

Zusammenhang zwischen „Kreidezähnen“ bei Kindern (Molar-Incisor-Hypomineralisation, MIH) und der Aufnahme von Bisphenol A ist nach derzeitigem Stand des Wissens unwahrscheinlich

Mitteilung Nr. 025/2018 des BfR vom 3. August 2018

Medizinische Fachverbände berichten von zunehmenden Mineralisationsstörungen während der Zahnentwicklung bei Kindern. Die sogenannten "Kreidezähne" werden in drei Schweregrade eingestuft. Sie zeigen Verfärbungen und können äußerst schmerzempfindlich und sensibel auf Hitze, Kälte und Zähneputzen reagieren. Das Krankheitsbild der Kreidezähne wurde erstmals 1978 beschrieben, und der Begriff der Molar-Incisor-Hypomineralisation (MIH) wurde 2001 eingeführt. Er bezeichnet einen abgegrenzten Defekt in der Zahnschmelz-Entwicklung, der mindestens einen der bleibenden Backenzähne (Molaren) und unter Umständen auch die Schneidezähne betrifft. Aktuelle Medienberichten zufolge sollen die Zahndefekte auf die Aufnahme von Bisphenol A (BPA) zurückzuführen sein.

BPA kann unter anderem in Lebensmittelkontaktmaterialien vorkommen. Seit 2011 ist es für die Herstellung von Säuglingsflaschen verboten. Die Berichte zu einem möglichen Zusammenhang von MIH und BPA berufen sich auf die Studie von Jedeon und Mitarbeiter (2013), die im Tierversuch den Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber BPA und Mineralisationsstörungen des Zahnschmelzes untersuchten. In nachfolgenden Publikationen berichtete die Arbeitsgruppe, dass die Mineralisationsstörungen überwiegend (zu 71 %) bei männlichen und nur zu 31 % bei weiblichen Ratten auftraten (Jedeon et al., 2016a; Jedeon et al., 2014), und sie identifizierte hormongesteuerte Signalwege, die die Zahnentwicklung der Ratte beeinflussen als mögliche Ursache (Houari et al., 2016).

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat die Studie (Jedeon et al., 2013) bewertet und kommt zu dem Schluss, dass es keinen gesicherten Zusammenhang zwischen der Aufnahme von BPA über Lebensmittelkontaktmaterialien und der Entstehung von MIH bei Kindern gibt. Nach neueren Daten aus den Niederlanden beträgt die orale Aufnahme von BPA bei Kindern in der stark exponierten Gruppe 0,14 Mikrogramm (μg) pro Kilogramm (kg) Körpergewicht pro Tag und ist damit 35-fach niedriger als die Dosis, die von Jedeon et al. (2013) im Tierversuch verwendet wurde. Unter Berücksichtigung der tatsächlichen Aufnahme von BPA durch den Menschen und der toxikokinetischen Unterschiede zwischen Ratte und Mensch in der neonatalen Phase erscheint deshalb ein direkter Zusammenhang zwischen BPA und MIH für den Menschen unwahrscheinlich.

Neben methodischen Stärken weist die Studie nach Auffassung des BfR auch verschiedene Schwächen auf. Die Untersuchung aus dem Jahr 2013 fand ausschließlich an männlichen Tieren statt, und es wurde nur eine BPA-Dosis verwendet. Erst in späteren Arbeiten wurde gezeigt, dass die bei den männlichen Tieren erhobenen Befunde bei weiblichen Tieren deutlich schwächer ausgeprägt oder nicht vorhanden waren (Jedeon et al., 2014). Fehlende Effekte am Tag 100 der postnatalen Entwicklung wurden unzureichend interpretiert. Die Erkenntnisse anderer Arbeitsgruppen aus Mehrgenerationsstudien an Ratten und Mäusen, die teilweise sehr hohe BPA-Dosierungen verwendet haben und keine Zahnschäden berichteten, wurden nicht berücksichtigt.

Die Krankheit MIH tritt in Europa mit einer Häufigkeit von 3–22 %, weltweit von 2–40 % auf (Elhennawy et al., 2017). Es werden verschiedene Auslöser für die Entstehung von MIH vermutet. Epidemiologische Studien verweisen unter anderem auf Erkrankungen der Mutter im letzten Schwangerschaftsviertel, Komplikationen bei der Geburt oder häufige Erkrankun-

gen des Kindes in den ersten Lebensjahren (v.a. verbunden mit hohem Fieber). Auch ein zu niedriger Vitamin-D-Blutspiegel oder eine frühe Aufnahme des Antibiotikums Amoxicillin werden diskutiert. Studien berichten zudem über Zusammenhänge zwischen MIH und einer erhöhten Exposition gegenüber Dioxin. Menschen, die in Seveso im Alter von unter 5 Jahren hohe Serumspiegel des Dioxins Tetrachlordibenzodioxin (TCDD) aufwiesen, zeigten später eine erhöhte Prävalenz für MIH.

Zusammenfassend ergibt sich, dass man bei der Entstehung von MIH von einem multifaktoriellen Geschehen ausgehen muss (Schneider and Silva, 2018).

Beschreibung der Arbeit

Jedon und Mitarbeiter (2013) exponierten Ratten von Beginn der Trächtigkeit und deren Nachkommen über die Muttermilch sowie oral nach der Entwöhnung (ab 21. Lebenstag) bis zur Untersuchung (am 30. bzw. 100. Lebenstag) gegenüber Bisphenol A (BPA). Den trächtigen bzw. laktierenden Muttertieren und den entwöhnten Nachkommen wurde dabei eine Dosis von 5 Mikrogramm (μg) pro Kilogramm (kg) Körpergewicht pro Tag verabreicht. Es wurden nur männliche Ratten untersucht. Die Gruppengröße je Untersuchungstag lag bei 16 Tieren, von denen bei acht Tieren die Unterkiefer histologisch und die Schneidezähne mittels Rasterelektronenmikroskopie und Elementaranalyse untersucht wurden. Bei den anderen acht Ratten pro Gruppe wurden verschiedene Zelltypen, die an der Zahn(schmelz)bildung beteiligt sind, entnommen und mit molekularbiologischen Methoden untersucht. Zum Vergleich wurde jeweils eine gleichgroße Kontrollgruppe untersucht.

Ergebnisse

Effekte wurden nur in der Gruppe, die am 30. Lebenstag untersucht wurde, beobachtet. An den Schneidezähnen von 12 der 16 BPA-exponierten männlichen Ratten wurden weißliche Verfärbungen beobachtet. Bei sechs dieser Tiere war die gesamte Zahnoberfläche betroffen und drei Tiere wiesen eine Zerstörung des Zahnschmelzes auf. In der Kontrollgruppe waren 16 von 16 Tieren ohne Befund. Die betroffenen Zähne von 8 Tieren der 30-Tage Gruppe wurden chemisch und optisch (Rasterelektronenmikroskopie) untersucht und mit menschlichen Zähnen verglichen, die das Krankheitsbild der „Molar-Incisor-Hypomineralization (MIH)“ (Knapp and Nies, 2009) aufwiesen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass sich das Krankheitsbild bei Menschen und Ratten stark ähnelt. So werden bei beiden eine Abnahme des Calcium/Phosphor- und vor allem des Calcium/Kohlenstoff-Verhältnisses sowie typische Veränderungen der Zahnoberfläche im Vergleich zu nicht betroffenen Zähnen beobachtet.

Die molekularbiologischen Untersuchungen zeigten nach 30 Tagen in der behandelten Gruppe einen erhöhten Proteingehalt des Schmelzproteins Enamelin (beteiligt an Strukturierung und Mineralisierung des Zahnschmelzes) und des exogenen Albumins. Mittels quantitativer Polymerase-Kettenreaktion (qPCR) wurde zudem eine höhere Konzentration an Enamelin codierender messenger RNA (mRNA) sowie eine niedrigere Konzentration an mRNA, welche die Kallikrein-related peptidase 4 (klk-4) codiert, nachgewiesen. KLK4 ist in die Entfernung von Schmelzproteinen (z.B. Enamelin) in der Reifungsphase des Zahnschmelzes (Härtungsphase) involviert. Dieses Ergebnis konnte *in vitro* in HAT-7 Ameloblasten der Ratte reproduziert werden. Zudem konnte eine höhere Promotoraktivität für Enamelin bzw. eine niedrigere Promotoraktivität für klk-4 nachgewiesen werden. In späteren Untersuchungen an weiblichen Tieren waren diese bei männlichen Tieren beobachteten molekularbiologischen Unterschiede nicht nachweisbar (Jedon et al., 2016a).

Insgesamt interpretieren die Autoren die Ergebnisse aus dem Jahr 2013 so, dass während der ersten (sekretorischen) Phase der Zahnschmelzbildung (Amelogenese) zu viel Enamelin und Albumin vorhanden sind, die dann während der zweiten Phase der Mineralisierung (Maturation) nicht umfassend genug abgebaut werden können.

In der am 100. Lebensstag untersuchten Gruppe war kein Unterschied zur Kontrollgruppe festzustellen. Die Autoren begründen das Auftreten von Effekten am Tag 30 nach der Geburt mit einer deutlich schwächer ausgeprägten Fähigkeit embryonaler und neonataler Ratten zur Phase II Metabolisierung (und anschließender Ausscheidung) von BPA im Vergleich zu adulten Tieren. Dies führe im Zeitfenster um die Geburt herum zu deutlich höheren BPA-Konzentrationen im Blut im Vergleich zu heranwachsenden und adulten Tieren. Als Folge könne bei heranwachsenden und adulten Ratten keine Auswirkung des BPA auf die sich bei Nagetieren lebenslang vollziehende Zahnschmelzbildung beobachtet werden. Im Gegensatz zur Ratte ist die Zahnschmelzbildung beim Menschen im Kindesalter abgeschlossen. Störungen der Mineralisation, so argumentieren die Autoren, treten erst nach dem Durchbruch der bleibenden Zähne zu Tage. Sie könnten durch die weitere, natürliche Zahnentwicklung nicht mehr korrigiert werden.

Stärken der Studie von Jedeon und Mitarbeiten (2013)

- Phytoöstrogen-freie Diät der Tiere
- BPA-freie Käfige und Trinkflaschen
- Vergleich mit menschlichen Zähnen (Krankheitsbild MIH)
- Experimentelle Ansätze zur Aufklärung des Mechanismus

Schwächen der Studie

- Untersuchung ausschließlich an männlichen Tieren
- Verwendung von nur einer BPA-Dosis
- Unzureichende Interpretation der fehlenden Mineralisationsstörung am Tag 100 postnatal; dabei insbesondere keine Berücksichtigung von Erkenntnissen aus Mehrgenerationsstudien an Ratten (Tyl et al., 2002) und Mäusen (Tyl et al., 2008), die teilweise sehr hohe BPA-Dosierungen verwendet und keine Zahnschäden beobachtet haben
- Behandlung der Ratten über die prä- und postnatale Phase, so dass das kritische Zeitfenster, in dem BPA auf die Mineralisierung wirkt, bei den Ratten nicht identifiziert werden konnte
- Keine Bestimmung der aufgenommenen BPA Dosis während der Säugephase der Ratten

Bewertung der Studie

Die Studie von Jedeon et al. (2013) bezieht eine Vielzahl von Methoden für die Untersuchung der Zähne (von Ratten und Menschen) ein, die weit über das hinausgehen, was routinemäßig in den OECD-Prüfmethode für die Testung nach wiederholter Gabe (28-Tage- oder 90-Tage-Studien) vorgeschrieben wird. Damit können am Tag 30 postnatal bei den BPA-behandelten Ratten verschiedene Effekte auf den Zahnschmelz beschrieben werden. Die fehlenden Effekte am Tag 100 postnatal werden über mögliche toxikokinetische Phänomene zu erklären versucht, da die neugeborene Ratte sehr geringe Kapazitäten zur enzymatischen Kopplung von BPA mit Glukuronsäure hat. Aus Sicht des BfR fehlen hier Überlegungen zur Dosis-Wirkungs-Beziehung, da nur eine Dosis verwendet wurde. Die Autoren postulieren, dass durch die verbesserte BPA-Eliminierung bei den heranwachsenden Ratten am Tag 100 postnatal keine Effekte mehr auf die Zahnschmelzneubildung der kontinuierlich wachsenden

Schneidezähne zu beobachten waren. Es wird davon ausgegangen, dass die nach 30 Tagen vorhandenen Defektstellen in den Rattenschneidezähnen nach 100 Tagen durch Abnutzung der Zähne verschwunden sind. In der Studie wurde eine Dosis von 5 µg pro kg Körpergewicht pro Tag verabreicht. In Mehrgenerationsstudien und (sub)chronischen Studien mit BPA an Ratten und Mäusen wurden Dosierungen von 2,5 µg pro kg Körpergewicht pro Tag bis zu 500 mg pro kg Körpergewicht pro Tag verwendet, ohne dass nach Kenntnis des BfR Zahnschäden berichtet wurden (Delclos et al., 2014; NTP, 2018; Tyl et al., 2008; Tyl et al., 2002). In einer späteren Arbeit (Jedeeon et al., 2016b) wurde gezeigt, dass auch das männliche Sexualhormon Testosteron die Mineralisation der Zähne beeinflusst, und es wird postuliert, dass BPA diese Wirkung beeinträchtigen kann.

Bedeutung für den Menschen

Die Autoren betonen mit dem Verweis auf toxikokinetische Modellierungen die Empfindlichkeit des menschlichen Säuglings gegenüber BPA. Beim Menschen beginnt die Mineralisation der 6-Jahr-Molaren im neunten Fetalmonat. Die 6-Jahr-Molaren sind die bleibenden Zähne, die zuerst durchbrechen. Die Mineralisierung endet bei allen bleibenden Zähnen im sechsten Lebensjahr (Knapp and Nies, 2009). Damit ergäbe sich, ausgehend von den Studienergebnissen von Jedeeon, die Möglichkeit, dass BPA die Zahnanlagen der bleibenden Zähne derart schädigen könnte, so dass das Krankheitsbild MIH auftritt. Die Autoren hatten weiterhin betont, dass die Ratte in der perinatalen Phase aufgrund der noch nicht ausreichend entwickelten Metabolisierung empfindlich für den BPA-Effekt auf die Zähne ist, während die heranwachsende Ratte besser glukuronidiert und BPA damit eliminieren kann. In späteren Arbeiten zeigen die Autoren, dass BPA bei männlichen und weiblichen Ratten unterschiedlich stark auf die Mineralisation wirkt (Jedeeon et al., 2014) und begründen das mit Unterschieden im Testosteron-Spiegel (Houari et al., 2016) und der Wirkung von Testosteron auf die Mineralisierung von Zähnen (Jedeeon et al., 2016b).

Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hat in ihrer Stellungnahme (EFSA CEF Panel, 2015) dargestellt, dass menschliche Säuglinge BPA deutlich besser metabolisieren können als neugeborene Ratten. Mögliche schädliche Auswirkungen träten daher bei neugeborenen Ratten schon bei deutlich niedrigeren Dosen auf, als dies beim Menschen der Fall wäre. Unter der Berücksichtigung der tatsächlichen Exposition des Menschen (siehe unten) und der in den letzten Jahren weiter abnehmenden Exposition mit BPA erscheint es wenig wahrscheinlich, dass die Beobachtungen aus der Ratten-Studie von Jedeeon und Mitarbeitern (2013) eine Bedeutung für den Menschen haben.

Unsicherheiten

- In der Studie von Jedeeon und Mitarbeitern (2013) wurden nur männliche Ratten untersucht. Dass weibliche Tiere nicht so stark reagieren, wurde erst in folgenden Arbeiten gezeigt (Jedeeon et al., 2016a; Jedeeon et al., 2014).
- Die im Rattenmodell beobachteten Effekte könnten möglicherweise bereits bei niedrigeren Dosierungen als 5 µg pro kg Körpergewicht pro Tag auftreten. Ohne diese Dosis-Wirkungs-Beziehung ist eine Bewertung der Arbeit nur eingeschränkt möglich.
- Der mögliche kritische Zeitraum (prä-, peri- oder postnatal) für die Wirkung von BPA auf die Mineralisierung ist unbekannt.
- Die tatsächliche BPA-Exposition der Rattennachkommen ist unbekannt. Nach anderen Studien ist die über die Muttermilch aufgenommene Dosis für die Jungtiere deutlich niedriger als die den Muttertieren verabreichte Dosis (EFSA CEF Panel, 2015). Ob eine schädigende Wirkung in dieser Entwicklungsphase durch so niedrige Dosen an BPA ausgelöst werden könnte, kann anhand der Studie nicht bewertet werden.

- Nur die Arbeitsgruppe um Jedeon und Mitarbeiter (2013) beschreibt die Wirkung von BPA auf die Zahnentwicklung von Nagern. In anderen Untersuchungen an Ratten mit höheren Dosierungen wurden Zahnschäden nicht beobachtet.

Risikobewertung

Die EFSA leitete für BPA einen temporären Wert für die tolerierbare tägliche Aufnahmemenge (t-TDI) von 4 µg pro kg Körpergewicht pro Tag basierend auf Niereneffekten ab, wobei Unsicherheiten in Bezug auf Reproduktionstoxizität, Veränderungen des Brustdrüsen-Gewebes und andere Effekte berücksichtigt wurden.

Die BPA-Exposition war in den vergangenen Jahren stets rückläufig (EFSA CEF Panel, 2015). Dem BfR liegen keine näheren Informationen zur Veränderung der MIH-Fallzahlen über die letzten Jahre vor. Die orale BPA-Exposition von Kleinkindern (6 Monate bis 3 Jahre) betrug 2015 bei einem hohen Expositionsszenario (konservativ, da Überschätzung der BPA-Kontamination der Nahrungsmittel aus Konservendosen) 0,857 µg BPA pro kg Körpergewicht pro Tag (EFSA CEF Panel, 2015). Nach einer aktuellen Studie des Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) (Boon et al., 2018) an niederländischen Kindern betrug die nahrungsbedingte Exposition der 2-6-Jährigen 0,14 µg BPA pro kg Körpergewicht pro Tag (95stes Perzentil, upper bound). Es wird davon ausgegangen, dass dieser Wert auch auf Kinder in Deutschland übertragen werden kann. Erwachsene einschließlich Frauen im gebärfähigen Alter nehmen in diesem Szenario täglich bis zu 0,388 µg BPA pro kg Körpergewicht auf. Dieser Wert ist etwa 12,8-fach niedriger als die von Jedeon et al. (2013) vor und nach der Geburt verabreichte Dosis. Allerdings ist der Vergleich der über die Muttermilch aufgenommenen Menge an BPA zwischen Ratte und Mensch aus den Studiendaten nicht möglich, so dass in diesem möglicherweise sensiblen Zeitraum der Zahnentwicklung bei der Ratte keine abschließende Bewertung möglich ist. Die von der EFSA berechnete orale tägliche BPA-Exposition der stark exponierten Kinder (6 Monate bis 3 Jahre) ist mit 0,857 µg pro kg Körpergewicht (EFSA CEF Panel, 2015) mindestens 5,8-fach niedriger als die von Jedeon et al. (2013) im Tierversuch an den entwöhnten Rattennachwuchs verabreichte Dosis. Die aktuelle orale Exposition von Kindern gegenüber BPA (Boon et al., 2018) ist mit 0,14 µg pro kg Körpergewicht pro Tag sogar 35,7-fach niedriger (5 / 0,14) als die von Jedeon und Mitarbeitern an den entwöhnten Rattennachwuchs verabreichte Dosis.

Unter Berücksichtigung der im Vergleich zur Studie von Jedeon et al. (2013) deutlich niedrigeren BPA-Exposition beim Menschen und ihrer stetigen Abnahme in den letzten Jahren sowie der toxikokinetischen Unterschiede zwischen Ratte und Mensch während der neonatalen Phase (EFSA CEF Panel, 2015) erscheint ein direkter Zusammenhang zwischen BPA und MIH für den Menschen unwahrscheinlich.

Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Thema Bisphenol A

A-Z Index „Bisphenol A“:

https://www.bfr.bund.de/de/a-z_index/bisphenol_a-4745.html

FAQ des BfR vom 12. Oktober 2017 zu Bisphenol A in verbrauchernahen Produkten:

http://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zu_bisphenol_a_in_verbrauchernahen_produkten-7195.html

Mitteilung des BfR vom 19. Februar 2015 „Kein Gesundheitsrisiko für Verbraucher durch Bisphenol A-Exposition - BfR unterstützt die Einschätzung der EFSA-Neubewertung:

<http://www.bfr.bund.de/cm/343/kein-gesundheitsrisiko-fuer-verbraucher-durch-bisphenol-a-exposition-bfr-unterstuetzt-die-einschaetzung-der-efsa-neubewertung.pdf>

„Stellungnahmen-App“ des BfR



Referenzen

Boon P.E., te Biesebeek J.D., Brant H., Bouwmeester M.C., and Hessel E.V.S. (2018): Dietary sources of exposure to bisphenol A in the Netherlands. In: RIVM Letter report 2017-0187 (National Institute for Public Health and the Environment, ed.), Bilthoven. DOI: 10.21945/RIVM-2017-0187

Delclos K.B., Camacho L., Lewis S.M., Vanlandingham M.M., Latendresse J.R., Olson G.R., Davis K.J., Patton R.E., Gamboa da Costa G., Woodling K.A., Bryant M.S., Chidambaram M., Trbojevič R., Juliar B.E., Felton R.P., and Thorn B.T. (2014): Toxicity evaluation of bisphenol A administered by gavage to Sprague Dawley rats from gestation day 6 through postnatal day 90. *Toxicol Sci* 139 (1), 174-197. DOI: 10.1093/toxsci/kfu022

EFSA CEF Panel (2015): Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: PART II - Toxicological assessment and risk characterisation. *EFSA Journal* 13 (1), 3978. DOI: 10.2903/j.efsa.2015.3978

Elhennawy K., Manton D.J., Crombie F., Zaslansky P., Radlanski R.J., Jost-Brinkmann P.G., and Schwendicke F. (2017): Structural, mechanical and chemical evaluation of molar-incisor hypomineralization-affected enamel: A systematic review. *Arch Oral Biol* 83, 272-281. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2017.08.008

Houari S., Liodice S., Jedeon K., Berdal A., and Babajko S. (2016): Expression of Steroid Receptors in Ameloblasts during Amelogenesis in Rat Incisors. *Front Physiol* 7, 503. DOI: 10.3389/fphys.2016.00503

Jedeon K., Berdal A., and Babajko A. (2016a): Impact of three endocrine disruptors, Bisphenol A, Genistein and Vinclozolin on female rat enamel. *Bulletin du Groupement international pour la recherche scientifique en stomatologie & odontologie* 53 (1), e28. <http://revistes.ub.edu/index.php/bullgirso/article/view/16191/19186>

Jedeon K., De la Dure-Molla M., Brookes S.J., Liodice S., Marciano C., Kirkham J., Canivenc-Lavier M.C., Boudalia S., Berges R., Harada H., Berdal A., and Babajko S. (2013): Enamel defects reflect perinatal exposure to bisphenol A. *Am J Pathol* 183 (1), 108-118. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.04.004

Jedeon K., Liodice S., Marciano C., Vinel A., Canivenc Lavier M.C., Berdal A., and Babajko S. (2014): Estrogen and bisphenol A affect male rat enamel formation and promote ameloblast proliferation. *Endocrinology* 155 (9), 3365-3375. DOI: 10.1210/en.2013-2161

Jedeon K., Liodice S., Salhi K., Le Normand M., Houari S., Chaloyard J., Berdal A., and Babajko S. (2016b): Androgen Receptor Involvement in Rat Amelogenesis: An Additional Way for Endocrine-Disrupting Chemicals to Affect Enamel Synthesis. *Endocrinology* 157 (11), 4287-4296. DOI: 10.1210/en.2016-1342

Knapp V. and Nies S.M. (2009): Molar-Incisor-Hypomineralization. *Zahnmedizin up2date* 5, 491-509. DOI: 10.1055/s-0029-1185707

NTP (2018): Draft NTP Research Report on the CLARITY-BPA Core Study: A Perinatal and Chronic Extended-Dose-Range Study of Bisphenol A in Rats, ISSN: 2473-4756. National Toxicology Program Public Health Service U.S. Department of Health and Human Services

Schneider P.M. and Silva M. (2018): Endemic Molar Incisor Hypomineralization: a Pandemic Problem That Requires Monitoring by the Entire Health Care Community. *Curr Osteoporos Rep*. DOI: 10.1007/s11914-018-0444-x

Tyl R.W., Myers C.B., Marr M.C., Sloan C.S., Castillo N.P., Veselica M.M., Seely J.C., Dimond S.S., Van Miller J.P., Shiotsuka R.N., Beyer D., Hentges S.G., and Waechter J.J.M. (2008): Two-Generation Reproductive Toxicity Study of Dietary Bisphenol A in CD-1 (Swiss) Mice. *Toxicological Sciences* 104 (2), 362-384. DOI: 10.1093/toxsci/kfn084

Tyl R.W., Myers C.B., Marr M.C., Thomas B.F., Keimowitz A.R., Brine D.R., Veselica M.M., Fail P.A., Chang T.Y., Seely J.C., Joiner R.L., Butala J.H., Dimond S.S., Cagen S.Z., Shiotsuka R.N., Stropp G.D., and Waechter J.M. (2002): Three-Generation Reproductive Toxicity Study of Dietary Bisphenol A in CD Sprague-Dawley Rats. *Toxicological Sciences* 68 (1), 121-146. DOI: 10.1093/toxsci/68.1.121

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.