephthalat (PET) ist ein thermoplastischer Polyester und wird neben der Faserproduktion unter anderem als PET-Flasche in der Getränkeindustrie eingesetzt. Die Herstellung erfolgt zu 90 % aus Terephthalsäure und zu 10% aus Dimethylterephthalat (67) (S.820). Im Jahr 2008 wurde in den EU-27-Ländern + Norwegen und Schweiz, 3.4 Millionen Tonnen PET produziert (6). Dies entspricht Platz 5 und einem Anteil von 7% an der europäischen Kunststoffgesamtproduktion (6).

PET kann einerseits als naturtrübes teilkristallines PET mit einem Kristallinitätsgrad von 30-40%, andererseits als amorphes durchsichtiges PET vorliegen (67) (S. 822) PET hat eine Dichte von $1,35 \text{ g/cm}^3$. Dies bedeutet, dass PET nicht an der Wasseroberfläche schwimmt, wenn es nicht mit Luft gefüllt ist. Beide PET-Sorten verfügen über ein hohes Maß an Zähigkeit. Amorphes PET hat des Weiteren eine gute Chemikalienbeständigkeit und ist witterungsbeständig. Bei hohen Temperaturen und O₂-Gehalt kann es jedoch oxidativ abgebaut werden (67) (Kap. 2, S. 840). Eine Besonderheit stellt die Entstehung von Acetaldehyd als Polymerisationsnebenprodukt dar (67) (S. 840).

Ebenfalls zur Gruppe der thermoplastischen Polyester zählt die Gruppe der Polycarbonate. Der wichtigste Vertreter wird aus Bisphenol A hergestellt. Polycarbonate haben eine Dichte von $1,2 \text{ g/cm}^3$ und sind verglichen mit anderen Kunststoffen besonders fest, steif und hart. Polycarbonate sind gegenüber Laugen und gegenüber starken Säuren unbeständig und neigen zur Spannungsrisssbildung (67) (S.750). Bei Exposition gegenüber UV-Strahlung kommt es durch oxidative Prozesse zur Depolymerisation (67) (S.765). Insbesondere bei Erhitzung lässt sich bei Polycarbonaten eine Migrationstendenz des enthaltenden Bisphenol A beobachten (46; 134).

Additive lassen sich nach Eyerer et al. 2007 systematisch in 4 Gruppen einteilen (80) (S. 104).

1. Verarbeitungsadditive
2. Gebrauchsadditive
3. Modifikatoren für die Masse
4. Modifikatoren für die Oberfläche

Ad 1.

Zu den Verarbeitungsadditiven zählen Gleit- und Nukleierungsmittel, die beide bei Polyethylen und Polypropylen zum Einsatz kommen (80) (S.104).

Ad 2.

Zu den Gebrauchsadditiven zählen Stabilisatoren, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, Wärmestabilisatoren, Flammschutzmittel und Biozide (80) (S.104).

Insbesondere Flamm- und Lichtschutzmittel werden fast immer zu Kunststoffen hinzugefügt, sodass pro Jahr weltweit allein ca. 900.000 Tonnen Flammschutzmittel

produziert werden (80) (S. 106). Dabei sollen Flammschutzmittel (FSM) die Brennbarkeit und Rauchentwicklung der Kunststoffe herabsetzen, um einen möglichst effektiven Brandschutz zu gewähren (80) (S.109). Dies erreichen sie, indem sie entweder Hitze absorbieren und durch Freisetzung von Wasser die Flamme kühlen oder aber Sauerstoff entziehen (80) (S.109).

Flammschutzmittel können als reaktives FSM Bestandteil des Polymers sein, als Additiv zugegeben werden oder aber als Beschichtung von außen aufgetragen werden (5). Von toxikologischer Bedeutung sind in erster Linie die halogenierten Flammschutzmittel, die daher in Europa und den USA nur noch einen Marktanteil von 20 % haben. In Asien sind halogenierte FSM mit rund 50% noch sehr verbreitet (80) (S.109).

Innerhalb der bromierten Kohlenwasserstoffe bilden die polybromierten Diphenylether (PBDE) die wichtigste Gruppe. Zurzeit ist Tetrabrombisphenol A (TBBPA), der am stärksten verwendete PBDE (228).

TBBPA kann als Flammschutzmittel bei ungesättigten Polyestern, Polycarbonaten und PET eingesetzt werden.

Ein weiterer Vertreter ist Decabromdiphenylether (DBDE), der bei Polyolefinen, Polyamiden und Polystyrenen zum Einsatz kommt. Zu den PBDE zählt unter Anderem auch das Hexabromocyclododecan (HBCD), das Polystyrolschaum als FSM zugesetzt wird. HBCD lässt sich sowohl in Tieren als auch in Böden nachweisen, sodass von einer Umweltpersistenz des Stoffes ausgegangen wird, und der Stoff derzeit unter intensiver Beobachtung steht (7).

Penta- und Octabromdiphenylether sind bereits auf Grund ihres Toxizitätspotenzials seit einigen Jahren in der europäischen Union verboten (228). Das Problem, das durch halogenierte FSM wie die PBDE entsteht, ist dabei die Freisetzung von toxischem Furanen und Dioxinen (80) (S.110).

Eine weitere Gruppe bilden die Trisphosphate, phosphathaltige FSM, wie Tris(2-chlorisopropyl)phosphat (TCPP), wovon weltweit 40.000 Tonnen jährlich produziert werden (1). Weitere Trisphosphate sind Tris(dichlorpropyl)phosphat (TDCPP) und Tris(2-chlorethyl)phosphat (TCEP). Für die Triphosphate sind ebenfalls gesundheitliche Gefährdungspotenziale nachgewiesen (1).

Ad 3.

Zu den Modifikatoren für die Masse gehören Weichmacher, Haftvermittler, Vernetzungsmittel, Benetzungsmittel, Blähmittel und Schlagzähmacher (80).

Hierbei spielen die Weichmacher eine große Rolle. Der weltweite Verbrauch an Weichmachern beläuft sich auf 4 Millionen Tonnen, wovon 60% auf die PVC-Produktion entfällt (80) (S. 106).

Weichmacher verbessern die Elastizität und Reißfestigkeit von Kunststoffen. Die innere Weichmachung erfolgt durch Copolymerisation, während bei der äußeren Weichmachung Weichmacher über Nebenvalenzkräfte mit dem Polymer in Verbindung stehen. Dieser Vorgang wird auch als Solvation bezeichnet und entspricht keiner chemischen Reaktion. Diese beiden Verfahren können auch kombiniert eingesetzt werden (80) (S.135).

Die Phthalate sind die häufigsten produzierten Weichmacher mit einer weltweiten Jahresproduktion von 2,7 Millionen Tonnen. Wichtige Phthalate sind Dioctylphthalat (DOP), Diisooctylphthalat, Diisononylphthalat (DINP) und Dibutylphthalat (DBP) (80; 188). Es gibt bei den Phthalaten eine Vielzahl verschiedener Kongenere.

Ein weiterer häufig verwendeter Weichmacher ist das Bisphenol A mit einer globalen Jahresgesamtproduktion von 2,5 Millionen Tonnen (188).

Ebenfalls ein Weichmacher: Trikresylphosphat, der auf Grund seiner Toxizität nicht mehr verwendet wird. Zuvor wurde er insbesondere bei stark beanspruchtem PVC dazugegeben (80) (S.135).

Ad 4.

Modifikatoren für die Oberfläche sind Antistatika und Antiblockiermittel.

Die große Vielzahl an Additiven führt dazu, dass die toxikologische Relevanz einzelner Stoffe im Zusammenwirken mit der Umwelt äußerst schwierig zu beurteilen ist.

(a3) Verbrauch, Verwendung und Recycling von Kunststoffen

„Plastik“ steht also stellvertretend für eine inhomogene Gruppe von unterschiedlichen Kunststoffen. Wenn man die Anreicherung über die Nahrungskette und das Schädigungspotenzial von Kunststoffbestandteilen näher betrachten möchte, bietet sich an zunächst die globale Kunststoffproduktion und die Marktanteile der

Kunststoffsorten unter die Lupe zu nehmen, denn jeder Kunststoff, der einmal produziert wurde, wird irgendwann endgültig entsorgt.

Dabei ist die Lebenszeit von Kunststoffen bis zur Entsorgung je nach Verwendungszweck und Recyclingsmöglichkeiten unterschiedlich (6).

In Europa wurden 2009 25 % des globalen Kunststoffes produziert (6). Dies entspricht 60 Megatonnen bei einer weltweiten Jahresgesamtproduktion von ca. 240 Megatonnen (Mtonnen) (6). Da der Kunststoffverbrauch tendenziell zunimmt, sind in der Zukunft weiter steigende Kunststoffabfallraten zu erwarten. Dabei zeigt sich, dass sich der Kunststoffverbrauch eines Landes proportional zum Pro-Kopf-Einkommen verhält (33).(Abb.A.1 und A.2)

Betrachtet man die relativen Anteile der einzelnen Kunststoffsorten, so entfallen auf Polyethylen insgesamt 28% der Gesamtproduktion (s. Abb. A.1) (s. Abb. A.2) (6). Polyethylen wird in ganz überwiegendem Maße als Verpackungsmaterial genutzt und hat durch seine sehr kurze Lebensdauer einen hohen Anteil am Kunststoffabfall. Die Untersuchung von Robbenkot auf Kunststoffbestandteile ergab einen Polyethylenanteil von 93% (73). Darüber hinaus kommt es aufgrund seiner geringen Dichte zu einem erheblichen windbedingten Eintrag in die küstennahen Ozeangebiete (33).

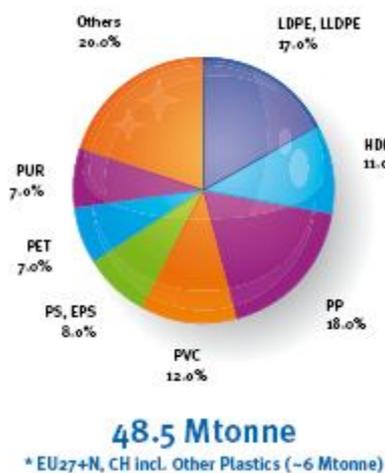


Abb.A.1: Anteil der einzelnen Kunststofffraktionen an der Gesamtproduktionsrate(6)

Abb. A.2: Verwendungszweck von Kunststoffen(6)

Kunststoffabfälle können unterschiedlich verwertet werden. Zunächst muss man zwischen Recyclingverfahren und endgültiger Entsorgung differenzieren.

In Deutschland gibt es eine vergleichsweise hohe Recyclingrate (112), in Ländern wie den USA und China, die den höchsten Anteil am Kunststoffmüll haben, ist diese Rate jedoch bedeutend geringer.

	generation of plastics in MSW	recovery	discards
PET	2600	491	2109
HDPE	5355	473	4882
PVC	1491	0	1491
LDPE/LLDPE	5864	173	5691
polypropylene	3636	9	3627
polystyrene	2355	0	2355
other	4982	355	4627
total	26 282	1500	24 782

Abb. A.3: Recycling in den USA 2005 in 1000 Mtonnen (33)

recovery- Recycling (in Mtonnen) discards- endgültige Entsorgung (in Mtonnen)

Die Abbildung A.3 zeigt, dass die Recyclingquoten in den USA, einem der Hauptverursacher von Kunststoffmüll sehr niedrig liegen.

In den USA sind 11.8 % des verursachten Müllaufkommens Kunststoffe, in Europa ca. 7% und in China ca. 4-13%. Vom globalen Müllaufkommen entfallen zurzeit ca. 10% auf Kunststoffe (33).

Betrachtet man die Zusammensetzung für Kunststoffabfall aus den EU-25 Ländern + Schweiz und Norwegen entfällt der größte Anteil am Abfallaufkommen auf Verpackungen mit 63 %, gefolgt von Bau- und Landwirtschaft, sowie Automobil- und Elektro-/Elektronikindustrie (6).

Obwohl Kunststoffe nur 10% des Gesamtmüllaufkommens ausmachen, zeigt die Müllzusammensetzung an Stränden, Meeresoberflächen und Sedimenten – bedingt durch die langsamen Abbauprozesse – einen Kunststoffanteil von 50-80% (33), wobei 80 % der Kunststoffe, die in den Ozeanen landen, keine Schiffsabfälle sind, sondern vom Land eingetragen werden(93).

Kunststoffprodukte können recycelt oder deponiert werden und sammeln sich in Ökosystemen.

Recycling von Kunststoffen

In den EU-27-Ländern, mit Schweiz und Norwegen, zeigt sich für 2008 eine Verwertungsquote von 51,3 % (entsprechend ca. 12,8 Millionen Tonnen), 21,3 % der Kunststoffe (entsprechend ca. 5,3 Millionen Tonnen) werden recycelt, 30% der Kunststoffe (entsprechend 7,5 Millionen Tonnen) werden energetisch verwertet (6). Gleichzeitig werden ca. 48,7 % der Kunststoffe (entsprechend 13,2 Millionen Tonnen) beseitigt (6).

Die besten Verwertungsquoten haben Dänemark und die Schweiz mit 95%, die niedrigste Griechenland mit 1 % (6). Aber auch Deutschland liegt im oberen Bereich (112). Insgesamt gilt, dass „60% der Kunststoffe eine Lebensdauer von über 8 Jahren haben“ (112).

Als die drei wichtigsten Recyclingsverfahren gelten die werkstoffliche, stoffliche und die energetische Verwertung (112). Für die werkstoffliche Verwertung werden 3 Kernkriterien gefordert: „sauber, sortenrein, großvolumig“ (112).

Bei der werkstofflichen Verwertung wird so der Energieaufwand gering gehalten und gleichzeitig die zwangsläufige Verschlechterung der Produkteigenschaften beschränkt, sodass die Rezyklate vermarktbar bleiben (112).

Das Werkstoffrecycling bei nicht sortenreinen Kunststoffen gestaltet sich schwierig, sodass es trotz Zugabe von Stabilisatoren zu einem ausgeprägtem Qualitätsabfall mit eingeschränkten Einsatzmöglichkeiten der Rezyklate kommt (112). Betrachtet man die ökologischen und ökonomischen Kosten, rentiert sich das Werkstoffrecycling von verunreinigtem, nicht-sortenreinem Hausmüll in der Regel nicht (112).

Beim Rohstoffrecycling werden Altkunststoffe depolymerisiert und so in Ihre Rohstoffe gespalten und für neue Kunststoffe wieder als Ausgangsstoffe verwendet. Durch solvolytische Verfahren werden sortenreine Kunststoffe durch Lösung mit Wasser und Alkoholen in ihre Monomere zerlegt (112). Beispiele für geeignete Kondensationspolymere sind Polyethylenterephthalate, Polyamide und Polyurethane (Abb. A.4).

Vermischte Kunststoffe lassen sich durch Thermische Verfahren spalten. Diese Verfahren sind sehr universell und werden z. B. bei Polyethylen, Polypropylen, Polystyrol und PVC eingesetzt bei gleichzeitig guter ökologischer und ökonomischer Bilanz.

Die thermische Spaltung kann durch Zugabe von Sauerstoff oder Wasserstoff oder aber unter Luftabschluss erfolgen (Abb.A.4).

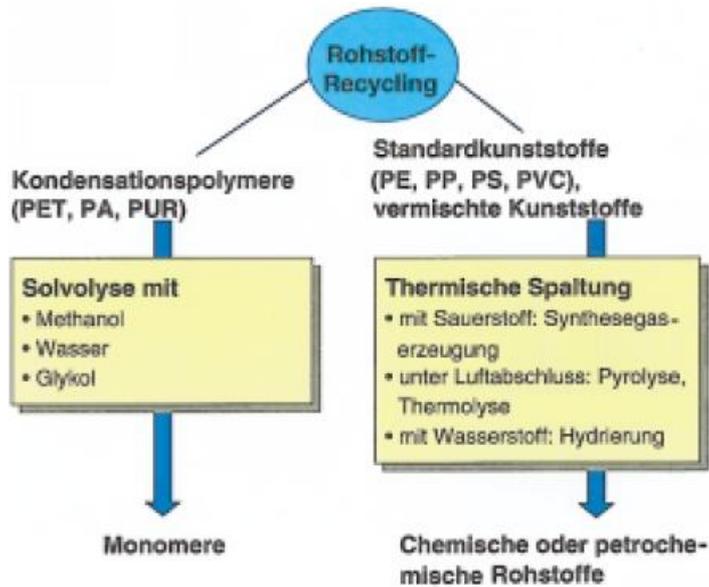


Abb. A.4 Wege des Rohstoffrecyclings (112)

Das PVC-Recycling erfolgt durch separate Rückgewinnung des Chlor- und Kohlenwasserstoffanteils. Der Kohlenwasserstoffrest wird entweder energetisch oder rohstofflich wiederverwertet, während der Chlorwasserstoff z. B. für die Vinylchloridproduktion verwendet werden kann (112).

Ist eine stoffliche Verwertung nicht möglich, bleibt noch die energetische Nutzung durch Verbrennung (112).

(a4) Abbau von Plastik

Allgemeine Grundlagen

Kunststoffe haben eine sehr lange Halbwertszeit. Tatsächlich ist diese so lang, dass man sie empirisch noch nicht benennen kann. Eine Ausnahme bilden biodegradierbare Kunststoffe.

Generell gilt für die Abbaugeschwindigkeit von Kunststoffen, dass sie durch polymerimmanente Faktoren und durch Ortsfaktoren bestimmt wird (119).

Polymerimmanente Faktoren sind Eigenschaften, die dazu führen, dass ein Stoff mehr oder weniger schnell in kleinere Teilstücke zerlegt werden kann. Bei biodegradierbaren

Kunststoffen erfolgt der Abbau unter anderem durch Zerlegung mit Hilfe von mikrobiellen Enzymen. Weiter kann der Abbau durch chemische Reaktionen erfolgen, wobei hier die Hydrolyse eine wichtige Rolle spielt.

Ein sehr wichtiger Bestandteil der Abbauprozesse von Kunststoffen ist zudem die Photodegradation (119).

Ob ein Polymer von einem Enzym abgebaut wird, hängt auf Grund der Enzymspezifität zum einen von der Oberflächenbeschaffenheit des abzubauenden Polymers, zum anderen von der Größe ab (119). Dies bedeutet: Je niedriger das Molekulargewicht, desto besser kann das Polymer in die Mikroorganismen aufgenommen werden und intrazellulär verdaut werden. Da im Extrazellulärraum keine intrazellulären Enzyme zur Verfügung stehen, ist die Abbaurate von großen Molekülen schwieriger (119).

Die Oberflächenbeschaffenheit des Polymers beeinflusst auf Grund der Enzymspezifität ebenfalls die enzymatische Abbaugeschwindigkeit. Auch die Form spielt eine Rolle, denn eine verhältnismäßig große Oberfläche erhöht die Abbaurate, da den Enzymen mehr mögliche Bindungsstellen präsentiert werden. Ein hohes Maß an Flexibilität führt weiterhin zu einer besseren Positionierung des Polymers im aktiven Zentrum des Enzyms (119).

Während die enzymatische Degradation als eine Oberflächenerosion erfolgt, ist die Hydrolyse eine Erosion des zentralen Kerns des Polymers. In der Regel erfolgen beide Abbauwege simultan, wobei einer überwiegt.

Die Hydrolyse ist eine Reaktion bei der Wasser in das Polymer diffundiert und hydrolysierbare funktionelle Gruppen wie Ether, Ester, Amide oder Carbonate angreift (119).

Damit ein Polymer von Enzymen verdaut werden kann, muss es zuerst in kleine Stücke zerlegt werden, weshalb die Hydrolysierbarkeit eine Grundvoraussetzung für die anschließende Biodegradation durch Bakterien ist (119).

Je höher die Flexibilität und Rotationskapazität des Kunststoffes ist, desto besser ist er hydrolysierbar. So erleichtern Doppelbindungen, sowie Sauerstoff und Stickstoffatome im Grundgerüst, die Rotation und damit die Flexibilität.

Seitengruppen hingegen, wie zum Beispiel Methylgruppen oder aber auch Ringstrukturen behindern die Rotation.

Ein weiteres Kriterium für eine gute Hydrolysierbarkeit ist der Grad der Kristallinität des Kunststoffes. Es handelt sich hier um eine inverse Beziehung: Je kristalliner, desto schlechter kann Wasser diffundieren und desto schlechter ist die Hydrolysierbarkeit. Dem gegenüber sind amorphe Regionen der Hydrolyse zuträglich (119).

Bezüglich der Additivfreisetzung bedeutet ein hoher Porendurchmesser des Polymers bei niedrigem Molekulargewicht des Additivs eine beschleunigte Additivfreisetzung. Während bei Additiven, die in einem engen Kontakt zur Pore stehen, die Freisetzung verzögert erfolgt (242).

Neben den polymerimmanenten Faktoren nehmen primäre Ortsfaktoren, zu denen Feuchtigkeitsgehalt, Sauerstoffgehalt, UV-Strahlung, pH-Wert, sowie die Mikrofauna zählen, eine führende Rolle beim Abbauvorgang ein (19).

Bezüglich der Feuchtigkeit zeigt sich eine positive Korrelation von Feuchtigkeitsgrad und Höhe der mikrobiellen Aktivität und Hydrolyse (40; 162).

Für den Abbau von Kunststoffen im Wasser ist diese Korrelation jedoch niedriger (40). Die Abhängigkeit der Abbauraten vom Sauerstoffgehalt gilt hingegen ubiquitär, wobei die Abbauraten unter aeroben Bedingungen höher sind als unter anaeroben.

Unter aeroben Bedingungen entstehen als Abbauprodukte Kohlenstoffdioxid und Wasser, unter anaeroben Bedingungen Kohlenstoffdioxid und Methan (162).

Bezüglich des pH-Wertes ist die Abbauraten bei einem pH von 5 am kleinsten. Sowohl in basischerem, als auch im saueren Milieu erfolgt der Abbau besser (40).

Bei den Temperaturen gilt, dass bei höheren Temperaturen die Abbauraten grundsätzlich steigt. Sind die Temperaturen jedoch so hoch, dass die Mikroorganismen absterben, so verringert sich die Degradationsgeschwindigkeit wiederum (162).

Bei der UV-Strahlung ist UV-B besonders effizient in der Photodegradation, zusätzlich kann durch Temperaturerhöhungen ein synergistischer Effekt hervorgerufen werden. Für manche Materialien hat sich gezeigt, dass die Photodegradation durch Feuchtigkeit ebenfalls beschleunigt wird. Bei Photodegradationen kommt es zum Kettenabbruch im Polymer. Dieser Mechanismus konnte etwa für Polyethylen, Polypropylen, Polystyrene, Polycarbonate und PVC nachgewiesen werden (27).

Kunststoffe können bezüglich ihrer Abbaubarkeit in verschiedene Klassen eingeteilt werden:

Um die Kriterien für Biodegradierbarkeit zu erfüllen, müssen Kunststoffe durch Mikroorganismen zersetzbar sein. Von Kompostierbarkeit spricht man, wenn der Abbau in einer kompostierenden Umgebung und in einer für kompostierbare Stoffe angemessenen Zeit erfolgt.

Bei den biodegradierbaren Kunststoffen gibt es zurzeit drei Gruppen (119).

Zum einen die natürlichen Polymere wie Cellulose- und Stärkederivate, aber auch PHA, Poly(3-hydroxyalkanoat), ein von Bakterien produzierter Polyester mit seinem wichtigsten Vertreter, PHB, einem Kunststoff mit ähnlichen Eigenschaften wie Polypropylen (40).

In der Gruppe der Kohlenstoffkettenpolymere, ist Polyvinylalkohol (PVOH) der einzige Kunststoff, der biodegradierbar ist, während PVC, PE und PP diese Kriterien nicht erfüllen. Bezüglich der Biodegradierbarkeit von endokrinen Disruptoren gibt es kontroverse Meinungen, wobei die Hypothese aufgestellt wurde, dass in Gewässern, die stark BpA belastet sind, Mikroorganismen die Fähigkeit gewonnen haben könnten, dieses abzubauen, während in unbelasteten Gewässern der Abbau von BpA im Vergleich bedeutend langsamer verläuft (281).

Heterokettenpolymere enthalten Sauerstoff- oder Stickstoffatome, die die Hydrolysierbarkeit verbessern. Ebenfalls zu dieser Gruppe gehörig ist PHA. Aber auch Polyglycolsäure (PGA) zählt zu dieser Gruppe (40; 119).

Die eben beschriebenen Faktoren, die über die Geschwindigkeit des Abbaus entscheiden, sind bei grundsätzlich degradierbaren Kunststoffen ermittelt worden.

Nun gibt es aber Kunststoffe, die als völlig inert gegenüber Degradation angesehen werden. Ihre Halbwertszeit ist nicht bekannt und wird zum Teil auf bis zu 1000 Jahre geschätzt (33; 108).

Es ist jedoch sicher, dass jeder Stoff irgendwann abgebaut wird, sei es durch mechanische Verkleinerung, die irgendwann bei Plastikpartikeln im Nanobereich endet und dann die Ingestion seitens Bakterien ermöglicht (242).

Des Weiteren bedeutet es, dass die Beständigkeit mancher Kunststoffe nicht für ihre Additive gilt. So zeigte eine Studie über Biodegradation von Plastik im Erdboden, dass zum Beispiel bei PVC nach der Exposition das Restgewicht erniedrigt ist und CO₂ freigesetzt wird. Eine Untersuchung des Molekulargewichts zeigt jedoch keine Abnahme. Dies lässt insgesamt darauf schließen, dass die Abnahme des Gesamtgewichts, sowie die Entstehung von CO₂, Resultat der Additivfreisetzung sind (242).

Durch die vorangegangenen Informationen bezüglich des Abbaus von Kunststoffen werden folgende Fragen aufgeworfen:

An welchen Orten fallen Kunststoffabfälle vermehrt an?

- In Ozeanen, im so genannten Subsurface Monolayer in ca. 50 cm Tiefe und im Sediment in durchschnittlich 4000 m Tiefe.
- Auf Mülldeponien.

Unter welchen Umständen und durch welche Mechanismen werden die unterschiedlichen Kunststoffe abgebaut/ verändert/ freigesetzt?

- Kompostierbare Kunststoffe auf geeigneten Deponien in definiertem Zeitrahmen. (z.B. PLA)
- Biodegradierbare Kunststoffe bei geeigneten Bedingungen (Temperatur, pH, Feuchtigkeitsgehalt, etc.) zunächst durch Hydrolyse anschließend durch Biodegradation. Ausmaß und Geschwindigkeit des Abbaus sind variabel. (z.B. PLA, PVOH, PGA, PCL)
- Herauslösen von Additiven und Polymerbestandteilen durch chemische Reaktionen, sowie durch Hydrolyse (z.B. BpA, Nonylphenol, Phthalate)
- Abbau durch Photodegradation, in der Regel langsam und unvollständig, wobei häufig Freisetzung der Additive vor dem eigentlichen Polymer. Hauptabbauweg der am meisten eingesetzten Kunststoffe (z. B. Polyethylen, Polypropylen, Polystyren, Polycarbonat und PVC)
- Mechanische Zerkleinerung, als langsamer Prozess und in Abhängigkeit von physikalischen Kräften. Zerkleinerung bis hin zu „Nurdles“ . (z.B. alle Kunststoffe, insbesondere an Küsten)

Abbau und Verhalten von Kunststoff im Ökosystem Ozean

Empirische Studien zeigen, dass biodegradierbare Stoffe, die bei entsprechender Feuchtigkeit und Temperatur abgebaut werden, im Meerwasser deutlich langsamer degradiert werden als an der Luft (119).

Diese Beobachtung kann auch für nicht biodegradierbare Polymere erwartet werden, auch wenn für diese Fälle auf Grund der zu kurzen Beobachtungszeiten dies noch nicht bewiesen werden konnte.

Gründe liegen sicherlich in den vergleichsweise niedrigeren Temperaturen, insbesondere im Tiefenwasser, sowie in der verringerten UV-Strahlung im Wasser.

So dringen bei nicht turbulenter Strömung nur 45 % des Lichts und nur 30 % der Energie des UV-Lichts in 1 m Tiefe ein (108; 196).

Bereits in 100 m Tiefe stehen nur noch 0,5 % des Lichts selbst bei klarstem Ozean zur Verfügung, und UV-Licht kommt in dieser Tiefe nicht mehr vor (196).

Des Weiteren wurde beobachtet, dass Plastikbestandteile relativ schnell von faulenden Organismen besiedelt werden, die diese zusätzlich vom UV-Licht abschirmen (33).

Der häufigste verwendete Kunststoff, Polyethylen, ist photoempfindlich, aber nicht biodegradierbar. Er ist auch der im Meer am stärksten repräsentierte Kunststoff, und man muss davon ausgehen, dass er im Meer über eine sehr lange Halbwertszeit verfügt. Die durchschnittliche Meerestemperatur beträgt 3.5° Celsius. Am Meeresboden beträgt die Durchschnittstemperatur 0.9-2° Celsius, an der Oberfläche ist diese in der Regel höher, hängt jedoch sehr stark vom Breitengrad, aber auch vom Längengrad und der Jahreszeit ab (196).

Die vorherrschende Temperatur in der so genannten Oberflächenschicht kann daher nur exemplarisch betrachtet werden.

Die größte Dichte an Plastikmüll findet man im Nordpazifik zwischen dem 20. und 40. Breitengrad (33; 170). Bezüglich Temperatur und pH-Wert gibt es Messwerte der Station ALOHA (22.75°N, 158°W). Diese zeigen im Oberflächenwasser (0-30m Tiefe) durchschnittliche Temperaturen – je nach Jahreszeit – von 23.5 ° bis 26.5° Celsius. Der pH-Wert unterliegt ebenfalls jahreszeitlichen Schwankungen und bewegt sich um den Wert 8.1; er liegt damit im leicht alkalischen Bereich (68).

Der Sauerstoffgehalt des Wassers hängt direkt von der Temperatur und dem Planktongehalt ab. Bezüglich des O₂-Gehaltes zeigen sich folgende Beziehungen:

Im Oberflächenwasser lässt sich ein höherer O₂-Gehalt als im Tiefenwasser finden.

Auf Höhe des Äquators ist der Sauerstoffgehalt bei gleicher Tiefe empirisch niedriger, als in nördlicheren oder südlicheren Breiten (196).

Der Sauerstoffgehalt im Oberflächenwasser beträgt ausserhalb äquatorialer Breiten ca. 6-8 ml O₂/ l Wasser und ist in äquatorialen Breiten niedriger. In tieferen Wasserschichten kann er gegen Null tendieren, wie zum Beispiel in 500-1000m Tiefe bei 50° N im Pazifik gemessen wurde. Im Atlantik liegt der Sauerstoffgehalt bei gleichem Breitengrad und Tiefe bei über 6 ml O₂/l Wasser. Auch auf Höhe des Äquators zeigt sich in größeren Tiefen im Pazifik ein stärkeres Absinken des Sauerstoffgehaltes als im Atlantik (196).

Dieses Diskrepanzphänomen ist im Oberflächenwasser zunächst nur gering ausgeprägt, nimmt jedoch dann in Tiefen von bis zu 1000 Metern zu. In höheren Breiten sind die Unterschiede ebenfalls markanter als in niedrigeren Breiten (196).

Die im Ökosystem Ozean herrschenden Bedingungen können durch Interaktion mit treibendem Kunststoff durch Reflektion bzw. Adsorption von Sonnenstrahlung, je nach Farbe und Beschaffenheit des Kunststoffes, beeinflusst werden.

Dies hätte wiederum Auswirkungen auf die Flora, die von Sonnenstrahlung direkt abhängig ist.

Gelangt Kunststoff ins Meerwasser, so ist seine Dichte in der Regel geringer, als die des Wassers, und es schwimmt im Subsurface Monolayer. Dort kommt es in der Regel innerhalb kurzer Zeit zur Anlagerung von Algen und der Bildung eines Mikrofilms auf der Oberfläche (224).

Je größer die Oberfläche, desto mehr Angriffsfläche bietet sich für Algen. Zunächst erfolgt die Ausbildung einer Schicht aus grünen Algen und eines Biofilms aus Bakterien, die wiederum eine weitere Auflagerung verschiedener Intervertebraten ermöglicht. Die Spezies verhalten sich dabei variabel und sind von der ortsspezifischen Fauna abhängig. Beispiele für solche Mikroorganismen sind Hydroide, oder auch Mosstierchen (Bryozoa), sowie Manteltiere (Tunicata) (224).

Welche Spezies dominieren ist unter anderem davon abhängig, ob sie an der Oberfläche schwimmen oder in tieferen Schichten. Die Besiedlung der Kunststoffe variiert auch mit der Zeit, sodass bei einem Versuch (Song et al. 1991) in der Biscayne Bay in Florida auf Plastik in mehreren Metern Tiefe die Hydroides die meisten Kolonien ausgebildet haben. Bei an der Oberfläche schwimmenden Kunststoffen wurden die Hydroides nach einigen Wochen durch Moostierchen und Manteltiere verdrängt (224). Wenn Plastik nach Dichtezunahme durch Faulen mehrere Meter tiefer ins Meerwasser eingetragen wurde, nahm der Gesamtbestand an faulenden Mikroorganismen wieder ab und damit auch die Dichte. Dieses Phänomen wird darauf zurückgeführt, dass durch sukzessiven Mangel an Licht in mehreren Metern Tiefe die Population nicht aufrechterhalten werden kann (224). Eine weitere Erklärung wäre die Verringerung der Population der Mikroorganismen durch Nahrungsaufnahme seitens der Fische.

Song et al. 1991 hinterfragen durch diese Ergebnisse die These, dass Plastik durch Faulen fortwährend an Dichte gewinnt und sedimentiert.

Insgesamt ist es wahrscheinlich, dass zumindest ein Teil der Kunststoffe den Zyklus des Ab- und Auftauchens mehrfach durchläuft.

Einem Absinken auf Grund einer Dichtezunahme kann ein Wiederhoch- bzw. Wiederauftauchen durch Verringerung der Dichte in Organismen bei Aufenthalt in Wasserschichten mit widrigen Bedingungen für faulende Organismen folgen. Beim „Faulen“ handelt es sich ganz offensichtlich um einen reversiblen Vorgang (224). Gemäß Einschätzungen der amerikanischen Environmental Protection Agency [EPA: diese Behörde der USA hat die Ziele, die Umwelt und die menschliche Gesundheit zu schützen] schwimmen bzw. treiben 46% der Kunststoffe und sind somit im Oberflächenwasser zu finden (33).

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Bedingungen im Meer für den Abbau von Plastik schlechter sind als an Land. Im Meer sind die Bedingungen am Meeresboden wiederum schlechter als im Oberflächenwasser (40). Von entscheidender Bedeutung ist die geringere Sonnenlichtexposition und die damit einhergehende geringere UV-Einstrahlung, sowie niedrigere lokale Temperaturen. Zu der Fragestellung, ob der Salz- und spezifische Ionengehalt des Meerwassers Einfluss auf die Abbaurate von Kunststoffen nimmt, sind keine Studien verfügbar.

Ein weiterer negativer Ortsfaktor für einen Kunststoffabbau im Meerwasser ist der vergleichsweise niedrige Sauerstoffgehalt (196). Bezüglich der marinen kunststoffabbauenden Mikroorganismenpopulation liegen keine Erhebungen vor, die einen unmittelbaren Vergleich mit terrestrischer Population zulassen. Ein weiterer nicht untersuchter Faktor ist der Einfluss von freigesetzten oder angelagerten Chemikalien auf die Abbaurate.

Letztlich kann eine definitive Abbaugeschwindigkeit von Plastik nicht prognostiziert werden. Fakt ist, dass der Kunststoffeintrag bei weitem größer ist als die Abbaurate, was eine sukzessive Akkumulation zwangsläufig impliziert.

Weitere Studien haben gezeigt, dass durch Witterungseinflüsse Additive freigesetzt werden können, auch wenn es zu keiner Degradation des Kunststoffes kommt.

So kommt es bei Inkubation von Flaschen, die endokrine Disruptoren als Additive enthalten, innerhalb weniger Tage zur maximalen Freisetzung der Additive mit anschließendem Abbau oder Sedimentation (281).

Insgesamt persistieren und akkumulieren Kunststoffe und können darüber hinaus potenziell gefährliche Substanzen in die Umwelt freisetzen.

Empirisch gilt, dass Kunststoffabbauprozesse auf Mülldeponien gut und Abbauprozesse im Subsurface Monolayer und auf Meeresböden wenig bis gar nicht beforscht sind.

Betrachtet man die Ortsfaktoren von Mülldeponien, so lassen sich verschiedene Entwicklungsphasen unterscheiden, die mit unterschiedlichen Ortsfaktoren einhergehen.

Zu Beginn der Inbetriebnahme einer Mülldeponie ist der pH niedrig (5-6), und es herrscht eine hohe Ionenkonzentration. (Abb.A.5) Das dazu gehörige saure Sickerwasser löst nur geringe Substanzmengen und enthält überwiegend organische Bestandteile mit hohem Molekulargewicht. Im Sickerwasser lösen sich neben Polymerbestandteilen auch Additive. Die größte Gruppe unter den Additiven bilden die Weichmacher mit einem Molekulargewicht von 200-700g/ mol. Einer der bedeutendsten Weichmacher sind die Phthalate (242).

In der ersten aziden Phase lösten sich hydrophile Weichmacher und geringe Mengen von organischen Bestandteilen. (Abb.A.6)

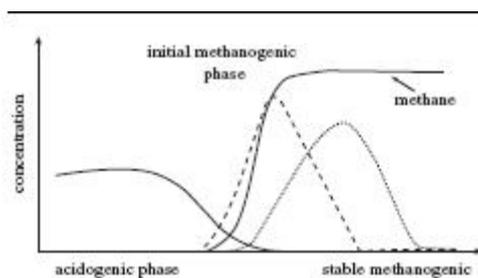


Abb. A.5
Entwicklungsphasen einer Mülldeponie(242)

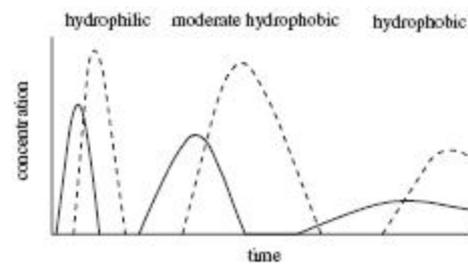


Abb.A.6
Konzentration von Substanzen im Sickerwasser in Abhängigkeit von der Zeit durchgezogene Linie: Phthalsäurediester gestrichelte Linie: Phthalsäuremonoester (242)

Hydrophile Phthalate haben eine hohe Wasserlöslichkeit und gehen bereits in der aziden Phase in Lösung und werden vermutlich in der wässrigen Phase hydrolysiert. Ein Vertreter der hydrophilen Phthalate sind die Dimethylphthalate (242).

Ebenfalls hydrophil und damit in der ersten Phase einer Mülldeponie löslich, ist Bisphenol A.

Bisphenol A(BpA) bildet die Ausgangssubstanz für die Herstellung von Polycarbonaten und findet sich als Bestandteil bei Epoxidharzen und PVC (31). Unter aeroben Bedingungen kommt es zum Herauslösen von BpA (281). Der BpA-Gehalt in Sickerwasser war in mehreren Studien signifikant höher als in kommunalen Abwässern

(88; 182). Je nach Deponie fanden sich BpA-Konzentrationen zwischen 10 und 10.000 µg/l (31; 54; 88).

Die im Sickerwasser ermittelten Werte für BpA liegen um das 7-fache höher als die NOAEL-Konzentrationen (höchste chronische Expositions-dosis ohne signifikante Schädigung) für bestimmte Spezies. Dies stärkt die Hypothese, dass hohe BpA-Konzentrationen im Sickerwasser biologische Effekte provozieren (214).

Dabei wurden im Sickerwasser asiatischer Deponien BpA-Konzentrationen zwischen 0,18-4300 µg/l gemessen (242). Verglichen mit BpA-Werten aus kommunalen Abwässern sind die Konzentrationen im Sickerwasser bis zu vierfach höher (182).

Deponien können durch Einsatz von Membranen mit Bioreaktoren und Sauerstoffzugabe in ihren Bedingungen verändert werden. Die Sickerwasserkonzentration von BpA ist bei behandelten Deponien niedriger, liegt trotzdem oberhalb der NOAEL (88; 274).

In der pH-neutralen stabilen methanogenen Phase, dem Endzustand einer Deponie, erfolgt der größte Stoffeintrag in das Sickerwasser. Aus der Gruppe der Phthalate ist das hydrophobe Diethylhexylphthalat (DEHP) von Bedeutung. Hydrophobe Phthalate werden an der Polymeroberfläche hydrolysiert (242).

Insgesamt ist, wie bereits erwähnt, die Hydrolysierbarkeit bei einem neutralem bis alkalischem pH im Vergleich zu einem saurem pH verbessert (40; 117).

Weitere Additive, die sich in der methanogenen Phase lösen, sind die Alkylphenole, wobei kürzere Alkylketten ein höheres Extraktionspotenzial haben als Längerkettige (242).

Die gelösten Kohlenwasserstoffketten ermöglichen zudem wasserunlöslichen Weichmachern die Anheftung an die Oberfläche (242).

(b) Meteorologischer und ozeanographischer Hintergrund zur Akkumulation und Ausbreitung von Kunststoffabfällen

Besonders im Bereich der subtropischen Hochdruckgebiete wird auf den Ozeanen eine zunehmende Konzentration von Abfällen beobachtet. Die Akkumulation von vornehmlich Kunststoffabfällen im Oberflächenwasser ist mit der – unter **3(a4)** beschriebenen – extrem langen Verweilzeit von Kunststoffen im Meerwasser begründet: Zum einen findet kaum ein Abbau auf dem biochemischen Wege statt. Lediglich auf mechanischem und photochemischem Wege werden Kunststoffteile zerkleinert bzw. zersetzt, zuletzt bis in den Bereich der Nanopartikel. Zum anderen bewirkt der durch das spezifische Gewicht der meisten Kunststoffabfälle bedingte Auftrieb eine Positionierung vornehmlich im Oberflächenwasser der Ozeane.

Besonders ausgeprägt zeigt sich die Verschmutzung mit Kunststoffmüll im Nordatlantik und im Nordpazifik. Das vorherrschende Nord-Süd-Gefälle der Verschmutzung korreliert mit regionalen Bevölkerungsdichten und der Häufigkeitsverteilung von dicht besiedelten Küstenregionen mit entsprechendem Abfallaufkommen. Im Nordpazifik wird dieser „Müllteppich“ derzeit etwa auf die doppelte Ausdehnung des US-Bundesstaates Texas geschätzt. Der so genannte „*Great Pacific Garbage Patch*“ rotiert zwischen Nordamerika und Asien. Anfang 2008 zirkulierten in diesem Müllstrudel, Schätzungen zufolge, etwa 100 Millionen Tonnen Kunststoffmüll, mit steigender Tendenz (25).

Bisher vorliegende Einzelstudien weisen darauf hin, dass es dort stellenweise zu einem Massenverhältnis von Kunststoff zu Plankton von sechs zu eins kommt (170; 171), was zu großen Schäden am Beginn der Nahrungskette im ozeanischen Leben führt.

(b1) Wind- und Strömungssystem des Oberflächenwassers im Bereich der subtropischen Hochdruckgebiete; Deposition von Kunststoffabfall an der Meeresoberfläche

Neben der geographischen Lokalisation der Emittenten – Kunststoffeinträge über Flüsse bzw. über Schiffe – sind für die Ansammlung der Kunststoffabfälle an der Meeresoberfläche im Wesentlichen die oberflächennahen Strömungen der Ozeane und die dort vorherrschenden Windsysteme der unteren Atmosphäre bestimmend. Im Bereich der subtropischen Hochdruckgebiete entstehen durch das Zusammenspiel von

Westwindzone und Passatwind konvergente Zirkulationszonen des Oberflächenwassers der Ozeane.

Abbildung B.1 zeigt die fünf großen so induzierten Driftströme der Erde. Hervorgehoben sind die Zirkulationszonen des Nordatlantiks, des Südatlantiks, des Nordpazifiks, des Südpazifiks und des Indischen Ozeans. Jede große Zirkulationsströmung wird durch die polseitig intensiven Westwindzonen und die äquatorseitigen Passatwindzonen eingegrenzt.

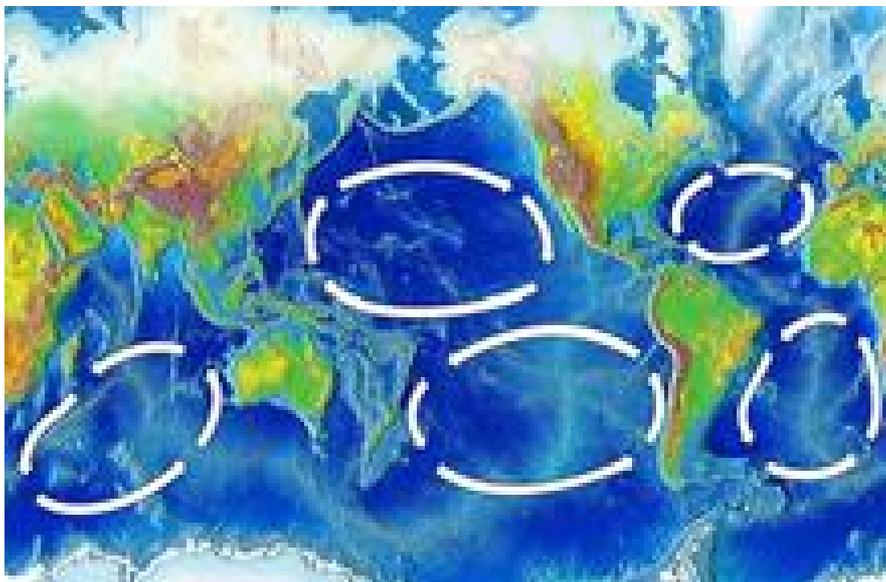


Abb. B.1: Die fünf größten zirkulierenden Driftströme der Erde (12)

Die Konvergenz der Oberflächenströmung im Bereich der Zirkulationsgebiete wird durch die Strömungsrichtung des Oberflächenwassers, in Bezug zur Windrichtung darüber, induziert. In der Ozeanographie wird dieses Phänomen Ekmantransport genannt (11). Die Corioliskraft bewirkt jeweils eine in die Zirkulationszelle gerichtete windinduzierte Strömung des Oberflächenwassers und somit die Ausbildung einer Konvergenz im Zirkulationszentrum (10). Die Oberflächenströmung strebt hierbei ins Zentrum der genannten Zellen.

Die beschriebene Konvergenz der Oberflächenströmung erklärt wiederum die Akkumulation des schwimmenden Müllteppichs im Bereich dieser Zirkulationszonen. Material, welches in die Zirkulationszone gelangt, wird immer in Richtung des Zentrums

transportiert und reichert sich dort an, da der Auftrieb des Abfallmaterials ein Absinken in tiefere Wasserschichten verhindert. Auf Grund niedriger Windgeschwindigkeiten im Zentrum der subtropischen Hochdruckgebiete und damit folglich geringerer Durchmischung des Oberflächenwassers, wird eine oberflächennahe Deposition des schwimmenden Materials begünstigt.

So entstehen bei kontinuierlich neu zugeführtem Kunststoffabfall im Bereich der großen zirkulierenden Driftströme der Weltmeere riesige schwimmende Kunststoffmüll- Deponien. Angesichts der äußerst langen Verweilzeiten dieses Materials und möglichen Wirkungen auf die Tier- und Pflanzenwelt, kann es auf diese Weise in kommenden Jahrzehnten und Jahrhunderten zu schleichenden Umweltbelastungen kommen, deren Ausmaß zur Zeit fast unkalkulierbar imponiert.

(b2) Weltweite Ausbreitung von Kunststoffpartikeln

Neben der Kontamination der Weltmeere mit Kunststoff in Form von Treibgut an der Meeresoberfläche nimmt auch der Anteil kleinerer Plastikpartikel im Meerwasser und an den Stränden deutlich zu. Durch die mechanische Zerkleinerung und photochemische Zersetzung der Kunststoffabfälle entstehen mit der Zeit sehr kleine Partikel bis in Abmessungen des Nanopartikelbereiches. Der Transport solcher Bestandteile durch Meeresströmungen ist im Gegensatz zu größeren Partikeln im gesamten Tiefenbereich der Weltmeere möglich, da bei solchen Partikelgrößen der Auftrieb im Wasser seine Bedeutung verliert. Für solche Partikel wird die gesamte globale thermohaline Zirkulation der Weltmeere (einschließlich der Tiefenströmungen) ein mögliches Transportmedium (Abb. B.2). Dies Phänomen hat für die Transportwege, Depositionsorte und Aufenthaltszeiten eine nahezu unkalkulierbare Dimension. Solche globalen Partikelzirkulationen umfassen Zeitzyklen von 200-300 Jahren (70).

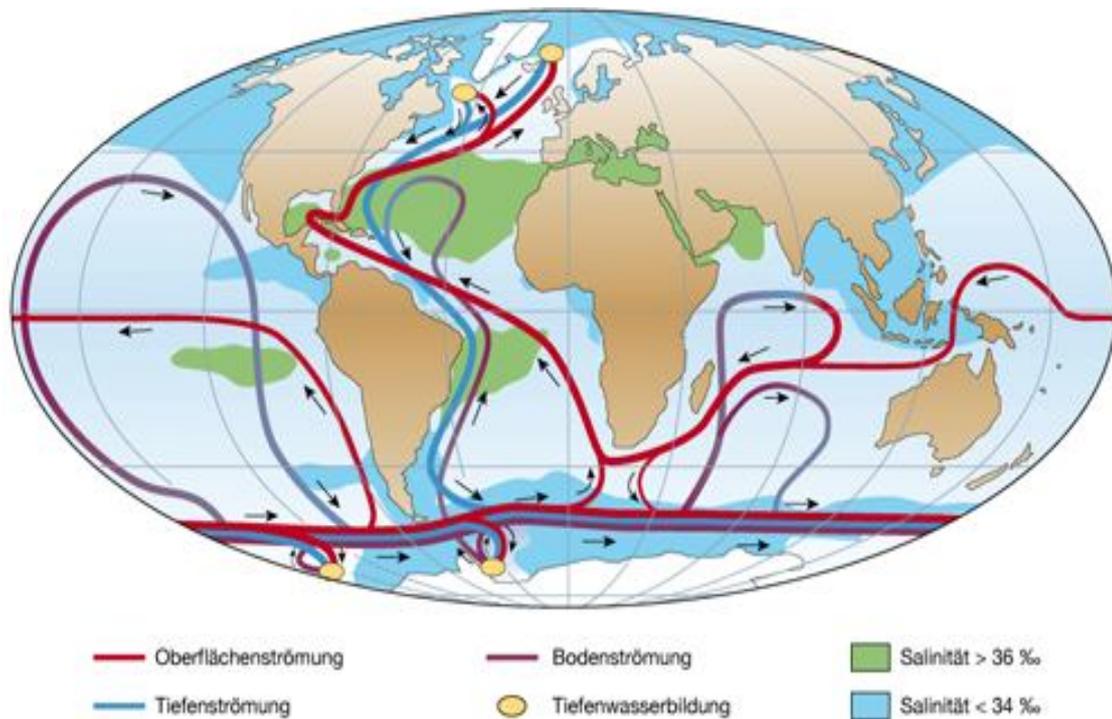


Abb. B.2: Schematische Darstellung der thermohalinen Zirkulation (201)

Die thermohaline Zirkulation stellt eine Kombination aus Meeresströmungen dar, die die Ozeane miteinander verbinden und sich zu einem Kreislauf globalen Ausmaßes vereinen. Der Antrieb für diesen umfangreichen Massen- und Wärmeaustausch wird durch Temperatur- und Salzkonzentrationsunterschiede innerhalb der Weltmeere hervorgerufen. Beide Effekte haben eine unterschiedliche Dichte des Wassers zur Folge und verursachen somit einen Strömungsantrieb(196).

(c) Biologischer Hintergrund zur Verbreitung und Akkumulation von Plastikbestandteilen im marinen Nahrungsnetzwerk

Die Verteilung von Kunststoffen in Ozeanen wird sowohl durch meteorologische, geographische, als auch demographische Faktoren beeinflusst (33).

Besonders hohe Kunststoffkonzentrationen findet man in hoch industrialisierten, dichtbesiedelten Küstengebieten, die durch Landgebiete begrenzt werden. Beispiele sind das Mittelmeer und das Karibische Meer (34).

Errikson et al. 2003 untersuchte die Zusammensetzung von Kunststoffabfällen in aquatischen Ökosystemen, indem in Robbenkot enthaltene Kunststoffe und Proben von frei flottierenden Kunststoffen in einer Bucht der Macquarieinsel im Südpazifik analysiert wurden.

Die Kunststoffzusammensetzung im Robbenkot ergab folgende prozentuale Verteilung an detektierten Partikeln: 93% Polyethylen, 4% Polypropylen, 2% Polychloroprene.

Die Kunststoffzusammensetzung in der Wasserprobe zeigte folgendes Verteilungsmuster: 48% Polyethylen, 18% Polypropylen, 11% PET, 16% Polystyren, 3,5% Polyesterharz + Fiberglass (73).

In beiden Proben sind Polyethylen und Polypropylen am stärksten repräsentiert. Auf Grund der starken Verteilung und Durchmischung der Kunststoffe durch die globalen Oberflächenströmungen der Ozeane erscheint es schlüssig, dass die Zusammensetzung des Kunststoffmülls weltweit insgesamt wenig differiert.

Während der Erfassung von Makro-Kunststoffpartikeln durch Strandgutachten eine gewisse Aufmerksamkeit gewidmet wurde, erfolgten nur wenige Untersuchungen von Mikrokunststoffpartikeln (33; 245).

Im Wassereinzugsgebiet von Los Angeles waren 90% der gefundenen Plastikpartikel kleiner als 5 mm und wiesen einen Gewichtsanteil am Gesamtkunststoffmüll von 13% auf (169).

Der Anteil an Mikrokunststoffpartikeln (Englisch: Nurdles) hat dabei seit den 60er Jahren stetig zugenommen (245).

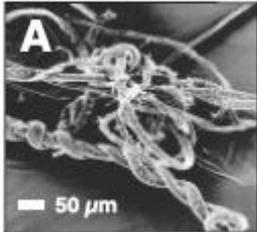


Abb.C.1 Mikrokunststoffpartikel (Nurdles) (245)

Insbesondere die Erfassung des Kunststoffgehalts in Sedimenten ist technisch schwierig (245). Am häufigsten werden Strände auf Grund ihrer guten Zugänglichkeit untersucht. Darüber hinaus zeigen Einzelstudien, dass insbesondere in küstennahen Sedimenten ebenfalls hohe Kunststoffkonzentrationen herrschen (90).

Untersuchungen von Thompson et al. 2004 zeigten, dass die höchsten Kunststoffkonzentrationen im subtidalen Sediment detektiert werden.

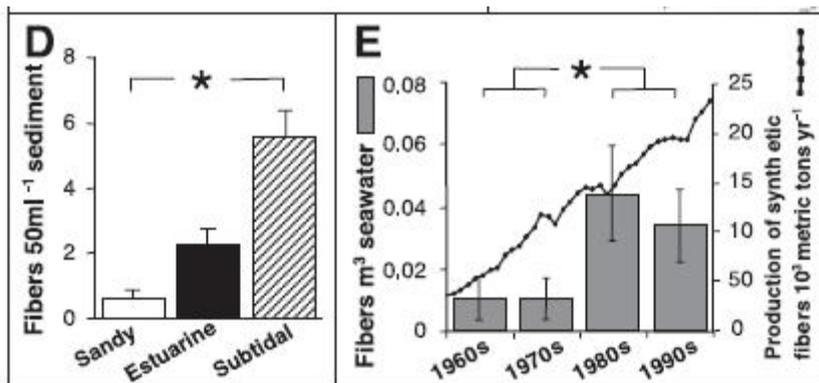


Abb. C.2:

(D)Konzentration von Kunststofffasern im Boden:

Vergleich zwischen Sandgebiet, Mündungsgebiet und subtidalem Sediment (245)

(E)Konzentration von Kunststofffasern im Meerwasser im zeitlichen Verlauf:

gestrichelte Linie: globale Produktion von Kunststofffasern (245)

Der Eintrag von Kunststoffen in die Weltmeere kann über verschiedene Wege erfolgen. Ca. 20 % der Kunststoffabfälle im Meer stammen von Schiffen. 80% haben ihren Ursprung in windbedingtem Eintrag aus Küstengebieten (60). Tatsächlich sind auf Grund des geringen Eigengewichts von Kunststoffen vor allem deponierte Kunststoffabfälle dafür prädestiniert durch Winde fort getragen zu werden (67).

Hinzu kommt der Eintrag von Kunststoffpartikeln durch Flüsse, die wiederum aus kommunalen Abwässern und aus Sickerwasser Kunststoffbestandteile enthalten.

Eine weitere Kunststoffbelastung entsteht durch Verlust von Ladung aus dem Schiffsverkehr (60; 70). Der Eintrag von Mikrokunststoffpartikel, die unter anderem als Mikropellets zur industriellen Weiterverarbeitung in der Kunststoffindustrie benötigt werden, führt auf Grund der geringen Größe der Nurdles von unter 5 mm zu Ingestion durch Meeresorganismen (245). Zusätzlich sind Nurdles mit einer Größe kleiner als 5 mm Bestandteil von Kosmetikprodukten, wie Gesichtspeelings und erhalten auf diesem Weg Zugang zu kommunalen Abwässern (84)

Neben einem direkten Eintrag von Nurdles kommt es auch zu einer Bildung derselben in marinen Gewässern (27; 245). Dies geschieht durch Fragmentation größerer Kunststoffbestandteile auf Grund der Einwirkung physikalischer Kräfte.

Ein Austausch zwischen Süß- und Salzwasser und damit zwischen Land und Meer erfolgt über die Wassereinträge durch Flüsse (Süßwasser ins Salzwasser) und Niederschlagsbildung durch Verdunstung von Meerwasser (Salzwasser ins Süßwasser). Zu einem weiteren Austausch zwischen Salz- und Süßwasser kommt es über das Sediment am Meeresboden mit dem unterhalb des Sediments verlaufenden Grundwassers, das wiederum im Austausch mit dem Grundwasser der angrenzenden Küstengebiete steht (164).

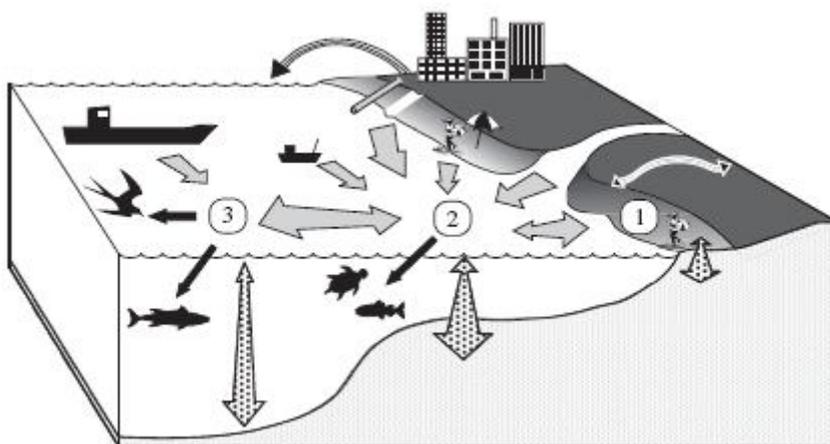


Abb. C.3: Austauschwege von Süß- und Salzwasser, sowie mögliche Wege für Kunststoffe in das marine Ökosystem (210)

Kunststoffe können auf Grund ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften indirekt mit dem aquatischen Ökosystem interagieren. Sie können aquatische Ökosysteme aber auch durch direkten Kontakt mit der ortsansässigen Fauna beeinflussen.

Zu direkten, zum Teil unmittelbar sichtbaren Folgen kann es kommen, wenn sich Meerestiere in großen Kunststoffbestandteilen verfangen und verenden oder aber dadurch in ihrem Wachstum beeinträchtigt werden.



Abb.C.4: Schildkröte, die sich als Jungtier in einem Kunststoffring verfangen hat (167)

Darüber hinaus können makroskopisch sichtbare Kunststoffe von Meeressäugern, Vögeln, Reptilien oder Fischen durch Ingestion in den Magen-Darm-Trakt aufgenommen werden und die Tiere müssen mit paradoxerweise vollem Magen bzw. Darmpassagebehinderungen und -verschlüssen verenden.



Abb.C.5: Skelettierter Leichnam eines Albatrosses mit Kunststoffabfällen im Magen (168)

Kunststoffe werden häufig mit natürlichen Nahrungsquellen verwechselt, beispielsweise durch Schildkröten, die nicht zwischen „Plastiktüten“ und Quallen differenzieren können und das Plastikmaterial daher fatalerweise ingestieren (174).

Auf diese Weise stellt die große Masse der an Wasseroberflächen treibenden Kunststoffe für die in diesem Lebensraum lebenden Vögel und Reptilien eine große Gefahr dar.

Große Anteile der makroskopisch sichtbaren Kunststoffe werden durch mechanische Reibung im Ozean zerkleinert (130; 245). Auf diese Weise können sie von weiteren Spezies ebenfalls fälschlicherweise für Nahrung gehalten und von Fischen oder auch Muscheln -mit der- und -als- Nahrung aufgenommen werden (42). Neben einer Behinderung einer weiteren Nahrungsaufnahme, kann der sich anreichernde Kunststoff durch Migration Polymerbestandteile, Additive und Schadstoffe freisetzen, die anschließend in den Organismus der betroffenen Tiere aufgenommen werden (42).

Alle Additive – wie Stabilisatoren, Weichmacher, Flammschutzmittel, Copolymere etc. – sind aufgrund des Herstellungsprozesses stärker geeignet, den Organismus betroffener Lebewesen zu belasten und zu beanspruchen (nachfolgend als Migrationspotential bezeichnet), als Monomere. Tatsächlich sind die Additivbindungen im Kunststoff verglichen mit Polymerbindungen schwächer (67).

Aber auch innerhalb von Polymeren gibt es bezüglich der Monomerbindungsstabilität Unterschiede. Polymere, bestehend aus miteinander verknüpften Monomeren., liegen die in der Regel verzweigt-kettig vor, sodass nicht alle Monomere im gleichen Ausmaß und mit der gleichen Stabilität bzw. Stärke gebunden sind. Bei der Herstellung , ebenso wie bei der Fragmentierung durch mechanische Reibung im Rahmen von Witterungsprozessen, kommt es fortlaufend zum Abbruch einzelner Polymerketten. Die entstehenden Oligomere zeichnet im Ergebnis ein erhöhtes Migrationspotential aus (67).

Aus der Gruppe der Polymerbestandteile, die bei Aufnahme durch Organismen biologisch denkbar bzw., biologisch plausibel Gesundheitsschäden hervorrufen könnten, werden derzeit vor allem endokrine Disruptoren wie Bisphenol A beforscht. Das praktisch ubiquitäre verbreitete BpA ist einerseits das Ausgangsmonomer für Polycarbonate und findet andererseits auch als Additiv Verwendung (67). Empirische

Studien zeigen, dass sowohl in Deponieabwässern als auch in küstennahen Sedimenten erhöhte Bisphenol A-Werte messbar sind (123).

Zu weiteren endokrinen Disruptoren, die aus Kunststoffen in Umgebungsmedien wie dem Wasser und dort in Organismen migrieren können, zählt die große Gruppe der Phthalate (153). Auf Grund unterschiedlicher Studien stehen ebenfalls PBDE unter Verdacht als endokriner Disruptor zu agieren (65; 144; 239)

Auch das Nonylphenol, ein Degradationsprodukt aus dem Additiv Tris(nonylphenyl)phosphit (TNPP), gilt als endokriner Disruptor (176; 281).

Eine Vielzahl weiterer Additive, die als endokrine Disruptoren identifiziert wurden – oder die unter Verdacht stehen, endokrin zu wirken – bedrohen durch Migration potenziell die Lebenswelt (176).

Ein zusätzliches Problem stellt die Metabolisierung der Kunststoffbestandteile nach Ingestion durch Meerestiere dar, sodass die Zahl der zu untersuchenden Metabolite zunimmt. So führt die Glykosylierung von BpA durch Frischwassermikroalgen zu BpA-glykosiden, die durch herkömmliche BpA- Messungen nicht erfasst werden. Nach Verzehr dieser Pflanzen, entsteht im Rahmen des Verdauungsprozesses im Gastrointestinaltrakt wiederum BpA (183).

Eine wichtige Eigenschaft bzw. Funktion von Kunststoffoberflächen ist, dass diese als Adsorptionsfläche für Bioorganismen und für Schadstoffe fungieren können. In dieser Weise stellen Kunststoffe für einen Teil der Meeresbewohner eine Bedrohung, für andere Organismen aber einen Lebensraum dar s. **3(a4)**. So heften Seepocken ihre Larven an Kunststoffoberflächen, mit denen sie dann in der Meeresströmung treiben. Darüber hinaus ermöglichen Kunststoffpartikel Larven das Driften in andere, fremde Ökosysteme (169). Ist die ökologische Nische im fremden Ökosystem bereits besetzt, kann es zum Wettbewerb mit und auch einem Verdrängen vorgängig ansässiger Arten kommen.

Jedoch können sich nicht nur Larven an die Oberfläche von Kunststoffabfällen anheften, sondern auch Schadstoffe. Als ein Beispiel können sich im Meer gelöste Schwermetalle auf den Oberflächen absetzen und mit Kunststoffteilen als Vektor driften (36; 121; 241; 287).

Werden Kunststoffpartikel von Tieren ingestiert, so können auch angeheftete Schadstoffe in die Organismen gelangen.

Empirisch demonstrierte eine Untersuchung des Großen Sturmtauchers (*Puffinus gravis*), eines großen Seevogels aus der Gattung der Röhrennasen, eine positive Korrelation zwischen der Menge der oral aufgenommenen Kunststoffe und der gemessenen Konzentration an Polychlorierten Biphenylen- im Fettgewebe und den Vogeleiern (209).

In einer weiteren Untersuchung von durch Vögeln aufgenommenen Kunststoffpartikeln zeigte sich eine eindeutige Kontamination mit Polychlorierten Biphenylen und chlororganischen Pestiziden (51).

Die Kunststoffoberfläche fungiert somit als Sorptionsmittel und hydrophobe organische Kontaminanten (HOC) wie Alkylbenzene, PCBs oder polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH), polybromierte Diphenylether, Nonylphenol und Triclosan (ein Biozid), fungieren als Sorbat (158; 242; 287). Dabei verfügt ein Polymer nicht nur über eine äußere, sondern auch über eine innere Oberfläche, die den hydrophoben organischen Molekülen durch Penetration der lipophilen Polymere zur Verfügung steht (279).

Die Sorption von HOCs ist insgesamt abhängig von der Temperatur, dem pH, der Löslichkeit der organischen Verbindungen im Meerwasser, weiteren gelösten Stoffen sowie der Polymerbeschaffenheit (242; 279). Wie unter **3(a4)** erwähnt, bestehen Polymere aus einer amorphen und einer kristallinen Region, wobei die Sorption von HOC in der amorphen Region des Polymers erfolgt.

Amorphe Regionen können bei Zimmertemperatur je nach Glasübergangspunkt gummiartig (z. B. Ethylen) oder glasartig (z. B. PVC) und damit stärker kondensiert sein (279).

Bei gummiartigen Polymeren erfolgt die Absorption durch Lösung der organischen Moleküle im Polymerinneren, während bei glasartigen Polymeren neben Lösung der HOC zusätzlich Poren im Nanobereich als Adsorptionsfläche für organische Bestandteile dienen (279).

Die Absorption durch Lösung verhält sich linear. Im Gegensatz dazu ist die Adsorption, also die Aufnahme in die Poren, abhängig von der Affinität der jeweiligen Polymerregion, und damit nicht linear. Bei einer langsamem Reaktionskinetik kommt die Adsorption stärker zum Tragen (279).

Das Potenzial, organische hydrophobe Kontaminanten aufzunehmen, variiert je nach Kunststoffsorte um bis zu eine Größenordnung (241).

Teuten et al. 2007 kamen zu dem Ergebnis, dass das Aufnahmepotenzial von Phenanthren durch folgende Kunststoffe in absteigender Reihenfolge zu bewerten ist: Polyethylen>Polypropylen>PVC (241).

Eine ähnliches Verhältnis des Aufnahmepotenzials wurde für hexa-chlorierte Biphenyle beobachtet, während Alkylbenzene eine stärkere Affinität gegenüber PVC zeigen (241). Insgesamt ist die Sorptionsbereitschaft von Kunststoffen wesentlich größer als die natürlicher Sedimente (241).

Folglich ist die Desorptionsrate von Kunststoffen verglichen mit natürlichen Sedimenten kleiner. Auf Grund der sehr hohen Sorptionsrate und damit starken Schadstoffkontamination der Kunststoffe, führt dies im Vergleich zu den natürlichen Sedimenten zu einer absolut gesehenen hohen Schadstoffdesorption (241).

Der Schadstoffgehalt ist insbesondere in der obersten Wasserschicht, dem Sea Surface Microlayer oder Monolayer von ca. 100 µm Dicke, erhöht. Daher erfolgt der stärkste Eintrag von Kontaminanten durch Sorption im Oberflächenwasser mit anschließendem Absinken des Kunststoffs in das Sediment. Bei Erschöpfung der Sorptionskapazität erfolgt eine Desorption mit dementsprechend potenzieller Aufnahme durch das Sediment, worüber Schadstoffe durch Tiefenverlagerung des Sickerwassers auch Anschluss an das Grundwassersystem erhalten können (164; 203). Auch eine Aufnahme freigesetzter Schadstoffe seitens Flora und Fauna ist anzunehmen (203).

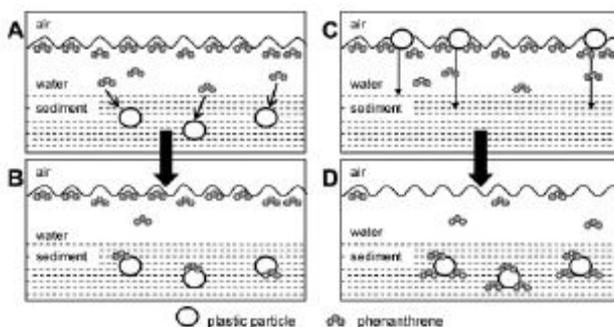


Abb. C.6: A->B Sorption von Phenanthren durch bereits sedimentierten Kunststoff
C->D Sorption von Phenanthren im Oberflächenwasser mit anschließender Sedimentierung (242)

Des Weiteren können kontaminierte Kunststoff(anteile) selbst von Meeresbewohnern aufgenommen werden und so Zugang zum – und Anschluss an das – Nahrungsnetz erhalten.

Bemerkenswerterweise zeigen Studien, dass die Bioverfügbarkeit von hydrophoben organischen Kontaminanten innerhalb unterschiedlicher Tierspezies erheblich variieren kann (99).

Tatsächlich sind die Quellen der im Meer gelösten Schadstoffe wahrscheinlich heterogen. Nachgewiesene Schwermetalle wie Pb, Cu, Zn, Ag, Ni könnten mittels Niederschlag aus der Atmosphäre eingetragen werden (101). Auf die gleiche Art und Weise kann das Vorliegen von aromatischen Verbindungen wie polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen in Gewässern durch Aerosolablagerungen erklärt werden (101).

Als mögliche Quelle für hydrophobe organische Substanzen wird auch unverbranntes, in die Umwelt ausgetretenes Erdöl diskutiert. Es könnte zumindest zu einer zusätzlichen Belastung des Subsurface Monolayers beitragen und ist aufgrund seiner Stoffeigenschaften ein Kandidat für die Sorption durch Kunststoffe (101).

Auf Grund ihrer chemischen und physikalischen Eigenschaften können Kunststoffe durch Veränderungen von lokalen Standortbedingungen auch indirekt Einfluss auf ökologische Nischen mit der spezifischen Flora und Fauna nehmen.

Kunststoffe – z. T. farblos, z. T. gefärbt – können, wenn sie in hoher Dichte vorkommen, einen großen Teil der Meeresoberfläche, bzw. des Subsurface Monolayers beanspruchen. Es scheint durchaus möglich, dass der Ein- und Durchtritt der UV-Strahlung unter die Oberfläche durch Absorption bzw. Reflexion von Kunststoffbestandteilen moduliert wird.

Dies könnte sich auf die Standortflora auswirken und damit in ökologische Gleichgewichte eingreifen. Grundsätzlich erscheint auch eine Veränderung der Oberflächentemperatur durch schwimmende Kunststoffpartikel denkbar. Die Literaturrecherche erbrachte aber keine Studien, die sich mit diesen Überlegungen befasst haben.

Durch die globale Vernetzung des Grundwassersystems mit den Ozeanen erfolgen Einträge in das aquatische Ökosystem über verschiedene Transferwege.

Die Aufnahme von Kunststoffpartikeln durch Bioorganismen erfolgt unmittelbar durch eine direkte Ingestion von „Plastik allein“ oder mittelbar und indirekt über die Nahrungskette, wobei Teile derselben stofflich mit Kunststoff(bestandteil)en belastet sind. Zusätzlich muss die Aufnahme von an Kunststoff(bestandteil)e angelagerten Schadstoffe durch die aquatische Tierwelt als wahrscheinlich erachtet werden.

(d) Ernährungskundlicher Hintergrund zur Verbreitung und Akkumulation von Plastikbestandteilen im Menschen

Der Mensch nimmt jederzeit unterschiedlichste Stoffe aus der Umgebung in seinen Körper auf.

Stoffe können direkt in den Körper eingebracht werden, wie dies beispielsweise bei Transplantaten oder durch direkte intravenöse Applikation erfolgt. Ein weiterer Expositions- und Aufnahmeweg sind die Haut und Schleimhäute, über die Stoffmaterial indirekt resorbiert werden kann.

Für die unbeabsichtigte Aufnahme von Fremdstoffen aus synthetisch vom Menschen hergestellten Kunststoffen spielen folgende Resorptionswege eine Rolle:

(d1) Aufnahme von Kunststoffmetaboliten über die Schleimhäute des

Gastrointestinaltrakts durch

- **pflanzliche Nahrung**
- **Frischwasser**
- **tierische Nahrung**

(d2) Aufnahme durch alternative Resorptionswege

- **über den Respirationstrakt**
- **über die Haut**

(d3) Migration von Kunststoffbestandteilen im Zusammenhang mit Verarbeitungs-, Aufbewahrungs- und Zubereitungsverhalten

Aus welchen dieser Resorptionsmechanismen es zum höchsten Stoffeintrag in das Gewebe kommt, ist seitens des Stoffes von den chemischen Eigenschaften und der Verfügbarkeit und Konzentration im jeweiligen Trägermedium abhängig (145).

Für die letztendliche Gewebekonzentration sind neben der Resorptionsrate die Metabolisierungsmöglichkeiten und damit auch die individuelle Enzymausstattung von entscheidender Bedeutung (249).

Wobei nicht nur die Gewebekonzentration, sondern auch die spezifischen Organkonzentrationen zur Abschätzung des Gefährdungspotentials herangezogen werden müssen. Für die dauerhafte Belastung eines Organismus spielt zudem die Mobilisationstendenz eines Fremdstoffes im Gewebe eine wichtige Rolle (85).

Ob eine gegebene Stoffkonzentration letztlich zu Schäden am Organismus führt bzw. beiträgt, ist wiederum auch von der genetischen Prädisposition sowie der Empfindlichkeit des Organismus zum Zeitpunkt der Exposition abhängig (85). Diese unterschiedlichen Faktoren, die eine interindividuelle Varianz erkennen lassen und auch intraindividuelle Unterschiede begründen können, erschweren die Einschätzung des generellen Gefährdungspotentials eines bestimmten Stoffes.

Kunststoffe werden als eine heterogene Gruppe unterschiedlicher Größe, Eigenschaften und Gefährdungspotentiale vom Menschen in der Regel in Form von Mikrokunststoffpartikeln aufgenommen.

(d1) Aufnahme von Kunststoffmetaboliten über die Schleimhäute des Gastrointestinaltrakts

Kunststoffe können von vornherein Bestandteil der Nahrung sein, in Ver- und Bearbeitungs- und Lagerungsprozessen in die Nahrung penetrieren oder aber ihr aufgelagert sein.

Kunststoffbestandteile die bereits vor Ver- und Bearbeitungsprozessen in der Nahrung enthalten sind, können über die im folgenden dargestellten Transferwege in Nahrungsmittel gelangen.

Durch pflanzliche Nahrung

Die pflanzliche Nahrung steht während des Wachstums durch die Wurzeln mit den im Grundwasser sowie im Boden enthaltenden Stoffen in Kontakt. Die Aufnahme kann sowohl aktiv über konvektiven Transport, als auch passiv über Adsorption an der Wurzeloberfläche und Diffusion erfolgen (203).

Wie bereits unter **(c)** erläutert, werden Stoffe, die die Sorptionskapazität eines Mediums, in diesem Fall des Bodens, überschreiten, desorbiert und können über die Wurzeln aufgenommen werden.

Des Weiteren bietet die Pflanze durch Blätter und Früchte Resorptionsoberfläche für in der nassen Deposition enthaltende Stoffe (203). Gleichsam können Boden- oder Staubpartikel auf dem Weg der trockenen Deposition von Pflanzen aufgenommen werden. Hierbei hängt eine Anreicherung aber entscheidend von pflanzenimmanenten

und stoffimmanenten Bedingungen sowie Ortsfaktoren ab, sodass sich eine Stoffkonzentration im Boden nicht notwendigerweise linear zur Konzentration in Pflanzenteilen verhält.

Allgemein zeigte sich eine erhöhte Stoffbelastung bei Pflanzen mit großer Blattoberfläche, geringer Wuchshöhe, mit hohem Gehalt lipophiler Inhaltsstoffe und bei unterirdischem Knollengemüse (203). Infolgedessen ist beispielsweise die Belastung mit PCB, einem Kunststoffadditiv, von Wurzel-, Knollen- und Blattgemüse besonders hoch, wobei die Schalen stärker kontaminiert sind als die essbaren Anteile (203). Zu den Nahrungsmitteln, die aufgrund dieser Determinanten häufig kontaminiert sind zählen Möhren, Kartoffeln, Zwiebeln, diverse Kohllarten und Salate.

Phthalate werden im Gegensatz zu PCB und auch PAH in geringerem Maß in Pflanzen transferiert. Jedoch konnten Metabolite von Phthalaten, deren Toxizitätsgrad umstritten ist, in Pflanzen nachgewiesen werden (203). Auch die Belastung mit PBDE ist bei Gemüse vergleichsweise hoch. (Abb.D1)

Durch Frischwasser

Die Mobilität der Phthalate in wässrigem Milieu steigt in der Reihenfolge DEHP-BBP-DBP-DEP-DMP an. Insbesondere bei Diethylphthalaten (DEP) und Dimethylphthalaten (DMP)

zeigte sich durch eine hohe Mobilität in der flüssigen Phase ein Absinken in tiefere Bodenschichten mit der Gefahr der Grundwasserkontamination. Hierbei ist besonders bei einem hohem Feuchtigkeitsgehalt des Bodens, wie unter **3(a4)** beschrieben, mit dem Eintrag von Phthalaten in das Grundwasser zu rechnen (203; 242).

Neben pflanzlicher Nahrung nimmt der Mensch Trinkwasser auf, das durch Sickerwasser und Abwasser Kunststoffbestandteile, wie Phthalate, aber auch Bisphenol A, und Nonylphenol in gewissen Konzentrationen enthält (242). Hintergrund ist, dass wie unter **(c)** bereits erläutert, Transferpfade zwischen Meerwasser und Grundwasser eine Ausbreitung von Schadstoffen über das komplette globale Frischwassersystem ermöglichen (164).

Verschiedene staatlich geförderte Risikoeinschätzungen, wie beispielsweise im Rahmen der „Department of Toxic Substances Control, Berkeley /Kalifornien“ haben die Trinkwasserkonzentration und die orale Referenzdosis von Bisphenol A analysiert (273). Verschiedene Expositionsstudien verdeutlichen jedoch, dass die NOAEL für die

meisten Kunststoffmetabolite nicht sicher bestimmbar ist und dass Frischwasser nach Einschätzung verschiedener Autoren bis auf Weiteres/derzeit als potenziell gefährdend einzustufen ist (188).

Die NOAEL für Bisphenol A bei Frischwasserschnecken ist mit 8 ng/l bestimmt worden (214), gleichzeitig wird für Trinkwasser eine maximale Konzentration von 100 µg/l toleriert bei einer oralen Referenzdosis von 0.016 mg/kg*d (273).

Berechnungen von Vanderberg et al. 2007 zufolge muss bei Berücksichtigung der Metabolisierungsrate zur Erklärung der gemessenen Serumwerte eine tägliche Exposition von deutlich mehr als 500 µg/kg KG stattfinden. Dies entspricht einer Menge von 35 mg/Tag bei einem Körpergewicht von 70 kg (250).

Welchen Anteil das Trinkwasser an der Aufnahme von unterschiedlichen Kunststoffmetaboliten hat, ist zurzeit unklar. Notwendige Voraussetzung, um einen Überblick über die tatsächliche Belastung durch Trinkwasser zu erhalten, sind umfangreich angelegte Messungen der Konzentrationen im Trinkwasser.

Durch tierische Nahrung

Die Aufnahme über die Nahrungskette führt aufgrund der Lipophilie der Polymerbestandteile und Additive (80) notwendigerweise zu einer Akkumulation beim Menschen als einem trophischen Endverbraucher in den aquatischen und terrestrischen Ökosystemen.

Als tierische Quelle fungieren – durch Verzehr marine und terrestrische Lebewesen. Aufgrund der Verfütterung etwa von Fischmehl an terrestrische Fleischzuchtpopulationen kommt es zu einer potenziellen Quervernetzung der Transferpfade.

Auch terrestrische Lebewesen können, allein durch ihren Kontakt zu Abwässern, Kunststoffmetabolite akkumulieren (153).

Aus der marinen Nahrungskette konsumiert der Mensch in der Regel die größeren Fische, die am Ende des marinen Nahrungsnetzes stehen und somit prädestiniert für Anreicherungen lipophiler Schadstoffe sind.

Weiter vorne in der Nahrungskette bzw. auf einem niederen Trophieniveau stehen oftmals Tiere, die Sand aufnehmen um Kleinstlebewesen herauszufiltern und als Nahrung zu nutzen. Durch die Aufnahme des Sands ist die Gefahr groß, dass auch Nurdles mit etwaig aufgelagerten Kontaminanten aufgenommen und akkumuliert werden.

Gleiches gilt für Lebewesen an Land in Sickerwassergebieten. Auf endokrine Disruptoren untersuchte Regenwürmer wiesen höhere Phthalatwerte (DBP und DOP) und BpA-Werte auf als in den Böden, die sie als Nahrung aufnehmen (153).

Diese Beobachtungen sprechen für eine auf diesem Trophieniveau stattfindende Akkumulation.

Vergleichbare Beobachtungen wurden bezüglich der Konzentration von endokrinen Disruptoren in der mediterranen Miesmuschel (*Mytilus galloprovincialis*) gemacht (91).

Zunächst wurde bei Miesmuscheln die Ausgangskonzentration für BpA, Nonylphenol und Triclosan gemessen. Anschließend setzte man diese Muscheln hohen Konzentrationen der vorbestimmten Stoffe aus. Als Ergebnis des Experimentes wurden in den Miesmuscheln hohe Gewebekonzentrationen bestimmt. Im Anschluss an die Exposition erfolgte eine Inkubation in kontaminationsfreiem Wasser. Während dieser Ausscheidungsphase nahmen die Kontaminantenwerte zwar ab, blieben jedoch konstant über den ursprünglichen Werten, was als ein starkes Indiz für die Akkumulation beurteilt wurde (91).

Vor der Exposition wurden im Gewebe der Miesmuscheln bereits folgende Konzentrationen im Trockengewicht ermittelt: Bisphenol A: 404 ng/g, Triclosan: 461 ng/g, Nonylphenol: 158 ng/g (91).

Bei der Aufnahme von 1 kg Muscheln werden ca. 0,4 mg BpA aufgenommen, dabei wird die für Menschen angegebene orale Referenzdosis von 1,2 mg/d (bei 75 Kg Körpergewicht) nicht überschritten. Wie jedoch in vorigen Abschnitten erwähnt, wird gleichwohl debattiert, ob die orale Referenzdosis deutlich abgesenkt werden sollte (250).

In Fischen und Meeresfrüchten werden nicht nur Xeno-Oestrogen-Rückstände gefunden, sondern auch Kunststoffadditive wie Flammschutzmittel.

Ashizuka et al. 2005 konnte Polybromierte Diphenylether (PBDE), Polybromierte Dibenzo-p-dioxine (PBDD) und Polybromierte Dibenzofurane (PBDF) sowohl in verarbeiteten, als auch in frischen Nahrungsmitteln aus den Ozeanen nachweisen. Die höchsten Werte für PBDE wurden bei diesen Messungen in der Gelbschwanzflunder mit 1161 pg/g und in der Makrele mit 553,5 pg/g detektiert (32). Das am stärksten repräsentierte Kongener war 2,2',4,4'-TetraBDE, welches auch in menschlichen Geweben nachgewiesen wurde (19).

Otha et al. 2002 ermittelten für die Gelbschwanzflunder sogar Konzentrationen von bis zu 1720 pg/g (190).

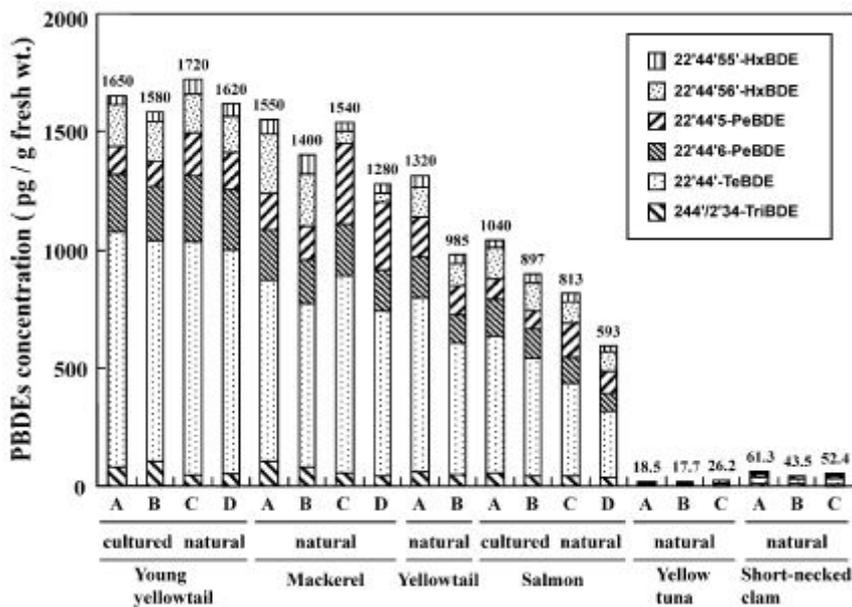


Abb. D.1: PBDE-Konzentrationen in Meerestieren (190)

Auch andere Kongenere der PBDE finden sich sowohl in Meeresnahrungsmitteln, als auch in menschlichem Gewebe (26). Anderson untersuchte den Zusammenhang von Fischkonsum aus den Großen Seen in den USA und PBDE-Konzentration im menschlichen Serum. Dabei ließen sich positive Korrelationen zur Dauer des Fischkonsums aus den Großen Seen, zum Alter, männlichem Geschlecht und Aufenthaltszeit im Freien herstellen (26). Eine eindeutige Korrelation zu kürzlich erfolgtem Fischkonsum konnte aber nicht festgestellt werden (26). Die positive Korrelation zur Aufenthaltszeit im Freien mag nach Autoreneinschätzung auf weitere Expositionsquellen hinweisen, die aber auf Grund der weiten Verbreitung der PBDE mit Nachweis in der Atmosphäre, in Böden, Sedimenten und Lebewesen schwer zugeordnet werden könnten (32). Andererseits sei die positive Korrelation zum Alter und zur Dauer des Fischkonsums, bei fehlender Korrelation zum aktuellen Konsum, mit einer Akkumulation vereinbar.

Weitere Hinweise für eine Anreicherung von PBDE über Nahrungsketten bzw. Nahrungsnetze liefern Beobachtungen in arktischen Organismen.

In einem Nahrungsnetz mit Polardorsch, Ringelrobbe und Eisbär zeigte sich in der Ringelrobbe für sämtliche gemessenen Kongenere eine höhere Konzentration als im Polardorsch. Im Eisbärgewebe wurden niedrigere Konzentrationen gemessen, was durch starke Metabolisierungspotentiale dieser Spezies erklärbar ist.

Bei Analyse der PBDE-Konzentrationen der Nahrungskette Polardorsch-Beluga (Weißwal) zeigt sich, dass zwei Kongenere ausschließlich im Polardorsch akkumulieren, während insgesamt die Varianz und Konzentration der PBDE-Kongenere im Beluga erhöht ist (55).

Mögliche Belastungen und Beanspruchungen des Menschen gehen selbstverständlich keinesfalls allein von der marinen Nahrungswelt aus.

So lassen sich beispielsweise die zuvor erwähnten bromierten Flammschutzmittel nicht nur in Meerestieren, sondern auch in terrestrischem Fleisch und anderen tierischen Produkten wie Eiern und pflanzlichen Nahrungsmitteln in Landlebensräumen nachweisen. Dabei überschreiten die Konzentrationen in Blattgemüse die Werte von Fleisch (55; 190).

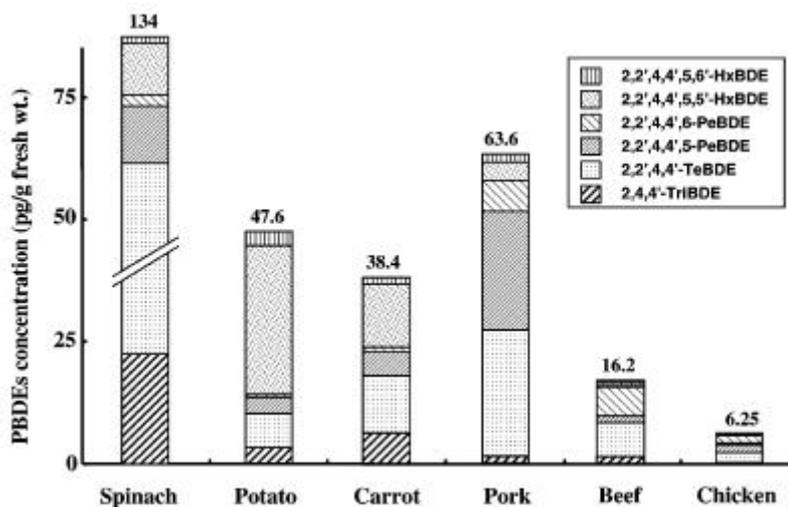


Abb. D.2: PBDE-Konzentrationen in Nahrungsmitteln (190)

Eine weitere Gruppe von Kunststoffadditiven, die sich in Studien in menschlichem Gewebe nachweisen lässt, sind die Butyltine als PVC-Stabilisatoren und Katalysatoren für die Polyurethan- und Silikonherstellung.

Für die Schadstoffgruppe der Butyltine wurde ebenfalls eine endokrin-disruptive Wirkung nachgewiesen (94), und die Meeresnahrung stellt eine wichtige Quelle für Butyltine dar.

Wie bereits bei den Phthalaten beobachtet, zeigen sich höhere Konzentrationen in den Endgliedern bzw. auf hohen Trophieniveaus der Nahrungsketten (233) bzw. der

Nahrungsnetze. Darüber hinaus ist die Butyltinkonzentration in Meeressäugern deutlich höher als in anderen Säugetieren (233). Dies lässt sich zum einen auf eine bessere Metabolisierungskapazität bei Landsäugetieren (240; 263) und zum anderen auch auf eine stärkere Exposition der Meeressäuger zurückführen (233). Während Tributyltin (TBT) bei Meeressäugern überwiegt, ist der Anteil der Abbauprodukte Dibutyltin (DBT) und Monobutyltin (MBT) bei Landsäugetieren höher.

Bei der Auswertung von Expositionsfaktoren wurde eine positive Korrelation zu Fisch- und Fleischkonsum im Vergleich zu vegetarischer Nahrung beobachtet. Das Leben in hoch industrialisierten Gegenden korreliert positiv mit erhöhten Butyltinkonzentrationen. In diesem Sinne ließen sich bei Menschen aus Polen niedrigere Werte als bei Menschen aus dem dichter besiedeltem Japan messen (233).

Trotz Annahme, dass sich Kunststoffresiduen ubiquitär global verteilen, scheint es abhängig von geographischen Standorten und dem Ernährungsverhalten Konzentrationsunterschiede, zu geben.

Butyltine (TBT, BBT, MBT) wurden in Menschen in allen diesbezüglich genommenen Leberproben nachgewiesen (233). Repräsentativ für an Land lebende Säugetiere untersuchten Takahashi et al. Waschbären. Bei diesen Landsäugetieren wurden Butyltinkonzentrationen gemessen, die mit denen in Robben und fischverzehrenden Vögeln vergleichbar sind (233). Gleichwohl wurden die höchsten Werte bei Walen bestimmt (10.000 ng BT's /g Nassgewicht) (116). Diese liegen ca. 27-mal höher als die höchsten bei Menschen und Waschbären ermittelten Werte (360 ng/g Nassgewicht) (233). Butyltin lässt sich abgesehen vom Lebergewebe auch in humanen Seren nachweisen (146).

Für eine Anreicherung von Kunststoffmetaboliten in Nahrungsketten und Nahrungsnetzen sprechen die Ergebnisse von Ohta et al., die Lebensmittelkonzentrationen in Japan mit der Konzentration von Muttermilch der entsprechenden Bevölkerung verglichen haben (190).

In der Muttermilch konnten Werte bis 2840 pg PBDE/g gemessen werden, die signifikant höher sind, als die höchsten gemessenen Lebensmittelkonzentrationen (1720 pg/g in der Gelbschwanzflunder) (190).

Ohta et al. zeigen zudem, dass die Muttermilchkonzentrationen mit steigendem Fischkonsum der Mutter korrelieren (190) (s. Abb. D.3).

Auch bei deutschen Frauen lassen sich PBDE-Rückstände in der Muttermilch nachweisen (252). Insgesamt gelten der Fisch- und Fleischkonsum als für 50-80% der Gesamtaufnahme von PBDE verantwortlich (252).

Auf Grund der sehr hohen Werte in der Muttermilch verglichen mit herkömmlichen Nahrungsmitteln, muss eine besondere Belastung von Säuglingen durch die Muttermilch angenommen werden.

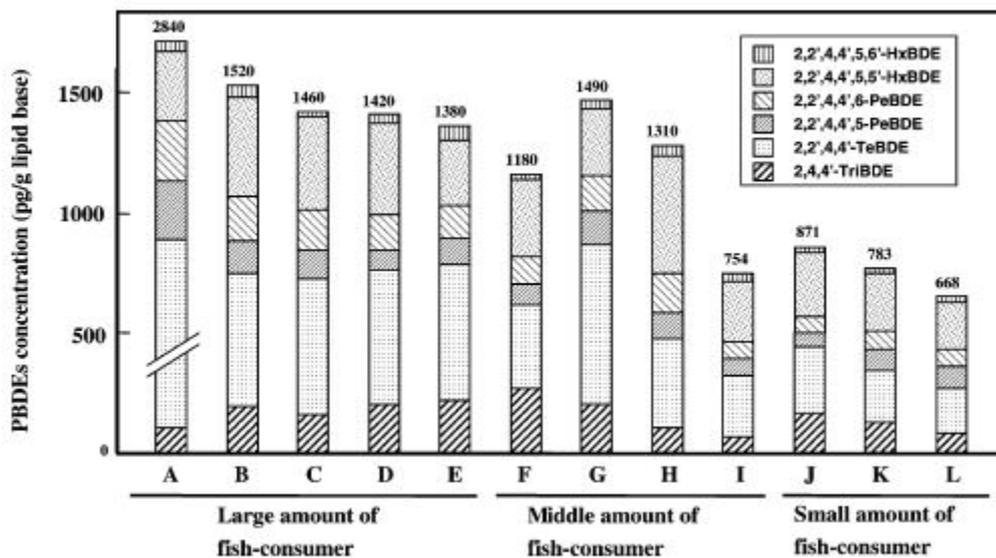


Abb. D.3:PBDE-Konzentrationen in der Muttermilch in Abhängigkeit vom Fischkonsumverhalten (190)

Bei einer Analyse der PBDE-Konzentration in Weißwalen zeigen die Kälber die höchsten Konzentrationen, was mit den Beobachtungen von Ohta et al. und auch Vieth et al. bezüglich erhöhten Belastungen von Muttermilch vereinbar ist.

Ebenso wie die Phthalate (163) und PBDE (252), lässt sich BpA in der Muttermilch nachweisen, wobei es aber nicht zu einer Akkumulation zu kommen scheint, wie sie für Phthalate oder polybromierte Flammschutzmittel beobachtet worden ist (250).

Wie unter **3(a)** ausgeführt, gibt es eine große Zahl sehr unterschiedlicher Kunststoffadditive mit unbekanntem aber vermutlich langen biologischen Halbwertszeiten. Die große Diversität dieser Additive auf den Märkten ist dafür verantwortlich, dass sich bis heute in den Nahrungsketten und Nahrungsnetzen bis zum Menschen eine Vielzahl unterschiedlicher Kunststoffadditive, nachweisen lassen. Es

kann erwartet werden, dass die Beantwortung der Fragen, inwieweit Menschen tatsächlich belastet und beansprucht wurden, sind und werden, neben der Einzelwirkung auch Wirkungen über Additive bzw. synergistische Wirkungen der unterschiedlichen Chemikalien berücksichtigen muss (176).

Zusammenfassend deuten die zitierten Studien bezüglich der Anreicherung von Kunststoffmetaboliten und seinen Additiven darauf hin, dass eine Akkumulation im Menschen insbesondere durch Konsum von Fischen und Meeresfrüchten anzunehmen ist. Auf Grund der Lipophilie von Kunststofffragmenten können mit Muttermilch gestillte Säuglinge zu einer besonders exponierten Bevölkerungsgruppe zählen.

(d2) Aufnahme durch alternative Resorptionswege

Über den Respirationstrakt

Eine Aufnahme von Kunststoffresiduen über den Respirationstrakt kommt grundsätzlich für Schwebstäube in der Atemluft in Frage. Voraussetzung ist, dass die betreffenden Kunststoffkomponenten eine bestimmte Größe nicht überschreiten. Stoffe, die größer als 10 µm sind, werden als Grobstaub, Stoffe, die kleiner sind, als Feinstaub bezeichnet.

Während Grobstaub in der Regel im vorderen Respirationstrakt gefiltert wird, kann Feinstaub bis in die Alveolen gelangen (263).

Grundsätzlich erscheint eine respiratorische Aufnahme von Kunststoffmetaboliten und Additiven möglich. Während dieser Aufnahmeweg auf Grund einer Größe von 50 µm für Nurdies nicht denkbar erscheint, ist eine inhalative Aufnahme aber sowohl für polybromierte Diphenylether als auch für Bisphenol A in Betracht zu ziehen (32; 250).

Beide „Plastikstoffe“ konnten in der Atmosphäre nachgewiesen werden (32; 205).

Darüber hinaus konnte BpA in 86% der untersuchten Wohnungen mit Werten zwischen 0.2 bis 17.6 µg/g im Hausstaub gemessen werden (205).

Ein Vergleich von Luftprobenkonzentrationen in BpA-Produktionsstätten mit durchschnittlicher BpA-Konzentration in der Außenluft, zeigt für die Produktionsstätten eine 400-fache Belastung (0,51 ng/m³ in der Außenluft versus 208 ng/m³ in BpA-Produktionsstätten) (205).

Im Gefolge der Bildung von BpA-haltigem Staub muss mit einer depositionsbedingten Erhöhung der Bodenkonzentration in der näheren Umgebung gerechnet werden.

Die derzeitige Datenlage lässt eine abschließende Bewertung einer möglichen Gesundheitsgefährdung durch staubgetragene gesundheitsschädliche Kunststoffproduktbestandteile nicht zu.

Über die Haut

Eine weitere Möglichkeit zur Aufnahme von Kunststoffbestandteilen kann in einer transdermalen Resorption bestehen. Voraussetzungen dafür sind eine geringe Teilchengröße, eine ausreichende Lipophilie, eine höhere Konzentration im übertragenden Medium (Luft, Wasser) sowie eine entsprechende Expositionsdauer (145).

Insgesamt erscheint eine Aufnahme über das Medium Wasser auf Grund der höheren Konzentration dort und der besseren Adsorption von gelösten Partikeln an der Hautoberfläche wahrscheinlicher als die Aufnahme über die Luft (85).

Ob für Menschen vom Baden in kontaminierten Gewässern eine relevante Exposition und Belastung ausgehen könnte, ist bis heute nicht in Studien untersucht. Auf Grund der physiologischen Schutzbarrieren der Haut, und der in der Regel doch begrenzten Expositionsdauer, erscheinen zum jetzigen Zeitpunkt eine Gefährdungen durch die in Gewässern herrschenden Konzentrationen von Kunststoffbestandteilen unwahrscheinlich und daher als Expositionsquelle nachrangig.

(d3) Migration von Kunststoffbestandteilen im Zusammenhang mit Verarbeitungs-, Aufbewahrungs- und Zubereitungsverhalten

Bei Betrachtung der potenziellen Transferpfade für Kunststoffbestandteile muss, abgesehen von Nahrungsmitteln, auch auf Verarbeitungsprozesse, Verpackungshandhabungen, Zubereitungsgepflogenheiten und Darreichungsformen geachtet werden.

Auf Grund der breiten Verwendung von Kunststoffen in der Industrie und den Haushalten, ergeben sich diverse Kontaminationsmöglichkeiten.

Die Verwendung und der Kontakt von Kunststoffen mit Nahrungsmitteln in der nahrungsmittelverarbeitenden Industrie sind schwer eruierbar.

Ein Forschungsgegenstand besteht darin, mögliche Kontaminationen von Nahrungsmitteln durch ihren direkten Kontakt zu Kunststoffverpackungen zu untersuchen (176).

Erfahrungsgemäß hängt das Migrationspotential eines Verpackungskunststoffes unter anderem von polymerimmanenten Faktoren wie der Güte des Kunststoffes ab. So sind durch Kettenabbrüche entstandene Oligomere besonders migrationsgefährdet (80; 259) Neben den polymerimmanenten Faktoren beeinflussen die chemischen Eigenschaften des Nahrungsmittels die Migrationsrate, wobei lipophile Nahrungsmittel Fremdstoffe in höherem Maße aufnehmen (176).

Weitere Faktoren, die Kontaminationen von Nahrungsmitteln mit Kunststoffverpackungen determinieren können, ergeben sich aus der Beanspruchung des Verpackungsmaterials. Entscheidend sind hierbei die Temperatur beim Verpacken und der Lagerung sowie Expositionen gegenüber UV-Licht (30).

Wie bereits unter **3(a4)** bezüglich Abbaumechanismen von Polymeren erwähnt, sind Additive neben Oligomeren besonders migrationsfreudig (30). Die Diversität der Migrationskandidaten ist damit denkbar hoch (Abb. D.4).

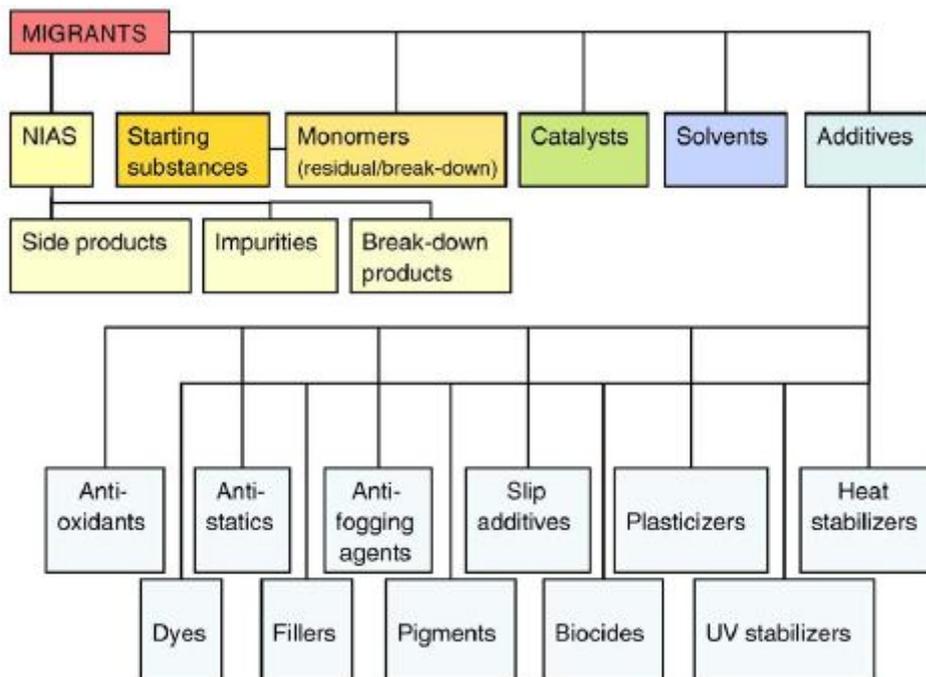


Abb.D.4: Mögliche Migrationskandidaten aus Kunststoffen (176)

Die Vielfalt an für Verpackungen verwendeten Kunststoffsorten und –additiven macht eine umfassende Betrachtung jedes einzelnen Verpackungsmaterials unmöglich.

Kunststoffe, die von der Verpackungsindustrie in großem Umfang verwendet werden, sind Polyethylen (LDPE/HDPE), sowie Polystyren, PVC und Polypropylen (30; 46).

Wie vorgängig unter **3(a4)** ausgeführt, werden in Verbindung mit Kunststoffen eine Vielzahl von chemisch und biologisch nicht inerten Additiven verwendet; derzeit sind allein 50 bekannte endokrine Disruptoren wie Bisphenol A, Nonylphenol und Phthalate (176) für die Verpackung von Nahrungsmitteln eingesetzt (176).

Darüber hinaus werden Kunststoffe oftmals „unauffällig“ auch mit anderen Verpackungsmaterialien kombiniert, was dazu führt, dass selbst bei scheinbar kunststofffreien Verpackungen trotzdem mit Kunststoffmigration gerechnet werden muss (176).

So sind Metallkonserven zum Beispiel meist mit einer Polymerinnenschicht aus Epoxidharzen ummantelt, die unter anderem Bisphenol A in Form von Bisphenol A Diglycidylether (BADGE) enthält (43).

In Fischkonserven lässt sich BADGE und BFDGE (Bisphenol F Diglycidylether) bei längerer Lagerungszeit in zunehmender Konzentration im Nahrungsmittel nachweisen (43). Eine Studie zum BpA-Gehalt von Dosenahrung aus Neuseeland wies Bisphenol A nach. Die Messwerte lagen – mit Ausnahme für: Thunfisch, Corned Beef und Kokoscreme – zwischen 10 und 29 µg/kg (247).

Für Kokoscreme wurden mit 191µg/kg die höchsten und für Thunfisch mit 109 µg/kg die zweithöchsten Werte gemessen (247).

Auch Polycarbonatflaschen enthalten Bisphenol A, welches insbesondere im Rahmen von Erhitzungsvorgängen migrieren kann (46). Bemerkenswerterweise wurden in der Vergangenheit für Babynahrung Bisphenol A-haltige Flaschen verwendet und in diesen erhitzt (134). Die BpA-Migrationsrate aus PC-Flaschen in die Säuglingsnahrung war bei längerer Inkubation und Erhitzung dabei besonders hoch (134).

Gleichwohl kann auch der Konsum von kalten Getränken aus PC-Produkten nicht als unbedenklich deklariert werden; tatsächlich zeigte ein überwiegender Gebrauch von PC-Trinkflaschen über die Zeitdauer von einer Woche einen signifikanten Anstieg der Urin-BpA-Konzentration bei Testpersonen (46).

Bisphenol A ist zudem plazentagängig und erreichte in einer Studie höhere Konzentrationen im Fruchtwasser als im mütterlichen Serum (8,3 ng/ml vs. 1,4-2,4ng/ml) (46).

Tris(nonylphenyl)phosphit (TNPP) ist – wie bereits erwähnt – ein Stabilisator mit dem endokrin aktiven Degradationsprodukt Nonylphenol. Als Additiv ist es bei LLDPE (Linear Low density Polyethylen) und PVC-Folie im Gebrauch und daher in vielen Verpackungen zu finden (111).

50% des LLDPE und 25 % des Ethylen-Vinylacetat-Copolymers (EVA) mit Nahrungskontakt enthalten TNPP (111), das über PVC-Folien in direktem Nahrungsmittelkontakt steht (111).

Mehrfach verwendete Produkte, die TNPP enthalten, führen verglichen mit der Verwendung von Einmalprodukten zu einer etwas geringeren Belastung, da nach Mehrfachnutzung das Migrationspotenzial abnimmt, während Einmalprodukte immer wieder neue Oberflächen mit hohem Migrationspotenzial stellen (111).

Neben den oben genannten Kunststoffen, berichten Wagner und Oehlmann 2009 über den Nachweis von östrogenaktiven Stoffen in Wasser, das in PET-Flaschen inkubiert wurde (259).

Die EU-Richtlinien (4) bezüglich des Massenmigrationspotentials sind allgemein gehalten und werden von nahezu alle PET-Materialien erfüllt, sodass von manchen Unternehmen neben einer sensorischen Analyse, Antimon, Acetaldehyd und weitere Substanzen vorab bestimmt werden (Persönliche Mitteilung: Leiter der Qualitätssicherung eines großen deutschen Mineralwasserherstellers).

Die PET-Hersteller geben der Getränkeindustrie in der Regel keine Informationen über den Herstellungsprozess, obwohl durch eine optimale Herstellungstemperatur der Grad der Querverlinkung gesteigert und damit das Migrationspotential gesenkt werden kann (138). Erfahrungsgemäß gibt es daher in der Güte des Homopolymers Unterschiede.

Den PET-Flaschen können aus der Reihe der Additive diverse Stoffe hinzugefügt werden.

Gängige Additive sind: Acetaldehydabfänger, Farbstoffe, O₂-Migrationshemmer und UV-Stabilisatoren.

Empirisch ließen sich im Rahmen der Untersuchungen von Oehlmann et al. 2008 Östrogenäquivalente in 78% der PET- und in 33% der Glasflaschen nachweisen (259).

Bei zwei Mineralwassern gelang der Nachweis von hohen Estradioläquivalenzdosen sowohl in den in Glasflaschen, als auch in den in PET-Flaschen verpacktem Wasser.

Die generellen Wasserbelastungen erklären sich Oehlmann et al. 2008 durch eine Kontamination während des Produktionsprozesses.

Als weiterer potenzieller Eintragungsweg in Glas- wie PET-Flaschen werden Nonylphenolrückstände durch Reinigungsmittel genannt (98).

Während PET-Einweg-Flaschen durch die gute Passgenauigkeit ohne Dichtung versorgt werden könn(t)en, ist dies bei Glasflaschen, die öfter recycelt werden und dadurch mit der Zeit kleine Beschädigungen am Flaschenhals aufweisen, nicht möglich.

Üblicherweise werden viele PET-Mehrwegflaschen ebenfalls mit einer Flaschenhals- bzw. Deckeldichtung versehen. Bei Glasflaschen werden die Deckel ähnlich wie bei Tetrapacks innen mit Polyethylen beschichtet und zusätzlich mit Gleitmittel aus Fettsäureamiden versehen, damit das Öffnen und Schließen benutzerfreundlich möglich ist (30).

Polyethylenbeschichtungen und Dichtungen enthalten Additive, die ein hohes Migrationspotenzial aufweisen (259).

Die Vielfalt an für Flaschen verwendeten Kunststoffsorten und –additiven lässt eine umfassende Zusammenstellung, welche endokrinen Stoffe aus Kunststoffverpackungen von Flaschen jeder Art ausgehen können, nicht zu.

In einer Einzelstudie beobachteten Soto et al. 1991 die Migration von Nonylphenol aus Kunststoffbehältern (225); auch für Phthalate, obwohl eigentlich als Additiv für Verpackungen von Nahrungsmitteln verboten, lassen sich in manchen PET-Flaschen nach 10-wöchiger Inkubation erhöhte Konzentrationen nachweisen (166).

Die Verwendung von Rezyklaten stellt eine weitere potenzielle Gefährdung dar, da die Herkunft des PET unbekannt und PET sehr heterogen ist und somit die Prüfung jedes neu verwendeten PETs unmöglich wird.

Darüber hinaus kann der Flaschenhersteller, anders als bei Neuprodukten, bei Rezyklaten die Additivzusammensetzung nicht beeinflussen.

Ein weiteres Problem stellen die bei Verbrennungsprozessen im Rahmen des PET-Recyclings entstehenden Stoffe dar, sodass manche Unternehmen aus Sorge um die Unbedenklichkeit der Endnahrungsmittel auf die Verwendung von Rezyklaten verzichten.

Auf Grund der Studienergebnisse von Oehlmann et al. kann die Hypothese gestellt werden, dass ein Konsum von täglich mehreren Litern der am stärksten belasteten Getränke, einen signifikanten Beitrag zur dauerhaften Östrogenaufnahme hat (188).

Werden aller genannten potenziellen Aufnahmewege **d1, d2 und d3** berücksichtigt und verglichen, so scheint eine orale Kunststoffaufnahme quantitativ führend.

Ein besonderes Augenmerk ist dabei auf Belastungen und Beanspruchungen des Menschen im Gefolge von Lebensmittelverarbeitungsprozessen zu legen.

(e) Hinweise auf eine Zunahme von Krebserkrankungen bei Wildtieren

Wie McAloose et al. 2009 in *Nature Reviews Cancer* beschreiben, wurde in den Weltmeeren in den letzten zwei Jahrzehnten eine Zunahme von Krebserkrankungen bei Tieren beobachtet.

Für den Anstieg der Krebserkrankungen wurden von den Autoren *inter alia* Virusinfektionen und Schadstoffbelastungen durch beispielsweise polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe und Benz(a)pyrene verantwortlich gemacht (159).

Als ein spezifisches Beispiel wurde die Devil Facial Tumor Disease benannt. Bei der DFTD handelt es sich um eine Tumorerkrankung des Gesichts beim Beutelteufel, die endemische Ausmaße angenommen und zu einer Reduktion der Beutelteufelpopulation um 53% geführt hat (159). Als Ursache für das endemische Verhalten der DFTD wird ein Allograft-Mechanismus angenommen (159).

Als ein weiteres spezifisches Beispiel wurden die in den Großen Seen Nordamerikas beheimateten Wale mit ihrer hohen Karzinomprävalenz behandelt (159).

Insbesondere der Vergleich von Weißwalen aus der St. Lawrence-Mündung (SLE) mit Weißwalen aus der Arktis zeigt bei den SLE-Walen eine erhöhte Mortalität auf Grund von Karzinomerkkrankungen (155). Die Karzinomprävalenz bei erwachsenen Tieren, die tot aufgefunden wurden, lag bei 21% und ist damit vergleichbar mit der Karzinomprävalenz bei menschlichen Verstorbenen (155). Untersuchungen von anderen gestrandeten Walen zeigen jedoch eine Krebsrate zwischen 0,7% und 2%. Für andere Meeressäuger, die in der St. Lawrence Mündung leben, lässt sich hingegen keine erhöhte Karzinomprävalenz nachweisen (155).

30% der bei SLE-Walen detektierten Karzinome sind im Bereich des Darms aufgetreten, was in Verbindung mit oraler Aufnahme kanzerogener Stoffe stehen könnte (155).

McAloose et al. 2009 gehen davon aus, dass die erhöhten Karzinomraten bei Weißwalen aus der Mündung der großen Seen auf eine lokale Kontamination mit polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen zurück zu führen sind. Abgesehen von PAH kommen als Kanzerogene unter anderem auch Polybromierte Diphenylether und Polychlorierte Biphenyle in Betracht, denn beide Stoffe lassen sich sowohl im St. Lawrence Mündungswasser, als auch in Geweben von Weißwalen nachweisen (55; 140; 161).

Gleichzeitig sind die großen Seen auf Grund der hohen Zivilisationsdichte aber mit einer Vielzahl anderer Kontaminanten belastet, die zum Beispiel über den Wirkungsmechanismus der „endokrinen Disruption“ ebenfalls kanzerogen (227) und potenziell synergistisch wirken könnten. In diesem Sinne sind Kunststoffmetaboliten und -additive als Verursacher ebenfalls in Betracht zu ziehen (226).

Insgesamt ergibt sich daher die grundsätzlichere Frage, inwiefern Kunststoffbestandteile – wie etwa Bisphenol A – bzw. mit diesen assoziierte Schadstoffe zu den Beobachtungen in den Weltmeeren beigetragen haben könnten (80).

Tatsächlich lieferte Soto et al. 2010 Hinweise, dass eine intrauterine Belastung mit Bisphenol A im Zusammenhang mit einer erhöhten Rate an Brust –und Prostatakrebs im Erwachsenenalter steht (147; 226). Zu ähnlichen Ergebnissen kam Maffini et al. 2010 in einer Analyse epidemiologischer Studien zu Bisphenol A (147).

Falls intrauterine Belastungen – etwa über die unter **2 Einleitung** genannten zwei Kandidatenmechanismen „endokrine Disruption“ (226) oder „epigenetische Disruption“ (35) – zu späteren Krebsentwicklungen beitragen, wäre es möglich, dass die verursachenden Kanzerogene bei Auftreten der Erkrankung bereits nicht mehr detektierbar sind (225).

Tatsächlich kann durch hormonelle Disruption während sensibler Phasen in hormonell sensiblem Gewebe die strukturelle Grundlage für spätere maligne Entartungen gelegt werden (159), bei denen zudem auch epigenetische Vorgänge berücksichtigt werden müssen (159). In diesem Sinne könnte der von Soto et al. 1991 beobachtete Mechanismus somit auch einen Ansatz zur Erklärung der Prävalenz von Mammakarzinomen bei SLE-Weißwalen liefern (155).

Marine Spezies können im Kontext von Krebsentwicklungen eine Doppelrolle spielen: zum einen mögen sie – in Übereinstimmung mit McAloose und Newton (159) – als empfindliche Indikatoren für Umweltbedrohungen für viele Arten, einschließlich der Menschen, eine Sentinel- oder Wächterfunktion einnehmen. Und zum anderen können sie Schlüsselvektoren von Plastikresiduen sein, die sich – wie unter **3(c)** und **3(d)** ausgeführt – über Nahrungsnetze in marinen Arten akkumulieren und letztlich zu relevanten Dosisbelastungen und –beanspruchungen des Menschen führen können.

Bemerkenswerterweise nimmt die Inzidenz von Karzinomerkrankungen in der gesamten Tierwelt, also auch in menschlichen Populationen, zu (195).

(f) Klassische Dosis-Wirkungs-Überlegungen und endokrine und epigenetische Disruption – Das Beispiel von Bisphenol A

Auf Grund der äußerst großen Vielfalt an toxikologisch relevanten Kunststoffmetaboliten bietet sich die exemplarische Betrachtung von Dosis-Wirkungs-Studien am Beispiel von Bisphenol A an. Tatsächlich hat man BPA, das als ein Modellagens für die so genannte endokrine Disruption gilt, mit der Entwicklung von hormonabhängigen Krebsentwicklungen wie Brust- und Prostatakrebs in Verbindung gebracht (147).

2,2-Bis-(4-hydroxyphenyl)-propan wesentlich bekannter unter dem Namen Bisphenol A gehört zur Gruppe der Diphenylmethanderivate.

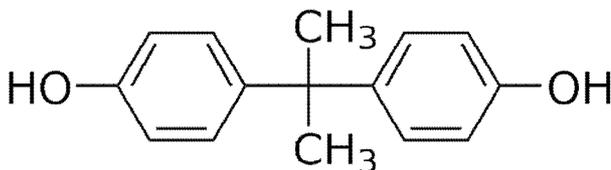


Abb. F.1: Bisphenol A

Dieses Textkapitel befasst sich mit der Toxikokinetik und -dynamik von BpA, sowie den dosisabhängigen Organeffekten und ihren molekularen Schädigungsmechanismen, um letztlich als Basis für eine Risikobewertung zu dienen.

Um valide Aussagen bezüglich Dosis-Wirkungs-Beziehungen treffen zu können, ist zur Ermittlung der effektiven Organdosen neben der applizierten Dosis die Toxikokinetik von übergeordneter Bedeutung, da diese abhängig ist von der Art der Aufnahme in den Körper.

Auf Grund des First-Pass-Effektes führt eine orale Aufnahme verglichen mit anderen Aufnahmeprozessen zu hoher Dosis in der Leber, durch den hepatischen Abbau jedoch zu niedrigeren effektiven Organdosen (253).

Bei oraler Aufnahme erfolgt die Resorption von Bisphenol A im Gastrointestinaltrakt mit anschließendem Transfer über die Vena portae in die Leber (253). In der Leber unterliegt das unpolare lipophile Bisphenol A einem First-Pass-Effekt und wird im Rahmen der Metabolisierung mit Hilfe der Glucuronidierung größtenteils in das hydrophile BpA-Monoglucuronid umgesetzt (200; 253). In-vitro-Studien mit

Hepatozyten, die in Bisphenol A inkubiert wurden, zeigen neben dem genannten Hauptmetaboliten die Produktion von Sulfatkonjugaten und Sulfat/Glucuronid-Dikonjugaten als Nebenprodukten (200). Der Anteil von BpA-Monoglucuronid an den Gesamtmetaboliten betrug in der In-vitro-Studie von Pritchett et al. 2002 ca. 80-90 %, wobei größere interindividuelle Unterschiede möglich scheinen (200). Die hepatische Glucuronidierungskapazität für Bisphenol A beträgt ca. 8 mmol/h (200). Die Glucuronidierung kann als Detoxifikationsprozess angesehen werden, da BpA-Glucuronid keine östrogene Aktivität besitzt. Darüber hinaus konnten Pritchett et al. 2002 beobachten, dass BpA-Glucuronid im Gegensatz zu nicht glucuronidiertem BpA keine Hepatotoxizität zeigt (200).

Die Elimination von Bisphenol A als BpA-Glucuronid erfolgt beim gesunden Menschen vollständig renal mit einer Clearance von 0,13 l/min, entsprechend der physiologischen Kreatininclearance (253).

Um die Bioverfügbarkeit und -transformation von Bisphenol A zu untersuchen, haben Volkel et al. 2002 Probanden 5 mg d-16-Bisphenol A als Gelatine kapsel oral appliziert. Nach 1,3 h wurde im Plasma die Maximalkonzentration von BpA-Glucuronid erreicht, das eine Plasmahalbwertszeit von 5,3 h rückläufig zeigte (253).

Bei oraler Aufnahme ist die Eliminationshalbwertszeit vom Gesamt-BpA länger als bei den Portalkreislauf umgehenden Applikationsformen (283). Dies spielt jedoch toxikologisch auf Grund des hohen Anteils endokrin inaktiver Konjugate keine Rolle. In einem Zeitraum von 6 Stunden nach BpA-Gabe ließ sich bei Messungen im Plasma der Probanden kein freies BpA nachweisen (253).

BpA-Glucuronid liegt auf Grund seiner hydrophilen Eigenschaften im Plasma ungebunden vor (273). Nicht glucuronidiertes Bisphenol A hingegen ist zu 95% an Plasmaproteine gebunden (57).

Möglicherweise bindet BpA hierbei bevorzugt an das sexualhormonbindende Globulin (SHBG) mit infolgedessen kompetitiver Verdrängung der endogenen Steroide aus ihrer Proteinbindung (57).

Bei parenteraler Aufnahme von Bisphenol A wird der First-Pass-Mechanismus umgangen und das lipophile Bisphenol A kann, wenn ungebunden, seine östrogene

Wirkung entfalten (56). Auf Grund der Proteinbindung entgeht es zudem der renalen Elimination.

Das freie Bisphenol A ist lipophil und hat einen Fett-Blut-Verteilungskoeffizienten von 3,3, sodass es zu einer Anreicherung im Fettgewebe kommt (56). Der Verteilungskoeffizient für die restlichen Organe differiert wenig und liegt bei durchschnittlich 1,4 (56).

Damit ist das Verteilungsvolumen von Bisphenol A größer als das Körpervolumen (249).

Bezüglich der Belastung einzelner Gewebe mit Bisphenol A konnten Csanady et al. 2002 keine besondere Organpräferenz identifizieren. Die intravenöse Gabe von Bisphenol A an Ratten führte zu folgenden Organgewebespiegeln in abnehmender Konzentration: Lunge > Niere > Schilddrüse > Magen > Herz > Milz > Hoden > Leber > Gehirn (282).

Zieht man Studien mit Mäusen oder Ratten heran, müssen die Unterschiede in der Pharmakokinetik von Bisphenol A berücksichtigt werden. Obwohl die Glucuronidierungsgeschwindigkeit von Bisphenol A durch die einzelnen Hepatozyten bei Mäusen höher ist als bei Ratten und bei diesen wiederum schneller als bei Menschen erfolgt, verhält es sich bei der Gesamtglucuronidierungskapazität umgekehrt, sodass die Metabolisierungskapazität bei Nagetieren geringer ist (200).

Zudem wird Bisphenol A bei Nagetieren im Gegensatz zum Menschen in die Gallenflüssigkeit sezerniert und unterliegt dem enterohepatischen Kreislauf (253). Die Sekretion mit der Gallenflüssigkeit kann zur Dekonjugation des Bisphenol A durch die im Darm herrschende Mikroflora führen (200). Folge ist die Reabsorption von unkonjugiertem Bisphenol A und eine verlängerte Halbwertszeit durch die verlangsamte Elimination (200).

Diese speziesbedingten Unterschiede in der Toxikokinetik müssen auch bei der Auswertung von Dosis-Wirkungs-Studien an Nagetieren berücksichtigt werden.

Ein besonderes Augenmerk bei toxikologischen Untersuchungen richtet sich immer auch auf die potenziellen Auswirkungen auf ungeborenes Leben.

Studien an trächtigen Sprague-Dawley-Ratten mit 2 mg BpA/kgKG Bolus iv-Gabe, durchgeführt von Shin et al. 2002, demonstrieren, dass die AUC-Werte für Bisphenol A der Plazenta 4,4-mal höher und die des Fetus 2,2-mal höher sind als die des mütterlichen Serums (218).

Die AUC-Werte des Fruchtwassers erreichen hingegen nur das 0,2fache des AUC des mütterlichen Serums (218).

Eine mögliche Ursache für die erhöhten freien BpA-Konzentration im Fetus ist eine gesteigerte Aktivität der plazentaren Glucuronidase (273).

Die Elimination des BpA im Rattenfetus erfolgt zu 100% durch den Austausch über die Plazentaschranke. Dies erklärt auch eine prolongierte Eliminationszeit (218).

Auch die Muttermilch von Sprague-Dawley-Ratten wies nach BpA-Gabe höhere Konzentrationen auf als das mütterliche Serum (283).

Bei BpA-Konzentrationsmessungen in menschlicher Brustmilch im Vergleich zum mütterlichen Plasma zeigen sich keine signifikanten Unterschiede (250). Allerdings wurde bei diesen Studien keine BpA-Exposition induziert (250), sodass es sich um die chronische Belastung der Durchschnittsbevölkerung und damit insgesamt um bedeutend niedrigere Konzentrationen handelt.

Bezüglich der Toxikokinetik ist in den zuvor genannten Studien von gesunden Erwachsenen ausgegangen worden. Menschen, die auf Grund von Krankheit, Schwangerschaft oder auf Grund ihres besonders jungen oder hohen Alters kleinere Verteilungsvolumina, niedrigere Metabolisierungs- oder Eliminationskapazitäten haben, können gegebenenfalls bereits durch niedrigere Dosen gefährdet werden.

Die Toxikodynamik von Bisphenol A wird durch die Konzentration des freien unkonjugierten Bisphenol A bestimmt.

Bisphenol A besteht aus 2 Benzenringen und besitzt 2 OH-Reste, damit hat es eine gewisse Ähnlichkeit zu Estradiol. (Abb.F.1)

Freies unkonjugiertes Bisphenol A bindet als Agonist an den Östrogenrezeptor ER α und ER β (63), dabei ist die Potenz bzw. Rezeptoraffinität von BpA verglichen mit 17 β -Estradiol um den Faktor 10.000 kleiner (135).

Des Weiteren ist die Bindungsaffinität von BpA für ER β 10-mal höher als für ER α (251).

Die Bindung von Xenoestrogenen beeinflusst zusätzlich die Rekrutierung von Co-aktivatoren, mit der Konsequenz, dass die Wirkungen von Bisphenol A gewebeabhängig sind (251).

Zellen, die ER β exprimieren und den Co-Aktivatoren TIF2, oder aber ER α exprimieren und den Co-Aktivatoren-1a enthalten, zeigen eine verstärkte Genexpression in der Zielzelle (204).

Zusätzlich führt Bisphenol A durch Bindung an die exprimierten Östrogenrezeptoren zu einem Anstieg der Rezeptordichte (223; 261).

Neben den klassischen nukleären Östrogenrezeptoren, bindet Bisphenol A auch an die membrangebundene Form des ER α (mER α), die der nukleären Form strukturell ähnlich ist, sowie an den G-Protein gekoppelten Rezeptor 30 (GPR30) und induziert nicht genomabhängige Steroidhormonwirkungen (244; 264; 265).

Steroidwirkungen, die nicht durch Genexpression hervorgerufen werden, könnten erklären, weshalb Bisphenol A trotz seiner im Vergleich zu 17 β -Estradiol niedrigen Potenz selbst in Dosierungen im nano- bis picomolaren Bereich in manchen Zelltypen messbare Effekte induziert (251).

Zelltypen, die bei In-vitro-Studien bereits bei niedrigen BpA-Konzentrationen Effekte beobachten lassen, sind beispielsweise GH3/B6 prolaktinsezernierende Hypophysenzellen (264), sowie α -Zellen des Pankreas (22; 24). Gemeinsam ist beiden Zelltypen, dass sie physiologischerweise mER α exprimieren (22; 24; 264).

Bisphenol A scheint jedoch durch Bindung an den mER α der Hypophysenzellen nicht eine unspezifische Steroidkaskade zu induzieren, sondern selektive Effekte hervorzurufen. Bei den erwähnten Hypophysenzellen ist die Folge lediglich eine Prolaktinfreisetzung. Andere Steroideffekte konnten hingegen nicht beobachtet werden (264).

Letztlich sind die induzierten Effekte abhängig vom Gewebe und den vorhandenen Rezeptoren mit den jeweiligen Signalkaskaden. Die meisten Studien differenzieren jedoch nicht, über welche Rezeptortypen und Signalkaskaden die beobachteten Effekte vermittelt werden (179).

Des Weiteren wird diskutiert, ob BpA auch einen antiandrogenen Effekt hat. Die Studienlage dazu ist kontrovers und unzureichend, da nur in wenigen Studien Messungen zur antiandrogenen Wirkung durchgeführt wurden (132; 230).

Bei In-vivo-Studien gestaltet sich die Differenzierung zwischen Östrogeneffekt und antiandrogenem Effekt schwierig (221).

Neben Einflussnahmen auf den Geschlechtshormonhaushalt besitzt Bisphenol A auch die Fähigkeit zur Interaktion mit dem Thyroidhormonrezeptor (251).

Bisphenol A wirkt dabei einerseits als ein Antagonist des im Zellkern lokalisierten Thyroidhormonrezeptor TR β , dessen physiologischer Ligand Trijodthyronin, kurz T₃, ist (288).

Zu dieser Wechselwirkung kommt es dosisabhängig bei physiologischer T₃-Konzentration (172).

Die Folge ist ein kompensatorischer Anstieg von Thyroxin (T₄) und eine Überexpression von TR α (172).

Studien an Säugetierzellen lassen zudem die Vermutung aufkommen, dass Bisphenol A durch Rekrutierung des Corepressors vom Thyroidhormonrezeptor entfernt wird und damit eine Gensuppression bewirkt (172).

Bei niedrigen T₃-Spiegeln zeigt Bisphenol A jedoch eine agonistische Wirkung durch Aktivierung von Gentranskripten, die durch hohe T₃-Spiegel inhibiert werden (172).

Halogenierte Formen des Bisphenol A, wie beispielsweise das Tetrabrombisphenol A (TBBPA), haben eine höhere Affinität zum TR β und eine stärkere antagonistische Komponente (129).

In einer zuvor von Kitamura et al. 2002 durchgeführten Studie ließen sich hingegen agonistische Effekte mit vermehrter Wachstumshormonbildung beobachten (128).

Die Interaktionen von Bisphenol A und seinen Derivaten mit dem Schilddrüsenhormonrezeptor sind insgesamt wenig erforscht und auf Grund der vielfältigen Interaktionen sehr komplex.

Die Kombination von partialantagonistischen mit partialagonistischen Komponenten erschwert Vorhersagen der zu erwartenden Wirkungen in den verschiedenen Geweben.

Ein weiterer Rezeptor, der mit Bisphenol A interagiert, ist der östrogenähnliche Rezeptor ERR γ (235). Dieser Rezeptor spielt eine Rolle bei der Differenzierung und Reifung des fetalen Gehirns. Zudem wird eine Basalaktivität des ERR γ durch BpA unterhalten und eine Deaktivierung durch Antiöstrogene verhindert. Der physiologische Ligand des ERR γ ist jedoch noch unbekannt (235).

Der Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor (AhR) kann ebenfalls von BpA gebunden werden. Der AhR findet sich im Zytosol und ist ein ligand-abhängiger Transkriptionsfaktor mit genregulatorischer Funktion (132; 222). Er kommt in nahezu jedem Gewebe vor und wird von vielen Chemikalien gebunden.

Der AhR interagiert wiederum mit Östrogenrezeptoren, sodass über diesen indirekten Weg ebenfalls eine Östrogenität bewirkt wird (216).

Die Toxikodynamik von Bisphenol A zeigt, dass BpA an vielen Stellen in den physiologischen Stoffwechsel eingreift.

Insgesamt stellen sich die Fragen, bei welchen Dosen welche Effekte zu erwarten sind. Die Beantwortung dieser Fragen mag aus mehreren Gründen zusätzlich erschwert sein. So können neben „klassischen“ Dosis-Wirkungs-Überlegungen etwa infolge der in **2 2 Einleitung** benannten Kandidatenmechanismen „endokrine Disruption“ (226) oder „epigenetische Disruption“ (35) „neue“ Dosisüberlegungen relevant sein. Es ist biologisch denkbar und vor dem Hintergrund – wenn auch noch limitierter Forschungsergebnisse – biologisch durchaus plausibel, dass die postulierten Entwicklungswege zu Krebserkrankungen deutlich kleinere Dosisbelastungen (198; 256) – zum Beispiel *in utero* und *ex utero* – erfordern können, um nachhaltig zu Krankheiten beizutragen. Zum anderen ist es auf Grund der Kunststofffragmentierungen und sich anschließenden Bioakkumulation in marinen Nahrungsnetzen möglicherweise nur eine Frage der Zeit, bis Menschen gegenüber relevanten Dosishöhen exponiert sein werden. Insofern müsste im Sinne des Zitates vom Begründer der modernen Toxikologie, Paracelsus, aus dem Jahr 1538 „Dosis sola facit venenum“ (frei aus dem Original Latein: Allein die Dosis macht das Gift) empirisch bestimmt werden „Welche Dosis macht das Gift“?

Bei Risikobewertungen wird in vielen Fällen – Schwellenphänomene stellen gewissermaßen einen Sonderfall dar – von einer linearen Zunahme der Effekte mit steigenden Dosen ausgegangen (267). Jedoch ist durch die Komplexität des endokrinen Systems mit dem der endokrine Disruptor interagiert, einerseits mit physiologischen Störgrößen zu rechnen, andererseits mit Rückkopplungsmechanismen, ähnlich wie bei physiologischen Liganden; damit mag es bei hohen Dosen „paradoxe“ auch zu abnehmenden Effekten kommen.

Wie beispielsweise bereits bei Betrachtung des Interaktionspotenzials mit TR β deutlich geworden ist, hängt die Auswirkung der BpA-Exposition von der endogenen T3-Konzentration ab (172).

Solche Störgrößen sind oftmals schwer abschätzbar, da sie interindividuell variieren und auch intraindividuell krankheits- oder altersbedingten Unterschieden einhergehen können.

Vorhersagen der Empfindlichkeit von Einzelpersonen und Populationen für Umweltgifte wie Bisphenol A scheinen daher zum derzeitigen Stand der Forschung nicht belastbar möglich.

Denkbare Rückkopplungsmechanismen, die der BpA-Wirkung entgegen wirken und sie signifikant verändern könnten, sind eine Herunterregulation der Rezeptordichte oder aber eine Abnahme der Produktion des physiologischen Ligandens, eine Induktion eines oder mehrerer Antagonisten, et cetera.

Tatsächlich zeigen sich bei hormonell aktiven Stoffen häufig nicht lineare, nicht monotone Dosis-Wirkungsbeziehungen. Im englischen Sprachgebrauch spricht man von „nonmonotonic doses responses“ oder NMDRs, die entweder eine umgekehrte oder eine aufrecht stehende U-Form in einem kartesischen Koordinatensystem darstellen (267).

Werden GH3/B6 Hypophysenzellen in vitro mit BpA inkubiert, so zeigt sich eine U-förmige Dosis-Wirkungsbeziehung mit messbaren Effekten bei 10^{-12} , 10^{-11} , 10^{-8} Mol, nicht jedoch bei Dosen von 10^{-10} und 10^{-9} Mol (278).

Ein NMDR-Kurvenverlauf zeigt sich auch bei der Exposition von Pankreasinzellen mit BpA, wobei der Kurvenverlauf einer umgedrehten U-Form gleicht. Bei Exposition gegenüber BpA in Dosen, die höher und niedriger liegen als 10^{-8} und 10^{-7} Mol, lassen sich wiederum keine Effekte messen (24).

Da die Exposition des Menschen in der Regel chronisch mit niedrigen Dosen erfolgt, stützt sich die folgende Betrachtung der Organeffekte auf Studien, die mit niedrigen Dosen arbeiten.

Generell sind humane In-vivo-Studien aber aus zwei Gründen schwierig: 1. Auf Grund der bisherigen Risikobewertungen von Bisphenol A wird eine iatrogene Exposition als unethisch angesehen. 2. Durch die bereits stattgehabte ubiquitäre Exposition von Menschen mit BpA sind keine nicht exponierten („negativen“) Kontrollgruppen rekrutierbar (44).

Ein Teil der Organeffekte von Bisphenol A lässt sich auf der Basis der Toxikodynamik herleiten.

Es konnte nachgewiesen werden, dass BpA metabolische Wirkungen, sowie besondere Effekte auf die Entwicklung des Reproduktionstrakts bei Nagetieren hat (251).

Darüber hinaus zeigen Studien einen Einfluss von niedrigen Dosen von Bisphenol A auf die Immunfunktion, auf Gehirnstruktur- und metabolismus sowie Enzymaktivitäten (255).

Auswirkungen auf den Reproduktionstrakt bei Nagetieren

Bei den nachfolgend zitierten Dosis-Wirkungs-Studien an Nagetieren erfolgte eine orale Exposition mit Bisphenol A exponiert, soweit nicht explizit andere Darreichungsformen erwähnt sind.

Studienergebnisse bei Mäusen sind mit der Vorstellung vereinbar, dass die Grundlage für BpA-induzierte Erkrankungen des Reproduktionstraktes im Erwachsenenalter bereits intrauterin gelegt wird (151; 152). Normalerweise ist während der Schwangerschaft die fetale endogene Östrogenkonzentration sehr niedrig, da einerseits die Ovarien noch inaktiv sind, andererseits α -Fetoprotein endogenes Östrogen bindet und inaktiviert (148). Bisphenol A wird von α -Fetoprotein nicht inaktiviert, sodass durch seine östrogene Aktivität die Organogenese und Histogenese gestört werden kann (181).

Bezüglich des weiblichen Reproduktionstrakts, scheint es bei Nagetieren in utero bereits durch BpA-Dosen im Nanobereich (pro kg KG) zu entsprechenden Veränderungen zu kommen, während bei erwachsen Tieren erst im Milligrammbereich ähnliche Effekte erreicht werden (151; 152). Dies deutet auf eine erhöhte Sensitivität während der Entwicklungsphasen in utero hin.

Weitere Studien an Nagetieren zeigen, dass mit einer verfrühten sexuellen Reife bei weiblichen Nachkommen gerechnet werden muss, wenn das Muttertier während der Trächtigkeit mit 2,4-500 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{Tag}$ behandelt wurde (107; 110; 185; 234).

Auch die Entwicklung des Brustdrüsegewebes bei weiblichen Feten wird durch BpA-Exposition in utero stimuliert, sodass bereits bei Dosen von 25 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{Tag}$ eine signifikante Zunahme von duktalem Wachstum zu beobachten war (150).

Des Weiteren konnte bei weiblichen murenen Mäusen durch kurzfristige tägliche Expositionen gegenüber 15-70 µg/kg KG/Tag BpA aus Polycarbonatflaschen ein Anstieg der Aneuploidierate in den sich entwickelnden Oozyten statuiert werden (114). In einer unabhängigen Studie konnte weiblichen Tieren, die gegenüber 25 und 100 µg/kg KG/Tag BpA exponiert wurden, eine um 45 % reduzierte Schwangerschaftsrate und zusätzlich deutlich erhöhte Abortraten beobachtet werden (20).

Bei intrauteriner Exposition kam es zudem später zu vermehrten Zyklusstörungen (149; 185).

Auch eine erhöhte Sensitivität für Estradiol im Erwachsenenalter konnte bei in utero exponierten Weibchen nachgewiesen werden (258).

Im Rahmen von In-vitro-Studien an menschlichen östrogensensitiven epithelialen Brustzellen konnte bei Exposition gegenüber Bisphenol A eine vermehrte Internalisierung des ER α beobachtet werden, sowie ein Gen-Silencing des lysosomal-assoziierten-Membranprotein-3 (LAMP3) (268). Das Gen-Silencing erfolgt analog zur DNA-Methylierung der LAMP3-Genregion bei ER α -positiven Mammakarzinomen (288).

Dies könnte ein Hinweis auf epigenetische Veränderungen des Brustepithels durch BpA mit konsekutiv erhöhtem Brustkrebsrisiko sein.

Hinzu kommt die erhöhte Dichte an Terminal-Ductus-Lobulus-Einheiten (TDLE) durch BpA wie es auch bei Nullipara, die verglichen mit Multipara ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko haben, gefunden wird (150; 206).

Eine erhöhte epitheliale Dichte (150), entsprechend einer erhöhten mammographischen Dichte beim Menschen (160), konnte ebenfalls beobachtet werden.

Die zuvor beschriebene erhöhte Sensitivität für Östrogene sollte bei gleicher Östrogendosis einen größeren Effekt bewirken. Da Östrogene bekannterweise einen Risikofaktor für die Entwicklung von Mammakarzinomen darstellen, ist eine diesbezügliche Risikosteigerung durch die höhere Östrogensensitivität des Gewebes denkbar (258).

Des Weiteren wurden bei einer intrauterinen Exposition der Nagetiere mit 2,5 µg/kg KG/Tag bereits hyperplastische Ducti und Carcinoma in situ und nach 180 Tagen auch invasive Mammakarzinome beobachtet, wobei ein erhöhter Anteil der Zellen ER α und Ki67 positiv ist (178). Dies spricht für eine Östrogensensitivität und starke Proliferationsneigung (251).

Diese Studien an Ratten legen insgesamt nahe, dass Bisphenol A auf menschliche Zellen ähnliche Einflüsse nehmen kann.

Hinzu kommt die an gegenüber Bisphenol A exponierten ER-positiven und ER-negativen humanen Brustkrebszellen gewonnene Erkenntnis, dass BpA in der Lage ist, die Effizienz von Chemotherapie durch Antagonisierungsvorgänge herabzusetzen (139).

Bei Frauen mit Polyzystischem Ovarialsyndrom (PCO-Syndrom) wurden im Vergleich zu gesunden Frau erhöhte BpA-Spiegel gemessen (237), inwiefern es sich um eine Koinzidenz oder um einen kausalem Zusammenhang handelt ist unklar.

Darüber hinaus wurde in einer Studie eine positive Korrelation zwischen BpA-Spiegel und habituellen Aborten abgebildet (229).

Gesundheitsrisiken durch Bisphenol A scheinen aber nicht allein für das weibliche Geschlecht, sondern auch für das männliche Geschlecht zu bestehen:

Bei einer intrauterinen Exposition von männlichen Mäusen gegenüber BpA durch eine mütterliche Dosisgabe von 0,2-20 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{Tag}$ wurde eine Abnahme der Spermproduktion und Fertilität beobachtet (20; 50; 254).

Darüber hinaus war das durchschnittliche Gewicht der Prostata bei gegenüber einer maternalen Dosis von 2-50 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{Tag}$ exponierten Feten erhöht (100; 180; 248).

Insgesamt ist es biologisch wahrscheinlich, dass BpA auch in der Pathogenese und/oder im Verlauf des Prostatakarzinoms eine Rolle spielt. Eine Mutante des Androgenrezeptors (AR-T877A), die häufig bei fortgeschrittenen, mit Antiandrogenen vortherapierten Prostatakarzinomen vorkommt (270), bindet BpA als Agonist (271).

Daraus resultierte eine unregelmäßige Zellproliferation in den betroffenen Zelllinien (271).

In-vivo-Studien an einem Xenograft-Modell mit AR-T877A-Prostatakarzinomzellen demonstrieren, dass die BpA-Exposition zu einem verstärkten Tumorwachstum und Anstieg des PSA führt (271).

Dies könnte mit einer Verkürzung des rezidivfreien Überlebens auf Grund von BpA-Exposition vereinbar sein. Interessant hierbei ist, dass sich ein NMDR-Kurvenverlauf zeigt, wobei niedrige Dosen, entsprechend der bis heute dokumentierten durchschnittlichen humanen Expositionswerte, größere Effekte zeigen als höhere Dosen (271).

Bei weiblichen Nagetieren konnte eine Zunahme der Mammakarzinominzidenz unter BpA-Expositionen während der Entwicklungsphase beobachtet werden. Gleiche

Beobachtungen wurden bezüglich Prostatakarzinomen bei exponierten Tieren gemacht (106; 199).

Die Ratten, die mit 10 µg/kg KG/Tag in der frühen postnatalen Phase behandelt wurden, entwickelten später in allen Fällen intraepitheliale Neoplasien der Prostata, die als Präkanzerose für ein invasives Prostatakarzinom zu interpretieren sind; in der Vergleichsgruppe erkrankten nur 40% der Tiere (106; 248).

Als Ursache für diese Beobachtungen wird eine epigenetische Prägung der Prostatazellen durch Methylierung verschiedener Genloci und einer damit verbundenen Alteration der Gentranskription mit folglich stärkerer Proliferationsneigung und erhöhtem Karzinomrisiko in Erwägung gezogen (106; 199).

Vor diesen mechanistischen Hintergründen sind zwei Aspekte zu berücksichtigen:

1. Da es sich beim Prostatakarzinom um eine häufige Karzinomart handelt, die sich jedoch in der Regel erst im höheren Alter manifestiert und dann oft nicht direkt zum Tode führt, ist in jedem Falle zu bedenken, ob BpA-Expositionen die Progression der Krankheit fördern und damit bei Patienten zu einem schlechteren Outcome führen kann.
2. Zudem ist das besondere Risiko während der vulnerablen Phase der postpartalen Morphogenese und der Gefahr epigenetisch bedingter Risikofaktoren auch beim Menschen nicht zu unterschätzen.

Über Effekte auf den Reproduktionstrakt hinaus, kann es zu weiteren metabolischen BpA-Wechselwirkungen mit dem Organismus kommen (251).

So wird ein verstärktes postnatales Wachstum bei mütterlicher Exposition gegenüber 2,4-500 µg/kg KG/Tag Bisphenol A-Exposition des Muttertier während der Gravidität beobachtet (107; 110; 185).

Bezüglich der Beeinflussung des Gewichts durch BpA gibt es unterschiedliche Studienergebnisse. Einige Studien bildeten eine Reduktion des Körpergewichts ab (20; 187). Dies könnte ein Resultat von ER α -vermittelten inhibitorischen Effekten auf die Lipogenese und die Adipozytenzahl sein (53; 103).

Andere Studien mit Mäusen, deren Mütter während der Gravidität mit 2 µg/kg KG/Tag Bisphenol A behandelt wurden, zeigten abhängig davon, ob sie post partum von der Mutter gestillt wurden oder nicht, unterschiedliche Outcomes: Dabei war ein postpartales Stillen mit zusätzlichen BpA-Belastungen mit einem erniedrigten Körpergewicht assoziiert (110; 180).

Der Glucosestoffwechsel kann ebenfalls durch BpA-Exposition beeinflusst werden (23). So führt eine kurzzeitige Exposition von Mäusen gegenüber 10 µg/kg KG/Tag BpA zu einer temporären Hyperinsulinämie, die bei dauerhafter Exposition zusätzlich eine Insulinresistenz provoziert (23). Dabei werden β-Zellen des Pankreas bei einmaliger BpA-Dosis über den mER aktiviert und bei dauerhafter Exposition über den klassischen nukleären ER (23).

Neben der über Östrogenrezeptoren vermittelten Insulinresistenz kann schon bei niedrigdosierter BpA-Gabe eine Hemmung der Adiponektinfreisetzung aggravierend wirken (113). Der Mechanismus, über den BpA die Inhibition der Adiponektinfreisetzung vermittelt, ist bislang unklar (113). Im Ergebnis kommt es aber zu einer Insulinresistenz mit gestörter Glucosetoleranz und einem erhöhten Risiko, an einem manifesten Diabetes mellitus zu erkranken.

Des Weiteren interagiert BpA mit den α-Zellen, indem die physiologischen intrazellulären Calciumkonzentrationsschwankungen, die die Glucagonausschüttung triggern, gehemmt werden (22).

Vor dem epidemiologischen Hintergrund einer zunehmenden Prävalenz von Diabetes mellitus (272), kommt endokrinen Disruptoren als neben genetischen Faktoren und Adipositas potenziell relevanten Risikofaktoren Bedeutung zu.

Ein weiterer beobachteter metabolischer Einfluss besteht in der Abnahme von antioxidativen Enzymen in Ratten bei Gabe von nur 0,2 µg/kg KG/Tag (50).

Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass das Immunsystem durch Bisphenol A beeinflusst werden kann. Bei Dosen zwischen 2,5 und 30 µg/kg KG/Tag wurde eine Modulation des Immunsystems beobachtet, wobei sich dosisabhängig zum Teil gegensätzliche Effekte zeigten (284; 285). Im Rahmen einer Studie an Mäusen ließ sich bei einer Dosis von 30 µg/kg KG/Tag ein Anstieg des INF-γ beobachten (285), bei einer Dosis von 2,5 µg/kg KG/Tag jedoch ein Abfall (212).

Durch INF-γ wird insbesondere der Anteil an Th1-Zellen erhöht, was unter anderem Auswirkungen auf den Verlauf von Autoimmunerkrankungen haben kann.

In etwas höheren Dosen ab 300 µg/kg KG/Tag konnte auch eine verstärkte Interleukin-4 Antwort induziert werden, die die Proliferation der Th2-Zellen fördert (285).

Sollte das Th1/Th2-Gleichgewicht zu Gunsten von Th2 verschoben werden, kann die Inzidenz von Allergien steigen (49). Als ein Ausdruck einer gesteigerten Th1-Reaktion ist neben dem INF-γ Anstieg der Anstieg von IgG2a zu verzeichnen. Bei intrauteriner

Exposition von Nagetieren gegenüber BpA konnten erhöhte IgG2a-Spiegel noch im Erwachsenenalter nachgewiesen werden (284). Gleichzeitig kam es auch zu einem leichten Anstieg des Interleukin 4 und des IgG1 als Marker der Th2-Reaktion. Insgesamt fiel jedoch auch in dieser Studie die Th1-Antwort stärker aus als die Th2-Antwort (284).

Die Immuneffekte, die durch Bisphenol A vermittelt scheinen, lassen sich sowohl bei intrauteriner, als auch bei späteren Expositionen beobachten, wobei hier eine Abnahme der Dosis sensitivität im Laufe des Lebens angenommen werden kann (284; 285)

Wenn man nun die Wirkung von BpA auf das humane Immunsystem abschätzen möchte, muss man beachten, dass die Wirkung von Bisphenol A wahrscheinlich mit der Dichte der ER in Lymphozyten korreliert; diese ist unter anderem vom Alter und Gesundheitszustand eines Menschen abhängig (137).

Die östrogenabhängige Aktivität von Gensequenzen des adaptiven Immunsystems bewirkt bei Frauen im Vergleich zu Männern eine erhöhte Prävalenz von Autoimmunerkrankungen (137). Vor diesem Hintergrund könnte postuliert werden, dass Bisphenol A durch seine östrogene Aktivität über denselben Weg und mit ähnlichem Resultat in das Immunsystem eingreift.

Auch im Gehirn kann es durch Bisphenol A zu Veränderungen kommen.

Im Rahmen einer intrauterinen i.v.-Gabe von nur 25 µg/kg KG/Tag an trächtige Ratten wurde bei männlichen Nachkommen bereits eine Hochregulation des ERβ im Bereich der präoptischen Region des Hypothalamus beobachtet (202).

Die Verfütterung von 40 µg/kg KG/Tag BpA an Ratten während der Pubertät hat bei beiden Geschlechtern als Resultat eine vermehrte Expression von ERα im Nucleus arcuatus (48). Bei weiblichen Tieren ist die Expression auch im ventromedialem Nucleus verstärkt (48).

Um eine Hochregulation von ERα und ERβ in den Raphe-Kernen zu bewirken, reicht bereits eine Dosis von 2 µg/kg KG/Tag Bisphenol A aus (125).

Hohe i.v. Bisphenol A-Dosen unmittelbar postnatal bewirken eine zusätzliche Expression von ERα im Hypothalamus bei weiblichen Tieren und eine vermehrte Expression von ERα und ERβ bei männlichen Ratten (127).

Bei intrauteriner und postpartaler Exposition von Ratten gegenüber BpA sind bei Dosen von 400 µg/kg KG/Tag Veränderungen am zerebralen Somatostatinrezeptor beobachtet worden (81). Bei gleicher Dosis nahm auch die Menge an mRNA, die für den Progesteronrezeptor codiert, zu (89).

Potenziell zu erwartende Folgen, die sich aus den Veränderungen der jeweiligen Hirnbereiche ergeben, lassen sich aus den physiologischen Funktionen dieser Hirnregionen ableiten.

Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Achse äußern sich beispielsweise in verlängerten Zyklusintervallen bei weiblichen Nachkommen von Ratten, die während der Schwangerschaft gegenüber 100 µg/kg KG/Tag exponiert wurden (238).

Bei männlichen postpartalen Tieren, die 2,4 µg/kg KG/Tag ausgesetzt waren, imponierte eine Abnahme der LH- und Testosteronserumkonzentration (18).

Nachkommen von gegenüber 20 µg/kg KG/Tag BpA während der Gravidität exponierten Muttertieren zeigten zudem eine gesteigerte Östrogensynthese in hippocampalen Neuronen auf Grund eines Anstiegs der Aromataseaktivität (126).

Bei höheren Dosen wurde sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Tieren zusätzlich ein Prolaktinanstieg beobachtet (127).

Diese Veränderungen im Bereich der Hypothalamus-Hypophysen-Achse können durch zentrale Störungen des Hormonhaushalts – neben den zuvor beschriebenen peripheren Wirkungen von BpA – Ursache von hormonellen Dysregulationen und Fertilitätsrückgängen sein.

Scheinbar multipotent, kann Bisphenol A durch seine neuroendokrinen Wirkungen aber nicht nur Einfluss auf die Physis, sondern auch auf das Verhalten nehmen.

Aktivitätsniveau, Aufmerksamkeit und Schmerzempfindung werden über die Raphe-Kerne vermittelt.

Die einmalige intrazisternale Gabe von 15 µg/kg KG am 5. postpartalen Tag führt zu einer Hyperaktivität der Ratten im Alter von 4 Wochen (115).

Bei einer pränatalen Exposition gegenüber 40 µg/kg KG/Tag konnte postpartal eine gesteigerte Reaktivität und eine Hyperalgesie beobachtet werden (21). Bei einer postpartalen Erstexposition konnte keine Hyperalgesie herbeigeführt werden (21).

Ähnliche Effekte bewirkt auch die Gabe von Ethinylestradiol, sodass – auch für diese Beobachtungen – die östrogene Aktivität von BpA für die detektierten zerebralen Effekte als Ursache diskutiert werden kann (207).

Bezüglich Angstempfindungen existieren keine eindeutigen Ergebnisse (83; 207).

Eine gesteigerte Aggressionsbereitschaft konnte bei Nachkommen nach maternaler Gabe von 2-40 µg/kg KG/Tag BpA dokumentiert werden (82; 124).

Auch der Lernerfolg von Ratten, die durch intrauterine Gabe von 100 µg/kg KG/Tag an das Muttertier mit Bisphenol A Kontakt hatten, zeigte im Vergleich zu nicht exponierten Tieren Defizite (184). Tatsächlich war das Erlernen von passivem und aktivem Vermeidungsverhalten eingeschränkt (184).

Expositionen gegenüber 30 µg/kg KG/Tag führen während der Entwicklung des Weiteren durch Veränderungen im Locus coeruleus zu Störung der sexuellen Differenzierung des Verhaltens (133).

Bei 10 µg/kg KG/Tag BpA-Exposition über den intrauterinen Transferpfad, ist das typisch mütterliche Verhalten der weiblichen Nachkommenschaft abgeschwächt (192). Auch Spiel- und soziokulturelles Verhalten des Nachwuchses zeigt bei BpA-Gabe im Bereich von 40 µg/kg KG/Tag an das Muttertier während der Gravidität Auffälligkeiten (21; 62).

Die Empfindlichkeit gegenüber Drogen mit Abhängigkeitspotenzial kann durch Bisphenol A ebenfalls beeinflusst werden. Die Sensitivität für den durch Methamphetamin induziertem Belohnungseffekt war bei prä- und perinataler niedrigdosierter BpA-Exposition gesteigert (231). Auch die Sensitivität gegenüber morphininduzierten Belohnungsgefühlen ist überhöht (165). Dies spricht dafür, dass Bisphenol A während der Entwicklungsphase des Gehirns Einfluss auf die Etablierung des dopaminergen Systems, als neuroendokrines Korrelat für Abhängigkeit, nehmen kann (165).

Bei der Auswahl der vorgestellten Studienergebnisse erfolgte eine Fokussierung auf Studien mit niedrig dosiertem BpA im Mikrogrammbereich und mittel- bis langfristigen Expositionen, da dies den derzeitigen Expositionsmustern für den Menschen vergleichbar erscheint.

Die vielfältigen Beobachtungen, die an Nagetieren und auch beim Menschen gemacht wurden, zeigen, dass BpA über verschiedenste Wege den Organismus beeinflussen kann. Darüber hinaus weisen die Studien darauf hin, dass bereits bei Dosierungen unterhalb der oralen Referenzdosis von 16 µg/KgKG/Tag nachweisbare Schädigungen abgebildet wurden (273).

Bisphenol A kann auf Grund seines nahezu ubiquitären Vorkommens in den meisten Bewohnern der industrialisierten Länder nachgewiesen werden (250).

Die in menschlichem Serum gemessenen Werte verschiedenster Studien liegen zwischen 0,2 bis 20 ng/ml (250). Es wurde dabei Serum von Männer und Frauen unterschiedlichsten Alters und Nationalität untersucht (250). Grundsätzlich sind die bei Männern gemessenen Werte höher als bei Frauen. Da bei Frauen mit erhöhten Testosteronspiegeln, wie sie beim PCO-Syndrom auftreten, ebenfalls höhere BpA-Konzentrationen aufweisen, scheint ein Testosteroneinfluss möglich (236).

Als Grundlage zur Anwendbarkeit der Studiendaten auf den Menschen ist die alleinige Expositions-dosis im Tiermodell nicht aussagekräftig. Wichtig sind weiter die Plasma/Organkonzentrationen der exponierten Tiere, sowie die dauerhafte Expositions-dosis der Bevölkerung und die daraus resultierenden Organspiegel. Selbst, wenn diese Voraussetzungen geschaffen sind, kann auf Grund abweichenden Metabolismus und molekularen Mechanismen, keine direkte Übertragung der Ergebnisse auf den Menschen erfolgen. Studien an Tiermodellen liefern jedoch Ansatzpunkte für z.B. epidemiologische Studien.

Tiere, die mit BpA im Mikrogrammbereich behandelt wurden, zeigten Serumkonzentrationen im Subnanogrammbereich (pro ml) (136; 286). Diese liegen deutlich niedriger als die im Menschen detektierten Konzentrationen. Fraglich ist ob die hormonellen und molekularen Mechanismen der Studientiere, überwiegend Nagetiere, wesentlich empfindlicher als der menschliche Organismus auf Störeinflüsse wie Bisphenol A reagieren oder aber Bisphenol A getriggerte Effekte im Menschen auf Grund der schlechten Studienlage bislang unbeachtet blieben.

Studien zu Ermittlungen der mittleren BpA-Serumkonzentration beim Menschen ergeben für Männer einen mittleren Wert von 1,49 ng/ml und für Frauen von 1,04 ng/ml.

Um diese Serumkonzentrationen zu erklären, konnte mithilfe eines Rechenmodells zur Metabolisierung von BpA, gezeigt werden, dass die täglich aufgenommene Menge dauerhaft bei ca. 500 µg/kg KG Tag liegen muss. Dies ist mehr als 3-fach höher als die orale Referenzdosis von 160 µg/kg KG Tag (217).

Wie umfassend Maßnahmen zur Senkung der BpA-Exposition sein müssen, ist abhängig von der zu erwartenden NOAEL beim Menschen.

Die Tatsache, dass bislang ungeklärt ist, ob und wenn ja, welche Effekte bei den vorhandenen Expositionsdosen zu erwarten sind, macht es derzeit schwer eine orale Referenzdosis zu etablieren und diese als sicher zu postulieren.

Die Studienergebnisse aus Tiermodellen zeigen viele unterschiedliche Interaktionswege, über die BpA zumindest im Tierorganismus einzugreifen scheint.

Auf Grund der In-vitro-Versuche ist offensichtlich geworden, dass BpA mit humanen Zellen interagiert, sodass dieses Indiz zusammen mit den tierexperimentellen Ergebnissen eine umfassende Abklärung im Rahmen epidemiologischer Studien am Menschen rechtfertigt.

Ebenfalls zu prüfen ist, ob epigenetische Effekte im Menschen auftreten, wie zum Beispiel die bei Nagetieren nachgewiesene Veränderungen im Methylierungsmuster mit erhöhtem Prostatakarzinomrisiko (106; 199) oder gestörter Organogenese des Uterus (41).

Epigenetische Effekte sind, zudem auf Grund der potenziellen Vererbbarkeit an folgende Generationen (72; 105) von besonderer Bedeutung.

(g) „Test“ von klassisch-toxikologischen Dosis-Wirkungs-Beziehungen via Meta-Analysen bei Erwachsenen im Bereich der Kunststoffindustrie weltweit

Als eine Einrichtung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erarbeitet die Internationale Agentur für Krebsforschung (International Agency for Research on Cancer: IARC) regelmäßig und mit großer Signalwirkung Monografien zu Krebsrisiken. Zu den 100 bis heute veröffentlichten Bänden zählen inter alia Bewertungen von Expositionen gegenüber Chemikalien (z.B. Formaldehyd), physikalischen Einwirkungen (z. B. Ionisierende Strahlung), biologischen Krankheitserregern (z. B. Helicobacter pylori) oder durch die Lebensweise bedingte Faktoren (z. B. Tabakmissbrauch).

Zwei Besonderheiten zeichnen die Arbeit der IARC aus: zum einen werden von den internationalen Experten auf sorgfältige Art und Weise die publizierten epidemiologischen Studien identifiziert, die zu den in Frage stehenden Krebsrisiken Beobachtungsdaten beim Menschen belastbar bereitstellen. Zum anderen werden diese Studien zwar ausführlich bezüglich ihrer Qualität und ihren Aussagen verglichen, es werden aber ausdrücklich keine Meta-Analysen durchgeführt.

Bemerkenswerterweise hat sich die IARC in den vergangenen Jahr(zehnt)en mehrmals mit Kunststoffen an Arbeitsplätzen befasst:

a. PVC, VCM

- 1974: Bei tierexperimentellen Studien an Mäusen mit VCM-Exposition finden sich gehäuft Mammakarzinome, Lungenkarzinome und Angiosarkome der Leber. Nachweis von Angiosarkomen bei intrauterin exponierten Mäusefetten. Gleichzeitig bei 16 Arbeitern mit PVC-Exposition Erkrankung an einem Angiosarkom.
- 1979: Zusätzlicher Nachweis des kanzerogenen Potenzials bei weiteren Spezies wie Hamstern und Ratten, sowie lokale Induktion von Sarkomen durch PVC-Implantation. Studien mit Nachweis eines erhöhten Karzinomrisikos für Leber, Lunge, Gehirn und Lymphohämatopoietische Neoplasien bei PVC-exponierten Menschen. Hinweise auf teratogenes/ mutagenes Potenzial für menschliche Zellen.
- 1987: Leicht erhöhte Risikosteigerung für gastrointestinale Neoplasien in epidemiologischen Studien, sowie gesteigerte Melanomrate in einer Einzelstudie.

Bestätigung der Induktion multipler Tumore bei Hamstern durch PVC-Inhalation (unter anderem Angiosarkome und Hauttumore).

- 2008: Risikoerhöhung für Lungenkarzinome beim Menschen lediglich bei Exposition gegenüber PVC-Staub. Bezüglich der Risikoerhöhung für hepatozelluläre Karzinome zeigt sich eine synergistische Wirkung durch andere hepatotoxische Faktoren (Hepatitis, Alkohol). Nochmalige Bestätigung des kausalen Zusammenhangs zwischen Angiosarkomen und PVC.
- Aktuelle Klassifikation: Karzinogen für Menschen (Gruppe 1)

b. Styrene, Polystyrene, Styren-Butadien

- 1979: Nachweis von Lungentumoren bei intrauterin exponierten Mäusen, sowie Nachweis von Hepatozellulären Karzinomen bei männlichen Feten bei intrauteriner Exposition in niedriger Dosierung. Kein Nachweis von karzinogenen Effekten bei Ratten. Nachweis von transdermaler Absorption bei beruflich exponierten Menschen. Exposition der Allgemeinbevölkerung durch Lebensmittelzusatzstoffe und Verpackungen vorhanden. Nachweis chromosomaler Abberationen bei exponierten Arbeitern. Epidemiologische Daten bezüglich Kanzerogenität stehen nicht zur Verfügung.
- 1987: Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen lymphohämatopoietische Erkrankungen und PVC-Exposition. Nachweis von Micronuclei in Lymphozyten und vermehrte chromosomale Abberation bei exponierten Menschen. Nichtsignifikant erhöhte Inzidenz von Hintumoren bei exponierten Ratten.
- 1994: Epidemiologische Studien konnten keine allgemeine Risikosteigerung für lymphohämatopoietische Erkrankungen zeigen. Zentrale und periphere Neurotoxizität sind für exponierte Arbeiter, Ratten und Hasen beschrieben. Der Mechanismus ist unklar.
- Aktuelle Klassifikation: Möglicherweise karzinogen für Menschen (Gruppe 2B)

Vor dem Hintergrund der unter **3 (a), (b), (c), (d), (e)** und **(f)** synthetisierten Informationen werden nachfolgend Meta-Analysen von epidemiologischen Studien zu möglichen Krebsrisiken an Arbeitsplätzen durchgeführt. Bei der Auswahl von epidemiologischen Studien stützt sich die Dissertation auf die von der IARC bereits als wissenschaftlich relevant identifizierten Beobachtungsstudien.

Der methodische Ansatz von Meta-Analysen wurde ausgewählt, um Antworten auf die folgenden Fragen zu erarbeiten: Welche Studienmuster lassen sich feststellen? Welche Quellen von Studienheterogenität gibt es? Und, schließlich auf der Grundlage der beiden erstgenannten Fragen: Kann man mehrere Einzelstudien in gemeinsamen Risikoschätzern zusammen führen (97)?

Vorteile der Studien an Arbeitsplätzen sind, dass erstens die Arbeitsplatzexpositionen („Ursachen“) sorgfältig dokumentiert und zweitens die Gesundheit und Krankheiten systematisch überwacht werden.

Nachteile dieser Studien sind die Expositionsfenster während eines Arbeitslebens; denkbare epigenetische Effekte bei Kindern von exponierten Arbeiterinnen und Arbeitern werden auf diese Weise nicht erfasst bzw. sind nicht als solche abgrenzbar.

Ziel der nachfolgenden Meta-Analysen war es daher zu untersuchen, ob es – bei empirisch stärker gegenüber Kunststoff(bestandteil)en exponierten Studienpopulationen – zu Signalen von erhöhten Krebsrisiken kommt.

1. Einzelstudien der Meta-Analysen

Meta-Analysen wurden für PVC und dem Endpunkt Leberkarzinom, sowie für Styrene mit verschiedenen Endpunkten im Bereich lymphohämatopoietischer Erkrankungen erstellt.

I. Zu PVC und Leberkarzinome wurden die folgenden sechs Studien, die zuvor durch die IARC identifiziert wurden, im Rahmen der Meta-Analysen ausgewertet:

Weber et al. 1981 (266)

Du&Wang 1998 (69)

Mundt et al. 2000 (177)

Ward et al. 2001 (262)

Wong et al. 2002 (276)

Wong et al. 2003 (277) (Fall-Kontroll-Studie)

II. Zu Styrenen und lymphohämatopoietischen Erkrankungen wurden die folgenden sechs Studien, die zuvor durch die IARC identifiziert wurden, im Rahmen der Meta-Analysen ausgewertet:

Bond et al. 1992 (37)

Kogevinas et al. 1994 (131)

Wong et al. 1994 (275)

Anttila et al. 1998 (29)

Delzell et al. 2006 (59)

Sathiakumar et al. 2009 (211)

Die Studienergebnisse zu Polypropylen mit dem Endpunkt Kolorektales Karzinom, sowie zu Acrylamid und maligne Erkrankungen, PVC mit verschiedenen Krebserkrankungen als Endpunkt, Kautschuk und Karzinomerkrankungen im Generellen und Karzinome des Gehirns im Speziellen, wurden in den IARC Monographs nicht bewertet und sind daher nicht im Rahmen der Meta-Analysen ausgewertet worden.

Im Anschluss an die Auswertungen der Ergebnisse der Meta-Analysen wird gleichwohl auf diese Studien konzis eingegangen und die aktuelle Studienlage erläutert.

Zur Berechnung der Meta-Analysen wurden die Risikoschätzer der Gesamtkohorten verwendet (Odds-Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) oder die Standardisierte Mortalitätsrate (SMR), Standardisierte Inzidenzrate (SIR)). Zur Betrachtung der Subgruppen mit der höchsten Exposition wurden die jeweils höchsten Risikoschätzer verwendet. Die zur Berechnung der Meta-Analyse verwendeten Risikoschätzer sind in den Tabellen in Fettschrift markiert.

Ad I. PVC mit Endpunkt: Karzinome der Leber

Bei den Meta-Analysen zu PVC mit dem Endpunkt Leberkarzinom wurden einzelne Studien, die durch die IARC zitiert wurden, auf Grund überlappender Studienpopulationen ausgeschlossen. Es wurde bei Überlappung -bei gleicher Qualität- die Studie mit der jeweils größeren Studienpopulation verwendet.

Ward et al. 2001 → Teilkohorten: Gennaro et al. 2003 (92) und Pirastu et al. 2003 (197)

Mundt et al. 2000 → Teilkohorte: Lewis et al. 2003 (142)

Ausgeschlossen wurde des Weiteren Thériault & Allard 1981 (243), da in dieser Studie beim Endpunkt nicht zwischen den verschiedenen Karzinomen des Verdauungstrakts differenziert wird.

Smulevich et al. 1988 (219) wurde ebenfalls nicht berücksichtigt, da im Studienzeitraum kein Fall von Leberkarzinom aufgetreten ist.

Unter den von der IARC zitierten Fall-Kontroll-Studien wurde Lewis & Rempala 2003 (141) wegen Überschneidung der Studienpopulation mit Lewis et al. 2003 ebenfalls nicht verwendet.

Laplanche et al. 1992 wurde auf Grund unzureichender Studiendaten von den Meta-Analysen ausgeschlossen.

Bei schlechter Studienlage bezüglich der Exposition von Frauen wurden lediglich Studien mit rein männlicher Studienpopulation in die Berechnungen einbezogen. So wurde Mastrangelo et al. 2004, eine Fall-Kontrollstudie, auf Grund fehlender Geschlechterdifferenzierung nicht in die Meta-Analyse integriert.

Die folgende Tabelle 1 enthält Informationen zu den genannten Studien (PVC & Leberkarzinome), die in den Meta-Analysen untersucht wurden. Vergleichbare Studieninformationen finden sich für Styrene und lymphohämatopoietische Erkrankungen in der Tabelle 3.

Die Tabellen enthalten zu jeder Studie die folgenden Informationen:

Publikationsjahr, Studienland, Informationen über die Studienpopulation, Referenzpopulation bzw. Kontrollgruppe, Art der Industrie, Karzinomtyp und Anzahl der Fälle, Risikoschätzer und zugehöriges Konfidenzintervall.

Informationen über die Exposition und über Faktoren, mit denen die Risikoschätzer kontrolliert sind, sind - sofern vorhanden - ebenfalls aufgeführt.

Tabelle 1: PVC und Karzinome der Leber

Autor Studiendesign	Jahr	Land	Studienpopulation	Referenzpopulation	Industrie	Definition der Exposition gegenüber PVC / Expositionskategorie n	Faktoren mit denen die Risikoschätz er kontrolliert werden	Primäre Karzinome der Leber	Risiko-schätzer
Kohorten- studien Weber	1981	Deutschland	Alle in Deutschland bis 1974 in der PVC-Industrie beschäftigten 7021 männlichen Arbeiter, deutschen oder österreichischen Ursprungs, Follow-up bis 1974	Sterberaten von Westdeutschland	VCM und PVC-Produktion	Gesamtkohorte Expositionsdauer: <1 bis ≥ 10 Jahre < 1 Jahr 1-5 Jahre 5-10 Jahre ≥ 10 Jahre	Expositionsdauer	Karzinome Leber: 12(O) 0 (O) 2 (O) 3 (O) 7 (O)	15,23 (7,87- 26,6) -- 8,74 (1,06-31,57) 15,25 (3,14-44,57) 25,28 (10,15-52,02)
Du& Wang	1998	Taiwan	Insgesamt 2224 männliche Arbeiter; 714 Arbeiter zwischen 1989 und 1995 beschäftigt, sowie Versicherungsdaten von 1575 ehemaligen Arbeitern.	Arbeiter in der Herstellung von optischen Geräten und Kraftradbühör	PVC-Produktion	VCM*-Exponierte Arbeiter in der Herstellung von optischen Geräten Arbeiter in der Herstellung von Kraftradbühör		Karzinome der Leber 8(O) 8(O)	RR** 4,5 (1,5-13,3) 6,5 (2,3-18,4)

*VCM: Vinylchloridmonomer **RR: Relatives Risiko

Tabelle 1: Fortsetzung

Autor Studiendesign	Jahr	Land	Studienpopulation	Referenzpopulation	Industrie	Definition der Exposition gegenüber PVC / Expositionskategorien	Faktoren mit denen die Risikoschätzer kontrolliert werden	Primäre Karzinome der Leber	Risiko- schätzer	
Mundt	2000	USA	10.109 weiße männliche Arbeiter von 37 Anlagen, beschäftigt zwischen 1942- 1972, 96,5	Bevölkerungsstatistik en der US- Bundesstaaten	VC –und PVC- Industrie	Gesamtkohorte	Zeitpunkt und Alter bei erstmaliger Exposition, Expositionsdauer	Karzinome der Leber und Gallenblasen trakt 80Fälle/22,3 (E)	SMR*** 3,59 (2,84 -4.46)	
									Nach Expositionsdauer: 1-4 Jahre	0,83 (0,33–1,71)
									5–9 Jahre	2,15 (1,03–3,96)
									10–19 Jahre	6,79 (4,83–9,29)
									> 20 Jahre	6,88 (4,40–10,23)

***SMR: Standardisierte Mortalitätsrate

Tabelle 1: Fortsetzung

Autor Studiendesign	Jahr	Land	Studienpopulation	Referenzpopulation	Industrie	Definition der Exposition gegenüber PVC / Expositionskategorien	Faktoren mit denen die Risikoschätzer kontrolliert werden	Primäre Karzinome der Leber	Risiko-schätzer
Ward	2001	Italien Norwegen Schweden United Kingdom	Europäische Multicenterstudie mit 12.700 männlichen Arbeitern, beschäftigt zwischen 1950 und 1985 in 19 verschiedenen Standorten	Nationale Sterberaten	VCM und PVC-Produktion	Gesamtkohorte: Nach Expositionsdauer: 1-9 10-16 17-20 21-25 ≥ 26	Jahreszeit, Alter, Expositionsda uer	Karzinome der Leber: 53 Fälle 15 Fälle 17 Fälle 9 Fälle 18 Fälle 12 Fälle	SMR 2,4 (1,8-3,14) 1,00 2,58 (1,28- 5,24) 3,48 (1,49- 8,15) 8,21 (3,98- 16,9) 9,39 (4,17- 21,1)

Tabelle 1: Fortsetzung

Autor Studiendesig n	Jahr	Land	Studienpopulation	Referenzpopulation	Industrie	Definition der Exposition gegenüber PVC / Expositionskategorien	Faktoren mit denen die Risikoschätzer kontrolliert werden	Primäre Karzinome der Leber	Risiko-schätzer
Wong	2002	Taiwan China	3293 männliche Arbeiter, an 6 verschiedenen Standorten zwischen 1950 und 1992 beschäftigt, Follow-up von 1985-1997	Nationale Bevölkerung	PVC- Polymerisati on	VCM-Exposition: Mindestens 1 Jahr Gesamtkohorte	Expositionsda uer	Karzinome der Leber 25Fälle/14,1(E)	1,78 (1,15-2,62)
								13 Fälle/ 5,3(E)	2,45 (1,30-4,19)
								10 Fälle/5,7(E)	1.76 (0,84–3,24)
								2 Fälle/3,2(E)	0
Fall- Kontroll Studien Wong	2003	Taiwan China	18 Männer mit entweder histologisch gesichertem Karzinom oder AFP>1000µg/L oder Bildgebung + klinische Manifestation	68 randomisierte Arbeiter, die bezüglich Alter und Beschäftigungsstand ort gematched sind	PVC- Polymerisati on	Hohe Exposition gegenüber VCM	VCM- Exposition:	18 Fälle: 55,6% exponiert	OR 2,9 (1,1-7,3)
								Kontrolle: 23,5% exponiert	
								höhere VCM- Exposition durch Tankreinigung :55,6% exponiert	3,6 (1,4-9,2)
								Kontrolle: 17,6% exponiert	

AFP: α -Fetoprotein OR: Odds Ratio Ppm: parts per million

Tabelle 2: Ergebnisse der Meta-Analysen zu PVC und Leberkarzinomen

	Anzahl der Studien	FES ¹ 95% Konfidenzintervall	χ^2 -adjustiertes Konfidenzintervall	Homogenität χ^2	Homogenität Freiheitsgrade	Homogenität t p-Wert	RES ² 95% Konfidenzintervall
Alle Studien kombiniert (m)	n =6	3,18(2,73-3,69)	2,08-4,84	38,79	5	<0,01	3,68 (2,26-6,01)
Kohortenstudie n (m)	n =5	3,18 (2,73-3,71)	1,98- 5,13	38,75	4	<0,01	3,82 (2,23- 6,55
Höchste Expositionsgru ppen (m/w)	n=3	9,11 (6,48-12,8)	5,67-17,76	7,7	2	0,02	11,15 (5,2-23,93)
Alle Studien kombiniert (m/w) ohne Weber et al. 1981	n=5	2,87 (2,45-3,35)	2,2-3,74	11,41	4	0,02	2,76(2,01-3,79)

2: Random-Effects-Summary

Als Endpunkt sind alle Formen von Leberkrebserkrankungen in die Meta-Analysen eingeschlossen worden, wobei sowohl das Hepatozelluläre Karzinom, als auch das Angiosarkom als Endpunkt gewertet wurde. Die Studienpopulationen waren mit Vinylchloridmonomer (VCM) oder Polyvinylchlorid (PVC) im Rahmen der beruflichen Tätigkeit exponiert.

Die sechs untersuchten Studien zeigen in ihrer Gesamtbetrachtung ein rund 3fach erhöhtes Risiko, wobei jedoch der Chi-Quadrat-Homogenitäts-Test ($\chi^2 = 38,79$; $p < 0,01$) Hinweise für eine ausgeprägte Heterogenität gibt.

Hierbei weist die berechnete Heterogenität darauf hin, dass sich die Ergebnisse der jeweils kombinierten Einzelstudien statistisch durchaus signifikant unterscheiden (52; 64). Dies wiederum ist mit der Vorstellung vereinbar, dass die in den Einzelstudien untersuchten Populationen nicht notwendigerweise eine vergleichbar exponierte Gesamtpopulation bezüglich der Leberkrebsrisiken abbilden. Mit anderen Worten, sind die aus den Einzelstudien kombinierten „Gesamtrisikoschätzer“ nicht ohne Weiteres als allgemein gültige Krebsrisiken für derart PVC-Exponierte Männer und Frauen anzusehen (52; 64).

Alle Einzelstudien zeigen für sich eine signifikante Risikosteigerung für Leberkarzinome bei Exponierten. Allgemein wird eine „statistische Signifikanz“ bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit und einem Signifikanzniveau von 5% als ein „sinnvolles“ Kriterium betrachtet, um abzuschätzen, ob Effekte mit Wahrscheinlichkeit durch Zufall zustande kommen oder aber nicht. Zieht man dieses Kriterium heran, so könnten diese Einzelstudien – jeweils für sich betrachtet – auf signifikant erhöhte Krebsrisiken hinweisen. Tatsächlich zeigen die Einzelstudien ein mindestens 2,4-fach erhöhtes Risiko (Ward et al. 2001). Das Gesamt-RR für alle sechs Studien beträgt 3,18 (FES) bzw. 3,68 (RES) mit einem 95%-Konfidenzintervall von 2,73-3,69 (FES) und 2,26-6,01 (RES).

Das χ^2 -adjustierte Konfidenzintervall ist mit 2,08-4,84 weiter gefasst und damit konservativer, als die nicht derart adjustierten Konfidenzintervalle. Die Risikosteigerungen sind in den Studien unterschiedlich ausgeprägt:

Ward et al. 2001 mit $RR=2,4$ versus Weber et al. 1981 mit $RR=15,23$.

Betrachtet man die Gesamtheit der ausgewählten Studien ohne Weber et al. 1981 so nimmt die Homogenität auf 11,41 ab, bei einem korrespondierendem p-Wert von 0,02.

Der Gesamtschätzer für die fünf Kohortenstudien ergibt

FES: 3,18 (2,73-3,7) sowie

RES: 3,82 (2,23-6,55)

$\chi^2=38,96$ und das χ^2 -adjustierte Konfidenzintervall: 1,98-5,13

Der Gesamtschätzer für die zwei Fall-Kontroll-Studien ist:

FES: 3,08 (1,24-7,64)

$\chi^2=0,2$; $p=0,66$

Betrachtet man bei dieser Studienpopulation die jeweils am stärksten beziehungsweise längsten exponierten Untergruppen, so ist das RR mit 9,11 (6,48-12,8) (FES) / 11,15 (5,2-23,93) (RES) verglichen mit dem $RR=3,18$ der Gesamtstudienpopulation nochmals rund 3-fach erhöht.

Bei Betrachtung der Subgruppen mit der höchsten Exposition wurde Wong et al. 2003 ausgeschlossen, da verglichen mit den anderen Studien die durch Wong untersuchte Population für alle Expositionsgruppen ein niedrigeres Risiko zeigt (OR 3,6 bei Wong et al. 2003 vs. 9,25 (FES) für die höchsten Expositionsgruppen ohne Wong et al. 2003). Bei Wong et al. 2002 findet sich ebenfalls bei kleiner Fallzahl eine geringere Risikosteigerung für die Gruppen mit der höchsten Exposition, sodass Wong et al. 2002 ebenfalls ausgeschlossen wurde.

Insgesamt zeigt sich somit für die am stärksten exponierten Arbeiter gegenüber der Normalbevölkerung ein ca. 10fach erhöhtes Risiko für hepatozelluläre Karzinome.

Insgesamt lassen diese Meta-Analysen die Aussage zu, dass die Exposition von Arbeitern gegenüber PVC mit einem signifikant erhöhten Erkrankungsrisiko für maligne Lebererkrankungen assoziiert ist!

Die für die Meta-Analyse ausgeschlossene Studie von Mastrangelo et al. 2004, lässt weiter vermuten, dass PVC-Exposition ein synergistisch wirkender Risikofaktor ist.

Studienteilnehmer, die zusätzlich zur PVC-Exposition eine Virushepatitis und erhöhten Alkoholkonsum (<60g/d) aufwiesen, hatten eine OR von 210,3 (7,13-6203) eine maligne Lebererkrankung zu entwickeln. Studienteilnehmer aus der gleichen Expositionsgruppe hatten mit einer OR von 18,8 (1,62-218) ein deutlich niedrigeres Risiko (157).

Tabelle 3: Styrene und Lymphohämatopoietische Erkrankungen

Autor Studiensign	Jahr	Land	Studienpopulation	Referenzpopulation	Industrie	Definition der Exposition gegenüber PVC / Expositions-kategorien	Faktoren mit denen die Risikoschätzer kontrolliert werden	Maligne Erkrankungen des lymphohämatopoietischen Systems	Risiko-schätzer
Kohortenstudien									
Anttila	1998	Finnland	Styrenexponierte 2580 männliche und weibliche Arbeiter, beschäftigt zwischen 1973 und 1983	Inzidenzraten in der allgemeinen finnischen Bevölkerung	Styrene verwenden de Industrie	Biomonitoring auf Mandelsäure im Urin, als Hinweis für Styrenexposition		LHE: 2(B)/5,2 (E) HL: 2(B)/1,1(E) MM: 1(O)/1,4(E)	SIR* 0,39 (0,05-1,4) 1,89 (0,23-6,84) 0,7 (0,02-3,88)
Bond (Update von Ott et al. 1980)	1992	USA	2904 männliche Arbeiter, beschäftigt zwischen 1937 und 1971 in 4 verschiedenen Standorten, Follow-up 1940-86	Mortalitätsraten der US-Bevölkerung	Produktion und Polymerisation von Styrene	Dow Chemicals Chemieindustrie 1419 Arbeiter: Herstellung von Produkten auf Styrenbasis		LHE: 28(B)/19,5(E) HL: 5(O)/2,3(E) NHL: 7(O)/6(E) L: 9(O)/7,6(E) MM: 7(O)/2,8(E)	SMR 1,44 (0,95-2,08) 2,22 (0,71-5,18) 1,17 (0,47-2,4) 1,18 (0,54-2,24) 1,84 (0,74-3,8)

LHE: maligne Lymphohämatopoietische Erkrankung NHL: Non-Hodgkin-Lymphom HL: Hodgkin-Lymphom L: Leukämie MM: Multiples Myelom

Tabelle 3: Fortsetzung

Autor Studiendesig n	Jahr	Land	Studienpopulation	Referenzpopulation	Industrie	Definition der Exposition gegenüber PVC / Expositionskatego rien	Faktoren mit denen die Risikoschät zer kontrolliert werden	Primäre Karzinome der Leber	Risiko-schätzer
Delzell (Update von Sathiakuma r1998, Delzell 2001)	2006	USA Kanada	17924 männliche Arbeiter (15538w*/2341nw**), beschäftigt zwischen 1944 -91 in 8 verschiedenen Styren- butadien-Kautschukfabriken, Follow-up bis 1998	Männliche US- Bevölkerung der Bundesstaaten, in denen die Fabrikstandorte liegen	Styren- Butadien- Kautschuk herstellung	mindestens 1 Jahr beschäftigt	Kalender- jahr Alter Rasse	LHE: 162(O)/153,1(E) NHL: 53(O)/53,3(E) HL: 12(O)/10,8(E) L: 71(O)/61,1(E) MM:26(O)/27,3(E)	1,06 (0,9-1,23) 1,00 (0,75-1,3) 1,11 (0,58-1,95) 1,16 (0,91-1,47) 0,95 (0,62-1,4)
Kogevinas	1994	Dänemark Finnland Schweden Italien Norwegen Großbritan nien	40688 Arbeiter (34560 männliche/6128 weibliche), beschäftigt zwischen 1945- 91(variabel je nach Fabrik) in 8 verschiedenen Standorten	Nationale Bevölkerungsstatistike n	Kunststoff- verarbeitend e Industrie	Exposition gegenüber Styren		LHE: 60 (O) NHL: 15 (O) HL: 7(O) L: 28 (O) MM: 10 (O)	SMR 0,93 (0,71-1,2) 0,77 (0,43-1,28) 0,9 (0,36-1,84) 1,04 (0,69-1,5) 0,99 (0,48-1,83)

Tabelle 3: Fortsetzung

Autor Studiende sign	Jahr	Land	Studienpopulation	Referenzpopulation	Industrie	Definition der Exposition gegenüber PVC / Expositionskatego rien	Faktoren mit denen die Risikoschät zer kontrolliert werden	Primäre Karzinome der Leber	Risiko-schätzer
Wong	1994	USA	15825 männliche und weibliche Arbeiter (75% m), beschäftigt zwischen 1948-89 für mindestens 6 Monate in einer der 30 beteiligten Fabriken	Nationale US-Mortalitätsstatistik	Herstellung von styrenhaltige m, verstärktem Kunststoff und Kompositen	Bildung von Untergruppen abhängig von Expositionsdauer, Beschäftigungsdauer, Gesamtexposition , Latenzzeit	Alter Geschlecht Exposition HL:	LHE: 31(O)/37,7(E) HL: 4(O)/4,5(E) L: 11(O)/14,81(E)	SMR 0,82 (0,1-1,17) 0,9 (0,25-2,3) 0,77 (0,37-1,33)
Sathiaku mar Vgl. Delzell 2006	2009	USA Kanada	4863 weibliche Arbeiter (4498w*/365nw**), beschäftigt in den 8 Standorten, die zuletzt von Delzell et al. 2006 für männliche Arbeiter untersucht wurden, Anstellung vor 1991, Follow-up von frühestens 1943 bis 2002	Mortalitätsstatistik der regionalen weiblichen Bevölkerung /der weiblichen Bevölkerung des Bundesstaates	Styren-Butadien-Kautschukherstellung	Durchschnittliche Expositionsdauer: 1,6 Jahre		LHE: 34(O)/36(E) NHL:15(O)/14(E) HL:1(O)/1,3(E) L:10(O)/13(E) MM:7(O)/7,9(E)	SMR 0,97 (0,67-1,35) 1,08 (0,61-1,78)) 0,77 (0,02-4,3) 0,79 (0,38-1,45) 0,88 (0,35-1,82)

w: weiß nw: nicht-weiß

Tabelle 4: Ergebnisse der Meta-Analysen zu Styrenen und Lymphohämatopoietischen Erkrankungen

	Anzahl der Studien	FES ¹ 95% Konfidenzintervall	χ^2 -adjustiertes Konfidenzintervall	Homogenität χ^2	Homogenität t Freiheitsgrade	Homogenität t p-Wert	RES ² 95% Konfidenzintervall
Lymphohämatopoietischen Erkrankungen als Endpunkt (m/w)	n =6	1,02 (0,91-1,14)	0,90-1,15	5,61	5	0,35	1,01 (0,89- 1,15)
LHE / nur Männer	n =2	1,13 (0,98-1,31)	0,97-1,32	1,1	1	0,29	1,14 (0,96-1,35)
Hodgkin Lymphom (m/w)	n=6	1,17 (0,79-1,73)	0,88-1,56	2,64	5	0,76	(1,15)
HL/nur Männer	n=2	1,34 (0,80-2,25)	0,73-2,45	1,36	1	0,24	1,40(0,74-2,65)
Non Hodgkin Lymphom (m/w)	n=5	0,97 (0,79-1,2)	0,86-1,11	1,5	4	0,83	(0,9)
NHL /nur Männer	n=2	1,02 (0,78-1,32)	0,92-1,12	0,14	1	0,71	(0,68)
Leukämie (m/w)	n=5	1,07 (0,89-1,28)	0,92-1,23	2,53	4	0,64	(1,07)
L/ nur Männer	n=2	1,16 (0,93-1,46)	1,15-1,17	0,00	1	0,96	(0,04)
Multiples Myelom (m/w)	n=5	1,03 (0,77-1,39)	0,82-1,29	2,32	4	0,68	(0,76)
MM nur Männer	n=2	1,08 (0,75-1,56)	0,65-1,82	2,01	1	0,16	1,2 (0,65-2,22)

¹ Fixed-Effects-Summary ² Random-Effects-Summary

Die Gesamtheit aller sechs Studien mit dem Endpunkt lymphohämatopoietische Erkrankungen zeigt keine signifikante Risikosteigerung für Arbeiter mit Styrenexposition. Das Gesamt-RR liegt dabei bei 1,02 (0,91-1,14) (FES) beziehungsweise 1,01 (0,89-1,15) (RES).

Das χ^2 -adjustierte Konfidenzintervall beträgt 0,90-1,15 bei $\chi^2=5,61$ und $p=0,35$.

Betrachtet man bei gleichem Endpunkt ausschließlich männliche Studienteilnehmer, so zeigt sich eine geringfügige Risikosteigerung für die Arbeiter. Das RR liegt bei 1,14 (0,96-1,35) (RES) und ist statistisch nicht signifikant.

Werden nur die männlichen Studienteilnehmer in Gesamtschätzer eingeschlossen, ergibt sich ebenfalls eine nicht signifikante Risikoerhöhung für den Endpunkt Leukämie: RR=1,16 (0,93-1,46) (FES). Werden zusätzlich weibliche Studienteilnehmer eingeschlossen beträgt das RR=1,07 (0,89-1,28) (FES) und ist statistisch nicht signifikant.

Bezüglich der Homogenität der einzelnen Risikoschätzer liegen die RR bei den Einzelstudien mit dem Endpunkt lymphohämatopoietische Erkrankungen zwischen 0,39 und 1,44.

Eine statistisch nicht signifikante geringgradige Risikoerhöhung von 34% zeigen die zwei Einzelstudien bei Männern zu dem Endpunkt Hodgkin Lymphom: RR= 1,34 (0,80-2,25) (FES).

Die Gesamtstudienpopulation mit dem Endpunkt Hodgkin Lymphom weist ein RR von 1,17 (0,79-1,73) auf und ist nicht statistisch signifikant.

Die Studien mit dem Endpunkt Non-Hodgkin-Lymphom und Multiplem Myelom zeigen weder in den gemischtgeschlechtlichen, noch in den männlichen Kohorten eine Risikoerhöhung für exponierte Arbeiter.

Darüber hinaus steht die Exposition gegenüber Polypropylen unter Verdacht Krebserkrankungen auszulösen. Die valide Beurteilung, ob und, falls ja, inwieweit Risiken von Polypropylen ausgehen, wird eine Auswertung von größeren Fallzahlen erfordern. Lewis et al. 1994 konnte für Polypropylen mit dem Endpunkt Kolonkarzinom ein SIR von 1,7 (0,5-4,4) abbilden (143). Acquavella et al. 1988 errechneten eine SIR für gegenüber Polypropylen exponierte Arbeiter von 5,6 (2,2-11,5), wobei Arbeiter, die mechanische Tätigkeiten ausführen, mit einem SIR von 10,6 (3,4-24,7) in dieser Studie eindeutig einem stärkeren Risiko unterliegen (17). Kaleja et al. 1994 hingegen konnte kein erhöhtes Risiko für exponierte Arbeiter finden (120).

In Studien mit gegenüber Acrylamid exponierten Arbeitern konnten Marsh et al. 2007 keine erhöhte Krebssterblichkeit feststellen (154).

Weitere Untersuchungen durch Swaen et al. 2007 und Sobel et al. 1986 deuten ebenfalls nicht auf eine erhöhte Krebssterblichkeit durch Acrylamid hin (220; 232).

Eine Studie, die mit 3086 männlichen Studienteilnehmern in der Polyamid-Polyester Industrie durchgeführt wurde, zeigte für Lungenkarzinome eine statistisch signifikant gesteigerte SMR von 1,39 (1,02-1,88) (109).

Für Blasenkarzinome liegt die berechnete SMR mit 2,03 (0,82-4,1) höher als für Lungenkarzinome, ist jedoch im Gegensatz zu diesen nicht statistisch signifikant (109).

Für die gesamten Krebserkrankungen berechnen Hours et al. 1986 eine SMR von 1,15 (0,98-1,34). Diese leichte Risikoerhöhung ist ebenfalls nicht signifikant (109).

Auch in diesem Fall sind zur Klärung der widersprüchlichen Studienergebnisse weitere Studien erforderlich.

Bezüglich des Karzinomrisikos für Arbeiter in der Gummiindustrie bildeten in den letzten Jahrzehnten durchgeführte Studien ein erhöhtes Risiko für Blasenkarzinome (47; 87), Lungenkarzinome (3; 87; 95) und Magenkarzinome (194) sowie für lymphoproliferative Erkrankungen ab (58). Die gemessenen Risikosteigerungen konnten jedoch nicht in vergleichbarer Ausprägung in allen Studien nachgewiesen werden (194).

Eine umfangreiche Meta-Analyse, die über 200.000 männliche Studienteilnehmern einschloss, konnte für Hirntumore keine Risikosteigerung bei Exposition gegenüber Gummi belegen (39).

Neben einem erhöhten Leberkarzinomrisiko bei PVC-Exposition, ist als Folge dieser Exposition auch eine Risikoerhöhung für Hodenkrebs beobachtet worden (189), wobei die Risikoergebnisse nicht in allen Studien statistisch signifikant sind (269).

Auch für Lungenkarzinome konnte eine Risikosteigerung, insbesondere in den am stärksten exponierten Gruppen, berechnet werden (156).

Die am stärksten betroffene Subgruppe bei Mastrangelo et al. 2003 sind die so genannten PVC-Eintüter (156).

Unter den histologischen Subtypen ist die Sterblichkeit der Exponierten am großzellig-undifferenzierten Lungenkarzinom mit einer SMR von 4,41 am höchsten (260).

Ein weiterer Kunststoff, der in einer Studie mit einem erhöhten Lungenkarzinomrisiko assoziiert war, ist Acrylonitril mit einer OR von 2,2 (1,11-4,36) (213).

Die Vielzahl an Kunststoffsorten und Expositionsformen erfordert umfassende und groß angelegte Studien, die gezielt die verschiedensten Kunststoffe auf ihre potenzielle Karzinogenität untersuchen.

Für PVC und Leberkarzinome zeigen die Meta-Analysen eine statistisch signifikante Risikosteigerung für die Betroffenen.

Insgesamt erscheint die Studienlage für die meisten Kunststoffe zu wenig aussagekräftig, als dass eine valide Risikoanalyse durchgeführt werden könnte, sodass auf Basis der momentanen Datenlage, abgesehen von PVC, für Styrene, Acrylonitril und weitere Kunststoffe weder eine Risikosteigerung bewiesen, noch ausgeschlossen werden kann.

4. Diskussion

Diese Synthese möchte in einer Gesamtschau von (a) bis (h) zunächst Kernaussagen und Kerninformationen konzis zusammenführen. Im Anschluss an eine kritische Bewertung von Dissertationsergebnissen werden dann im Rahmen einer kritischen Bewertung Vorschläge entwickelt, angemessener mit Kunststoffen umzugehen. Abschließend werden Vorschläge für zukünftige epidemiologische Studien entwickelt.

(h) Kritische Gesamtschau von (a)-(g)

Kunststoffe nehmen eine zentrale Stellung in unserer industrialisierten Gesellschaft ein, und es existiert derzeit kein Stoff, der diese vielfältige Einsetzbarkeit von Kunststoffen hat. In der näheren Zukunft muss daher neben der Forschung nach Stoffen mit besseren Nutzen-Risiko-Konstellationen, der Umgang mit den vorhandenen Kunststoffen mit Blick auf ökologische und gesundheitliche Aspekte unter Berücksichtigung der ökonomischen Umstände, vorangetrieben werden.

Die Geschichte der Kunststoffe ist noch ausgesprochen jung und erstreckt sich über gerade einmal 170 Jahre. Während Jahrzehnten nach ihrer Entdeckung wurden zunächst immer neue Kunststoffsorten entwickelt. Dies änderte sich Mitte des letzten Jahrhunderts – seitdem steht eine Modifikation von bereits existierenden Kunststoffen durch Additive im Vordergrund.

Eine Vielzahl von Kunststoffen wurde mit der Zeit durch andere Kunststoffe, die sich durch bessere Produkteigenschaften auszeichneten, abgelöst. In den letzten Jahren aber wurden manche Additive wegen gesundheitsschädlichen Wirkungen verboten.

Bemerkenswerterweise findet man in den letzten Jahren häufig Kunststoffgemische mit unterschiedlich(st)en Additiven, sodass die Diversität der „Kunststoffmaterialien“ stark zugenommen hat.

Gleichzeitig hat der weltweite Verbrauch an Kunststoffen rasant zugenommen und durch die wachsende Industrialisierung der Schwellenländer wird der Bedarf weiterhin gesteigert. Vor diesem Hintergrund betrug die globale Jahresproduktion an Kunststoffen im Jahr 2009 240 Megatonnen (6).

Die Recyclingquoten sind international sehr unterschiedlich, wobei Deutschland mit einer Quote von insgesamt 95% im obersten Bereich liegt (108). Betrachtet man nur die Rate an mechanischem Recycling ist Deutschland sogar führend (108).

Beim Recycling muss grundsätzlich beachtet werden, dass eine positive ökologische Bilanz entsteht(112).

Welches der verschiedenen Recyclingverfahren am sinnvollsten ist, hängt unter anderem von dem zu betreibenden Aufwand ab, welcher je nach Kunststoffsorte unterschiedlich ist. In manchen Fällen ist eine energetische Nutzung dem herkömmlichen Recycling überlegen. Trotz der nachweislich positiven ökologischen Bilanz sind die Recyclingquoten in vielen Ländern niedrig (112).

Kunststoffe werden äußerst langsam abgebaut, wobei dies an der Luft schneller als im Wasser erfolgt. Die Folge ist eine lange Verweildauer in Ozeanen mit den entsprechenden ökologischen Risiken für die marine Tierwelt. Potenzielle Gefahren entstehen anerkanntermaßen unter anderem durch Ingestion von Kunststoffen.

Generell werden bei Zerkleinerungs- und Abbauprozessen schwach gebundene Kunststoffbestandteile, wie Additive, leichter freigesetzt und können biologisch plausibel in Ozeanen, als auch auf Mülldeponien, nennenswerten Anschluss an Nahrungsnetze und das Grundwasser erhalten.

Die Anreicherung in/über Nahrungsketten und Nahrungsnetze/n lässt sich für viele Kunststoffmetaboliten in menschlichen Gewebeproben nachweisen.

Die Belastung der Menschen mit Kunststoffresiduen ist dabei individuell unterschiedlich und abhängig vom Lebensstandort und der Nahrung.

Studien, die eine Anreicherung verschiedener Kunststoff(bestandteil)e in menschlichem Gewebe untersuchten, zeigen, dass tatsächliche Expositionen – etwa gegenüber Bisphenol A – bedeutend höher sein müssen als lange Zeit angenommen.

Bisphenol A ist in vielen Kunststoffen des täglichen Lebens enthalten, insbesondere in Produkten mit unmittelbarem Kontakt zu Lebensmitteln. Während BpA in polymeren Kunststoffen als (weitgehend) inert gilt, so bestehen doch gesundheitliche Bedenken, wenn Bisphenol A unter bestimmten Bedingungen aus den Kunststoffendprodukten freigesetzt wird. BpA mag als ein insgesamt recht systematisch beforschter Ausgangsstoff für Kunststoffe als Beispiel dafür genutzt werden, auf welche Art und Weise Kunststoff(bestandteil)e die menschliche Gesundheit schädigen und möglicherweise sogar zu Endpunkten wie „Krebs“ beitragen.

Entscheidend für jede Bewertung von Ursache-Wirkungs-Beziehungen sind Informationen, auf welchen Wegen und in welcher Höhe exponiert wird und welche Kausalketten bzw. Kausalvorstellungen und –mechanismen postuliert und biologisch plausibel sind.

Mit Bezug auf möglicherweise kritische Dosishöhen von Kunststoff(anteil)en weisen jüngere Studien zu BpA tatsächlich darauf hin, dass die orale Referenzdosis für Bisphenol A durch die täglich Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme überschritten wird.

Und mit Blick auf möglicherweise kritische Kausalbeziehungen mit Krebsentwicklungen weisen Studien an Nagetieren darauf hin, dass endokrin-disruptive und epigenetische Effekte bereits in Dosierungen, die unterhalb der oralen Referenzdosis liegen, beobachtet werden können. Die derzeitige Aussagekraft dieser Studien ist jedoch eingeschränkt und nicht zu verallgemeinern, da sie am Nagetier-Modell ausschließlich an wenigen Kunststoffmetaboliten durchgeführt wurden.

Um einen ersten empirischen Einblick in Krebsrisiken zu gewinnen, die möglicherweise tatsächlich kausal mit Expositionen gegenüber Kunststoff(bestandteil)en assoziiert sein könnten, wurden in dieser Dissertation Meta-Analysen von epidemiologischen Krebsstudien in der Kunststoffindustrie durchgeführt.

Diese Meta-Analysen epidemiologischer Studien mit Arbeitnehmern in der Kunststoffindustrie sind mit der Vorstellung vereinbar, dass langjährige PVC-Expositionen mit erhöhten Krebsrisiken assoziiert sein können. Meta-Analysen zu Styrenen und lymphohämatopoietischen Erkrankungen ergaben keine Hinweise auf signifikante Risikoerhöhungen.

Darüber hinaus ergaben sich in Einzelstudien für andere Kunststoff(bestandteil)e (wie Polypropylen, Acrylamid, Polyamid-Polyester, Gummi, Acrylonitril) durchaus Hinweise für erhöhte Krebsrisiken. Da die Internationale Agentur für Krebsforschung (IARC) diese Kunststoffsorten bis heute nicht als potenziell krebgefährdend untersucht hat, wurden diese Studien in dieser Dissertation skizziert aber nicht systematisch in Meta-Analysen erfasst und ausgewertet.

Die im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Meta-Analysen – sowie die konzipierten Einzelstudien zu anderen Kunststoff(bestandteil)en – lassen sich mit der Vorstellung vereinbaren, dass Expositionen in der Kunststoffindustrie mit Krebsgefährdungen verbunden sein könn(t)en.

Einerseits ist zu erwarten, dass die in diesen Studien untersuchten Menschen in besonderer Art und Weise gegenüber Kunststoff(anteil)en – und mit gewisser Wahrscheinlichkeit stärker als die Allgemeinbevölkerung – exponiert sind. Andererseits werden für endokrine epigenetische Disruptionen deutlich niedrigere Dosishöhen postuliert. Ob die derzeitigen Expositionshöhen der Allgemeinbevölkerung bzw. von Untergruppen derselben über die postulierten Niedrigdosis-Wirkungs-Beziehungen durch endokrine und/oder epigenetische Kausalwege das Risiko für Krebsentwicklungen erhöhen können, ist bis heute epidemiologisch nicht untersucht. Bei allen Dosisüberlegungen sind aber sicher die folgende drei Aspekte zu berücksichtigen: 1. Kunststoffresiduen persistieren über Jahrhunderte; 2. Es kommt zu einem kontinuierlichen anthropogenen Eintrag weiterer Kunststoffmassen in unsere Umwelt; 3. Es kommt zu Akkumulationen von Kunststoff(bestandteil)en in marinen und terrestrischen Nahrungsnetzen.

Betrachtet man die zusammengefassten Ergebnisse kritisch, so lassen sich auf verschiedenen Ebenen Strategien zur langfristigen Minimierung von potenziell von Kunststoffen ausgehenden Risiken erarbeiten.

Tatsächlich ist die Geschichte von Kunststoffen noch jung, und es werden immer neue Kunststoffe miteinander kombiniert. Langfristig muss die Entwicklungsarbeit in der Kunststoffindustrie nicht nur eine Verbesserung der Produkteigenschaften bei gleichzeitig finanziell günstiger Herstellung, sondern auch eine verbesserte ökologische Verträglichkeit als Zielsetzung haben.

Der Einsatz von Mehrwegmaterialien und damit einer Verlängerung der Lebens- und Verwendungsdauer stellt einen weiteren Beitrag zur Reduktion des Kunststoffaufkommens dar.

Auch die stärkere Verwendung von biodegradierbaren Polymeren wäre wünschenswert. Biopolymere basieren zu einem großen Teil auf Maisstärke, wobei landwirtschaftlich angepflanzter Mais nur zu weniger als 8% in der Industrie verwendet wird (257). Die bevorzugte Verwendung von für die Lebensmittelindustrie nicht verwertbaren Anteilen wäre erstrebenswert.

Auch die ökologische Bilanz neu produzierter Kunststoffe muss dahingehend optimiert werden, dass auftretende ökologische Belastungen von der Herstellung bis zur Abfallverwertung mit in die Kosten-Nutzen-Analyse einfließen.

Biodegradierbare Biopolymere sind, von einem biologischen Standpunkt aus gesehen, ein Schritt in die richtige Richtung. Gleichwohl sind sie in der Herstellung teuer und nicht für den Abbau im Wasser ausgelegt.

Zusammenfassend sind eine Weiterentwicklung von biodegradierbaren Kunststoffen und von Kunststoffen mit günstigem Nutzen-Risiko-Verhältnis sowie der schrittweise Ersatz besonders schädlicher Kunststoffmetabolite mittelfristig anzustreben.

Die Kombination von Kunststoffen mit biologischen Rohstoffen, wie Wood-Plastic-Composites oder von Polypropylene mit Graphit ist nur einer von vielen Ansätzen für Weiterentwicklungen.

Ein weiteres Mittel zur Erreichung des Ziels, die Belastungen der Weltmeere und Flüsse zu verringern, ist die Vermeidung des zivilisatorischen Eintrags von Kunststoffabfällen.

So sind beispielsweise in den südostasiatischen Schwellenländern angelegte terrestrische Deponien häufig unzureichend gegen Entweichen von Kunststoffen und seiner Metabolite geschützt (242). Neben dem Abtransport durch Wind ist auch die Wahl des Standorts in Bezug auf die Durchlässigkeit des Bodens nach biologischem Ermessen teilweise inadäquat (242).

Auch das Einleiten von Abwässern in Meere stellt einen potenziell relevanten Transferpfad dar, der unterbunden werden sollte.

Eine extrem bedenkliche unmittelbare Entsorgung von Kunststoffabfällen ins Meer wird durch den Annex V des Internationalen Übereinkommens zur Verhütung der Meeresverschmutzung durch Schiffe untersagt (13; 14). Die Einhaltung des Gesetzes ist offensichtlich jedoch schwer kontrollierbar.

Hinzu kommt, dass die Abgabe von anorganischen Materialien wie Metallen oder Glas ins Meer in großen Teilen erlaubt ist und somit eine Trennung und Lagerung von Kunststoffabfällen erfordert. Dieser Mehraufwand mag ein Grund dafür sein, dass das Gesetz derzeit nicht angemessen befolgt wird.

Bezüglich des Umgangs mit Abfällen gibt es zudem ausgeprägte interkulturelle Unterschiede.

Vor diesem Hintergrund ist die Schaffung eines Umweltbewusstseins in Ländern mit starkem Wirtschaftswachstum und zunehmendem Müllaufkommen eine sinnvolle

Maßnahme, die insbesondere auch mit Blick auf die Zukunft und Nachhaltigkeit, als präventiv zu werten ist.

Um die stetig steigenden Kunststoffabfallmengen einzudämmen, ist eine grundsätzliche Verbesserung der Recyclingquote – etwa nach dem Vorbild von Ländern wie der Schweiz (108), Dänemark (108) und Deutschland (108) – wünschenswert.

Neben dem Ziel, die Gesamtheit der potenziell toxischen Kunststoffmetaboliten zu verringern, sollte ein Hauptaugenmerk auf die Kontrolle der Trinkwasser- und Lebensmittelkonzentrationen und damit des Hauptaufnahmeweges des Menschen gelegt werden.

Wie unter **(f)** ausgeführt, ist es erforderlich, die festgelegten oralen Referenzdosen auf ihre Unbedenklichkeit zu überprüfen und darüber hinaus engmaschiger die tatsächlichen Expositionshöhen zu prüfen.

Zumindest für einzelne Kunststoffmetabolite, wie beispielsweise Bisphenol A, muss davon ausgegangen werden, dass nicht nur die Grenzwerte zu hoch sind, sondern dass diese zu hohen Grenzwerte zusätzlich deutlich überschritten werden.

Bezüglich der beobachteten Zunahme von Krebserkrankungen im Tierreich, sollten systematische Studien auf den Weg gebracht werden, um die Ursachen empirisch zu sichern. Mit Blick auf die menschliche Gesundheit sollte die Zielsetzung zukünftiger Studien sein, Daten zur besseren Risikobewertung zu erheben.

(i) Vorschläge für zukünftige epidemiologische Studien

Das generelle – wenn auch wahrscheinlich utopische – Ziel müsste sein, alle Kunststoffmetaboliten und Additive, die Verwendung finden, im Rahmen von belastbaren Studien auf ihre Effekte beim Menschen zu untersuchen.

Auf Grund der Vielzahl an unterschiedlichen Stoffen und Endpunkten, erscheint die zeitnahe Erfassung und Untersuchung aller Kunststoff(bestandteil)e mit potenziellen Endpunkten nicht realisierbar.

Um jedoch möglichst zeitnah weiterführende Informationen mindestens für Signalkunststoff(bestandteil)Metabolite zu erhalten, sollten Forschungstätigkeiten koordiniert und zielgerichtet erfolgen.

Demnach müssen Selektionskriterien für die Entscheidung, welche Stoffe von besonderer Dringlichkeit sind, entwickelt und herangezogen werden.

Notwendige Voraussetzungen für eine Beurteilung und Entscheidung, welche epidemiologischen Studien notwendig sind und mit Priorität durchgeführt werden sollten, sind Informationen bezüglich der Größenordnungen der Exposition und Toxizität. Die zu untersuchenden Endpunkte könnten auf Basis der bei tierexperimentellen Studien gewonnenen Ergebnisse kalkuliert werden.

Auf Grund der Möglichkeit unterschiedlicher Wirkungen im Menschen, erscheint es auch zielführend, mit Hilfe epidemiologischer Querschnittsstudien Hypothesen aufzustellen, die dann in Kohorten- oder Fallkontrollstudien auf ihre Validität geprüft werden müssen.

Als Grundlage für ein sinnvolles und effektives Konzept für die Planung von epidemiologischen Studien erscheint eine Einteilung der Kunststoff(bestandteil)e und Additive in Gruppen sinnvoll.

Eine denkbare Gliederung könnte wie folgt aussehen:

Gruppe 1 Studienfokus: Kunststoffbestandteile, die in epidemiologischen Studien bereits signifikante Risikosteigerungen abgebildet haben

Gruppe 2 Studienfokus: Kunststoffbestandteile, für die sich in einzelnen epidemiologischen Studien Hinweise für potenzielle Risikoerhöhungen ergeben (haben).

Gruppe 3 Studienfokus: Kunststoffbestandteile, die noch nicht in epidemiologischen Studien untersucht wurden, die jedoch bei tierexperimentellen Studien Risikoerhöhungen gezeigt haben.

Gruppe 4 Studienfokus: Kunststoffbestandteile, zu denen noch keine epidemiologischen oder tierexperimentellen Studienergebnisse vorliegen, die sich jedoch in menschlichem Gewebe/Blut regelmäßig in höheren Konzentrationen nachweisen lassen und in der Kunststoffherstellung mengenmäßig eine substantielle /zunehmende Rolle spielen.

Gruppe 5 Studienfokus: Kunststoffmetabolite, die bislang keinen Hinweis auf Risiken für den Menschen geliefert haben und sich nur geringfügig/nicht im menschlichen Gewebe nachweisen lassen.

Stoffe, die in die Gruppe 1 fallen, sollten durch Kohortenstudien mit großen Fallzahlen an exponierten Arbeitern durchgeführt werden.

Dabei sollten, abgesehen von den Endpunkten, die unter Verdacht stehen gehäuft aufzutreten, weitere Endpunkte untersucht werden. Zum Beispiel sollte bei einer Risikosteigerung für Leberkarzinome, weitere Karzinome als Endpunkte im Studienprotokoll aufgenommen werden. Bei endokriner Disruption sollten Endpunkte, die durch endokrine Disruption möglicherweise hervorgerufen werden, wie beispielsweise Diabetes mellitus, Adipositas, Infertilität, Karzinomerkrankungen hormonell besonders empfindlicher Organe, etc. erfasst werden.

Ein Problem, das sich nur unzureichend durch epidemiologische Studien erfassen lässt, ist die Tatsache, dass häufig keine linearen Dosiswirkungsbeziehungen vorliegen.

Daher sollten Gewebekonzentrationen in der betreffenden Kohorte erhoben werden. Zusätzlich besteht im nächsten Schritt die Möglichkeit mit Hilfe von Fall-Kontroll-Studien Konzentrationsbereiche mit dem höchsten Erkrankungsrisiko zu identifizieren.

Für die Gruppe 2 bietet sich an, ähnlich wie mit Gruppe 1 zu verfahren, wobei die Dringlichkeitsstufe etwas niedriger ist und bei fehlenden Möglichkeiten alle Studien zur gleichen Zeit zu initiieren, sollte der Gruppe 1 der Vorrang gewährt werden.

Kunststoffen, die der Gruppe 3 zugeordnet werden, können entweder analog zu Gruppe 1 und 2 behandelt werden und mit Hilfe epidemiologischer Studien auf die in tierexperimentellen Studien identifizierten risikobehafteten Endpunkte ausgelegt werden. Alternativ kann das Vorschalten von Querschnittsstudien zwecks Gewinnung von zusätzlichen Informationen sinnvoll sein.

Für die Gruppe 4 steht ebenfalls die Gewinnung von Informationen vor Initiierung aufwendiger Kohortenstudien im Vordergrund. Neben Querschnittsstudien spielen in diesem Fall tierexperimentelle Studien und in-Vitro-Versuche eine tragende Rolle, da sie die Möglichkeit bieten biochemische und physiologische Interaktionen und potenzielle Effekte in kurzer Zeit zu erforschen. Im Anschluss bietet sich die Gelegenheit die Forschungsarbeit auf relevante Mechanismen zu fokussieren.

Kunststoffe die der Gruppe 5 zugeordnet werden können sind von geringerer Priorität und könnten bei vorhandener Kapazität nach dem Schema der Gruppe 4 behandelt werden.

Bezüglich der Querschnittsstudien bieten sich zwei Varianten an.

Zum einen kann man die Menschen bezüglich ihrer Essgewohnheiten, ihres Lebensstandorts und bestehender Erkrankungen befragen und versuchen Korrelationen aufzudecken. Vorteil ist der geringe Aufwand und die niedrigen Kosten.

Die Erfolgsaussichten sind jedoch auf Grund der zu erwartenden unscharfen Informationen bezüglich Expositionen höchstwahrscheinlich nur sehr eingeschränkt verwertbar.

Zielführender erscheint demzufolge eine Bestimmung von Konzentrationen vieler Kunststoffmetaboliten in entnommenen Blutproben bei gleichzeitiger Erfassung der bestehenden Erkrankungen.

Durch die gleichzeitige Bestimmung verschiedenster Kunststoffe kann sich darüber hinaus ein Kostenvorteil bieten. Des Weiteren ist die Identifizierung des wahrscheinlichen Verursachers bei ubiquitärer Mehrfachexposition der Probanden mit Stoffen, die ähnliche Effekte haben können einfacher, wenn Konzentrationswerte anderer potenzieller Verursacher im Vergleich vorliegen.

Die Studien bei Arbeitern und Arbeiterinnen zu persönlichen Krebsrisiken sollten erweitert werden um Studien, die etwaige – vor dem Hintergrund der unter (f) zusammengestellten Tierversuchsergebnisse – Krebsrisiken bei ihren Kindern durch Kunststoff(bestandteil)e untersuchen.

Letztlich muss geprüft werden inwieweit die für Hochexponierte an Arbeitsplätzen vorgestellten epidemiologischen Studien – vor dem Hintergrund der postulierten endokrinen und epigenetischen Disruptionen – auch bei derzeitig Niedrig(er)exponierten in Umweltbereichen durchgeführt werden müssen. Dass – wie unter (j) explizit ausgeführt – mit zunehmend höheren äußeren und inneren Dosen an Kunststoff(bestandteil)en zu rechnen ist, muss bei den Risikoabschätzungen berücksichtigt werden.

In der Gesamtschau haben die verschiedenen epidemiologischen Studien die Aufgabe, die Rolle der Kunststoffmetaboliten und Additive für die menschliche Gesundheit umfassend zu untersuchen. Sie können eine wichtige, wenn nicht gar unverzichtbare Basis für zukünftige Entwicklungen, Verbote, Beschränkungen und Präventionsmaßnahmen für die Bevölkerung der Welt werden.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der hochkomplexen Frage ob und inwiefern mikroskopische Kunststoffpartikel durch endokrine oder epigenetische Disruption Gesundheitsrisiken bergen.

Ziel ist es durch ganzheitliche Analyse „des Kunststoffes inklusive seiner Additive“ eine bessere Gefahreinschätzung und Evaluation möglicher Handlungsoptionen vornehmen zu können. Dafür wurden mittels Literaturrecherche, Materialeigenschaften, Herstellung, Abbau, Verteilung und Anreicherung in der Tier –und Pflanzenwelt, sowie Auswirkungen auf tierische und menschliche Organismen möglichst detailliert erfasst. Abschließend wurde eine Meta-Analyse erstellt, die die klassisch-toxikologischen Dosis-Wirkungsbeziehungen bezüglich Kanzerogenität bei mit Styrene und PVC exponierten Arbeitnehmern in der Kunststoffindustrie prüft.

Die globale Zunahme der Kunststoffproduktion bei nahezu fehlender Abbaubarkeit hat in der letzten Zeit zunehmend die Frage aufgeworfen, inwieweit Kunststoffmetabolite und ihre Additive eine Gefahr für die Umwelt und menschliche Gesundheit darstellen. Die Entdeckung und industrielle Nutzung des Kunststoffs, die seit Mitte des letzten Jahrhunderts rasant zugenommen hat, führte zu einer der dramatischsten Veränderungen auf unserem Planeten. Heute ist Kunststoff der am meisten genutzte Werkstoff des Menschen.

Untersuchungen zum Abbau von Kunststoff zeigen, dass es trotz seiner hohen Inertie, insbesondere durch Herauslösen von Additiven, zu einer Distribution von Metaboliten über die Gewässer der Erde und Anreicherung in der Pflanzen- und Tierwelt kommt. Die Folge ist eine ubiquitäre Exposition des Menschen gegenüber einer Mischung unterschiedlicher Kunststoffe und Additive. Besonders in den Fokus gerückt sind: Bisphenol A, Phthalate, Polybromierte Diphenylether, Nonylphenol und Butyltine, die in diversen Studien als potenzielle endokrine Disruptoren identifiziert wurden. Recycling dient der Verlängerung der Lebensdauer von Kunststoffen und damit der Verlangsamung der Kunststoffakkumulation. Die länder- und stoffspezifischen Recyclingraten zeigen eine große Streubreite und sind global ausbaufähig.

Insbesondere das marine Ökosystem ist in hohem Maße gegenüber Kunststoffen exponiert, dabei spielt die Ingestion von Kunststoff-Nurdles durch marine Lebewesen und die Anreicherung über Nahrungsketten eine große Rolle. Zusätzlich sind die im marinen

Ökosystem vorhandenen Kunststoffe oftmals durch Oberflächenadsorption mit weiteren Schadstoffen kontaminiert. Relevantester Transferpfad, der zu einer Exposition des menschlichen Organismus mit Kunststoffen und seinen Additiven führt, ist die orale Aufnahme von belasteter Nahrung und Trinkwasser. Zusätzliche Kontaminationen von Lebensmitteln durch Verarbeitungsprozesse und Verpackungen, sowie Lagerungs- und Zubereitungsverhalten sind als potenzielle Transfermechanismen einzubeziehen. Die transdermale und aerogene Exposition muss hingegen überwiegend bei beruflicher Exposition berücksichtigt werden.

Die Auswirkungen endokriner Disruptoren auf tierische und menschliche Organismen werden in der vorliegenden Arbeit exemplarisch für Bisphenol A skizziert. Es wurden dabei gezielt Studien bevorzugt, die lange Expositionszeiten und niedrige Expositions Dosen verwenden, sodass sie den Expositionbedingungen der Allgemeinbevölkerung möglichst nahekommen.

Des Weiteren muss der Tatsache Rechnung getragen werden, dass auf Grund ubiquitärer Exposition aller Studienteilnehmer und Versuchstiere mit multiplen endokrinen Disruptoren keine Negativkontrollen zur Verfügung stehen. Erschwerend kommt hinzu, dass die endokrine und epigenetische Disruption einer nicht linearen Dosis-Wirkungsbeziehung unterliegt.

Eine endokrine Disruption wird durch Interaktion des nicht glukuronidierten, nicht an Plasmaproteine gebundenen BpA mit Östrogen- und Thyroidhormonrezeptoren vermittelt. Weitere Rezeptoren, an die BpA binden kann, sind der östrogenähnliche Rezeptor und der Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor.

Studien an Nagetieren zeigen endokrine Effekte auf den Reproduktionstrakt durch BpA-Exposition wie Prä maturität, Zunahme der Aneuploidierate, Einschränkungen der Fertilität, erhöhte Abortrate, Reduzierte Spermatogenese, sowie vermehrt Mamma- und Prostatakarzinome. Weitere bei Nagetieren beobachtete Effekte, die dem Mechanismus endokrine Disruption zuzuordnen sind, sind eine Beeinflussung des Körpergewichts, des Glukosestoffwechsels, des Immunsystems und des Hypothalamus.

Analog wurden bei Frauen mit PCO-Syndrom und Aborten erhöhte BpA-Konzentrationen gemessen. Bei pränataler Exposition von Nagetieren mit BpA zeigen sich Effekte in Form von Verhaltens- und Lernstörungen, Hyperalgesie und Beeinflussung des dopaminergen Systems, sodass strukturelle Veränderungen postuliert werden können. Weiter wird vermutet, dass intrauterine BpA-Exposition durch epigenetische Disruption sowohl zu einer Risikosteigerung für Mamma-, als auch für Prostatakarzinome führt. Die Studienlage insbesondere bezüglich epigenetischer Disruption ist bislang unzureichend, sodass eine

Risikoevaluation für BpA, wie auch für andere Kunststoffmetabolite und –additive, keine validen Aussagen zulässt, insbesondere aber keine Gefahr für die menschliche Gesundheit ausgeschlossen werden kann.

Einen Schwerpunkt dieser Arbeit bilden zwei Meta-Analysen auf Basis von seitens der IARC dokumentierten Studien. Für PVC mit dem Endpunkt Leberkrebserkrankungen kann in einer Meta-Analyse eine statistisch hochsignifikante Risikosteigerung von $RR=3,68$ (2,26-6,01) nachgewiesen werden. Weitere Endpunkte bei PVC-Exposition sind nicht in einer Meta-Analyse erfasst. Hier finden sich jedoch ebenfalls Hinweise für Risikosteigerungen. Für Styrenexposition mit dem Endpunkt lymphohämatopoietische Erkrankungen ist die in der Meta-Analyse ermittelte Risikoerhöhung statistisch nicht signifikant.

Einzelstudien zu Polypropylen mit dem Endpunkt kolorektales Karzinom, die sich nicht zu einer Meta-Analyse zusammenfassen lassen, zeigen statistisch signifikante Risikosteigerungen. Für Polyamid-Polyester- und Acrylonitril-Exposition ergeben Einzelstudien statistisch signifikant erhöhte Risiken für den Endpunkt Lungenkarzinom. Zudem werden diverse weitere Karzinome mit PVC, Gummi und Acrylonitril assoziiert.

Insgesamt muss festgestellt werden, dass die Auswirkungen des Kunststoffes auf die menschliche Gesundheit nur unzureichend untersucht, sodass weitere Studien zur Evaluation und Kosten-Nutzen-Analyse benötigt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Fact Sheet Triphosphate. In: Umweltbundesamt editor. Wien, Österreich.
2. 1963. *Duden-Etymologie Herkunftswörterbuch der deutschen Sprache*. Brockhausverlag.
3. 1980. Mortality in the British rubber industries 1966-76. *Br Med J* 281:471-472.
4. Richtlinie 2002/72/EG der Kommission vom 6. August 2002 über Materialien und Gegenstände aus Kunststoff, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen. In: Gemeinschaft KdE editor.
5. 2003. Flame retardants- a guide to the basics. *Plastics Additives & Compounding*.
6. The compelling facts about plastic 2009, An analysis of European plastics production, demand and recovery for 2008. Brüssel: PlasticsEurope, European Plastic Converters, European Plastics Recyclers.
7. Member State Committee Support document for Identification of Hexabromcyclododecane and all major Diastereoisomers identified as a substance of very high concern. In: Agency EC editor.
8. Plastikmüll flutet Ozeane mit Gift. *Spiegelonline*.
9. Forscher entdecken riesigen Müllteppich im Atlantik. *Spiegelonline*.
10. Ocean Currents and Climate.
11. Ocean in Motion: Geostrophic Flow Background.
12. Surface Ocean Currents. In: Commerce UDo editor. National Oceanic and Atmospheric Administration.
13. Informationen zum Internationalen Übereinkommen zur Verhütung der Meeresverschmutzung durch Schiffe. Bundesamt für Seeschifffahrt und Hydrographie.
14. International Convention for the Prevention of Pollution from Ships (Marpol). International Maritime Organization.
15. Vulcanization. In: Tikkanen A editor. *Encyclopedia Britannica*.
16. **Abu-Hilal AH, Al-Najjar T**. 2004. Litter pollution on the Jordanian shores of the Gulf of Aqaba (Red Sea). *Mar Environ Res* 58:39-63.
17. **Acquavella JF, Douglass TS, Phillips SC**. 1988. Evaluation of excess colorectal cancer incidence among workers involved in the manufacture of polypropylene. *J Occup Med* 30:438-442.
18. **Akingbemi BT, Sottas CM, Koulova AI, Klinefelter GR, Hardy MP**. 2004. Inhibition of testicular steroidogenesis by the xenoestrogen bisphenol A is associated with reduced pituitary luteinizing hormone secretion and decreased steroidogenic enzyme gene expression in rat Leydig cells. *Endocrinology* 145:592-603.
19. **Akutsu K, Kitagawa M, Nakazawa H, Makino T, Iwazaki K, Oda H, Hori S**. 2003. Time-trend (1973-2000) of polybrominated diphenyl ethers in Japanese mother's milk. *Chemosphere* 53:645-654.
20. **Al-Hiyasat AS, Darmani H, Elbetieha AM**. 2002. Effects of bisphenol A on adult male mouse fertility. *Eur J Oral Sci* 110:163-167.
21. **Aloisi AM, Della Seta D, Rendo C, Ceccarelli I, Scaramuzzino A, Farabollini F**. 2002. Exposure to the estrogenic pollutant bisphenol A affects pain behavior induced by subcutaneous formalin injection in male and female rats. *Brain Res* 937:1-7.
22. **Alonso-Magdalena P, Laribi O, Ropero AB, Fuentes E, Ripoll C, Soria B, Nadal A**. 2005. Low doses of bisphenol A and diethylstilbestrol impair Ca²⁺ signals in pancreatic alpha-cells through a nonclassical membrane estrogen receptor within intact islets of Langerhans. *Environ Health Perspect* 113:969-977.

23. **Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A.** 2006. The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environ Health Perspect* 114:106-112.
24. **Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Carrera MP, Cederroth CR, Baquie M, Gauthier BR, Nef S, Stefani E, Nadal A.** 2008. Pancreatic insulin content regulation by the estrogen receptor ER alpha. *PLoS One* 3:e2069.
25. **Aly A, Keizo U, Takeshi K.** 2011. Investigation of recycled gypsum in conjunction with waste plastic trays for ground improvement. *Construction and Building Materials* 25:208-217.
26. **Anderson HA, Imm P, Knobeloch L, Turyk M, Mathew J, Buelow C, Persky V.** 2008. Polybrominated diphenyl ethers (PBDE) in serum: findings from a US cohort of consumers of sport-caught fish. *Chemosphere* 73:187-194.
27. **Andrady AL, Hamid HS, Torikai A.** 2003. Effects of climate change and UV-B on materials. *Photochem Photobiol Sci* 2:68-72.
28. **Andrady AL, Neal MA.** 2009. Applications and societal benefits of plastics. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364:1977-1984.
29. **Anttila A, Pukkala E, Riala R, Sallmen M, Hemminki K.** 1998. Cancer incidence among Finnish workers exposed to aromatic hydrocarbons. *Int Arch Occup Environ Health* 71:187-193.
30. **Arvanitoyannis IS, Bosnea L.** 2004. Migration of substances from food packaging materials to foods. *Crit Rev Food Sci Nutr* 44:63-76.
31. **Asakura H, Matsuto T, Tanaka N.** 2004. Behavior of endocrine-disrupting chemicals in leachate from MSW landfill sites in Japan. *Waste Manag* 24:613-622.
32. **Ashizuka Y, Nakagawa R, Tobiishi K, Hori T, Iida T.** 2005. Determination of polybrominated diphenyl ethers and polybrominated dibenzo-p-dioxins/dibenzofurans in marine products. *J Agric Food Chem* 53:3807-3813.
33. **Barnes DK, Galgani F, Thompson RC, Barlaz M.** 2009. Accumulation and fragmentation of plastic debris in global environments. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364:1985-1998.
34. **Barnes DKA, Milner P.** 2005. Drifting plastic and its consequences for sessile organism dispersal in the Atlantic Ocean. *Marine Biology* 146:815-825.
35. **Bernal AJ, Jirtle RL.** 2010. Epigenomic disruption: The effects of early developmental exposures. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*.
36. **Betts K.** 2008. Why small plastic particles may pose a big problem in the oceans. *Environ Sci Technol* 42:8995.
37. **Bond GG, Bodner KM, Olsen GW, Cook RR.** 1992. Mortality among workers engaged in the development or manufacture of styrene-based products--an update. *Scand J Work Environ Health* 18:145-154.
38. **Bonde JP.** 2010. Male reproductive organs are at risk from environmental hazards. *Asian J Androl* 12:152-156.
39. **Borak J, Slade MD, Russi M.** 2005. Risks of brain tumors in rubber workers: a metaanalysis. *J Occup Environ Med* 47:294-298.
40. **Brandle H, Püchner P.** 1992. Biodegradation of plastic bottles made from 'Biopol' in an aquatic ecosystem under in situ conditions. *Biodegradation* 2:237-243.
41. **Bromer JG, Zhou Y, Taylor MB, Doherty L, Taylor HS.** 2010. Bisphenol-A exposure in utero leads to epigenetic alterations in the developmental programming of uterine estrogen response. *FASEB J* 24:2273-2280.
42. **Browne MA, Dissanayake A, Galloway TS, Lowe DM, Thompson RC.** 2008. Ingested microscopic plastic translocates to the circulatory system of the mussel, *Mytilus edulis* (L). *Environ Sci Technol* 42:5026-5031.

43. **Cabado AG, Aldea S, Porro C, Ojea G, Lago J, Sobrado C, Vieites JM.** 2008. Migration of BADGE (bisphenol A diglycidyl-ether) and BFDGE (bisphenol F diglycidyl-ether) in canned seafood. *Food Chem Toxicol* 46:1674-1680.
44. **Calafat AM, Kuklennyik Z, Reidy JA, Caudill SP, Ekong J, Needham LL.** 2005. Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population. *Environ Health Perspect* 113:391-395.
45. **Carpenter EJ, Smith KL, Jr.** 1972. Plastics on the Sargasso sea surface. *Science* 175:1240-1241.
46. **Carwile JL, Luu HT, Bassett LS, Driscoll DA, Yuan C, Chang JY, Ye X, Calafat AM, Michels KB.** 2009. Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. *Environ Health Perspect* 117:1368-1372.
47. **Case RA, Hosker ME.** 1954. Tumour of the urinary bladder as an occupational disease in the rubber industry in England and Wales. *Br J Prev Soc Med* 8:39-50.
48. **Ceccarelli I, Della Seta D, Fiorenzani P, Farabollini F, Aloisi AM.** 2007. Estrogenic chemicals at puberty change ERalpha in the hypothalamus of male and female rats. *Neurotoxicol Teratol* 29:108-115.
49. **Chalubinski M, Kowalski ML.** 2006. Endocrine disrupters--potential modulators of the immune system and allergic response. *Allergy* 61:1326-1335.
50. **Chitra KC, Latchoumycandane C, Mathur PP.** 2003. Induction of oxidative stress by bisphenol A in the epididymal sperm of rats. *Toxicology* 185:119-127.
51. **Colabuono FI, Taniguchi S, Montone RC.** Polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in plastics ingested by seabirds. *Mar Pollut Bull* 60:630-634.
52. **Colditz GA, Burdick E, Mosteller F.** 1995. Heterogeneity in meta-analysis of data from epidemiologic studies: a commentary. *Am J Epidemiol* 142:371-382.
53. **Cooke PS, Heine PA, Taylor JA, Lubahn DB.** 2001. The role of estrogen and estrogen receptor-alpha in male adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol* 178:147-154.
54. **Coors A, Jones PD, Giesy JP, Ratte HT.** 2003. Removal of estrogenic activity from municipal waste landfill leachate assessed with a bioassay based on reporter gene expression. *Environ Sci Technol* 37:3430-3434.
55. **Covaci A, Roosens L, Dirtu AC, Waegeneers N, Van Overmeire I, Neels H, Goeyens L.** 2009. Brominated flame retardants in Belgian home-produced eggs: levels and contamination sources. *Sci Total Environ* 407:4387-4396.
56. **Csanady GA, Oberste-Frielinghaus HR, Semder B, Baur C, Schneider KT, Filser JG.** 2002. Distribution and unspecific protein binding of the xenoestrogens bisphenol A and daidzein. *Arch Toxicol* 76:299-305.
57. **Dechaud H, Ravard C, Claustrat F, de la Perriere AB, Pugeat M.** 1999. Xenoestrogen interaction with human sex hormone-binding globulin (hSHBG). *Steroids* 64:328-334.
58. **Delzell E, Monson RR.** 1985. Mortality among rubber workers: X. Reclaim workers. *Am J Ind Med* 7:307-313.
59. **Delzell E, Sathikumar N, Graff J, Macaluso M, Maldonado G, Matthews R.** 2006. An updated study of mortality among North American synthetic rubber industry workers. *Res Rep Health Eff Inst*:1-63; discussion 65-74.
60. **Derraik JG.** 2002. The pollution of the marine environment by plastic debris: a review. *Mar Pollut Bull* 44:842-852.
61. **DerSimonian R, Laird N.** 1986. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 7:177-188.
62. **Dessi-Fulgheri F, Porrini S, Farabollini F.** 2002. Effects of perinatal exposure to bisphenol A on play behavior of female and male juvenile rats. *Environ Health Perspect* 110 Suppl 3:403-407.

63. **Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC.** 2009. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 30:293-342.
64. **Dickerson K, Berlin JA.** 1992. Meta-analysis: state of the science *Epidemiol Rev* 14:154-176.
65. **Dingemans MM, van den Berg M, Westerink RH.** 2011. Neurotoxicity of brominated flame retardants: (in)direct effects of parent and hydroxylated polybrominated diphenyl ethers on the (developing) nervous system. *Environ Health Perspect* 119:900-907.
66. **do Sul JA, Spengler A, Costa MF.** 2009. Here, there and everywhere. Small plastic fragments and pellets on beaches of Fernando de Noronha (Equatorial Western Atlantic). *Mar Pollut Bull* 58:1236-1238.
67. **Dominghaus H, Elsner P, Eyerer P, Hirth T.** *Kunststoffe Eigenschaften und Anwendungen.* Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
68. **Dore JE, Lukas R, Sadler DW, Church MJ, Karl DM.** 2009. Physical and biogeochemical modulation of ocean acidification in the central North Pacific. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:12235-12240.
69. **Du CL, Wang JD.** 1998. Increased morbidity odds ratio of primary liver cancer and cirrhosis of the liver among vinyl chloride monomer workers. *Occup Environ Med* 55:528-532.
70. **Ebbesmeyer C, Scigliano E.** 2009. *Floatsametrics and the Floating World.* Harper Collins e-books; Reprint edition.
71. **Eckardt RE, Hindin R.** 1973. The health hazards of plastics. *J Occup Med* 15:808-819.
72. **egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA.** 2004. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature* 429:457-463.
73. **Eriksson C, Burton H.** 2003. Origins and biological accumulation of small plastic particles in fur seals from Macquarie Island. *Ambio* 32:380-384.
74. **Erren T, Zeuss D, Steffany F, Meyer-Rochow B.** 2009. Increase of wildlife cancer: an echo of plastic pollution? *Nat Rev Cancer* 9:842; author reply 842.
75. **Erren TC.** 2001. A meta-analysis of epidemiologic studies of electric and magnetic fields and breast cancer in women and men. *Bioelectromagnetics* Suppl 5:S105-119.
76. **Erren TC, Glende CB, Morfeld P, Piekarski C.** 2009. Is exposure to silica associated with lung cancer in the absence of silicosis? A meta-analytical approach to an important public health question. *Int Arch Occup Environ Health* 82:997-1004.
77. **Erren TC, Jacobsen M, Piekarski C.** 1999. Synergy between asbestos and smoking on lung cancer risks. *Epidemiology* 10:405-411.
78. **Erren TC MP, Glende CB, Piekarski C, Cocco P.** 2011. Meta-analyses of published epidemiological studies, 1979 - 2006, point to open causal questions in silica-silicosis-lung cancer research. *La Medicina del Lavoro.*
79. **Erren TC, Pape HG, Reiter RJ, Piekarski C.** 2008. Chronodisruption and cancer. *Naturwissenschaften* 95:367-382.
80. **Eyerer P, Hirth T, Elsner P.** *Polymer engineering. Technologien und Praxis.* Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
81. **Facciolo RM, Alo R, Madeo M, Canonaco M, Dessi-Fulgheri F.** 2002. Early cerebral activities of the environmental estrogen bisphenol A appear to act via the somatostatin receptor subtype sst(2). *Environ Health Perspect* 110 Suppl 3:397-402.
82. **Farabollini F, Porrini S, Della Seta D, Bianchi F, Dessi-Fulgheri F.** 2002. Effects of perinatal exposure to bisphenol A on sociosexual behavior of female and male rats. *Environ Health Perspect* 110 Suppl 3:409-414.

83. **Farabollini F, Porrini S, Dessi-Fulgherit F.** 1999. Perinatal exposure to the estrogenic pollutant bisphenol A affects behavior in male and female rats. *Pharmacol Biochem Behav* 64:687-694.
84. **Fendall LS, Sewell MA.** 2009. Contributing to marine pollution by washing your face: microplastics in facial cleansers. *Mar Pollut Bull* 58:1225-1228.
85. **Fent K.** 2007. *Ökotoxikologie: Umweltchemie-Toxikologie-Ökologie.* Stuttgart: Thieme Verlag.
86. **Fernandez MO, Bourguignon N, Lux-Lantos V, Libertun C.** 2010. Neonatal Exposure to Bisphenol A and Reproductive and Endocrine Alterations Resembling the Polycystic Ovarian Syndrome in Adult Rats. *Environ Health Perspect.*
87. **Fox AJ, Collier PF.** 1976. A survey of occupational cancer in the rubber and cablemaking industries: analysis of deaths occurring in 1972-74. *Br J Ind Med* 33:249-264.
88. **Fromme H, Kuchler T, Otto T, Pilz K, Muller J, Wenzel A.** 2002. Occurrence of phthalates and bisphenol A and F in the environment. *Water Res* 36:1429-1438.
89. **Funabashi T, Sano A, Mitsushima D, Kimura F.** 2003. Bisphenol A increases progesterone receptor immunoreactivity in the hypothalamus in a dose-dependent manner and affects sexual behaviour in adult ovariectomized rats. *J Neuroendocrinol* 15:134-140.
90. **Galagni F, Jaunet S, Campillo A, Guenegon X, His E.** 1995. Distribution and Abundance of Debris on the Continental Shelf of the North-Western Mediterranean Sea. *Marine Pollution Bulletin* 30:713-717.
91. **Gatidou G, Vassalou E, Thomaidis NS.** Bioconcentration of selected endocrine disrupting compounds in the Mediterranean mussel, *Mytilus galloprovincialis*. *Mar Pollut Bull* 60:2111-2116.
92. **Gennaro V, Ceppi M, Montanaro F.** 2003. [Reanalysis of mortality in a petrochemical plant producing vinyl chloride and polyvinyl chloride]. *Epidemiol Prev* 27:221-225.
93. **GESAMP.** 1991. Groups of Experts on the scientific aspects of the Marine Pollution: The state of the marine environment. *Blackwell Scientific Publications London*:146.
94. **Gibbs PE, Bryan GW, Pascoe PL.** 1991. TBT-induced imposex in the dogwhelk, *Nucella lapillus*: Geographical uniformity of the response and effects. *Marine environmental research* 32:79-87.
95. **Graham WG, Costello J, Vacek PM.** 2004. Vermont granite mortality study: an update with an emphasis on lung cancer. *J Occup Environ Med* 46:459-466.
96. **Greenland S.** 1987. Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. *Epidemiol Rev* 9:1-30.
97. **Greenland S.** 1994. Greenland S. Invited commentary: a critical look at some popular meta-analytic methods. *Am J Epidemiol* 140:290-296.
98. **Guenther K, Heinke V, Thiele B, Kleist E, Prast H, Raecker T.** 2002. Endocrine disrupting nonylphenols are ubiquitous in food. *Environ Sci Technol* 36:1676-1680.
99. **Guerin WF, Boyd SA.** 1992. Differential bioavailability of soil-sorbed naphthalene to two bacterial species. *Appl Environ Microbiol* 58:1142-1152.
100. **Gupta C.** 2000. Reproductive malformation of the male offspring following maternal exposure to estrogenic chemicals. *Proc Soc Exp Biol Med* 224:61-68.
101. **Hardy JT, Crecelius EA, Antrim LD, Kiesser SL, Broadhurst VL, Boehm PD, Steinhauer WG, Coogan TH.** 1990. Aquatic Surface Microlayer Contamination in Chesapeake Bay. *Marine Chemistry* 28:333-351.
102. **Harvey GR BW, Backus RH, Grice GD.** 1972. Chlorinated hydrocarbons in open-ocean Atlantic organisms. In: *Dyrssen D, Jagner D (Editors), 1972 Nobel*

- Symposium 20: The Changing Chemistry of the Oceans Wiley-Interscience, New York, pp 177-186.*
103. **Heine PA, Taylor JA, Iwamoto GA, Lubahn DB, Cooke PS.** 2000. Increased adipose tissue in male and female estrogen receptor-alpha knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:12729-12734.
 104. **Hinojosa IA, Thiel M.** 2009. Floating marine debris in fjords, gulfs and channels of southern Chile. *Mar Pollut Bull* 58:341-350.
 105. **Hitchins MP, Wong JJ, Suthers G, Suter CM, Martin DI, Hawkins NJ, Ward RL.** 2007. Inheritance of a cancer-associated MLH1 germ-line epimutation. *N Engl J Med* 356:697-705.
 106. **Ho SM, Tang WY, Belmonte de Frausto J, Prins GS.** 2006. Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Res* 66:5624-5632.
 107. **Honma S, Suzuki A, Buchanan DL, Katsu Y, Watanabe H, Iguchi T.** 2002. Low dose effect of in utero exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on female mouse reproduction. *Reprod Toxicol* 16:117-122.
 108. **Hopewell J, Dvorak R, Kosior E.** 2009. Plastics recycling: challenges and opportunities. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364:2115-2126.
 109. **Hours M, Bertholon J, Esteve J, Cardis E, Freyssinet CL, Quelin P, Fabry J.** 1986. Mortality experience in a polyamide-polyester factory. *Scand J Work Environ Health* 12:455-460.
 110. **Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Thayer KA, Vandenberg JG, vom Saal FS.** 1999. Exposure to bisphenol A advances puberty. *Nature* 401:763-764.
 111. **Howe SR, Surana P, Jakupca MR, Borodinsky L.** 2001. Potential dietary exposure to p-nonylphenol from food-contact use of tris(nonylphenyl)phosphite (TNPP). *Food Addit Contam* 18:1021-1039.
 112. **Huckestein B, Plesnivý, Th.** 2000. Möglichkeiten und Grenzen des Kunststoffrecyclings. *Chemie in unserer Zeit* 34:276-286.
 113. **Hugo ER, Brandebourg TD, Woo JG, Loftus J, Alexander JW, Ben-Jonathan N.** 2008. Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environ Health Perspect* 116:1642-1647.
 114. **Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, Hodges CA, Ilagan A, Voigt RC, Thomas S, Thomas BF, Hassold TJ.** 2003. Bisphenol a exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Curr Biol* 13:546-553.
 115. **Ishido M, Masuo Y, Kunimoto M, Oka S, Morita M.** 2004. Bisphenol A causes hyperactivity in the rat concomitantly with impairment of tyrosine hydroxylase immunoreactivity. *J Neurosci Res* 76:423-433.
 116. **Iwata H, Tanabe S, Mizuno T, Tatsukawa R.** 1995. High accumulation of Toxic Butyltins in Marine Mammals from the Japanese Coastal Waters. *Environmental Science & Technology* 29:2959-2962.
 117. **Jonsson S, Vavilin VA, Svensson BH.** 2006. Phthalate hydrolysis under landfill conditions. *Water Sci Technol* 53:119-127.
 118. **Kaiser J.** 2010. The dirt on ocean garbage patches. *Science* 328:1506.
 119. **Kale G, Kijchavengkul T, Auras R, Rubino M, Selke SE, Singh SP.** 2007. Compostability of bioplastic packaging materials: an overview. *Macromol Biosci* 7:255-277.
 120. **Kaleja R, Horbach L, Amsel J.** 1994. Polypropylene production workers and colorectal cancer in Germany: a brief report. *Occup Environ Med* 51:784-785.

121. **Karapanagioti HK, Klontza I.** 2008. Testing phenanthrene distribution properties of virgin plastic pellets and plastic eroded pellets found on Lesbos island beaches (Greece). *Marine environmental research* 65:283-290.
122. **Kaufmann M.** 1969. The chemistry and industrial production of polyvinyl chloride, the history of PVC. *Gordon and Breach Science Publisher, New York*:387-388.
123. **Kawahata H, Ohta H, Inoue M, Suzuki A.** 2004. Endocrine disrupter nonylphenol and bisphenol A contamination in Okinawa and Ishigaki Islands, Japan--within coral reefs and adjacent river mouths. *Chemosphere* 55:1519-1527.
124. **Kawai K, Nozaki T, Nishikata H, Aou S, Takii M, Kubo C.** 2003. Aggressive behavior and serum testosterone concentration during the maturation process of male mice: the effects of fetal exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect* 111:175-178.
125. **Kawai T, Miki K, Ichinose M, Kenji Y, Miyazaki I, Kawakami K, Kataoka M, Yamagishi T, Sofuni A, Itoi T, Moriyasu F, Takagi Y, Aoki T, Matsubayashi J, Mukai K.** 2007. Changes in evaluation of the pepsinogen test result following *Helicobacter pylori* eradication therapy in Japan. *Inflammopharmacology* 15:31-35.
126. **Kawato S.** 2004. Endocrine disrupters as disrupters of brain function: a neurosteroid viewpoint. *Environ Sci* 11:1-14.
127. **Khurana S, Ranmal S, Ben-Jonathan N.** 2000. Exposure of newborn male and female rats to environmental estrogens: delayed and sustained hyperprolactinemia and alterations in estrogen receptor expression. *Endocrinology* 141:4512-4517.
128. **Kitamura S, Jinno N, Ohta S, Kuroki H, Fujimoto N.** 2002. Thyroid hormonal activity of the flame retardants tetrabromobisphenol A and tetrachlorobisphenol A. *Biochem Biophys Res Commun* 293:554-559.
129. **Kitamura S, Suzuki T, Sanoh S, Kohta R, Jinno N, Sugihara K, Yoshihara S, Fujimoto N, Watanabe H, Ohta S.** 2005. Comparative study of the endocrine-disrupting activity of bisphenol A and 19 related compounds. *Toxicol Sci* 84:249-259.
130. **Klemchuk PP.** 1990. Degradable plastics: A critical review. *Polymer Degradation and Stability* 27:183-202.
131. **Kogevinas M, Ferro G, Andersen A, Bellander T, Biocca M, Coggon D, Gennaro V, Hutchings S, Kolstad H, Lundberg I, et al.** 1994. Cancer mortality in a historical cohort study of workers exposed to styrene. *Scand J Work Environ Health* 20:251-261.
132. **Kruger T, Long M, Bonfeld-Jorgensen EC.** 2008. Plastic components affect the activation of the aryl hydrocarbon and the androgen receptor. *Toxicology* 246:112-123.
133. **Kubo K, Arai O, Omura M, Watanabe R, Ogata R, Aou S.** 2003. Low dose effects of bisphenol A on sexual differentiation of the brain and behavior in rats. *Neurosci Res* 45:345-356.
134. **Kubwabo C, Kosarac I, Stewart B, Gauthier BR, Lalonde K, Lalonde PJ.** 2009. Migration of bisphenol A from plastic baby bottles, baby bottle liners and reusable polycarbonate drinking bottles. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 26:928-937.
135. **Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, van der Burg B, Gustafsson JA.** 1998. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 139:4252-4263.
136. **Kurebayashi H, Nagatsuka S, Nemoto H, Noguchi H, Ohno Y.** 2005. Disposition of low doses of ¹⁴C-bisphenol A in male, female, pregnant, fetal, and neonatal rats. *Arch Toxicol* 79:243-252.

137. **Lamason R, Zhao P, Rawat R, Davis A, Hall JC, Chae JJ, Agarwal R, Cohen P, Rosen A, Hoffman EP, Nagaraju K.** 2006. Sexual dimorphism in immune response genes as a function of puberty. *BMC Immunol* 7:2.
138. **Lambert C, Larroque M, Lebrun JC, Gerard JF.** 1997. Food-contact epoxy resin: co-variation between migration and degree of cross-linking. *Food Addit Contam* 14:199-208.
139. **Lapensee EW, Tuttle TR, Fox SR, Ben-Jonathan N.** 2009. Bisphenol A at low nanomolar doses confers chemoresistance in estrogen receptor-alpha-positive and -negative breast cancer cells. *Environ Health Perspect* 117:175-180.
140. **Lebeuf M, Gouteux B, Measures L, Trottier S.** 2004. Levels and temporal trends (1988-1999) of polybrominated diphenyl ethers in beluga whales (*Delphinapterus leucas*) from the St. Lawrence Estuary, Canada. *Environ Sci Technol* 38:2971-2977.
141. **Lewis R, Rempala G.** 2003. A case-cohort study of angiosarcoma of the liver and brain cancer at a polymer production plant. *J Occup Environ Med* 45:538-545.
142. **Lewis R, Rempala G, Dell LD, Mundt KA.** 2003. Vinyl chloride and liver and brain cancer at a polymer production plant in Louisville, Kentucky. *J Occup Environ Med* 45:533-537.
143. **Lewis RJ, Schnatter AR, Lerman SE.** 1994. Colorectal cancer incidence among polypropylene manufacturing workers. An update. *J Occup Med* 36:652-659.
144. **Li F, Xie Q, Li X, Li N, Chi P, Chen J, Wang Z, Hao C.** 2010. Hormone activity of hydroxylated polybrominated diphenyl ethers on human thyroid receptor-beta: in vitro and in silico investigations. *Environ Health Perspect* 118:602-606.
145. **Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC.** 2006. *Biochemie und Pathobiochemie*. Berlin: Springer Verlag.
146. **Loganathan BG, Kannan K, Senthilkumar K, Sickel J, Owen DA.** 1999. Occurrence of butyltin residues in sediment and mussel tissues from the lower-most Tennessee River and Kentucky Lake, U.S.A. *Chemosphere* 39:2401-2408.
147. **Maffini MV, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM.** 2006. Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A. *Mol Cell Endocrinol* 254-255:179-186.
148. **Mannan MA, O'Shaughnessy PJ.** 1991. Steroidogenesis during postnatal development in the mouse ovary. *J Endocrinol* 130:101-106.
149. **Markey CM, Coombs MA, Sonnenschein C, Soto AM.** 2003. Mammalian development in a changing environment: exposure to endocrine disruptors reveals the developmental plasticity of steroid-hormone target organs. *Evol Dev* 5:67-75.
150. **Markey CM, Luque EH, Munoz De Toro M, Sonnenschein C, Soto AM.** 2001. In utero exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. *Biol Reprod* 65:1215-1223.
151. **Markey CM, Michaelson CL, Veson EC, Sonnenschein C, Soto AM.** 2001. The mouse uterotrophic assay: a reevaluation of its validity in assessing the estrogenicity of bisphenol A. *Environ Health Perspect* 109:55-60.
152. **Markey CM, Wadia PR, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM.** 2005. Long-term effects of fetal exposure to low doses of the xenoestrogen bisphenol-A in the female mouse genital tract. *Biol Reprod* 72:1344-1351.
153. **Markman S, Guschina IA, Barnsley S, Buchanan KL, Pascoe D, Muller CT.** 2007. Endocrine disrupting chemicals accumulate in earthworms exposed to sewage effluent. *Chemosphere* 70:119-125.
154. **Marsh GM, Youk AO, Buchanich JM, Kant IJ, Swaen G.** 2007. Mortality patterns among workers exposed to acrylamide: updated follow up. *J Occup Environ Med* 49:82-95.

155. **Martineau D, Lemberger K, Dallaire A, Labelle P, Lipscomb TP, Michel P, Mikaelian I.** 2002. Cancer in wildlife, a case study: beluga from the St. Lawrence estuary, Quebec, Canada. *Environ Health Perspect* 110:285-292.
156. **Mastrangelo G, Fedeli U, Fadda E, Milan G, Turato A, Pavanello S.** 2003. Lung cancer risk in workers exposed to poly(vinyl chloride) dust: a nested case-referent study. *Occup Environ Med* 60:423-428.
157. **Mastrangelo G, Fedeli U, Fadda E, Valentini F, Agnesi R, Magarotto G, Marchi T, Buda A, Pinzani M, Martines D.** 2004. Increased risk of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in vinyl chloride workers: synergistic effect of occupational exposure with alcohol intake. *Environ Health Perspect* 112:1188-1192.
158. **Mato Y, Isobe T, Takada H, Kanehiro H, Ohtake C, Kaminuma T.** 2001. Plastic resin pellets as a transport medium for toxic chemicals in the marine environment. *Environ Sci Technol* 35:318-324.
159. **McAloose D, Newton AL.** 2009. Wildlife cancer: a conservation perspective. *Nat Rev Cancer* 9:517-526.
160. **McCormack VA, dos Santos Silva I.** 2006. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15:1159-1169.
161. **McKinney MA, De Guise S, Martineau D, Beland P, Lebeuf M, Letcher RJ.** 2006. Organohalogen contaminants and metabolites in beluga whale (*Delphinapterus leucas*) liver from two Canadian populations. *Environ Toxicol Chem* 25:1246-1257.
162. **McMurry J, Begley T.** 2006. *Organische Chemie der biologischen Stoffwechselwege*. Spektrum Akademischer Verlag.
163. **Meeker JD, Sathyanarayana S, Swan SH.** 2009. Phthalates and other additives in plastics: human exposure and associated health outcomes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364:2097-2113.
164. **Michael HA, Mulligan AE, Harvey CF.** 2005. Seasonal oscillations in water exchange between aquifers and the coastal ocean. *Nature* 436:1145-1148.
165. **Mizuo K, Narita M, Miyagawa K, Okuno E, Suzuki T.** 2004. Prenatal and neonatal exposure to bisphenol-A affects the morphine-induced rewarding effect and hyperlocomotion in mice. *Neurosci Lett* 356:95-98.
166. **Montuori P, Jover E, Morgantini M, Bayona JM, Triassi M.** 2008. Assessing human exposure to phthalic acid and phthalate esters from mineral water stored in polyethylene terephthalate and glass bottles. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 25:511-518.
167. **Moore CJ.** http://algalita.org/gallery2/main.php?g2_itemId=618
168. **Moore CJ.** http://algalita.org/gallery2/main.php?g2_itemId=18
169. **Moore CJ.** 2008. Synthetic polymers in the marine environment: a rapidly increasing, long-term threat. *Environ Res* 108:131-139.
170. **Moore CJ, Moore SL, Lecaster MK, Weisberg SB.** 2001. A comparison of plastic and plankton in the north Pacific central gyre. *Mar Pollut Bull* 42:1297-1300.
171. **Moore CJ, Moore SL, Weisberg SB, Lattin GL, Zellers AF.** 2002. A comparison of neustonic plastic and zooplankton abundance in southern California's coastal waters. *Mar Pollut Bull* 44:1035-1038.
172. **Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N, Hataya Y, Shimatsu A, Kuzuya H, Nakao K.** 2002. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 87:5185-5190.
173. **Morris PJT.** Polymer Pioneers. In: Chemistry BCftHo editor. *A Popular History of the Science and Technology of Large Molecules*. Philadelphia.

174. **Mrosovsky N, Ryan GD, James MC.** 2009. Leatherback turtles: the menace of plastic. *Mar Pollut Bull* 58:287-289.
175. **Mulder K, Knot M.** 2001. PVC plastic: a history of systems development and entrenchment. *Technology in Society* 23:265-286.
176. **Muncke J.** 2009. Exposure to endocrine disrupting compounds via the food chain: Is packaging a relevant source? *Sci Total Environ* 407:4549-4559.
177. **Mundt KA, Dell LD, Austin RP, Luippold RS, Noess R, Bigelow C.** 2000. Historical cohort study of 10 109 men in the North American vinyl chloride industry, 1942-72: update of cancer mortality to 31 December 1995. *Occup Environ Med* 57:774-781.
178. **Murray TJ, Maffini MV, Ucci AA, Sonnenschein C, Soto AM.** 2007. Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. *Reprod Toxicol* 23:383-390.
179. **Nadal A, Alonso-Magdalena P, Ripoll C, Fuentes E.** 2005. Disentangling the molecular mechanisms of action of endogenous and environmental estrogens. *Pflugers Arch* 449:335-343.
180. **Nagel SC, vom Saal FS, Thayer KA, Dhar MG, Boechler M, Welshons WV.** 1997. Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol. *Environ Health Perspect* 105:70-76.
181. **Nagel SC, vom Saal FS, Welshons WV.** 1999. Developmental effects of estrogenic chemicals are predicted by an in vitro assay incorporating modification of cell uptake by serum. *J Steroid Biochem Mol Biol* 69:343-357.
182. **Nakada N, Nyunoya H, Nakamura M, Hara A, Iguchi T, Takada H.** 2004. Identification of estrogenic compounds in wastewater effluent. *Environ Toxicol Chem* 23:2807-2815.
183. **Nakajima N, Teramoto T, Kasai F, Sano T, Tamaoki M, Aono M, Kubo A, Kamada H, Azumi Y, Saji H.** 2007. Glycosylation of bisphenol A by freshwater microalgae. *Chemosphere* 69:934-941.
184. **Negishi T, Kawasaki K, Suzuki S, Maeda H, Ishii Y, Kyuwa S, Kuroda Y, Yoshikawa Y.** 2004. Behavioral alterations in response to fear-provoking stimuli and tranylcypromine induced by perinatal exposure to bisphenol A and nonylphenol in male rats. *Environ Health Perspect* 112:1159-1164.
185. **Nikaido Y, Yoshizawa K, Danbara N, Tsujita-Kyutoku M, Yuri T, Uehara N, Tsubura A.** 2004. Effects of maternal xenoestrogen exposure on development of the reproductive tract and mammary gland in female CD-1 mouse offspring. *Reprod Toxicol* 18:803-811.
186. **Nise MS, Falaturi P, Erren TC.** 2010. Epigenetics: origins and implications for cancer epidemiology. *Med Hypotheses* 74:377-382.
187. **Nunez AA, Kannan K, Giesy JP, Fang J, Clemens LG.** 2001. Effects of bisphenol A on energy balance and accumulation in brown adipose tissue in rats. *Chemosphere* 42:917-922.
188. **Oehlmann J, Oetken M, Schulte-Oehlmann U.** 2008. A critical evaluation of the environmental risk assessment for plasticizers in the freshwater environment in Europe, with special emphasis on bisphenol A and endocrine disruption. *Environ Res* 108:140-149.
189. **Ohlson CG, Hardell L.** 2000. Testicular cancer and occupational exposures with a focus on xenoestrogens in polyvinyl chloride plastics. *Chemosphere* 40:1277-1282.
190. **Ohta S, Ishizuka D, Nishimura H, Nakao T, Aozasa O, Shimidzu Y, Ochiai F, Kida T, Nishi M, Miyata H.** 2002. Comparison of polybrominated diphenyl ethers in fish, vegetables, and meats and levels in human milk of nursing women in Japan. *Chemosphere* 46:689-696.

191. **Otley H, Ingham R.** 2003. Marine debris surveys at Volunteer Beach, Falkland Islands, during the summer of 2001/02. *Mar Pollut Bull* 46:1534-1539.
192. **Palanza PL, Howdeshell KL, Parmigiani S, vom Saal FS.** 2002. Exposure to a low dose of bisphenol A during fetal life or in adulthood alters maternal behavior in mice. *Environ Health Perspect* 110 Suppl 3:415-422.
193. **Pape HG.** Chronodisruption bei Flug -oder Schichtpersonal und Brust -und Prostatakrebs-Experimentelle Einblicke und Herausforderungen an die Epidemiologie. *Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Sozialhygiene Universität zu Köln.*
194. **Parkes HG, Veys CA, Waterhouse JA, Peters A.** 1982. Cancer mortality in the British rubber industry. *Br J Ind Med* 39:209-220.
195. **Parkin DM.** 2001. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2:533-543.
196. **Pickard GL, Emery WJ.** 1990. *Descriptive Physical Oceanography.* Butterworth-Heinemann.
197. **Pirastu R, Baccini M, Biggeri A, Comba P.** 2003. [Epidemiologic study of workers exposed to vinyl chloride in Porto Marghera: mortality update]. *Epidemiol Prev* 27:161-172.
198. **Prins GS, Birch L, Tang WY, Ho SM.** 2007. Developmental estrogen exposures predispose to prostate carcinogenesis with aging. *Reprod Toxicol* 23:374-382.
199. **Prins GS, Tang WY, Belmonte J, Ho SM.** 2008. Perinatal exposure to oestradiol and bisphenol A alters the prostate epigenome and increases susceptibility to carcinogenesis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 102:134-138.
200. **Pritchett JJ, Kuester RK, Sipes IG.** 2002. Metabolism of bisphenol a in primary cultured hepatocytes from mice, rats, and humans. *Drug Metab Dispos* 30:1180-1185.
201. **Rahmstorf S** editor. 2006. *Thermohaline Ocean Circulation.* Amsterdam: Elsevier.
202. **Ramos JG, Varayoud J, Kass L, Rodriguez H, Costabel L, Munoz-De-Toro M, Luque EH.** 2003. Bisphenol a induces both transient and permanent histofunctional alterations of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in prenatally exposed male rats. *Endocrinology* 144:3206-3215.
203. **Rommel P, Rommel J, Schneider J, Schneider V.** Literaturstudie zum Tranfer von organischen Schadstoffen im System Boden/ Pflanze und Boden/Sickerwasser. In: Baden-Württemberg LfU editor. Karlsruhe: Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württemberg Abteilung 2 Ökologie, Boden- und Naturschutz.
204. **Routledge EJ, White R, Parker MG, Sumpter JP.** 2000. Differential effects of xenoestrogens on coactivator recruitment by estrogen receptor (ER) alpha and ERbeta. *J Biol Chem* 275:35986-35993.
205. **Rudel RA, Brody JG, Spengler JD, Vallarino J, Geno PW, Sun G, Yau A.** 2001. Identification of selected hormonally active agents and animal mammary carcinogens in commercial and residential air and dust samples. *J Air Waste Manag Assoc* 51:499-513.
206. **Russo J, Russo IH.** 1978. DNA labeling index and structure of the rat mammary gland as determinants of its susceptibility to carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 61:1451-1459.
207. **Ryan BC, Vandenberg JG.** 2006. Developmental exposure to environmental estrogens alters anxiety and spatial memory in female mice. *Horm Behav* 50:85-93.
208. **Ryan KK, Haller AM, Sorrell JE, Woods SC, Jandacek RJ, Seeley RJ.** 2010. Perinatal exposure to bisphenol-a and the development of metabolic syndrome in CD-1 mice. *Endocrinology* 151:2603-2612.
209. **Ryan PG, Connell AD, Gardner BD.** 1988. Plastic Ingestion and PCBs in Seabirds: Is There a Relationship? *Marine Pollution Bulletin* 19:174-176.

210. **Ryan PG, Moore CJ, van Franeker JA, Moloney CL.** 2009. Monitoring the abundance of plastic debris in the marine environment. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364:1999-2012.
211. **Sathiakumar N, Delzell E.** 2009. A follow-up study of mortality among women in the North American synthetic rubber industry. *J Occup Environ Med* 51:1314-1325.
212. **Sawai C, Anderson K, Walser-Kuntz D.** 2003. Effect of bisphenol A on murine immune function: modulation of interferon-gamma, IgG2a, and disease symptoms in NZB X NZW F1 mice. *Environ Health Perspect* 111:1883-1887.
213. **Scelo G, Constantinescu V, Csiki I, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, Fabianova E, Cassidy A, Slamova A, Foretova L, Janout V, Fevotte J, Fletcher T, Mannetje A, Brennan P, Boffetta P.** 2004. Occupational exposure to vinyl chloride, acrylonitrile and styrene and lung cancer risk (europe). *Cancer Causes Control* 15:445-452.
214. **Schulte-Oehlmann U, Tillmann M, Casey D, Duft M, Markert B, Oehlmann J.** 2001. Xeon-estrogenic effects of bisphenol A in prosobranchs (mollusca: Gaastropoda: Prosbranchia). *Zeitschrift für Umweltchemie und Ökotoxikologie* 13:319-333.
215. **Seymour RB.** 1990. *Polymer composites*. Utrecht, Niederlande.
216. **Shanle EK, Xu W.** Endocrine disrupting chemicals targeting estrogen receptor signaling: identification and mechanisms of action. *Chem Res Toxicol* 24:6-19.
217. **Shin BS, Kim CH, Jun YS, Kim DH, Lee BM, Yoon CH, Park EH, Lee KC, Han SY, Park KL, Kim HS, Yoo SD.** 2004. Physiologically based pharmacokinetics of bisphenol A. *J Toxicol Environ Health A* 67:1971-1985.
218. **Shin BS, Yoo SD, Cho CY, Jung JH, Lee BM, Kim JH, Lee KC, Han SY, Kim HS, Park KL.** 2002. Maternal-fetal disposition of bisphenol a in pregnant Sprague-Dawley rats. *J Toxicol Environ Health A* 65:395-406.
219. **Smulevich VB, Fedotova IV, Filatova VS.** 1988. Increasing evidence of the rise of cancer in workers exposed to vinylchloride. *Br J Ind Med* 45:93-97.
220. **Sobel W, Bond GG, Parsons TW, Brenner FE.** 1986. Acrylamide cohort mortality study. *Br J Ind Med* 43:785-788.
221. **Sohoni P, Sumpter JP.** 1998. Several environmental oestrogens are also anti-androgens. *J Endocrinol* 158:327-339.
222. **Song J, Clagett-Dame M, Peterson RE, Hahn ME, Westler WM, Sicinski RR, DeLuca HF.** 2002. A ligand for the aryl hydrocarbon receptor isolated from lung. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:14694-14699.
223. **Song KH, Lee K, Choi HS.** 2002. Endocrine disrupter bisphenol a induces orphan nuclear receptor Nur77 gene expression and steroidogenesis in mouse testicular Leydig cells. *Endocrinology* 143:2208-2215.
224. **Song Y, Andrady AL.** 1991. Fouling of Floating Plastic Debris Under Biscayne Bay Exposure Conditions. *Marine Pollution Bulletin* 22:608-613.
225. **Soto AM, Justicia H, Wray JW, Sonnenschein C.** 1991. p-Nonyl-phenol: an estrogenic xenobiotic released from "modified" polystyrene. *Environ Health Perspect* 92:167-173.
226. **Soto AM, Sonnenschein C.** 2010. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. *Nat Rev Endocrinol* 6:363-370.
227. **Stemp-Morlock G.** 2007. Exploring developmental origins of obesity. *Environ Health Perspect* 115:A242.
228. **Steukers V, Kroon S, Drohmann D.** 2004. Flame retardants: European Union risk assessments update. *Plastics Additives & Compounding*:26-29.
229. **Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S, Makino T, Suzumori K.** 2005. Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 20:2325-2329.

230. **Sun H, Xu LC, Chen JF, Song L, Wang XR.** 2006. Effect of bisphenol A, tetrachlorobisphenol A and pentachlorophenol on the transcriptional activities of androgen receptor-mediated reporter gene. *Food Chem Toxicol* 44:1916-1921.
231. **Suzuki T, Mizuo K, Nakazawa H, Funae Y, Fushiki S, Fukushima S, Shirai T, Narita M.** 2003. Prenatal and neonatal exposure to bisphenol-A enhances the central dopamine D1 receptor-mediated action in mice: enhancement of the methamphetamine-induced abuse state. *Neuroscience* 117:639-644.
232. **Swaen GM, Haidar S, Burns CJ, Bodner K, Parsons T, Collins JJ, Baase C.** 2007. Mortality study update of acrylamide workers. *Occup Environ Med* 64:396-401.
233. **Takahashi S, Mukai H, Tanabe S, Sakayama K, Miyazaki T, Masuno H.** 1999. Butyltin residues in livers of humans and wild terrestrial mammals and in plastic products. *Environ Pollut* 106:213-218.
234. **Takai Y, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Kamei Y, Osuga Y, Yano T, Taketan Y.** 2001. Preimplantation exposure to bisphenol A advances postnatal development. *Reprod Toxicol* 15:71-74.
235. **Takayanagi S, Tokunaga T, Liu X, Okada H, Matsushima A, Shimohigashi Y.** 2006. Endocrine disruptor bisphenol A strongly binds to human estrogen-related receptor gamma (ERRgamma) with high constitutive activity. *Toxicol Lett* 167:95-105.
236. **Takeuchi T, Tsutsumi O.** 2002. Serum bisphenol a concentrations showed gender differences, possibly linked to androgen levels. *Biochem Biophys Res Commun* 291:76-78.
237. **Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y.** 2004. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocr J* 51:165- .
238. **Talsness C, Fialkowski O, Gericke C, Merker HJ, Chahoud I.** 2000. The effects of low and high doses of bisphenol a on the reproductive system of female and male rat offspring. *Congenital Anomalies* 40:94-107.
239. **Talsness CE, Andrade AJ, Kuriyama SN, Taylor JA, vom Saal FS.** 2009. Components of plastic: experimental studies in animals and relevance for human health. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364:2079-2096.
240. **Tanabe S, Watanabe S, Kan H, Tatsukawa R.** 2006. Capacity and mode of PCB metabolism in small cetaceans. *Marine Mammal Science* 4:103-124.
241. **Teuten EL, Rowland SJ, Galloway TS, Thompson RC.** 2007. Potential for plastics to transport hydrophobic contaminants. *Environ Sci Technol* 41:7759-7764.
242. **Teuten EL, Saquing JM, Knappe DR, Barlaz MA, Jonsson S, Bjorn A, Rowland SJ, Thompson RC, Galloway TS, Yamashita R, Ochi D, Watanuki Y, Moore C, Viet PH, Tana TS, Prudente M, Boonyatumanond R, Zakaria MP, Akkavong K, Ogata Y, Hirai H, Iwasa S, Mizukawa K, Hagino Y, Imamura A, Saha M, Takada H.** 2009. Transport and release of chemicals from plastics to the environment and to wildlife. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364:2027-2045.
243. **Theriault G, Allard P.** 1981. Cancer mortality of a group of Canadian workers exposed to vinyl chloride monomer. *J Occup Med* 23:671-676.
244. **Thomas P, Dong J.** 2006. Binding and activation of the seven-transmembrane estrogen receptor GPR30 by environmental estrogens: a potential novel mechanism of endocrine disruption. *J Steroid Biochem Mol Biol* 102:175-179.
245. **Thompson RC, Olsen Y, Mitchell RP, Davis A, Rowland SJ, John AW, McGonigle D, Russell AE.** 2004. Lost at sea: where is all the plastic? *Science* 304:838.
246. **Thompson RC, Swan SH, Moore CJ, vom Saal FS.** 2009. Our plastic age. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364:1973-1976.

247. **Thomson BM, Grounds PR.** 2005. Bisphenol A in canned foods in New Zealand: an exposure assessment. *Food Addit Contam* 22:65-72.
248. **Timms BG, Howdeshell KL, Barton L, Bradley S, Richter CA, vom Saal FS.** 2005. Estrogenic chemicals in plastic and oral contraceptives disrupt development of the fetal mouse prostate and urethra. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:7014-7019.
249. **Vamvakas S, Dekant W.** 2010. *Toxikologie: Eine Einführung für Chemiker, Biologen und Pharmazeuten.* Spektrum Akademischer Verlag.
250. **Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV.** 2007. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol* 24:139-177.
251. **Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM.** 2009. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev* 30:75-95.
252. **Vieth B, Rüdiger T, Ostermann B, Mielke H.** Rückstände von Flammschutzmitteln in Frauenmilch aus Deutschland unter besonderer Berücksichtigung von polybromierten Diphenylethern (PBDE). In: Bundesministerium für Umwelt NuR editor.
253. **Volkel W, Colnot T, Csanady GA, Filser JG, Dekant W.** 2002. Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. *Chem Res Toxicol* 15:1281-1287.
254. **vom Saal FS, Cooke PS, Buchanan DL, Palanza P, Thayer KA, Nagel SC, Parmigiani S, Welshons WV.** 1998. A physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm production, and behavior. *Toxicol Ind Health* 14:239-260.
255. **vom Saal FS, Hughes C.** 2005. An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. *Environ Health Perspect* 113:926-933.
256. **vom Saal FS, Myers JP.** 2008. Bisphenol A and risk of metabolic disorders. *JAMA* 300:1353-1355.
257. **von Hesler F.** Mater-Bi Biopolymere - neue Entwicklungen bei Werkstoffen und Anwendungen. 2 *Internationale Tagung Biopolymere in Folienanwendungen.* Würzburg.
258. **Wadia PR, Vandenberg LN, Schaeberle CM, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM.** 2007. Perinatal bisphenol A exposure increases estrogen sensitivity of the mammary gland in diverse mouse strains. *Environ Health Perspect* 115:592-598.
259. **Wagner M, Oehlmann J.** 2009. Endocrine disruptors in bottled mineral water: total estrogenic burden and migration from plastic bottles. *Environ Sci Pollut Res Int* 16:278-286.
260. **Wagoner JK, Infante PF, Apfeldorf RB.** 1980. Toxicity of vinyl chloride and polyvinyl chloride as seen through epidemiologic observations. *J Toxicol Environ Health* 6:1101-1107.
261. **Walsh DE, Dockery P, Doolan CM.** 2005. Estrogen receptor independent rapid non-genomic effects of environmental estrogens on [Ca²⁺]_i in human breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol* 230:23-30.
262. **Ward E, Boffetta P, Andersen A, Colin D, Comba P, Deddens JA, De Santis M, Engholm G, Hagmar L, Langard S, Lundberg I, McElvenny D, Pirastu R, Sali D, Simonato L.** 2001. Update of the follow-up of mortality and cancer incidence among European workers employed in the vinyl chloride industry. *Epidemiology* 12:710-718.
263. **Watanabe S, Shimada T, Nakamura S, Nishiyama N, Yamashita N, Tanabe S, Tatsukawa R.** 1989. Specific profile of liver microsomal cytochrome P-450 in Dolphin and Whales. *Marine environmental research* 27:51-65.
264. **Watson CS, Bulayeva NN, Wozniak AL, Alyea RA.** 2007. Xenoestrogens are potent activators of nongenomic estrogenic responses. *Steroids* 72:124-134.

265. **Watson CS, Bulayeva NN, Wozniak AL, Finnerty CC.** 2005. Signaling from the membrane via membrane estrogen receptor-alpha: estrogens, xenoestrogens, and phytoestrogens. *Steroids* 70:364-371.
266. **Weber H, Reini W, Greiser E.** 1981. German investigations on morbidity and mortality of workers exposed to vinyl chloride. *Environ Health Perspect* 41:95-99.
267. **Welshons WV, Thayer KA, Judy BM, Taylor JA, Curran EM, vom Saal FS.** 2003. Large effects from small exposures. I. Mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity. *Environ Health Perspect* 111:994-1006.
268. **Weng YI, Hsu PY, Liyanarachchi S, Liu J, Deatherage DE, Huang YW, Zuo T, Rodriguez B, Lin CH, Cheng AL, Huang TH.** Epigenetic influences of low-dose bisphenol A in primary human breast epithelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 248:111-121.
269. **Westberg HB, Hardell LO, Malmqvist N, Ohlson CG, Axelson O.** 2005. On the use of different measures of exposure-experiences from a case-control study on testicular cancer and PVC exposure. *J Occup Environ Hyg* 2:351-356.
270. **Wetherill YB, Fisher NL, Staubach A, Danielsen M, de Vere White RW, Knudsen KE.** 2005. Xenoestrogen action in prostate cancer: pleiotropic effects dependent on androgen receptor status. *Cancer Res* 65:54-65.
271. **Wetherill YB, Hess-Wilson JK, Comstock CE, Shah SA, Buncher CR, Sallans L, Limbach PA, Schwemberger S, Babcock GF, Knudsen KE.** 2006. Bisphenol A facilitates bypass of androgen ablation therapy in prostate cancer. *Mol Cancer Ther* 5:3181-3190.
272. **Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H.** 2004. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27:1047-1053.
273. **Willhite CC, Ball GL, McLellan CJ.** 2008. Derivation of a bisphenol A oral reference dose (RfD) and drinking-water equivalent concentration. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 11:69-146.
274. **Wintgens T, Gallenkemper M, Melin T.** 2003. Occurrence and removal of endocrine disrupters in landfill leachate treatment plants. *Water Sci Technol* 48:127-134.
275. **Wong O, Trent LS, Whorton MD.** 1994. An updated cohort mortality study of workers exposed to styrene in the reinforced plastics and composites industry. *Occup Environ Med* 51:386-396.
276. **Wong RH, Chen PC, Du CL, Wang JD, Cheng TJ.** 2002. An increased standardised mortality ratio for liver cancer among polyvinyl chloride workers in Taiwan. *Occup Environ Med* 59:405-409.
277. **Wong RH, Chen PC, Wang JD, Du CL, Cheng TJ.** 2003. Interaction of vinyl chloride monomer exposure and hepatitis B viral infection on liver cancer. *J Occup Environ Med* 45:379-383.
278. **Wozniak AL, Bulayeva NN, Watson CS.** 2005. Xenoestrogens at picomolar to nanomolar concentrations trigger membrane estrogen receptor-alpha-mediated Ca²⁺ fluxes and prolactin release in GH3/B6 pituitary tumor cells. *Environ Health Perspect* 113:431-439.
279. **Xing B, Pignatello JJ.** 1997. Dual-Mode Sorption of Low-Polarity Compounds in Glassy Poly(VinylChloride) and Soil Organic Matter. *Environmental Science & Technology* 31:792-799.
280. **Yabannavar AV, Bartha R.** 1994. Method of Assessment of Biodegradability of Plastic Films in Soil. *Applied and Environmental Microbiology* 60:3608-3614.
281. **Ying G, Kookana RS.** 2003. Degradation of five selected endocrine-disrupting chemicals in seawater and marine sediment. *Environmental Science & Technology* 37:1256-1260.

282. **Yoo SD, Shin BS, Kwack SJ, Lee BM, Park KL, Han SY, Kim HS.** 2000. Pharmacokinetic disposition and tissue distribution of bisphenol A in rats after intravenous administration. *J Toxicol Environ Health A* 61:131-139.
283. **Yoo SD, Shin BS, Lee BM, Lee KC, Han SY, Kim HS, Kwack SJ, Park KL.** 2001. Bioavailability and mammary excretion of bisphenol a in Sprague-Dawley rats. *J Toxicol Environ Health A* 64:417-426.
284. **Yoshino S, Yamaki K, Li X, Sai T, Yanagisawa R, Takano H, Taneda S, Hayashi H, Mori Y.** 2004. Prenatal exposure to bisphenol A up-regulates immune responses, including T helper 1 and T helper 2 responses, in mice. *Immunology* 112:489-495.
285. **Yoshino S, Yamaki K, Yanagisawa R, Takano H, Hayashi H, Mori Y.** 2003. Effects of bisphenol A on antigen-specific antibody production, proliferative responses of lymphoid cells, and TH1 and TH2 immune responses in mice. *Br J Pharmacol* 138:1271-1276.
286. **Zalko D, Soto AM, Dolo L, Dorio C, Rathahao E, Debrauwer L, Faure R, Cravedi JP.** 2003. Biotransformations of bisphenol A in a mammalian model: answers and new questions raised by low-dose metabolic fate studies in pregnant CD1 mice. *Environ Health Perspect* 111:309-319.
287. **Zarfl C, Matthies M.** 2010. Are marine plastic particles transport vectors for organic pollutants to the Arctic? *Mar Pollut Bull.*
288. **Zoeller RT, Bansal R, Parris C.** 2005. Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine, and alters RC3/neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology* 146:607-612.

7. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Erren T, Zeuss D, Steffany F, Meyer-Rochow B. 2009. Increase of wildlife cancer: an echo of plastic pollution? *Nat Rev Cancer* 9:842; author reply 842.

Erren T, Zeuß D, Steffany S, Benno Meyer-Rochow V. Oceans of plastics: Possible risks of cancer in marine wildlife and humans. In: *Exploring Themes on Aquatic Toxicology*, Editor: Silvana Allodi; 2013: ISBN: 978-81-308-0513-9.

Anhang

8. Abbildungsverzeichnis

Abb. A.1/ A.2

The compelling facts about plastic 2009, An analysis of European plastics production, demand and recovery for 2008. Brüssel: PlasticsEurope, European Plastic Converters, European Plastics Recyclers.

Abb. A.3

Barnes DK, Galgani F, Thompson RC, Barlaz M. 2009. Accumulation and fragmentation of plastic debris in global environments. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364:1985-1998.

Abb. A.4

Huckestein B, Plesnivý, Th. 2000. Möglichkeiten und Grenzen des Kunststoffrecyclings. *Chemie in unserer Zeit* 34:276-286.

Abb. A.5 / A.6

Teuten EL, Saquing JM, Knappe DR, Barlaz MA, Jonsson S, Bjorn A, Rowland SJ, Thompson RC, Galloway TS, Yamashita R, Ochi D, Watanuki Y, Moore C, Viet PH, Tana TS, Prudente M, Boonyatumanond R, Zakaria MP, Akkhavong K, Ogata Y, Hirai H, Iwasa S, Mizukawa K, Hagino Y, Imamura A, Saha M, Takada H. 2009. Transport and release of chemicals from plastics to the environment and to wildlife. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364:2027-2045.

Abb. B.1

<http://oceanservice.noaa.gov/education/kits/currents/05currents3.html>

Abb. B.2

Rahmstorf S editor. 2006. *Thermohaline Ocean Circulation*. Amsterdam: Elsevier.

Abb C.1/ C.2

Thompson RC, Olsen Y, Mitchell RP, Davis A, Rowland SJ, John AW, McGonigle D, Russell AE. 2004. Lost at sea: where is all the plastic? *Science* 304:838.

Abb. C.3

Ryan PG, Connell AD, Gardner BD. 1988. Plastic Ingestion and PCBs in Seabirds: Is There a Relationship? *Marine Pollution Bulletin* 19:174-176.

Abb C.4 / C.5

Moore CJ. <http://www.algalita.org/index.php>

Abb. C 6

Teuten EL, Saquing JM, Knappe DR, Barlaz MA, Jonsson S, Bjorn A, Rowland SJ,

Thompson RC, Galloway TS, Yamashita R, Ochi D, Watanuki Y, Moore C, Viet PH, Tana TS, Prudente M, Boonyatumanond R, Zakaria MP, Akkhavong K, Ogata Y, Hirai H, Iwasa S, Mizukawa K, Hagino Y, Imamura A, Saha M, Takada H. 2009. Transport and release of chemicals from plastics to the environment and to wildlife. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364:2027-2045.

Abb D.4

Muncke J. 2009. Exposure to endocrine disrupting compounds via the food chain: Is packaging a relevant source? *Sci Total Environ* 407:4549-4559.

Abb D.1 / D.2 / D.3

Ohta S, Ishizuka D, Nishimura H, Nakao T, Aozasa O, Shimidzu Y, Ochiai F, Kida T, Nishi M, Miyata H. 2002. Comparison of polybrominated diphenyl ethers in fish, vegetables, and meats and levels in human milk of nursing women in Japan. *Chemosphere* 46:689-696.

Abb F.1

(Wikipedia) Bisphenol A: Chemical structure of bisphenol A. Calvero, August 2006.