

## Gemessene Gehalte an Styrol-Oligomeren in Lebensmittelsimulanzien: Gesundheitliche Risiken sind unwahrscheinlich

Aktualisierte Stellungnahme 023/2016 des BfR vom 21. April 2016

Polystyrole sind Kunststoffe, die auch für Lebensmittelkontaktmaterialien wie Verpackungen oder Geschirr eingesetzt werden. Bei der Herstellung entstehen neben Polystyrol auch kleinere Moleküle (Styrol-Oligomere), die aus dem Material in das Lebensmittel übergehen können. Von einem Labor der amtlichen Lebensmittelüberwachung wurde ein Übergang (Migration) von Styrol-Oligomeren bis zu 51 Mikrogramm je Kilogramm Lebensmittelsimulanz ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) gemessen.

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat bewertet, ob von diesen Übergängen ein Gesundheitsrisiko für Verbraucherinnen und Verbraucher ausgeht. Insgesamt ergibt sich auf Grundlage von publizierten toxikologischen Daten, dass bei Übergängen von Styrol-Oligomeren in der gemessenen Höhe auf Lebensmittel keine gesundheitlichen Wirkungen anzunehmen sind.

		BfR-Risikoprofil: Gemessene Styrol-Oligomer-Gehalte in Lebensmittelsimulanzien (Stellungnahme Nr. [023/2016])			
<b>A</b> Betroffen sind	Allgemeinbevölkerung 				
<b>B</b> Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung bei den gemessenen Styrol-Oligomer-Gehalten in Lebensmittelsimulanzien	Praktisch ausgeschlossen	Unwahrscheinlich	Möglich	Wahrscheinlich	Gesichert
<b>C</b> Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung bei den gemessenen Styrol-Oligomer-Gehalten in Lebensmittelsimulanzien	Keine Beeinträchtigung	Leichte Beeinträchtigung [reversibel/irreversibel]	Mittelschwere Beeinträchtigung [reversibel/irreversibel]	Schwere Beeinträchtigung [reversibel/irreversibel]	
<b>D</b> Aussagekraft der vorliegenden Daten	Hoch: Die wichtigsten Daten liegen vor und sind widerspruchsfrei		Mittel: Einige wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	Gering: Zahlreiche wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	
<b>E</b> Kontrollierbarkeit durch Verbraucher	Kontrolle nicht notwendig	Kontrollierbar durch Vorsichtsmaßnahmen	Kontrollierbar durch Verzicht	Nicht kontrollierbar	

Dunkelblau hinterlegte Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Stellungnahme bewerteten Risikos (nähere Angaben dazu im Text der Stellungnahme Nr. [023/2016] des BfR vom [21/04/2016]).

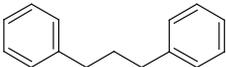
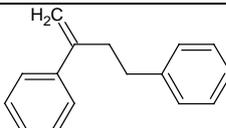
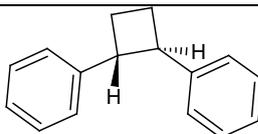
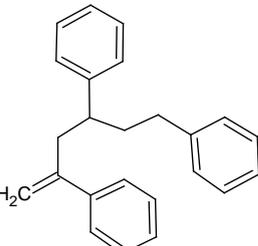
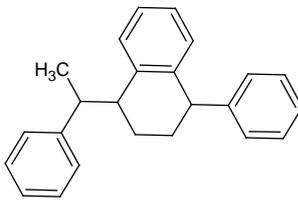
### Erläuterungen

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

## 1 Gegenstand der Bewertung

Bei der Herstellung von Polystyrol entstehen während des Polymerisationsprozesses auch Oligomere (Dimere, Trimere, siehe Tabelle 1). Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat die gesundheitlichen Risiken durch Styrol-Oligomere aus Lebensmittelverpackungen geprüft. Dabei stützt sich das Institut auf Ergebnisse von Migrationsuntersuchungen, die das Chemische und Veterinäruntersuchungsamt Münsterland-Emscher-Lippe (CVUA-MEL) an Polystyrol für den Lebensmittelkontakt durchgeführt hat. Für Styrol-Oligomere wurde ein Summenwert von bis zu 51 µg/kg Lebensmittelsimulanz gemessen. Es gibt derzeit keinen toxikologisch begründeten Grenzwert für Styrol-Oligomere.

**Tabelle 1: Strukturen und Abkürzungen ausgewählter Styrol-Dimere (SD) und -Trimere (ST) (Ohyama et al. 2001)**

Name	CAS	Abkürzung	Formel
1,3-Diphenylpropan	1081-75-0	SD-1	
2,4-Diphenyl-1-buten	16606-47-6	SD-3	
trans-1,2-Diphenylcyclobutan	20071-09-4	SD-4	
2,4,6-Triphenyl-1-hexen	18964-53-9	ST-1	
1a-Phenyl-4a-(1-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen	26681-79-8	ST-2	
1a-Phenyl-4e-(1-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen		ST-3	
1e-Phenyl-4a-(1-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen		ST-4	
1e-Phenyl-4e-(1-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen		ST-5	

## 2 Ergebnis

Nach einem Bericht des CVUA-MEL migrieren Styrol-Oligomere in Lebensmittelsimulanzien. Die Höhe der Migration ist temperaturabhängig und nimmt mit steigender Lipophilie der Simulanzien zu. Literaturdaten zu *in vitro*-Untersuchungen zeigen, dass die aus Polystyrol isolierten Oligomere (überwiegend Dimere und Trimere) nicht genotoxisch sind. Nach prä- und postnataler oraler Aufnahme von Styrol-Oligomeren wurden keine entwicklungstoxischen Effekte beschrieben.

Auf Grund dieser Befunde lässt sich im Einklang mit dem Vorgehen zur Bewertung von Lebensmittelbedarfsgegenständen durch die Europäische Lebensmittelsicherheitsbehörde (EFSA) für die Styrol-Oligomere ein Migrationsgrenzwert von 50 µg/kg Lebensmittel als tolerabel annehmen. Der höchste vom CVUA-MEL gemessene Summenwert der Migration in Lebensmittelsimulanz betrug 51 µg/kg.

Auf Grundlage der dem BfR vorliegenden toxikologischen Daten geben die vom CVUA-MEL gemessenen Übergänge der Styrol-Oligomere in Lebensmittelsimulanzien keinen Anlass zu gesundheitlichen Bedenken.

### 3 Begründung

#### 3.1 Risikobewertung

##### 3.1.1 Mögliche Gefahrenquelle

Styrol-Oligomere entstehen bei der Herstellung des Polystyrols und verbleiben als unbeabsichtigt eingebrachte Stoffe (non-intentionally added substances, NIAS) im Endprodukt. Vom CVUA-MEL wurden mit zwölf aus dem Handel entnommenen Lebensmittelkontaktmaterialien Migrationsprüfungen auf Styrol-Oligomere (SD-1, SD-3, SD-4, ST-1, ST-3, ST-4 und ST-5; siehe Tabelle 1) in Lebensmittelsimulanzien durchgeführt. Der höchste Summenwert der Migration betrug 51 µg Oligomere/kg (in 50 % Ethanol nach 2 h bei 70 °C). Die Migration der Oligomere nahm mit steigender Temperatur und Lipophilie der Simulanzien zu.

##### 3.1.2 Gefährdungspotenzial

###### 3.1.2.1 Genotoxizität

Zur Genotoxizität von Styrol-Dimeren und Styrol-Trimeren liegen nur wenige Daten aus *in vitro*-Studien vor. In einer Veröffentlichung von Grifoll et al. (1990) wurde keine Mutagenität von Styrol-Oligomeren in einem bakteriellen Test mit begrenzter Aussagekraft beschrieben. Ein Richtlinien(OECD 471)-konformer bakterieller Mutagenesetest mit Styrol-Oligomeren (extrahiert aus Polystyrol für den Lebensmittelkontakt) ergab ebenfalls einen negativen Befund (Nakai et al. 2014); die in diesen Untersuchungen eingesetzten Oligomere bestanden zu 88 % aus den Dimeren (SD-1 bis SD-4) und den Trimeren (ST-1 bis ST-5), ungefähr 12 % der Oligomere waren Tetramere und größere Oligomere. Von denselben Autoren wurde auch ein Richtlinien (OECD 473)-konformer *in vitro*-Chromosomenaberrationstest beschrieben (Nakai et al. 2014). Das Oligomeren-Gemisch induzierte unter den verwendeten Testbedingungen weder strukturelle noch numerische Chromosomenschäden. Aus den beschriebenen Daten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein genotoxisches Potenzial der getesteten Styrol-Oligomere.

###### 3.1.2.2 Endokrine Wirkungen

Die Datenlage zu endokrinen Wirkungen der Styrol-Oligomere ist widersprüchlich. *In vitro* wurde die Aktivierung des Östrogenrezeptors (ER) untersucht. In der Maus und der Ratte wurden östrogene und androgene Wirkungen wie auch Veränderungen der Serumkonzentration des Schilddrüsenhormons Thyroxin gemessen. Es liegen darüber hinaus zwei entwicklungs-toxikologische Studien mit gegensätzlichen Aussagen vor.

#### *In vitro*-Experimente:

Einige Oligomere erhöhten die Proliferation von MCF-7 Zellen und wiesen eine Bindung an den humanen Östrogenrezeptor  $\alpha$  (hER $\alpha$ ) auf (Ohyama et al. 2001, Ohyama et al. 2007). Kitamura und Mitarbeiter (2003) konnten jedoch nicht alle Befunde von Ohyama und Mitarbeitern bestätigen. In ihren Experimenten war eine metabolische Aktivierung der Oligomere notwendig, um endokrine Effekte *in vitro* auszulösen.

Im Gegensatz dazu konnten andere Autoren keine Aktivierung des ER durch das Dimer SD-1 (Ogawa et al. 2006) bzw. durch Oligomer-Extrakte aus Polystyrol (Fail et al. 1998) belegen. Auch Ohno und Mitarbeiter (2003) konnten die Aktivierung des ER nicht bestätigen. Sie wiederholten die Experimente von Ohyama und Mitarbeitern und beschrieben, dass der verwendete Test bei hohen Konzentrationen falsch-positive Ergebnisse liefern kann. Es wurde außerdem gezeigt, dass einzelne Styrol-Oligomere auch an den Androgen-Rezeptor binden können (Satoh et al. 2001) bzw. eine Affinität zum Retinsäure-Rezeptor haben (Kamata et al. 2008).

#### *In vivo*-Experimente zum Nachweis endokriner Wirkungen:

Im *in vivo* Hershberger-Test zum Nachweis von androgenen Effekten und im Uterotrophie-Test zum Nachweis von östrogenen Effekten waren Dimere (SD-2 bis SD-4) und Trimere (ST-1 bis ST-5) inaktiv (Date et al. 2002). Untersuchungen an extrahierten Oligomeren (Bachmann et al. 1998, Fail et al. 1998, Prinsen and Gouko 2001) zeigten ebenfalls keinen Effekt im Uterotrophie-Test. Zusammenfassend ergibt sich, dass die gesundheitsrelevante Aktivierung des Östrogenrezeptors durch Styrol-Oligomere eher unwahrscheinlich ist.

In Mäusen führte die 4-tägige orale Gabe des Trimers ST-1 (64  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) zu einer Abnahme der AhR-Zielgene UGT1A1 und UGT1A6, verbunden mit einem Anstieg des Schilddrüsenhormons Thyroxin im Serum (Yanagiba et al. 2008). Obwohl Thyroxin eines der wichtigsten Hormone für die Regulation von Stoffwechsel und Wachstum ist, kam es zu keiner Gewichtsveränderung der Mäuse.

#### 3.1.2.3 Entwicklungstoxikologische Experimente

Aus Polystyrol extrahierte Oligomere wurden 62 männlichen und 128 weiblichen Ratten vom Tag 6 der Trächtigkeit bis 21 Tage nach dem Wurf oral verabreicht (Nagao et al. 2000). Die Parameter (Körper- und Organgewichte, Reproduktion, Verhalten und Entwicklung der Nachkommen) waren bis zu einer Konzentration von 1 mg/kg Körpergewicht (KG) unauffällig. Es kam im Gegensatz zu den Befunden von Yanagiba et al. (2008) zu keiner signifikanten Veränderung der Schilddrüsenhormone, allerdings wurde ab einer Dosis von 0,2 mg/kg KG und Tag ein leichter Anstieg des Thyreotropin-Spiegels (auf die Schilddrüse wirkendes Hormon) im Serum der männlichen Nachkommen gemessen.

In einer weiteren Studie wurden die Trimere ST-1, ST-3 und ST-4 bis zu 1 mg/kg KG subkutan von Tag 11 bis Tag 17 der Trächtigkeit bei 19 bis 32 Ratten appliziert (Ohyama et al. 2007). In dieser Studie führten ST-1 und ST-4 (nicht aber ST-3) bei männlichen Nachkommen ab einer Konzentration von 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  KG und Tag zu einer Veränderung wichtiger gonadotroper Hormone (auf die Geschlechtsdrüsen einwirkender Hormone). ST-3 und ST-4 (nicht aber ST-1) induzierten eine konzentrationsabhängige Abnahme der Sertolizellen.

Aus den vorliegenden Literaturdaten ergibt sich, dass Styrol-Oligomere nach oraler Aufnahme bis zu 1 mg/kg KG und Tag keine reproduktionstoxischen Effekte auslösen. Es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass es bei Umgehung des first-pass Metabolismus (z. B. bei subkutaner Applikation) zu entwicklungstoxischen Effekten von einzelnen Styrol-Oligomeren kommen kann. Es ist im Hinblick auf Expositionen gegenüber Oligomer-Gemischen zu beachten, dass verschiedene Styrol-Oligomere gegensätzliche endokrine Wirkungen haben können (z. B. ST-1 und ST-4 östrogene oder ST-2 und ST-5 antiöstrogene Wirkungen) (Ohyama et al. 2007) und sich daher bei gemeinsamer Aufnahme gegenseitig beeinflussen könnten.

### 3.1.3 Exposition

Die Untersuchungen des CVUA-MEL belegen, dass die Styrol-Dimere und -Trimere in Lebensmittel-Simulanzien migrieren können. Der maximale Summenwert für die Migration der Dimere und Trimere aus einer Kunststofftasse in 50 %iges Ethanol nach zweistündiger Erwärmung auf 70°C betrug 51 µg/kg. Nachgewiesen wurden die Einzelsubstanzen SD-4 (11,6 µg/kg), ST-1 (3,1 µg/kg), ST-3 (21,5 µg/kg), ST-4 (6,4 µg/kg) und ST-5 (8,3 µg/kg). Die Dimere SD-1 und SD-3 migrierten nicht. Übergänge des Isomers ST-2 wurden nicht erfasst. Bei Raumtemperatur migrierte aus der gleichen Tasse innerhalb von 2 Stunden ein deutlich niedrigerer Summenwert der Oligomere (13 µg/kg).

Über das Vorkommen von Styrol-Dimeren (90 – 1300 µg/g) und Styrol-Trimeren (650 – 20770 µg/g) in 25 verschiedenen Bedarfsgegenständen aus Polystyrol für den Lebensmittelkontakt berichteten schon Kawamura et al. (1998a). Auch Kaneko et al. (1999) und Genualdi et al. (2014) konnten Dimere und Trimere in gleicher Größenordnung nachweisen. Dabei korreliert das Vorkommen der Oligomere und deren Migration ins Lebensmittel (Kawamura et al. 1998b) nur schwach ( $r=0,6$ ).

Die vom CVUA-MEL vorgelegten Ergebnisse sind mit Literaturdaten vergleichbar. Kawamura et al. (1998c) berichteten von einer Migration der Trimere ST-1 bis ST-5 in Nudelsuppe von maximal 62 µg/kg. Auch in Nudeln wurden Trimere und das Dimer SD-4 mit einer Gesamtmenge von 23 µg/kg nachgewiesen (Yamada et al. 2000). Neuere Untersuchungen (Genualdi et al. 2014) deuten auf eine geringe Migration der Dimere (< 5 µg/kg Lebensmittel (rohes Huhn, Joghurt, Schokolade) hin.

Geht man unter Worst-case-Annahmen davon aus, dass jeden Tag 1 kg Lebensmittel mit der höchsten vom CVUA-MEL gemessenen Oligomer-Konzentration (51 µg/kg) verzehrt wird, ergibt sich eine tägliche Aufnahme von 51 µg/Person/Tag (0,85 µg/kg Körpergewicht pro Tag), wobei die migrierenden Oligomere überwiegend aus Trimeren (Tabelle 1) bestehen.

### 3.1.4 Risikocharakterisierung

Nach dem derzeit gültigen „Note for Guidance“ der EFSA (2008) müssen für Migrationswerte bis zu 50 µg/kg KG nur Genotoxizitätsdaten vorgelegt werden. Daten zu endokrinen Wirkungen und Entwicklungstoxizität sind dagegen bei dieser geringen Migration nur bei Verdacht auf entsprechende Effekte erforderlich.

Für Styrol-Oligomere wurden keine genotoxischen Effekte berichtet. Der höchste ermittelte Summenwert der Migration, den das CVUA-MEL bestimmt hat, betrug 51 µg/kg Simulanz. Die Migrationswerte der einzelnen Dimere und Trimere in Simulanzien lag für jedes der identifizierten Oligomere unter 50 µg/kg Lebensmittelsimulanz.

Die vorliegenden Literaturdaten belegen das Fehlen von Reproduktionstoxizität nach oraler Gabe eines Oligomer-Gemisches bis zu einer Exposition von 1 mg/kg Körpergewicht pro Tag.

Insgesamt ergibt sich für die orale Aufnahme von Styrol-Oligomeren, dass bei den vom CVUA-MEL gemessenen Übergängen der Styrol-Oligomere ins Lebensmittel keine gesundheitlichen Wirkungen anzunehmen sind.

### 3.2 Weitere Aspekte

Polystyrol kommt, je nach Herstellungsverfahren, in unterschiedlichen Formen vor. Zum Freisetungsverhalten aus anderen Polystyrol-Formen kann Folgendes angemerkt werden:

Die Migration von Oligomeren aus geschäumtem Polystyrol kann höher sein als aus Normal-Polystyrol, wie vorläufige Daten des CVUA-MEL zeigen (Protokoll der 16. Sitzung der Kommission für Bedarfsgegenstände im April 2016).

Klärner et al. (1998) konnten belegen, dass sich die Migration der Oligomere aus „general purpose polystyrene (GPPS)“, „high impact polystyrene (HIPS)“ und „expandable polystyrene (EPS)“ unterscheidet. Die höchste Migration der Dimere und Trimere in Lebensmittelsimulanzien wurde aus HIPS gemessen. Dies wurde von Yamada et al. (2000) bestätigt.

In der vorliegenden Stellungnahme wurde die orale Exposition mit Styrol-Oligomeren bei einer Belastung von Lebensmitteln bis zu 51 µg/kg bewertet. Zur gesundheitlichen Beurteilung höherer Übergänge wären weitere toxikologische Daten gemäß des „Note for Guidance“ der EFSA (2008) erforderlich.

Styrol-Oligomere können auch beim natürlichen Abbau von Polystyrol entstehen und wurden in Fluss- und Meerwasser nachgewiesen (Grifoll et al. 1990, Kwon et al. 2015). Umweltaspekte entsprechend der Zuständigkeit wurden bei dieser BfR-Stellungnahme nicht berücksichtigt.

## 4 Handlungsrahmen/Maßnahmen

Die vom CVUA-MEL vorgelegten Daten ergeben keinen Anlass zu gesundheitlichen Bedenken. Da andere Polystyrole (z. B. geschäumte) wahrscheinlich höhere Gehalte an Oligomeren freisetzen können, sind für diese Materialien Migrationsdaten und ggf. auch toxikologische Untersuchungen für eine gesundheitliche Bewertung notwendig.

### Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Thema Materialien im Kontakt mit Lebensmitteln:

Gesundheitliche Bewertung von Materialien in Kontakt mit Lebensmitteln

[http://www.bfr.bund.de/de/gesundheitliche\\_bewertung\\_von\\_materialien\\_in\\_kontakt\\_mit\\_lebensmitteln-227.html](http://www.bfr.bund.de/de/gesundheitliche_bewertung_von_materialien_in_kontakt_mit_lebensmitteln-227.html)

## 5 Referenzen

Bachmann, S., Hellwig, J., Jäckh, R. and Christian, M. S. (1998) Uterotrophic assay of two concentrations of migrates from each of 23 polystyrenes administered orally (by gavage) to immature female Wistar rats. *Drug and Chemical Toxicology* 21(Suppl 1): 1-30.

Date, K., Ohno, K., Azuma, Y., Hirano, S., Kobayashi, K., Sakurai, T., Nobuhara, Y. and Yamada, T. (2002) Endocrine-disrupting effects of styrene oligomers that migrated from polystyrene containers into food. *Food and Chemical Toxicology* 40(1): 65-75.

EFSA (2008) Guidance document on the submission of a dossier on a substance to be used in Food Contact Materials for evaluation by EFSA by the Panel on additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC).  
<http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/21r>

Fail, P. A., Hines, J. W., Zacharewski, T., Wu, Z. F. and Borodinsky, L. (1998) Assessment of polystyrene extract for estrogenic activity in the rat uterotrophic model and an in vitro recombinant receptor reporter gene assay. *Drug and Chemical Toxicology* 21(Suppl 1): 101-121.

Genualdi, S., Nyman, P. and Begley, T. (2014) Updated evaluation of the migration of styrene monomer and oligomers from polystyrene food contact materials to foods and food simulants. *Food Additives and Contaminants Part a-Chemistry Analysis Control Exposure & Risk Assessment* 31(4): 723-733.

Grifoll, M., Solanas, A. M. and Bayona, J. M. (1990) Characterization of Genotoxic Components in Sediments by Mass-Spectrometric Techniques Combined with Salmonella Microsome Test. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 19(2): 175-184.

Kamata, R., Shiraishi, F., Nishikawa, J., Yonemoto, J. and Shiraishi, H. (2008) Screening and detection of the in vitro agonistic activity of xenobiotics on the retinoic acid receptor. *Toxicology in Vitro* 22(4): 1050-1061.

Kaneko, R., Watanabe, Y., Funayama, K., Kabashima, J. and Saito, K. (1999) Survey of styrene dimers and trimers in polystyrene equipment and packages for food. *Annual Report of The Tokyo Metropolitan Research Laboratory of Public Health* 50: 208-214.

Kawamura, Y., Kawamura, M., Takeda, Y. and Yamada, T. (1998a) Determination of styrene dimers and trimers in food contact polystyrene. *Journal of the Food Hygienic Society of Japan* 39(3): 199-205.

Kawamura, Y., Nishi, K., Maehara, T. and Yamada, T. (1998b) Migration of styrene dimers and trimers from polystyrene containers into instant foods. *Journal of the Food Hygienic Society of Japan* 39(6): 390-398.

Kawamura, Y., Nishi, K., Sasaki, H. and Yamada, T. (1998c) Determination method of styrene dimers and trimers in instant noodles contained in polystyrene cups. *Journal of the Food Hygienic Society of Japan* 39(5): 310-314.

Kitamura, S., Ohmegi, M., Sanoh, S., Sugihara, K., Yoshihara, S., Fu, N. and Ohta, S. (2003) Estrogenic activity of styrene oligomers after metabolic activation by liver microsomes. *Environmental Health Perspectives* 111(3): 329-334.

Klärner, P., Klenz, R., Eder, R., Volz, W. E., Schnell, H. W., Leyendecker, D., Güntner, A., Niessner, N., Morris, C. R. and Christian, M. S. (1998) Preparation and analysis of styrene oligomers containing migrates from various polystyrene used in food packaging. *Drug and Chemical Toxicology* 21(Suppl 1): 31-49.

Kwon, B. G., Koizumi, K., Chung, S. Y., Kodera, Y., Kim, J. O. and Saido, K. (2015) Global styrene oligomers monitoring as new chemical contamination from polystyrene plastic marine pollution. *Journal of Hazardous Materials* 300: 359-367.

Nagao, T., Wada, K., Kuwagata, M. and Ono, H. (2000) Effects of prenatal and postnatal exposure to styrene dimers and trimers on reproductive function in rats. *Reproductive Toxicology* 14: 403-415.

Nakai, M., Tsubokura, M., Suzuki, M., Fujishima, S., Watanabe, Y., Hasegawa, Y., Oyama, K. and Ogura, S. (2014) Genotoxicity of styrene oligomers extracted from polystyrene intended for use in contact with food. *Toxicology Reports* 1: 1175-1180.

Ogawa, Y., Kawamura, Y., Wakui, C., Mutsuga, M., Nishimura, T. and Tanamoto, K. (2006) Estrogenic activities of chemicals related to food contact plastics and rubbers tested by the yeast two-hybrid assay. *Food Additives and Contaminants* 23(4): 422-430.

Ohno, K., Azuma, Y., Date, K., Nakano, S., Kobayashi, T., Nagao, Y. and Yamada, T. (2003) Evaluation of styrene oligomers eluted from polystyrene for estrogenicity in estrogen receptor binding assay, reporter gene assay, and uterotrophic assay. *Food and Chemical Toxicology* 41(1): 131-141.

Ohyama, K. I., Nagai, F. and Tsuchiya, Y. (2001) Certain styrene oligomers have proliferative activity on MCF-7 human breast tumor cells and binding affinity for human estrogen receptor alpha. *Environmental Health Perspectives* 109(7): 699-703.

Ohyama, K. I., Satoh, K., Sakamoto, Y., Ogata, A. and Nagai, F. (2007) Effects of prenatal exposure to styrene trimers on genital organs and hormones in male rats. *Experimental Biology and Medicine* 232: 301-308.

Prinsen, M. K. and Gouko, N. (2001) Determination of the oestrogenic (uterotrophic) activity of extracts of "general purpose polystyrene (GPPS)" using immature female rats. *Journal of Applied Toxicology* 21: 235-239.

Satoh, K., Nagai, F. and Aoki, N. (2001) Several environmental pollutants have binding affinities for both androgen receptor and estrogen receptor a. *Journal of Health Sciences* 47(5): 495-501.

Yamada, T., Tanaka, M., Hirano, S., Nagao, Y., Kobayashi, K., Sakurai, T., Furukawa, Y. and Nobuhara, Y. (2000) Determination of styrene oligomers in instant noodles contained in a polystyrene container. *Bunseki Kagaku* 49(11): 857-867.

Yanagiba, Y., Ito, Y., Ymanoshita, O., Zhang, S. Y., Watanabe, G., Taya, K., Li, C. M., Inotsume, Y., Kamijima, M., Gonzalez, F. J. and Nakajima, T. (2008) Styrene trimer may

increase thyroid hormone levels via down-regulation of the aryl hydrocarbon receptor (AhR) target gene UDP-glucuronosyltransferase. *Environmental Health Perspectives* 116(6): 740-745.

### Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebensmittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.