



Bisphenol F in Senf

Fakten und Risikobewertung des BLV

In Senf aus Samen von Weisssem Senf oder Gelbem Senf wurde die Substanz Bisphenol F nachgewiesen. Bisphenol F wird offensichtlich bei der Senfherstellung aus dem im Senf vorkommenden Glucosinolat Glucosinalbin gebildet. Ausgehend vom aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis bewertet das BLV das Risiko von Bisphenol F in Senf für die menschliche Gesundheit als gering. Der Nachweis von Bisphenol F als natürlich in Senf vorkommende Substanz ist jedoch ein überraschender Befund und wirft ein neues Licht auf die Substanzgruppe der Bisphenole, da Bisphenol F bisher vor allem als synthetische Substanz bekannt war.

Zusammensetzung von Senf

Speisesenf ist eine würzig bis scharf schmeckende Gewürzpaste, die aus gemahlene Senfkörnern mit Essig und Gewürzen hergestellt wird. Für die Herstellung von Speisesenf werden Samenkörner des Weissen Senfs (*Sinapis alba*, Synonym *Brassica alba*, häufig auch als Gelber Senf bezeichnet), des Braunen Senfs (*Brassica juncea*) und des Schwarzen Senfs (*Brassica nigra*) verwendet.

Die verschiedenen Senfarten weisen unterschiedliche Schärfe auf: Aus Weisssem Senf hergestellter Speisesenf ist milde, solcher aus Braunem und Schwarzem Senf in der Regel deutlich schärfer. Durch Mischen von Weisssem und Braunem bzw. Schwarzem Senf kann die Schärfe des Speisesenfs beliebig eingestellt werden.

Verantwortlich für den typischen, scharfen Geschmack des Senfs sind in den Samen natürlich vorkommende Glucosinolate, aus denen durch Spaltung Substanzen gebildet werden, die Träger des scharfen Geschmacks sind. Weisses Senf enthält dabei das Glucosinolat Glucosinalbin (manchmal auch als Sinalbin bezeichnet), Brauner und Schwarzer Senf dagegen das Glucosinolat Sinigrin.

Vorkommen von Bisphenol F in Senf

Ein Senfhersteller informierte vor einiger Zeit das BLV, dass er bei Eigenkontrollen die Substanz Bisphenol F in Senf gefunden hat. Bisphenol F trat nur bei der Herstellung von Senf aus Samen von Weisssem Senf oder Gelbem Senf auf, nicht jedoch bei Braunem Senf.

Die Laboratorien des BLV haben mit eigenen Untersuchungen diese Befunde überprüft und konnten sie bestätigen: Bei der Herstellung von Senf unter Laborbedingungen wird Bisphenol F nur gebildet, wenn Körner von Weisssem Senf oder Gelbem Senf verwendet werden, nicht jedoch bei Braunem und Schwarzem Senf. Selbst hergestellte Senfproben wiesen Gehalte an Bisphenol F bis 4.1 mg/kg auf. Dabei zeigte sich, dass für die Bildung des Bisphenol F eine Säure wie Essigsäure, die üblicherweise in Form von Essig bei der Senfherstellung zugegeben wird, notwendig ist. Eine Erwärmung der Senfpaste beschleunigte die Bildung von Bisphenol F¹. Andere Zutaten wie Zucker, Salz oder Kurkuma hatten dagegen keinen Einfluss.

¹ Es wurde nur das 4,4'-Isomer von Bisphenol F (4,4'-Methyldiphenol) gebildet.

Die Laboratorien des BLV haben daraufhin unterschiedliche Senfsorten aus dem Handel auf das Vorkommen von Bisphenol F analysiert. Insgesamt wurden 61 Proben von Speisesenf untersucht. In 48 Proben konnte Bisphenol F nachgewiesen werden, 13 Proben lagen unterhalb der Nachweisgrenze von 0.01 mg Bisphenol F pro Kilogramm. Der Mittelwert aller Proben war 1.84 mg/kg, der Median lag bei 1.3 mg/kg, der höchste Gehalt an Bisphenol F, der in einem milden Senf gemessen wurde, betrug 8.35 mg/kg. Generell dominierten bei den Proben mit hohen Gehalten die milden Senfsorten, während bei Proben mit niedrigen Gehalten vor allem scharfe Senfsorten zu finden waren.

Bildung von Bisphenol F bei der Senfherstellung

Bisphenol F gehört zur Klasse der Bisphenole, die als strukturelle Gemeinsamkeit zwei Phenole aufweisen, welche über eine Kohlenstoffbrücke oder ein anderes Heteroatom verbunden sind. Die bekannteste und am besten untersuchte Substanz aus dieser Stoffgruppe ist Bisphenol A, das hauptsächlich als Ausgangsstoff für die Produktion von Kunststoffen (Polycarbonat) verwendet wird.

Bisphenol F wird offensichtlich im Zuge der Senfherstellung aus einem in Senfkörnern natürlich vorkommenden Inhaltsstoff gebildet. Aufgrund der Struktur und angesichts der verschiedenen Inhaltsstoffe der Senfsorten ist davon auszugehen, dass Bisphenol F aus dem Glucosinolat Glucosinalbin gebildet wird. Glucosinalbin kommt nur in Weisssem bzw. Gelbem Senf vor, nicht jedoch in Braunem und Schwarzem Senf, was die deutlichen Unterschiede in den Gehalten an Bisphenol F bei mildem und scharfem Senf erklären würde. Bisphenol F in Senf ist somit kein Zusatzstoff oder andere dem Senf künstlich zugesetzte Substanz, es stellt auch keine Kontamination aus dem Verpackungsmaterial oder der Umwelt dar.

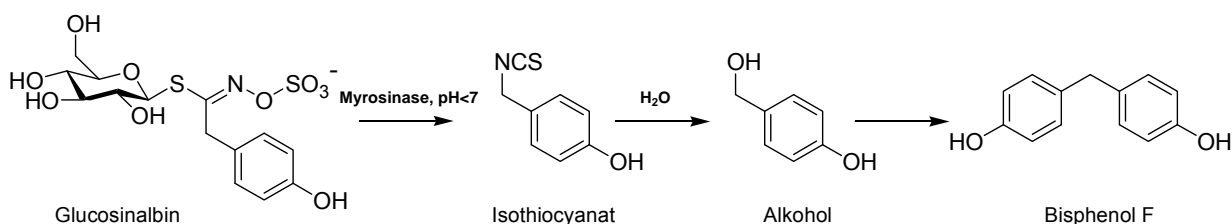


Abbildung 1: Chemische Struktur von Glucosinalbin und Bisphenol F und möglicher Mechanismus der Bildung von Bisphenol F.

Der Mechanismus, der zur Bildung von Bisphenol F aus dem Glucosinolat Glucosinalbin führt, ist noch nicht abschliessend geklärt. Vermutlich erfolgt die Bildung über die Dimerisierung von 4-Hydroxybenzylalkohol oder der Reaktion von weiteren ähnlichen Spaltprodukten des Glucosinalbins untereinander. Dass 4-Hydroxybenzylalkohol in saurer Lösung spontan zu Bisphenol F kondensiert, konnte in den Laboratorien des BLV gezeigt werden. Für ein anderes Glucosinolat, das Glucobrassicin, ist die analoge Dimerisierung eines Spaltprodukts bereits beschrieben.

Aufnahme und Ausscheidung von Bisphenol F

Die Laboratorien des BLV haben untersucht, inwieweit Bisphenol F beim Menschen nach dem Verzehr von Senf aufgenommen und über den Urin wieder ausgeschieden wird. Dafür verzehrten freiwillige Versuchspersonen Senf mit einem bekannten Gehalt an Bisphenol F. Der Urin dieser Personen wurde über einen längeren Zeitraum gesammelt und auf Bisphenol F analysiert.

Diese Untersuchungen zeigten, dass Bisphenol F nach Verzehr von Senf rasch resorbiert wird, aber nicht lange im menschlichen Körper verbleibt: Es wird vollständig über den Urin ausgeschieden, und zwar praktisch ausschliesslich in der Form eines Glucuronid-Konjugats. Die höchste Konzentration im Urin wird nach 2 bis 3 Stunden erreicht, nach einigen weiteren Stunden sind wieder Basiswerte im Urin zu beobachten (*Abbildung 2*).

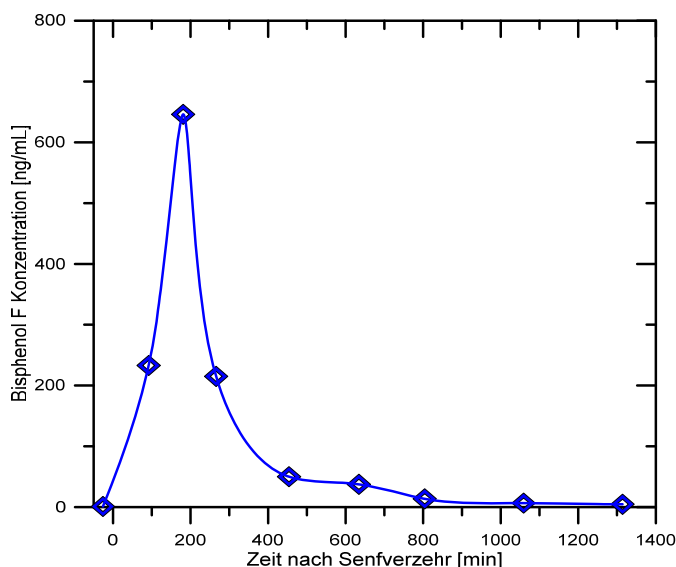


Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf der Ausscheidung von Bisphenol F (4,4'-Isomer, bestimmt nach Deglucuronidierung) über den Urin einer Versuchsperson (Konzentration Bisphenol F in ng/mL).

Toxikologisches Profil von Bisphenol F

Bisphenol F wird von Ratten nach oraler Verabreichung rasch aufgenommen, vorwiegend in die Sulfat- und Glucuronid-Konjugate metabolisiert und rasch und hauptsächlich über den Urin wieder ausgeschieden. In *Tabelle 1* sind die verfügbaren Daten zu den toxischen Eigenschaften von Bisphenol F zusammengefasst:

Tabelle 1: Zusammenstellung der relevanten Endpunkte zur toxikologischen Beurteilung von Bisphenol F (subchronische und chronische Studien liegen nicht vor).

Endpunkt	NOAEL ^a [in mg/kg Körpergewicht/Tag]	Effekt	Referenz
Akute Toxizität	4'950 (LD ₅₀) ^b	Letalität, Ratte, oral	Smyth et al. (1962)
Subakute Toxizität	20 (LOAEL) ^c	vermindertes Körpergewicht, Reduktion des Gesamtcholesterins, der Glucose und des Albumins im Serum bei Rattenweibchen	Higashihara et al. (2007)
	60	Reduktion des Gesamtcholesterins, erhöhtes relatives Lebergewicht und der Nebennierenrinde, diffuse Hypertrophie der kortikalen Zellen in der faszikulären Zone in der Ratte	Hatano Research Institute (undatiert)
Endokrine Effekte	20 (LOAEL) ^c	Erhöhung des Thyroxin (T4)-Gehalts im Serum von Rattenweibchen (aus der subakuten Toxizitätsstudie)	Higashihara et al. (2007)
	50	uterotropher Effekt bei unreifen Ratten	Stroheker et al. (2003)
	100	Erhöhung des relativen Hodengewichts in der Ratte (aus der subakuten Toxizitätsstudie)	Higashihara et al. (2007)
		<i>in vitro</i> : u.a. östrogene, antiöstrogene und antiandrogene Aktivitäten	Rochester und Bolden (2015), Rosenmai et al. (2014), Goldinger et al. (2015), US EPA (2014)
Genotoxizität		Studien mehrheitlich ohne Effekte ^d	Audebert et al. (2011), Cabaton et al. (2009), EFSA (2009a), Fic et al. (2013), Tsutsui et al. (2000), US EPA (2014)

^a **No Observed Adverse Effect Level** (falls nicht anders vermerkt); höchste Dosis, bei welcher keine behandlungsbedingten schädlichen Effekte beobachtet werden konnten

^b Dosis, welche für 50% der Tiere tödlich wirkt

^c **Lowest Observed Adverse Effect Level**; niedrigste Dosis, bei welcher ein behandlungsbedingter schädlicher Effekt beobachtet werden konnte

^d gewisse Hinweise auf DNA-Strangbrüche in einem *in vitro* Comet-Assay und im γH2AX-Assay

Nach Kenntnisstand des BLV liegen zu Bisphenol F bisher keine subchronischen und chronischen Studien, Studien zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität oder zu weiteren toxikologischen Endpunkten vor. Die Ableitung einer tolerierbaren täglichen Aufnahmemenge (TDI) aufgrund der verfügbaren Datenbasis zur Toxizität von Bisphenol F ist nicht angezeigt, auch um nicht einen Richtwert für die Zulassung der Substanz (z.B. bei Lebensmittelverpackungen) zu schaffen. Stattdessen wird der „Margin of Exposure“ (MOE)-Ansatz verwendet, welcher bereits für die Bewertung von anderen unerwünschten Substanzen (z.B. EFSA, 2009b) angewendet wurde.

Für die Bestimmung des MOE wird vom LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level; niedrigste Dosis, bei welcher ein behandlungsbedingter schädlicher Effekt beobachtet werden konnte) von 20 mg pro kg Körpergewicht pro Tag aus einer subakuten Studie an Ratten (Higashihara et al., 2007) ausgegangen: Auf den LOAEL wird standardmässig ein Faktor 3 für die Extrapolation von LOAEL auf NOAEL (No Observed Adverse Effect Level; höchste Dosis, bei der keine behandlungsbedingten schädlichen Befunde beobachtet werden), ein Faktor 6 für die Extrapolation von subakuter auf chronische Toxizität und ein Standard-Unsicherheitsfaktor 100 (Faktor 10 für interspezies-Variabilität und Faktor 10 für interindividuelle Variabilität beim Menschen) angewendet (ECHA, 2010). Damit sollte der Abstand der menschlichen Exposition (MOE) zum tiefsten LOAEL mindestens 1'800 betragen².

Angaben zur Exposition

Entscheidend dafür, ob eine Substanz mit einem bestimmten Gefährdungspotenzial auch tatsächlich zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen bei den Konsumentinnen und Konsumenten führen kann, ist die Exposition, das heisst die täglich davon aufgenommene Dosis (Menge pro kg Körpergewicht). Solange der tägliche Verzehr einen bestimmten Sicherheitsabstand (MOE) zum NOAEL bzw. LOAEL nicht unterschreitet, kann das gesundheitliche Risiko als gering betrachtet werden. Deshalb sind die Verzehrsmengen von Senf in der Schweiz in die Betrachtungen einzubeziehen.

Erste Angaben zu den Verzehrsmengen liegen dem BLV aus der Pilotstudie zur Nationalen Ernährungserhebung **menuCH** bereits vor³. Im Rahmen der Pilotstudie sind 477 Interviews durchgeführt worden. Dabei wurde der Verzehr von Senf 68-mal genannt, 409 Personen gaben an, keinen Senf verzehrt zu haben. Der Mittelwert der Senfportion lag bei den Personen, die angaben, Senf verzehrt zu haben, bei 8.12 g, der Median bei 4.53 g, die grösste Portion bei 65 g und das Maximum pro Tag bei 88 g.

Für die Abschätzung der Exposition wurde der höchste von den Laboratorien des BLV gemessene Gehalt an Bisphenol F von 8.35 mg/kg benutzt und verschiedene Szenarien berechnet (*Tabelle 2*).

Tabelle 2: Expositionsabschätzung mit verschiedenen Verzehrsszenarien. Annahmen sind ein Bisphenol F-Gehalt von 8.35 mg/kg Senf und ein Körpergewicht von 60 kg pro Person.

Verzehr von Senf pro Tag [in g/Person/Tag]	Aufnahme von Bisphenol F [µg/kg Körpergewicht/Tag]	MOE (Sicherheitsabstand zwischen aktueller Exposition beim Menschen und dem LOAEL)
1	0.14	142'857
5	0.7	28'571
10	1.4	14'286
20	2.8	7'143
40	5.6	3'571
80	11.2	1'786

² Dies würde rechnerisch einem TDI von 11 µg pro kg Körpergewicht und Tag entsprechen.

³ Noch umfangreichere Daten zum Verzehr werden nach Auswertung der gesamten Studie menuCH vorliegen, die kürzlich abgeschlossen wurde, und in deren Rahmen 4'000 Interviews zu Verzehrsgewohnheiten in der Schweiz durchgeführt worden sind.

Risikobewertung für Bisphenol F in Senf

Ausgehend vom LOAEL von 20 mg pro kg Körpergewicht pro Tag aus der subakuten oralen Studie an Ratten (Higashihara et al., 2007) kann eine Person täglich knapp 80 g Senf mit einem Höchstgehalt von 8.35 mg/kg BPF konsumieren, bevor der eingeforderte Sicherheitsabstand (MOE) von 1'800 unterschritten wird. Dies scheint eine sehr hohe tägliche Verzehrsmenge zu sein, welche deutlich über dem durchschnittlichen Verzehr in der Schweiz liegt⁴. Nach Wissensstand des BLV gibt es keine Hinweise oder Studien beim Menschen, welche für nachteilige gesundheitliche Effekte eines hohen Senfverzehr sprechen würden.

Das BLV kommt ausgehend vom aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis daher zur Beurteilung, dass Bisphenol F aus Tafelsenf, der aus Weisssem Senf hergestellt wurde, ein geringes Risiko für die menschliche Gesundheit der Verbraucher darstellt. Falls zusätzliche Daten zur Toxikokinetik und Toxizität von Bisphenol F sowie zur Exposition verfügbar werden, wird das BLV die gegenwärtige gesundheitliche Beurteilung überprüfen.

Weiteres Vorkommen von Bisphenol F neben Senf

Bisphenol F wurde bereits 1995 als Naturstoff in den Knollen einer Orchidee (*Gastrodia elata*) nachgewiesen, welche in China als Naturheilmittel verwendet wird (Noda et al., 1995; Zhang et al., 2013), sowie 2004 im Rhizom einer weiteren Orchidee (Huang et al., 2004). Daneben liegen in der wissenschaftlichen Literatur keine weiteren Berichte über Bisphenol F als Naturstoff vor, die Funde von Bisphenol F in Senf als natürlich vorkommende Substanz sind daher grundsätzlich neu.

Bisphenol F war dagegen bisher vor allem als synthetische Substanz bekannt. Es wird sehr selten direkt für die Herstellung von Epoxidharzen verwendet, vor allem aber als weiterverarbeiteter Stoff Bisphenol F-Diglycidylether (BFDGE), der zu den Novolac-Glycidylethern (NOGE) gehört. Bisphenol F darf in der Schweiz und der Europäischen Union jedoch generell nicht direkt für die Produktion von Kunststoffen eingesetzt werden, welche für den Kontakt mit Lebensmitteln, z.B. als Verpackung von Lebensmitteln, vorgesehen sind. In der Produktion von Papier und Karton und einigen weiteren Materialien darf Bisphenol F nur dann verwendet werden, wenn die Verwendung gesundheitlich unbedenklich ist. Auch die Verwendung von NOGE inklusive BFDGE, welche aus dem Grundstoff Bisphenol F hergestellt werden, ist stark eingeschränkt. So ist zum Beispiel die Verwendung von NOGE für die Herstellung von Innenbeschichtungen von Konserven verboten. Eine Ausnahme gilt für Behälter und Lagertanks, die mit speziellen Beschichtungen ausgekleidet sind, da hier von einer verhältnismässig geringen Migration in das Lagergut ausgegangen werden kann (EC, 2005; EDI, 2005; EFSA, 2009a).

Bisphenol F wurde in Spuren in vielen Produkten des täglichen Bedarfs wie Artikeln für die Körperpflege (z.B. Duschgel, Haarpflegemittel, Make-up, Lotionen und Zahnpasta) nachgewiesen (Liao et al., 2012; Liao und Kannan, 2014b). In der Schweiz wird Bisphenol F nicht als Alternative zum Bisphenol A in Thermopapier eingesetzt, wie eine Marktanalyse in den Jahren 2013 und 2014 zeigen konnte (Goldinger et al., 2015). Bisphenol F wurde zudem in Hausstaub, Oberflächenwasser, Sediment und Abwässern sowie Klärschlamm nachgewiesen (Liao et al. 2012; Song et al 2014; Yang et al 2014; Lee et al., 2015).

In den Vereinigten Staaten wurden in einer Studie 267 Lebensmittel auf Bisphenol-Analoga untersucht (Liao und Kannan, 2013). Bisphenol F konnte dabei in einer Reihe von Nahrungsmitteln nachgewiesen werden (Fisch und Meeresfrüchte, Fleisch und Fleischwaren, Milchprodukte, Fette und Öle, etc.), der Gehalt lag im Durchschnitt über alle untersuchten Lebensmittel bei 0.929 µg/kg Frischgewicht. Unter den untersuchten Lebensmittelkategorien zeigten Fisch und Meeresfrüchte (Mittelwert 4.63 µg/kg Frischgewicht) die durchschnittlich höchsten Gehalte. Diese lagen aber immer noch um drei Zehnerpotenzen niedriger, als die höchsten vom BLV in Senf bestimmten Gehalte an Bisphenol F (8.35 mg/kg). Der höchste Wert bei einer Einzelprobe wurde in einer Salatsauce gemessen, die einen Gehalt von

⁴ Nach Schätzungen des BLV auf der Basis der Marktsituation (namentlich inländische Produktion von Senf, Importe und Exporte) beträgt der durchschnittliche tägliche Verzehr von Senf ein bis zwei Gramm pro Person.

1.13 mg/kg Bisphenol F aufwies (Liao und Kannan, 2013), diese Salatsauce enthielt Senf, was damit in guter Übereinstimmung mit den Befunden des BLV ist. Dieselbe Arbeitsgruppe untersuchte auch 289 Lebensmittelproben aus chinesischen Städten auf Bisphenol-Analoga (Liao und Kannan, 2014a). Der Mittelwert über alle Proben lag bei 2.5 µg/kg, der Median bei 0.025 µg/kg Frischgewicht. Lebensmittelkategorien mit höheren Gehalten an Bisphenol F waren Fisch und Meeresfrüchte sowie Gewürze (Liao und Kannan, 2014a). Vergleichbare Daten für die Schweiz liegen zurzeit nicht vor.

Vergleich mit Bisphenol A

Bisphenol A gilt als endokrin aktive Substanz, das heisst es kann hormonähnlich (u.a. östrogenartig) wirken. Auch bei Bisphenol F wurde eine endokrine Aktivität nachgewiesen, die in derselben Grössenordnung wie die von Bisphenol A liegt. Ausgehend von Tierversuchen zur subakuten Toxizität ist es wahrscheinlich, dass sich Bisphenol F in hohen Dosierungen schädlich auf die Leber und die Nieren auswirken kann. Vergleichbare Wirkungen sind von der strukturähnlichen Substanz Bisphenol A bereits bekannt.

Das Risiko von Bisphenol A für die Konsumentinnen und Konsumenten wurde bereits umfassend beurteilt. Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hat im Jahr 2015 in einem Gutachten zu Bisphenol A letztmals Stellung genommen (EFSA 2015a, 2015b). Ausgehend von Studien zur Nierentoxizität hat die EFSA eine tolerierbare tägliche Aufnahmemenge TDI (Tolerable Daily Intake) für Bisphenol A abgeleitet. Der TDI ist eine Schätzung der Menge eines Stoffes, die über die gesamte Lebenszeit pro Tag aufgenommen werden kann, ohne spürbare gesundheitliche Auswirkungen zu haben. Die EFSA hat in ihrem Gutachten einen t-TDI von 4 µg Bisphenol A pro kg Körpergewicht und Tag (4 µg/kg KG/Tag) festgelegt (t in t-TDI steht für „temporär“, das heisst der TDI gilt bis zum Vorliegen genauerer Daten; EFSA 2015a, 2015b).

Die EFSA hat die durchschnittliche Exposition von Erwachsenen gegenüber Bisphenol A aus Nahrungsquellen auf 0.13 µg/kg KG/Tag und bei Hochexponierten auf 0.36 µg/kg KG/Tag eingeschätzt. Neben der Aufnahme über die Nahrung ist bei Bisphenol A noch die Aufnahme über die Haut (insbesondere aus Thermopapier) relevant. Die Gesamtaufnahme von Bisphenol A aus den verschiedenen Quellen liegt bei Erwachsenen nach Schätzung der EFSA bei 1.5 µg/kg KG/Tag. Im Gegensatz zu Bisphenol A scheint nach aktuellem Kenntnisstand Senf die dominierende Quelle für Bisphenol F in der Schweiz zu sein. Bei einem Senfverzehr von 10 g pro Tag mit einem Bisphenol F-Gehalt von 8.35 mg/kg Senf liegt die Exposition gegenüber Bisphenol F in der gleichen Grössenordnung wie die Exposition gegenüber Bisphenol A (*Tabelle 2*).

Die summierte Exposition durch Nahrungs- wie Nichtnahrungsquellen gegenüber Bisphenol A ist nach Angaben der EFSA, je nach Altersgruppe, 3- bis 5-mal niedriger als der t-TDI. Das Gesundheitsrisiko von Bisphenol A für die Verbraucher kann deshalb als gering bewertet werden (EFSA 2015a, 2015b).

Für bestimmte Individuen mit hohem Verzehr an bestimmten milden Senfprodukten kann die Exposition gegenüber Bisphenol F erhöht sein (*Tabelle 2*). Das gesundheitliche Risiko für Konsumentinnen und Konsumenten, die Senf verzehren, kann beim gegenwärtigen Wissensstand jedoch insgesamt als gering bewertet werden.

Bisphenol F in Senf stammt im Gegensatz zu Bisphenol A nicht aus einem Kunststoff, aus Verpackungsmaterial oder aus einer anderen menschengemachten (anthropogenen) Kontaminationsquelle. Es bildet sich wahrscheinlich aus dem Naturstoff Glucosinalbin bei der Herstellung von Senf. Dies ist ein überraschender Befund und wirft ein ganz neues Licht auf die Substanzgruppe der Bisphenole.

Referenzen

Fundstellen ausgewählter, im Text erwähnter Studien:

- Audebert M, Dolo L, Perdu E, Cravedi JP, Zalko D, (2011). Use of the γ H2AX assay for assessing the genotoxicity of bisphenol A and bisphenol F in human cell lines. *Arch Toxicol.* 85:1463-1473.
- Cabaton N, Chagnon MC, Lhuguenot J, Cravedi JP, and Zalko D, (2006). Disposition and metabolic profiling of bisphenol F in pregnant and nonpregnant rats. *J Agric Food Chem.* 54:10307-10314.
- Cabaton N, Dumont C, Severin I, Perdu E, Zalko D, Cherkaoui-Malki M, Chagnon MC, (2009). Genotoxic and endocrine activities of bis(hydroxyphenyl)methane (bisphenol F) and its derivatives in the HepG2 cell line. *Toxicology* 255:15-24.
- EC (2005). Verordnung (EG) Nr. 1895/2005 der Kommission vom 18. November 2005 über die Beschränkung der Verwendung bestimmter Epoxyderivate in Materialien und Gegenständen, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32005R1895&from=DE>
- ECHA (2010). Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Guidance for implementation of REACH (<http://echa.europa.eu/>).
- EDI (2005). Verordnung des EDI über Bedarfsgegenstände (SR 817.023.21) vom 23. November 2005. Stand 1.4.2013. <http://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20050179/201304010000/817.023.21.pdf>
- EFSA (2009a). 24th list of substances for food contact materials Scientific Opinion of the Panel on food contact materials, enzymes, flavourings and processing aids (CEF). Question N° EFSA-Q-2006-129, EFSA-Q-2007-009, EFSA-Q-2007-032, EFSA-Q-2005-245, EFSA-Q-2008-686, EFSA-Q-2008-683, EFSA-Q-2008-698. <http://www.efsa.europa.eu/de/scdocs/doc/1157.pdf>
- EFSA (2009b). EFSA statement on the presence of 4-methylbenzophenone found in breakfast cereals (Question No EFSA-Q-2009-410). *The EFSA Journal* (2009) RN-243, 1-19. <http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/243r.htm>
- EFSA (2015a). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Executive summary. Part I – Exposure assessment. Part II – Toxicological assessment and risk characterisation. *EFSA Journal* 13(1):3978. Question No EFSA-Q-2012-00423, adopted on 11 December 2014. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3978.htm>
- EFSA (2015b). Die EFSA erklärt die Sicherheit von BPA. Für Laien verständliche Zusammenfassung des Wissenschaftlichen Gutachtens zu Risiken für die öffentliche Gesundheit im Zusammenhang mit dem Vorkommen von Bisphenol A (BPA) in Lebensmitteln. Faktenblatt. <http://www.efsa.europa.eu/de/corporate/pub/factsheetbpa150121.htm>
- Fic A, Zegura B, Sollner Dolenc M, Filipic M, Peterlin Masic L, (2013). Mutagenicity and DNA damage of bisphenol A and its structural analogues in HepG2 cells. *Arh Hig Rada Toksikol.* 64:189-200
- Goldinger DM, Demierre AL, Zoller O, Rupp H, Reinhard H, Magnin R, Becker TW, Bourqui-Pittet M, (2015). Endocrine activity of alternatives to BPA found in thermal paper in Switzerland. *Regul Toxicol Pharmacol.* 71:453-462.
- Hatano Research Institute (undatiert). 4,4'-Methylene diphenol. Food and Drug Safety Center, 729-5 Ochiai, Hadano-shi, Kanagawa, 257-8523, Japan. Repeated Dose oral toxicity test in rats according to OECD Test Guideline 407.
- Higashihara N, Shiraishi K, Miyata K, Oshima Y, Minobe Y, and Yamasaki K, (2007). Subacute oral toxicity study of bisphenol F based on the draft protocol for the "Enhanced OECD Test Guideline no. 407". *Arch Toxicol* 81: 825–832.
- Huang SY, Li GQ, Shi JG and Mo SY. (2004). Chemical constituents of the rhizomes of *Coelloglossum viride* var. *bracteatum*. *J Asian Nat Prod Res.* 6:49-61.

- Lee S, Liao C, Song GJ, Ra K, Kannan K, Moon HB, (2015). Emission of bisphenol analogues including bisphenol A and bisphenol F from wastewater treatment plants in Korea. *Chemosphere*. 119:1000-6.
- Liao C, Liu F, Guo Y, Moon HB, Nakata H, Wu Q, Kannan K, (2012). Occurrence of eight bisphenol analogues in indoor dust from the United States and several Asian countries: implications for human exposure. *Environ Sci Technol* 46:9138-9145.
- Liao C, Kannan K, (2013). Concentrations and Profiles of Bisphenol A and Other Bisphenol Analogues in Foodstuffs from the United States and Their Implications for Human Exposure. *J Agric Food Chem*. 61:4655-4662.
- Liao C, Kannan K, (2014a). A survey of bisphenol A and other bisphenol analogues in foodstuffs from nine cities in China. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 31:319-329.
- Liao C, Kannan K, (2014b). A survey of alkylphenols, bisphenols, and triclosan in personal care products from China and the United States. *Arch Environ Contam Toxicol*. 67:50-59.
- Noda N, Kobayashi Y, Miyahara K, Fukahori S, (1995). 2,4-Bis(4-hydroxybenzyl) phenol from *Gastrodia elata*. *Phytochemistry*. 39:1247-1248.
- Rochester JR, Bolden AL, (2015). Bisphenol S and F: Systematic review and comparison of the hormonal activity of bisphenol A substitutes. *Environ Health Persp*. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1408989>
- Rosenmai AK, Dybdahl M, Pedersen M, van Vugt-Lussenburg BM, Wedebye EB, Taxvig C, Vinggaard AM, (2014). Are structural analogues to bisphenol A safe alternatives? *Toxicol. Sci*. 139:35-47.
- Smyth HF Jr., Carpenter CP; Weil CS, (1962). Range-finding toxicity data: List VI. *Am Ind Hyg Assoc J*. 23:95-107.
- Song S, Song M, Zeng L, Wang T, Liu R, Ruan T, Jiang G, (2014). Occurrence and profiles of bisphenol analogues in municipal sewage sludge in China. *Environ Pollut*. 186:14-19.
- Stroheker T, Chagnon MC, Pinnert MF, Berges R, Canivenc-Lavier MC (2003). Estrogenic effects of food wrap packaging xenoestrogens and flavonoids in female Wistar rats: a comparative study. *Reprod Toxicol*. 17:421-432.
- Tsutsui T, Tamura Y, Suzuki A, Hirose Y, Kobayashi M, Nishimura H, Metzler M, Barrett JC, (2000). Mammalian cell transformation and aneuploidy induced by five bisphenols. *International Journal of Cancer* 86:151-154.
- US EPA (2014). Bisphenol A alternatives in thermal paper. Final report. January 2014. http://www2.epa.gov/sites/production/files/2014-05/documents/bpa_final.pdf
- Zhang ZC, Su G, Li J, Wu H, Xie XD, (2013). Two new neuroprotective phenolic compounds from *Gastrodia elata*. *J Asian Nat Prod Res*. 15:619-623.