

Gesundheitliche Bewertung von Erfrischungsgetränken mit zugesetzten bromierten Pflanzenölen

Stellungnahme Nr. 023/2014 des BfR vom 4. Juli 2014

Bromierte Pflanzenöle können als Stabilisatoren für Aromaöle in fruchtig-aromatisierten Getränken eingesetzt werden. In den USA besteht eine Zulassung für diese Substanzen von bis zu 15 mg/L (15 ppm). In der Europäischen Union (EU) sind diese Pflanzenöle als Zusatzstoff nicht zugelassen. Produkte, die bromierte Pflanzenöle bzw. deren Bestandteile (bromierte Fettsäuren) enthalten, sind daher, unabhängig von deren Gehalt, in der EU nicht verkehrsfähig. Auf Veranlassung einer deutschen Lebensmittelüberwachungsbehörde, die zwei aus den USA importierte Getränke beanstandete, wurde das BfR um gesundheitliche Bewertung von Erfrischungsgetränken gebeten, denen bromierte Pflanzenöle zugesetzt worden sind.

Tierversuche mit bromierten Pflanzenölen haben gezeigt, dass sich bromierte Fettsäuren in verschiedenen Organen ablagern können. Bei hoher Dosierung können die Organe dabei an Gewicht zunehmen und sich dadurch möglicherweise auch verändern. Bei sehr hoher Dosierung wurden auch Effekte auf die Fortpflanzungsfähigkeit beobachtet. Erforderliche Langzeitstudien zur Ableitung einer Dosis, bei der keine erkennbare Schädigung auftritt (No-Observed-Adverse-Effect-Levels, NOAEL), wurden bisher nicht publiziert.

Es sind nach dem derzeitigen Stand des Wissens keine akuten Risiken durch Erfrischungsgetränke mit Gehalten von bis zu 15 mg/L an bromierten Fettsäuren ableitbar. Die in diesem Kontext zitierten Fallberichte über einen Zusammenhang zwischen dem hohen Konsum von Erfrischungsgetränken mit zugesetzten bromierten Pflanzenölen und Auswirkungen auf die Gesundheit sind wissenschaftlich nicht plausibel bzw. belegen kein allgemeines Risiko. Unzureichend geklärt sind nach Auffassung des BfR insbesondere mögliche Langzeitwirkungen von bromierten Fettsäuren und das Anreicherungspotenzial beim Menschen, das möglicherweise höher ist als bei den untersuchten Tierarten. In diesem Zusammenhang erscheint insbesondere die bei Kindern beobachtete hohe Anreicherung klärungsbedürftig. Grundsätzlich ist die Verwendung von Substanzen, die ein hohes Anreicherungspotenzial beim Menschen aufweisen, bei der Herstellung von Lebensmitteln als unerwünscht anzusehen.

1 Gegenstand der Bewertung

Das BfR wurde um eine gesundheitliche Bewertung von Erfrischungsgetränken gebeten, denen bromierte Pflanzenöle zugesetzt worden sind. Aktuell wurden von der amtlichen Lebensmittelüberwachung zwei aus den USA eingeführte Erfrischungsgetränke, unter anderem aufgrund ihres Gehaltes an bromierten Fetten (Dibromoctadecansäuremethylester und Tetrabromoctadecansäuremethylester, Gehalt 2 bzw. 4 mg/L), beanstandet. In der Europäischen Union sind bromierte Pflanzenöle als Zusatzstoffe für Lebensmittel nicht zugelassen, entsprechend sind die beanstandeten Getränke nicht verkehrsfähig. In den USA und Kanada hingegen besteht eine Zulassung für bromierte Pflanzenöle als Stabilisator für Aromaöle in fruchtig-aromatisierten Getränken bis zu einem Gehalt von 15 ppm (15 mg/L).

2 Ergebnis

Die vorliegenden tierexperimentellen Daten zum Gefährdungspotenzial von bromierten Fettsäuren zeigen – abhängig von der Art der eingesetzten Fettsäuren bzw. Pflanzenöle – eine Ablagerung der Substanzen in verschiedenen Organen, die bei hoher Dosierung zu erhöhten Organengewichten führt. In Bezug auf hierdurch bedingte entzündliche, degenerative und funk-

tionelle Veränderungen sind diejenigen am Herz als besonders relevant anzusehen. Beobachtet wurden auch reproduktionstoxische Effekte, allerdings bei vergleichsweise hoher Dosierung. Bei den Untersuchungen zur subchronischen Toxizität lag die Studiendauer maximal im Bereich von 90 bis 120 Tagen; Langzeitstudien zur Ableitung eines No-Observed-Adverse-Effect-Levels (NOAEL) wurden bisher nicht publiziert. Weiter klärungsbedürftig bleibt insbesondere die Frage, ob das Akkumulationspotenzial beim Menschen möglicherweise höher ist als bei den untersuchten Tierspezies und ob daher möglicherweise höhere Sicherheitsfaktoren bei der Ableitung eines ADI-Wertes (Acceptable Daily Intake, Duldbare tägliche Aufnahme) erforderlich sind. In diesem Zusammenhang erscheint insbesondere die bei Kindern beobachtete hohe Akkumulation klärungsbedürftig. Grundsätzlich ist die Verwendung von Substanzen, die ein hohes Akkumulationspotenzial beim Menschen aufweisen, bei der Herstellung von Lebensmitteln als unerwünscht anzusehen.

Insgesamt lässt die vorliegende Datenlage in Bezug auf das Expositionsniveau durch Verzehr von Softdrinks mit bis zu 15 ppm an bromierten Fettsäuren gegenwärtig keine Risiken erkennen, die die Feststellung einer Gesundheitsschädlichkeit im Sinne von Art. 14 der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 rechtfertigen würden. Die in diesem Kontext oft zitierten Fallberichte von Horowitz (1997) und Jih et al. (2003) können eine mögliche allgemeine Gesundheitsschädlichkeit nicht belegen, da im ersten Fall (Bromid-Intoxikation) ein kausaler Zusammenhang auszuschließen ist, und der zweite Fall (Bromoderm), sollte überhaupt ein kausaler Zusammenhang bestehen, als extrem seltene Reaktion einzustufen ist.

3 Begründung

3.1 Risikobewertung

3.1.1 Mögliche Gefahrenquelle

Bromierte Pflanzenöle sind in den USA als Stabilisator für Aromaöle in fruchtig-aromatisierten Getränken mit maximal 15 ppm zugelassen (FDA, 2013). Erfrischungsgetränke mit einem Zusatz an bromierten Pflanzenölen haben in den USA schätzungsweise einen Marktanteil von 15 % (Bendig et al., 2012). In Kanada sind bromierte Pflanzenöle ebenfalls als Aromastoff zur Verwendung in Getränken mit Zitrus- oder Fichtennadelöl mit demselben Höchstwert zugelassen (Health Canada, 2013). In der EU sind bromierte Pflanzenöle als Zusatzstoffe für Lebensmittel nicht zugelassen, entsprechend sind die beanstandeten Getränke nicht verkehrsfähig.

Hauptbestandteile von bromierten Pflanzenölen sind vor allem Di- und Tetrabromstearinsäuren (auch Di- und Tetrabromoctadecansäuren genannt) sowie in geringen Mengen auch Hexabromstearinsäure (Bendig et al., 2013; Bendig et al., 2012; Chadha et al., 1986). Nach Angabe von Jones et al. (1983) sind auch in geringeren Mengen Dibrompalmitat sowie bromierte Sterole in bromierten Pflanzenölen vorhanden (Jones et al., 1983). Verschiedene Pflanzenöle scheinen ebenfalls verschiedene Anteile an den erwähnten bromierten Fettsäuren aufzuweisen. Chadha et al. (1986) detektierten beispielsweise in Olivenöl hauptsächlich Dibromstearinsäure, wohingegen Baumwollsamens-, Maiskeim- und Sojaöl deutlich mehr Tetrabromstearinsäure aufwiesen.

3.1.2 Gefährdungspotenzial

3.1.2.1 Pharmakokinetik und Metabolismus

Nach oraler Gabe von bromierten Pflanzenölen akkumuliert lipidgebundenes Brom in zahlreichen Geweben von Nagetieren, Schwein und Mensch (Crampton et al., 1971; Gaunt et al., 1971a; b; James und Kestell, 1978; Lawrence et al., 1984).

Nach Supplementierung von bromiertem Maiskeimöl (0, 0,05, 0,2 oder 0,8 % im Futter) über 90 Tage bei männlichen und weiblichen Ratten fand sich dosisabhängig eine Anreicherung von lipidgebundenem Brom im Fettgewebe. In der höchsten Dosisgruppe stiegen die Bromspiegel zunächst über etwa 8 Wochen nach Beginn der Behandlung an und blieben anschließend auf etwa dem gleichen Level bis zur Beendigung der Studie (nach 25 Wochen). Nach Beendigung der Behandlung sanken die Bromspiegel nur sehr langsam (nach 8 Wochen um etwa 30 %) (Gaunt et al., 1971b).

Eine ähnliche Bromakkumulation konnte auch bei Miniaturschweinen (n=2, keine Kontrollgruppe) nachgewiesen werden. Hier wurde eine Anreicherung von lipidgebundenem Brom im Fettgewebe, Leber, Milz, Nebenniere, Gehirn, Niere und Lymphknoten nach Gabe von 100 oder 400 mg bromiertem Maiskeimöl pro kg Körpergewicht (KG) täglich für 42 Tage beobachtet. Die höchsten Bromspiegel wurden dabei in Milz und Nebenniere detektiert. Zwischen den beiden Dosisgruppen fanden sich keine Unterschiede in der Bromkonzentration der Organe und Gewebe. Organisches Brom wurde nicht im Serum oder Urin gefunden. In einem zweiten Experiment wurden einzelne Tiere mit 0, 20, 40, 80 oder 160 mg bromiertem Maiskeimöl pro kg KG täglich für 64 Tage behandelt, gefolgt von 109 bis 178 Tagen ohne Supplementierung mit bromiertem Öl. Ähnlich wie in der Rattenstudie stieg zunächst der Bromspiegel im subkutanen Fettgewebe innerhalb der ersten 12 bis 20 Tage rasch an, während anschließend nur ein langsamerer Anstieg zu beobachten war. Nach Beendigung der Behandlung sank auch hier der Bromspiegel nur langsam (innerhalb von 48 bis 71 Tage um 50 %). Dosisabhängig wurde eine Bromakkumulation in zahlreichen Organen und Geweben gefunden, wobei die höchsten Konzentrationen im Fett von Pankreas, Lunge, Milz, Aorta, Leber, Skelettmuskel und Herz detektiert wurden und wesentlich geringere Konzentrationen in Niere, Magen, Dick- und Dünndarm, Gehirn, Lymphknoten, Schilddrüse, Ovarien und Testis (Gaunt et al., 1971a).

James und Kestell (1978) fanden ebenfalls eine Akkumulation von Brom im Fettgewebe und in Organen wie Leber, Niere und Herz bei weiblichen Ratten und Kaninchen nach Gabe von bromiertem Sojaöl (Ratte: 1% im Futter oder 200 mg/kg KG über Magensonde für 15 Tage; Kaninchen: 300 mg/kg KG über Magensonde für 63 oder 78 Tage). Auch hier verminderte sich bei der Ratte der Bromgehalt nach Beendigung der Gabe von bromiertem Sojaöl im Gewebe vor allem im Herz nur sehr langsam. Bei den Kaninchen wurde Methyl-9,10-Dibromstearat im Fettgewebe sowie in Muskeln, Niere, Leber und Herz nachgewiesen. Geringere Mengen von Methyl-9,10,12,13-Tetrabromstearat fanden sich in allen Geweben (außer Leber). Nach einmaliger Gabe von Dibromstearinsäure bei Kaninchen, Ratten oder Büscheläffchen (300 mg/kg bzw. 150 mg/kg bei Affen) wurde im Urin ein Metabolit, die 5,6-Dibrom-Sebazinsäure, identifiziert, die auch bei Ratten nach Gabe des bromierten Sojaöls detektiert worden war (James and Kestell, 1978).

Eine Bromanreicherung in Gewebe und Organen fand sich auch bei Ratten nach Gabe von Ethylestern des 9,10-Dibromstearats oder 9,10,12,13-Tetrabromstearats (0,5 % im Futter für 5 Tage bis 3 Monate). Im Vergleich zu einer Maiskeimöl-supplementierten Gruppe (0,8 % im

Futter) wiesen die Tiere in den bromierten Fettsäuregruppen zumeist niedrigere Bromkonzentrationen in den Organen auf (Jones et al., 1983).

Lawrence et al. (1984) fanden insbesondere eine Akkumulation von Dibromstearinsäure in Leber, Herz und Fettgewebe von mit bromiertem Oliven- oder Sesamöl behandelten Ratten (0,24 g /kg KG täglich für 4 Tage). Eine Anreicherung von Tetrabromstearinsäure wurde ebenfalls in der Leber in der bromierten Sesamöl-Gruppe gefunden. In den genannten Geweben wurden weiterhin die Metabolite Dibrompalmitinsäure und Dibrommyristinsäure identifiziert, was auf eine β -Oxidation zu 2-C-Fragmenten und zu Fettsäuren mit C_{16} - und C_{14} -Kettenlänge hindeutet. Tetrabrompalmitinsäure und Tetrabrommyristinsäure wurden ebenfalls in der Leber nachgewiesen. Im Blut wurden die bromierten Stearinsäuren oder ihre Metabolite nicht nachgewiesen. Anorganisches Brom wurde in Blut und Urin detektiert. In den Fäzes fanden sich Dibrom- und Tetrabromstearinsäure, jedoch nicht die Metabolite (Lawrence et al., 1984).

3.1.2.2 Tierexperimentelle Studien zur Toxizität

Akute und subakute Toxizität

Ratten (n=2-4) starben nach einer einmaligen Gabe von 3, 5, 10 oder 15 g bromiertem Olivenöl pro kg KG innerhalb weniger Tage. Bei Gabe von 1 g/kg KG überlebten die Tiere für wenigstens 10 Tage. Pathologische Läsionen wurden nicht nachgewiesen (Cortell R., 1941 und 1956, unveröffentlichte Ergebnisse zitiert von JECFA, 1970).

In einer weiteren Tierstudie mit oral zugeführtem bromierten Baumwollsaamenöl wurden männliche Ratten (n=5) mit 0, 1,25, 2,5, 5 oder 10 g pro kg KG für 7 Tage behandelt. Alle Tiere der höchsten Dosisgruppe und 3 von 5 Tieren in der Gruppe mit 5 g pro kg KG starben innerhalb weniger Tage. Vier Tage nach Beginn der Behandlung waren die Tiere ab einer Dosierung von 2,5 g/kg KG lethargisch und wiesen eine verminderte Körpertemperatur und verringerte Respirationsraten auf (Munro et al., 1969).

Männliche Ratten (n=8) wurden für 4 Tage oral mit 0,24 g bromiertem Oliven- oder Sesamöl pro kg KG und Tag behandelt. Bromiertes Sesamöl verursachte eine Erhöhung des Lipidgehaltes in Leber und Herz, wohingegen bromiertes Olivenöl solche Effekte nicht bewirkte (Lawrence et al., 1984).

Subchronische Toxizität

Nach Supplementierung von 0,5 % bromiertem Olivenöl im Futter (entspricht etwa 0,45 g/kg KG, kalkuliert nach (EFSA, 2012)) oder 0,22 % Natriumbromid (äquivalent zum Bromgehalt im Öl) bei jungen weiblichen und männlichen Ratten (n=16) über eine Dauer von 8 Wochen fanden sich im Vergleich zur Kontrollgruppe (unbromiertes Olivenöl) keine Unterschiede im Wachstum, bei einer Analyse des Urins und hämatologischer Parameter sowie bei histologischen Untersuchungen von Leber und Niere (Cortell R., 1941 und 1956, unveröffentlichte Ergebnisse zitiert von JECFA, 1970).

In der bereits zitierten Ratten-Studie von Gaunt et al. (1971b) fanden sich nach Supplementierung von 0, 0,05, 0,2 oder 0,8 % bromiertem Maiskeimöl im Futter (enthält 40,7 % Brom, entspricht nach Autorenangaben etwa 0, 30, 120 und 500 mg/kg KG) über 90 Tage keine Effekte auf das Wachstum, das Verhalten, hämatologische Parameter, Serumchemie oder die Nierenfunktion. In der Kontrollgruppe (0,8 % nichtbromiertes Maiskeimöl) wurden gering-

füchtige Fettablagerungen in der Leber beobachtet. In den beiden höchsten Dosisgruppen des bromierten Maiskeimöls hingegen wurden Vergrößerungen und Fettablagerungen in Leber, Niere und geringfügig auch im Herz (letzteres nur in der 0,8 %-Gruppe) nachgewiesen. Fettablagerungen in der Leber waren bereits in der niedrigsten Dosisgruppe von 0,05 % bromiertem Maiskeimöl nachweisbar. In der höchsten Dosisgruppe waren die Hepatozyten vergrößert und aufgrund der Fettablagerung schaumartig verändert. Weiterhin wurde in der höchsten Dosisgruppe ein erhöhtes Lebergewicht (absolut und relativ) bei beiden Geschlechtern sowie in der 0,2 %-Gruppe ein erhöhtes absolutes Lebergewicht bei den Weibchen nachgewiesen. Das Nierengewicht war in den 0,2 und 0,8 %-Dosisgruppen erhöht, wobei das relative Gewicht nur bei der höchsten Dosierung statistisch signifikant different war. Bei den Weibchen waren weiterhin auch die relativen Gewichte von Herz und Ovarien in der höchsten Dosisgruppe erhöht. Auf Basis dieser Daten konnte ein NOAEL aufgrund der Fettablagerung in der Leber auch bei der niedrigsten Dosierung nicht abgeleitet werden (Gaunt et al., 1971b).

In einer weiteren Studie an männlichen Ratten (n=20) wurde den Tieren 0, 0,5 oder 2,5 % bromiertes Baumwollsaamenöl im Futter (entspricht etwa 0,45 bzw. 2,25 g/kg KG und Tag, kalkuliert nach (EFSA, 2012)) für 80 Tage verabreicht. In der hohen Dosisgruppe waren das Wachstum und die Futtermittelaufnahme gestört. In dieser Gruppe waren 9 der Tiere 4 Wochen nach Beginn der Behandlung moribund und wurden getötet. Die anderen Tiere waren lethargisch. Bei der hohen Dosierung wurden eine milde Anämie sowie eine Vergrößerung von Leber, Herz, Niere und Milz gefunden; eine Vergrößerung des Herzens fand sich auch bei der geringeren Dosierung. Alle behandelten Tiere wiesen weiterhin Hyperplasien der Schilddrüse, Myokarditis, Fettveränderungen in der Leber, reduzierte hepatische Enzymaktivitäten (z.B. Glykose-6-Phosphatase und Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase), eine verminderte testikuläre Entwicklung sowie epitheliale Veränderungen in der Niere auf. Bei der niedrigen Dosierung waren die Effekte weniger ausgeprägt (Munro et al., 1969).

In einer weiteren Studie bekamen männliche Ratten (n=8) 0, 0,02, 0,1 oder 0,5 % bromiertes Baumwollsaamenöl im Futter (entspricht etwa 0, 18, 90 bzw. 450 mg/kg KG und Tag, kalkuliert nach (EFSA, 2012)) für 120 Tage. Zwischen den Behandlungsgruppen wurden keine Effekte auf das Körpergewicht festgestellt. In der höchsten Dosierung waren das relative Herz- und Lebergewicht vermutlich aufgrund von Lipidablagerungen erhöht. Im Herz wurde eine Veränderung des Lipidstoffwechsels durch eine Reduktion des Palmitatmetabolismus festgestellt. Lipidakkumulation in der Leber wurde in der 0,1 und 0,5 %-Dosisgruppe beobachtet. Die hepatische Aktivität der Glukose-6-Phosphat Dehydrogenase war reduziert ab 0,1 % (Trend auch schon bei 0,02 %). Weiterhin wurden bei der höchsten Dosierung bei den Tieren eine Myokarditis mit degenerativen und inflammatorischen Läsionen, renale tubuläre Degenerationen sowie gelegentlich Hyperplasien der Schilddrüse beobachtet (Munro et al., 1971).

In einer weiteren Untersuchung dieser Arbeitsgruppe wurden weibliche und männliche Ratten (n=15) mit 0, 0,1 oder 0,5 % bromiertem Baumwollsaamen-, Maiskeim-, Oliven- oder Sesamöl für 105 Tage behandelt (entspricht etwa 0, 90 bzw. 450 mg/kg KG und Tag, kalkuliert nach (EFSA, 2012)). Auch hier finden sich in den höchsten Dosisgruppen degenerative Läsionen am Herzen insbesondere in der bromierten Sesamöl-Gruppe und weniger bei männlichen Ratten in der bromierten Olivenöl-Gruppe. In den hohen Dosisgruppen und teilweise auch in den Niedrigdosisgruppen wurden minimale degenerative renale Veränderungen bei den männlichen Tieren, Lipidakkumulation in Leber und Herz sowie Hyperplasien der Schilddrüse (vor allem bei Weibchen) beobachtet. Bei den hohen Dosierungen wurden weiterhin ein erhöhtes relatives Gewicht der Niere, der Leber und des Herzens (letzteres außer bei männlichen Ratten in der bromierten Olivenöl-Gruppe) festgestellt. Histopathologische Un-

tersuchungen der Testis und der Ovarien zeigten keine behandlungsbedingten Veränderungen (Munro et al., 1972).

Männliche und weibliche entwöhnte Ratten (n=6) bekamen 0,8 % bromiertes Maiskeimöl (entspricht etwa 0,72 mg/kg KG, kalkuliert nach (EFSA, 2012)) oder 0,5 % Ethylester von 9,10-Dibromstearat oder 9,10,12,13-Tetrabromstearat (0,5 % Tetrabromstearat entspricht nach Autorenangaben in etwa dem Gehalt in 0,8 % Maiskeimöl) für 5 Tage bis 3 Monate. Die Tiere insbesondere in der Maiskeimöl-Gruppe waren lethargisch und wiesen zunächst eine reduzierte Futtermittelaufnahme auf. Nach 7 bis 10 Tagen adaptierten sich die Tiere, so dass keine Wachstumsunterschiede mehr beobachtet wurden. Eine Verfettung der Leber wurde bei allen Tieren der Maiskeimöl-Gruppe beobachtet, bei einigen Tieren der Ester-Gruppen sowie bei einem Tier der Kontrollgruppe. Das Herz der Tiere in der Maiskeimöl-Gruppe war vergrößert, gelblich verfärbt und wies eine feste bis harte Textur auf. Myokardiale Degeneration und gelegentlich frühe Nekrose wurde bei der Langzeitgabe von Maiskeimöl beobachtet. Eine deutliche Vergrößerung des Herzens sowie ein erhöhter Lipidgehalt im Herzen wurden bei den Tieren der Maiskeimöl-Gruppe beobachtet; eine leichte Herzvergrößerung fand sich auch in der Dibromstearat-Gruppe nach 10 Tagen. Alle Tiere der Maiskeimöl-Gruppe wiesen eine Vergrößerung der Leber auf, wobei ein weniger stark ausgeprägter Effekt auch bei den Tieren der Fettsäure-Gruppen auftrat. Nur das Maiskeimöl verursachte einen dauerhaften Anstieg des Lipidgehalts der Leber. Leberhyperplasie, Ödeme des Herzens, testikuläre Degeneration und Nekrose wurde hingegen bei den Tieren in der Tetrabromstearat-Gruppe beobachtet. Das bromierte Maiskeimöl verursachte stärkere toxische Effekte als die bromierten Fettsäuren. Die Autoren vermuteten, dass die Unterschiede auf einer besseren Resorption des Maiskeimöls beruhen könnten oder durch andere bromierte Bestandteile des Öls hervorgerufen sein könnten (Jones et al., 1983).

Ähnlich wie bei Jones et al. (1983) findet sich in einer weiteren Studie an männlichen Ratten nach Gabe von Maiskeimöl (2 % im Futter über 35 Tage) ein stärkerer Effekt auf die Erhöhung des Gewichts und des Lipidgehalts der Leber im Vergleich zu Monoglyceriden der Dibrom- oder Tetrabromstearinsäure (jeweils 2 % im Futter) bzw. zu einer Mischung der beiden bromierten Monoglyceride (2 % im Futter) (Wilson et al., 1983).

Neben den Rattenstudien liegen subchronische Studien an Miniaturschweinen vor. In der bereits zitierten Studie von Gaunt et al. (1971a) wurden einzelne Tiere mit 20 bis 160 mg bromiertem Maiskeimöl pro kg KG täglich für 64 Tage behandelt. Lediglich bei dem mit 160 mg/kg KG behandelten Schwein wurden substantielle Mengen an intrazellulärem Fett in Lymphknoten beobachtet, während bei den übrigen Tieren keine Unterschiede im Fettgehalt oder Gewicht der Organe sowie histopathologische Veränderungen gefunden wurden (Gaunt et al., 1971a).

Miniaturschweine (jeweils n=4) wurden mit bromiertem Sesamöl (mit 38,5 % Brom; 0, 5, 25, 50 oder 500 mg/kg KG täglich) für 17 Wochen oder bromiertem Sojaöl (mit 44 % Brom; 0, 5, 50 oder 500 mg/kg KG täglich) für 28 Wochen behandelt. In der höchsten Dosisgruppe beim Sesamöl waren das Wachstum und die Futtermittelaufnahme vermindert und die Tiere zeigten ein verändertes Verhalten wie z. B. Orientierungslosigkeit. In der höchsten Dosierung der beiden bromierten Öle zeigten die Tiere Zeichen von Ataxie und Lethargie. Enzymaktivitäten wie z.B. LDH (Laktatdehydrogenase) und SGOT (Serum Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) waren erhöht in der höchsten Dosierung beider bromierter Öle sowie bei 50 mg pro kg KG des bromierten Sesamöls. In den höchsten Dosierungen beider bromierter Öle wurden Fettablagerungen in Leber und Niere sowie beim bromierten Sesamöl Degenerationen, Läsionen und Fettablagerungen im Herzmuskel sowie eine testikuläre Atrophie nachgewiesen. Das absolute und relative Lebergewicht war erhöht in den beiden höchsten Dosisgruppen des Se-

samöls, wobei das relative Lebergewicht auch bei 25 mg/kg KG erhöht war. Das absolute Nierengewicht war ebenfalls erhöht in den höchsten beiden Dosisgruppen des Sesamöls. Das relative Nierengewicht war sogar bei allen Dosierungen erhöht. Beim bromierten Sojaöl waren das absolute und relative Leber- und Nierengewicht nur in der höchsten Dosisgruppe erhöht (Farber et al., 1976).

Bromierte Pflanzenöle verursachen eine Störung des Fettstoffwechsels im Organismus. Bei Ratten wurde eine Erhöhung des Gehaltes an Triglyceriden und Cholesterol in Leber und Herz nachgewiesen, die einherging mit einer Abnahme der Lipidspiegel im Plasma (Bernal et al., 1986; Lombardo et al., 1985).

Entwicklungs- und Reproduktionstoxikologie

Zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxikologie liegen nur sehr begrenzt Daten vor. In einer Tierstudie wurden erwachsene Ratten mit 0, 0,25, 0,5, 1 oder 2 % bromiertem Sojaöl im Futter (entspricht etwa 0, 0,225, 0,45, 0,9 bzw. 1,8 g/kg KG und Tag, kalkuliert nach EFSA (2012), n=16-40) behandelt. Die Supplementierung männlicher und weiblicher Tiere erfolgte 14 Tage vor der Paarung, 1 bis 14 Tage während der Züchtung sowie für die weiblichen Tiere 22 Tage während der Trächtigkeit und 21 Tage während der Laktationsphase. Den Nachkommen wurde das gleiche supplementierte Futter bis zu einem Alter von 90 bis 120 Tagen verabreicht. Zwei Wochen nach Beginn der Behandlung wiesen die Tiere beider Geschlechter in der höchsten Dosisgruppe ein reduziertes Körpergewicht auf. Die Reproduktionsfähigkeit war vollständig gestört, vermutlich aufgrund eines gestörten Zyklus bei den Weibchen (kein Östruszyklus). Auch in der 1 %-Dosisierung war die Fähigkeit zur Empfängnis deutlich beeinträchtigt. Lediglich 48 % der Weibchen wurden trüchtig und bekamen Nachwuchs. Weiterhin wurden ein reduziertes mütterliches Körpergewicht und eine erhöhte Anzahl von kleinen Würfen beobachtet. Die postnatale Mortalität der Nachkommen war sehr hoch. Am Tag 90 nach der Geburt waren lediglich 15 % der Nachkommen noch am Leben. Weiterhin wiesen sie ein gestörtes Wachstum und ein verändertes Verhalten wie z. B. Hypoaktivität und beeinträchtigte Schwimmfähigkeit auf. Auch bei der 0,5 %-Dosisierung zeigten sich reproduktionstoxische Effekte, die jedoch weniger ausgeprägt waren. Die Rate an Wachstumsstörungen und die Mortalitätsrate der Nachkommen waren ebenfalls erhöht, aber nicht so stark wie in der 1 %-Dosisgruppe. Weiterhin wurde eine leicht reduzierte Nachkommenzahl, eine reduzierte Aktivität der Tiere nach der Entwöhnung, eine verzögerte vaginale Entwicklung sowie ein reduziertes Gehirn- und Körpergewicht am Tag 90 nach der Geburt beobachtet. Bei der 0,25 %-Dosisierung wurden ähnliche reproduktionstoxische Effekte festgestellt wie in der 0,5 %-Gruppe (leicht reduzierte Anzahl der Nachkommen, gestörtes postnatales Verhalten und Wachstum), allerdings keine erhöhte Mortalität der Nachkommen. Die Autoren schlossen daraus, dass bromiertes Sojaöl einen Einfluss auf ein frühes Stadium der Reproduktion ausübt. (Vorhees et al., 1983).

In zwei weiteren Tierstudien, eine bei Ratten und eine bei Miniaturschweinen, wurden nach Supplementierung von bromierten Pflanzenölen adverse Effekte auf die Testis beobachtet. Nach Gabe von 0,5 oder 2,5 % bromiertem Baumwollsaamenöl im Futter für 80 Tage wurde bei männlichen Ratten eine verminderte testikuläre Entwicklung festgestellt (Munro et al., 1969). Nach Exposition von Miniaturschweinen (jeweils n=4) mit bromiertem Sojaöl (0, 5, 50 oder 500 mg/kg KG und Tag) für 28 Wochen wurde bei der höchsten Dosierung eine testikuläre Atrophie (z.B. mit Reduktion der Spermatogenese) beobachtet. Solche Effekte wurden bei Miniaturschweinen nach Exposition mit bromierten Sesamöl nicht nachgewiesen (Farber et al., 1976).

3.1.2.3 Humandaten

Akkumulationspotenzial der bromierten Fettsäuren beim Menschen

Nach experimentellen Untersuchungen zur Akkumulation von bromierten Fettsäuren bei Nagetieren und Schweinen (siehe Abschnitt 3.1.2.1) erfolgte von der gleichen Arbeitsgruppe die Untersuchung von Gewebeproben des Menschen (Crampton et al., 1971). Es standen Autopsie-Proben von Menschen unterschiedlichen Alters aus Großbritannien, den Niederlanden und Deutschland zur Verfügung, allerdings ohne weitere anamnestische Angaben (insbesondere: Erkrankungen, Verzehr von Softdrinks). Im Gegensatz zu den Niederlanden und Deutschland erfolgte zum Zeitpunkt der Probenahme in Großbritannien der Zusatz von bromierten Fettsäuren bei der Herstellung von bestimmten Softdrinks (erlaubt bis zu 80 ppm). Es wurde lipidgebundenes Brom bestimmt.

Die Proben aus Großbritannien zeigten bei einem Neugeborenen im Fettgewebe einen Gehalt unterhalb der Nachweisgrenze von 0,1 mg Brom/kg Fett, während bei 13 Kindern im Alter zwischen 2 und 11 Jahren Werte im Fettgewebe zwischen 18 und 109 mg/kg Fett gemessen wurden. Insgesamt zeigten die Proben eine mit dem Alter leicht zunehmende Tendenz. Von 2 Kindern lag auch Material von weiteren Organen vor. Ein 3-jähriges Kind mit einem Gehalt im Fettgewebe von 52 mg/kg Fett wies in der Leber einen Wert von 252 mg/kg Fett und in den Nieren einen Wert von 317 mg/kg Fett auf. Bei einem 10-jährigen Kind mit einem Gehalt im Fettgewebe von 43 mg/kg Fett erbrachte die Analyse der Milz einen Wert von 474 mg/kg Fett und des Gehirns einen Wert von 364 mg/kg Fett. Bei den 21 Erwachsenen im Alter zwischen 30 und 71 Jahren lagen die Gehalte an lipidgebundenem Brom im Fettgewebe dagegen nur zwischen < 0,1 und 4,3 mg/kg Fett; auch in Leber, Milz, Gehirn und Nieren dieser Menschen fanden sich maximal nur 8 mg/kg Fett. In dieser Gruppe wurde keine Abhängigkeit der Gehalte an lipidgebundenem Brom vom Alter oder Geschlecht gefunden.

Bei den Kindern aus Deutschland (n=22) zeigten sich Gehalte im Fettgewebe bis maximal 9 mg/kg Fett. Bei den Erwachsenen (n=25) im Alter zwischen 20 und 75 Jahren lagen die Gehalte zwischen <0,1 und 0,9 mg/kg Fett. In den Proben von Leber, Milz, Gehirn und Nieren wurden bei den Kindern Gehalte bis maximal 9,4 mg/kg Fett, bei den Erwachsenen bis maximal 0,9 mg/kg Fett gemessen. Die Ergebnisse für die Proben aus den Niederlanden waren im Wesentlichen vergleichbar, mit einem maximalen Gehalt im Fettgewebe von 3,7 mg/kg Fett bei den 54 Erwachsenen (nur Proben von 3 Kindern verfügbar).

Insgesamt zeigte sich somit ein deutlicher Unterschied zwischen den Proben aus Großbritannien und denen aus Deutschland, mit bei den Kindern ca. 10-fach höheren Gehalten von lipidgebundenem Brom im Fett von Fettgewebe und 20- bis 50-fach höheren Gehalten im Fett bei einzelnen Organen. Die Autoren der *British Industrial Biological Research Association* (Bibra) kamen zu dem Schluss, dass offenbar in Großbritannien (im Vergleich zu den anderen beiden Ländern) eine höhere Exposition gegenüber einer Brom-haltigen Substanz vorlag, und diese Substanz akkumulierte. Mögliche Organo-Brom-Verbindungen wurden betrachtet, von denen nur bromierte Pflanzenöle für eine Erklärung der beobachteten Differenzen übrig blieben. Der Gebrauch der bromierten Pflanzenöle als Zusatzstoff wurde im September 1970 in Großbritannien untersagt.

Trotz der Beschränkungen der Studie bezüglich fehlender anamnestischer Angaben insbesondere zum Verzehr von Softdrinks ist die deutlich höhere Akkumulation von Brom bei britischen Kindern im Vergleich zu Erwachsenen bemerkenswert. Dies könnte durch einen höhe-

ren Verzehr auf Körpergewichtsbasis bedingt sein. Bemerkenswert ist aber auch, dass im Fett von Organproben zweier britischer Kinder deutlich höhere Werte im Vergleich zum Fett des jeweiligen Fettgewebes gemessen wurden; dies deutet auf Akkumulationsmechanismen hin, die über die passive Verteilung entsprechend dem Fettgehalt der Gewebe hinausgehen. Dieses Phänomen wurde auch in den tierexperimentellen Untersuchungen beobachtet (siehe Abschnitt 3.1.2.1). Möglicherweise können bromierte Fettsäuren im Stoffwechsel nur eingeschränkt abgebaut werden, so dass es zu einer Speicherung im Gewebe kommt.

Leider liegt zur Frage der Akkumulation von lipidgebundenem Brom beim Menschen nur die beschriebene Studie von Crampton et al. (1971) vor, die aufgrund des Fehlens wesentlicher anamnestischer Angaben in Bezug auf die untersuchten Proben in ihrer Aussagekraft eingeschränkt ist. Es ergeben sich jedoch Verdachtsmomente für ein hohes Akkumulationspotenzial von bromierten Fettsäuren beim Menschen, das möglicherweise über das bei den untersuchten Tierspezies hinausgeht. Dies ist aus grundsätzlichen Erwägungen generell unerwünscht.

Datenlage zur potentiellen Intoxikation durch aus bromierten Fettsäuren freigesetztes Bromid

Bromid wurde ab Mitte des 19. Jahrhunderts als erstes wirksames Medikament bei der Behandlung von zerebralen Krampfanfällen eingesetzt und wurde zu Beginn des 20. Jahrhunderts besonders häufig verwendet, bevor es durch wirksamere Medikamente mit weniger Nebenwirkungen abgelöst wurde. Gleichzeitig wurde es in hohen Dosierungen als Schlafmittel breit eingesetzt (beispielsweise „Bromo-Selzer“ mit ca. 250 mg pro Teelöffel). Die geringe therapeutische Breite und das relativ hohe Akkumulationspotenzial führten schließlich in den 1970er Jahren weltweit zur Verschreibungspflicht bzw. zum Entzug von Zulassungen als Medikament. Heute wird Bromid nur noch in seltenen Fällen als Ersatz-Antiepileptikum bei therapieresistenten zerebralen Krampfanfällen genutzt (Baumeister and Eife, 1993; Lugassy and Nelson, 2009).

Aus dieser Zeit der breiten Anwendung von Bromid liegen umfangreiche Erfahrungen zur Toxizität vor. Bromid wird schnell und nahezu vollständig resorbiert und über den Extrazellularraum verteilt. Es hat eine für Arzneimittel relativ lange Halbwertszeit von 10 bis 14 Tagen. Entsprechend kommt es bei täglicher Applikation zur Akkumulation. Die therapeutische Breite ist gering. Bei manchen Patienten kommt es bereits im Bereich therapeutischer Spiegel zu Nebenwirkungen. Zu dem Spektrum der chronischen Bromid-Intoxikation (Bromismus) können dermatologische, neurologische und psychiatrische Symptome gehören, was bei dem inzwischen sehr seltenen Krankheitsbild die Diagnosestellung oft erschwert. Laborchemisch ist häufig eine Pseudohyperchlorämie hinweisend, die durch die Miterfassung des Bromids bei gängigen Chlorid-Routineanalysenverfahren bedingt ist (Baumeister and Eife, 1993; Lugassy and Nelson, 2009).

In zwei Fallberichten wurde ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Hochverzehr von Softdrinks (mit Zusatz bromierter Fettsäuren) und bromid-bedingten Erkrankungen hergestellt. In welchem Umfang Bromid während der Verdauung und bei der Verstoffwechslung aus bromierten Fettsäuren freigesetzt wird, ist nicht genau bekannt; vermutlich erfolgt nur eine sehr langsame Freisetzung (Cortell R., 1941 und 1956, unveröffentlichte Ergebnisse zitiert von JECFA, 1970).

Bericht über einen Fall von Bromid-Intoxikation nach hohem Konsum von Cola (Horowitz, 1997)

Horowitz (1997) berichtet über einen 40-jährigen Mann aus den USA, der sich mit Kopfschmerzen, Erschöpfungssyndrom und Konzentrationsschwäche vorstellte. Die zunehmende Symptomatik hatte 30 Tage zuvor begonnen. Im weiteren Verlauf über 3 Wochen entwickelten sich eine schwere Ataxie sowie Koordinationsverlust, so dass er nicht laufen konnte; zudem wurden Gedächtnisverlust und Photophobie beobachtet. Bei der neurologischen Untersuchung fiel schließlich auch eine Ptosis des rechten Augenlids auf. Erst nach Anfrage bei einem Vergiftungszentrum wurde die Bestimmung des Bromid-Spiegels im Serum veranlasst, die einen Wert von 3180 mg/L ergab.

Nachdem eine hohe Flüssigkeitszufuhr keine Besserung brachte, erfolgte schließlich eine Hämodialyse, nach der sich die Symptomatik dramatisch besserte. Die Halbwertszeit des Broms (vor der Dialyse) betrug 11,6 Tagen und lag damit im Bereich der Ergebnisse anderer Patienten. Die Anamnese ergab keinen Hinweis auf eine spezifische Brom-Exposition. Der Patient hatte jedoch in den letzten 6 Monaten täglich 2 bis 4 Liter Cola eines Discounters getrunken; dies wurde offenbar vom Autor der Veröffentlichung als kausal angesehen.

In Bezug auf diesen Fall ist festzustellen, dass die vielgestaltige Symptomatik gut zu einer Bromid-Intoxikation passt, und diese durch einen sehr hohen Bromid-Spiegel im Serum bestätigt wurde (Werte über 3000 mg/L werden als potenziell letal angesehen). Derart hohe Spiegel sind jedoch nicht durch einen starken Verzehr von Softdrinks zu erreichen, die maximal 15 ppm an bromierten Fettsäuren enthalten dürfen. Dies zeigt eine überschlägige Rechnung: bei einer Halbwertszeit von 12 Tagen kommt es zu einer 17,3-fachen Akkumulation der täglichen Dosis (Halbwertszeit dividiert durch $\ln(2)$), d.h. eine tägliche Aufnahme von 10 mg Bromid führt im Steady State zu einer akkumulierten Gesamtdosis von 173 mg Bromid. Unter der Worst-case-Annahme eines Gehaltes von (maximal) 10 mg Brom-Äquivalent im Liter Softgetränk¹ und einem Verzehr von 4 Litern täglich resultiert eine maximale tägliche Aufnahme von 40 mg Brom und eine akkumulierbare Gesamtdosis von maximal 692 mg. In einem Liter Serum des Patienten befanden sich jedoch bereits 3180 mg Bromid, entsprechend betrug die Gesamtbelastung des Körpers ein Vielfaches dieser Menge. Es ist daher ausgeschlossen, dass allein durch den Verzehr von Softgetränken mit Zusatz von bromierten Fettsäuren bis 15 ppm ein derartig hoher Bromid-Spiegel im Serum erreicht wird, selbst wenn wie bei der obigen Berechnung die vollständige Freisetzung des Broms aus der Fettsäure angenommen wird. Diese Annahme bedeutet jedoch eine starke Überschätzung der erreichbaren Bromid-Last des Körpers, da vermutlich nur eine sehr langsame Freisetzung des Broms aus bromierten Fettsäuren erfolgt, während der überwiegende Teil des mit bromierten Fettsäuren aufgenommenen Broms lipidgebunden bleibt und in dieser Form im Körper akkumuliert (siehe Abschnitt 3.1.2.3.1).

Bericht über einen Fall von Bromoderm (Jih et al., 2003)

Das Bromoderm ist eine seltene Arzneimittelreaktion auf bromhaltige Medikamente, die bei 1 bis 10 % der behandelten Patienten auftreten kann. Das Krankheitsbild ist Akne-ähnlich und anfangs durch rote folliculäre Papeln und Pusteln gekennzeichnet. Später kann es zur Bil-

¹ Massenanteil des Broms bei bromierten Fettsäuren:

36 % bei Ölsäure (Molmasse 282) nach Bindung von 2 Bromatomen (Molmasse 442)

53 % bei Linolsäure (Molmasse 280) nach Bindung von 4 Bromatomen (Molmasse 600)

63 % bei α -Linolensäure (Molmasse 278) nach Bindung von 6 Bromatomen (Molmasse 758)

dung von konfluierenden, eitrig einschmelzenden, roten oder braunen, häufig mit Krusten bedeckten schmerzhaften Knoten kommen. Der Wirkmechanismus ist nicht geklärt, die histologischen Veränderungen sind nicht spezifisch.

Jih et al. (2003) berichten über einen 63-jährigen Mann aus den USA mit in den letzten 2 Wochen aufgetretenen schmerzhaften, ulzerierenden und erythematösen Knoten auf der Haut von Händen und Fingern. Der Patient gab an, seit mehreren Monaten täglich 8 Liter ein es Softdrinks, der unter Verwendung von bromierten Fettsäuren hergestellt wird, zu trinken. Die daraufhin veranlasste Bestimmung von Bromid im Serum ergab mit 9,6 mg/L einen Wert oberhalb des Referenzbereichs, der von den Autoren mit bis zu 5 mg/L angegeben wird. Die Anamnese ergab keinen Hinweis auf eine andere Brom-Exposition. Durch Vermeidung des Softdrinks und Behandlung mit Colchicin kam es nach 4 Monaten zum Verschwinden der Hautsymptome.

Auch bei diesem Fall stellt sich die Frage der Plausibilität für den hergestellten kausalen Zusammenhang zwischen Exposition gegenüber Softgetränken mit Zusatz von bromierten Fettsäuren und der aufgetretenen Erkrankung, für deren Diagnose als Bromoderm offenbar der mit 9,6 mg/L als leicht erhöht eingestufte Bromspiegel entscheidend war (andere Publikationen geben einen Hintergrund-Level bis zu 10 mg/L an, beispielsweise Hafiji et al., 2008).

Publizierte Fälle von Bromoderm weisen eine hohe Variation der Bromid-Spiegel auf. Nach einer Zusammenstellung von 11 Fällen mit gemessenen Bromid-Spiegeln (ohne den Fall von Jih et al., der mit aufgeführt ist Nabatame et al., 2010) lagen die Werte im Serum in einer sehr großen Spanne zwischen 48,8 und 9109 mg/L. Dabei wurden 4 Fälle mit Bromid-Spiegeln zwischen 48,8 und 112 mg/L berichtet. Diese Werte liegen deutlich unterhalb des Toxizitätsbereichs, der individuell unterschiedlich bei ca. 400 mg/L beginnt (Baumeister und Eife, 1993). Allgemein wird daher vermutet, dass es sich beim Bromoderm im Gegensatz zu der oben beschriebenen Bromid-Intoxikation um eine Hypersensitivitätsreaktion handelt, bei der keine Dosisabhängigkeit besteht. Ob eine solche Reaktion allerdings schon bei einem leicht erhöhten Bromid-Spiegel von 9,6 mg/L (durchaus denkbar als Folge des beschriebenen Hochkonsums eines Softgetränks mit bromierten Fettsäuren) auftreten kann, erscheint zumindest zweifelhaft. Publizierte Fallberichte von Bromoderm nach Exposition gegenüber Bromid mit Bromid-Spiegeln im genannten Bereich liegen nicht vor. Gänzlich auszuschließen ist ein Kausalzusammenhang jedoch nicht; wenn ein solcher bestehen sollte, wäre diese Reaktion bei Bromid-Spiegeln im obersten Normbereich bzw. leicht oberhalb des Normbereichs als extrem selten einzustufen.

3.1.3 Exposition

In den USA und in Kanada ist ein Zusatz von bromierten Ölen bei der Herstellung von bestimmten Softdrinks von bis zu 15 ppm bzw. 15 mg/L zulässig. In Deutschland wurden bromierte Pflanzenöle mit einem Gehalt von etwa 80 ppm in aus den USA importiertem Mandelsirup, (n=2, bei einem Produkt nicht in der Inhaltsstoffliste angegeben) sowie in einem ebenfalls aus den USA stammenden Passionsfruchtsirup mit einem Gehalt von etwa 20 ppm gefunden (Bendig et al., 2013).

Zur Expositionsabschätzung von bromierten Pflanzenölen liegen für Deutschland nach der Nationalen Verzehrsstudie II (NVS II) für Limonade ein durchschnittlicher Verzehr für Männer von 224 g pro Tag und ein 95. Perzentil von 1286 g vor. Frauen konsumieren deutlich weniger Limonade mit einem Mittelwert von 88 g pro Tag und einem 95. Perzentil von 544 g. Der

höchste durchschnittliche Konsum findet sich bei männlichen Jugendlichen (14-18 Jahre) mit 505 g am Tag. Das höchste 95. Perzentil ist bei männlichen Erwachsenen der Altersgruppen 19 bis 24 Jahre sowie 25 bis 34 Jahre mit 2000 g pro Tag angegeben (MRI, 2008). Gelegentlich wird ein exzessiver Konsum von Limonaden von mehreren Litern (4 bis 8 L) beschrieben (siehe Fallstudien: Horowitz, 1997; Jih et al., 2003).

Die Tabelle 1 gibt die Aufnahme von bromierten Ölen bei verschiedenen Expositionsszenarien wieder. In den Verbrauchergruppen mit dem höchsten Konsum an Limonaden (männliche Jugendliche bzw. junge Männer) ergibt sich eine durchschnittliche Aufnahme von bromierten Pflanzenölen von 0,13 mg pro kg KG täglich sowie ein 95. Perzentil von 0,38 mg/kg KG täglich. Bei einem exzessiven Konsum solcher Getränke könnte die Aufnahme von bromierten Pflanzenölen bis zu 1,5 mg pro kg KG und Tag betragen.

Tabelle 1: Expositionsszenarien für bromiertes Pflanzenöl, angegeben in mg pro kg KG (mg pro Person) unter der Annahme eines Zusatzes von 15 ppm bromierten Pflanzenölen in Limonaden auf Basis der Expositionsdaten nach der NVS II bzw. unter Annahme eines exzessiven Konsums.

	Mittelwert	95. Perzentil
Männer ^a	0,04 (3,4)	0,24 (19,3)
Frauen ^b	0,02 (1,3)	0,12 (8,2)
Verbrauchergruppe mit dem höchsten Konsum	0,13 (7,6) ^c	0,38 (30) ^{a,d}
Exzessive Zufuhr von bis zu 4 oder sogar 8 L	0,75-1,50 (60-120) ^a	

a Durchschnittliches KG etwa 80 kg

b Durchschnittliches KG etwa 70 kg

c Männliche Jugendliche zwischen 14 und 18 Jahren, durchschnittliches KG von etwa 60 kg

a-c alle Angaben zum Körpergewicht nach (EFSA, 2012)

d Junge Männer zwischen 19 und 24 Jahren sowie zwischen 25 und 34 Jahren

Bendig et al. (2012) führten ebenfalls Expositionsschätzungen bezüglich bromierter Pflanzenöle für die Bevölkerung der USA durch. Hier wurde der Gehalt an bromierten Pflanzenölen in 7 Erfrischungsgetränken von 3 US-Herstellern gemessen und ein Wert von etwa 8 ppm bestimmt. Basierend auf Expositionsdaten zu Erfrischungsgetränken (durchschnittlich 217 Liter pro Person und Jahr, 15,7 % Marktanteil von Erfrischungsgetränken mit Zusatz an bromierten Pflanzenölen) sowie unter Annahme von 8 ppm bromierter Pflanzenöle in den Getränken wurde für die USA eine durchschnittliche Exposition von 745 µg pro Person und Tag (entspricht etwa 10,6 µg pro kg KG und Tag bei einem Körpergewicht von 70 kg) kalkuliert. Für Verzehrer mit einer hohen Präferenz für bestimmte Softdrinks (Annahme einer durchschnittlichen Exposition von 217 Litern Erfrischungsgetränke mit bromierten Pflanzenölen pro Jahr) wurde eine Exposition von 4750 µg pro Person und Tag ermittelt (entspricht etwa 68 µg pro kg KG und Tag bei einem Körpergewicht von 70 kg). Bendig et al. (2012) ermittelten eine im Vergleich zu Erwachsenen deutlich höhere Exposition gegenüber bromierten Pflanzenölen (30 µg pro kg KG täglich) für Kinder zwischen 3 und 4 Jahren (KG 16 kg); unter der Annahme einer Flüssigkeitszufuhr ausschließlich über Erfrischungsgetränke mit bromierten Pflanzenölen errechneten die Autoren für diese Altersgruppe eine Exposition von 650 µg pro kg KG und Tag.

3.1.4 Risikocharakterisierung

3.1.4.1 Bewertung durch Gremien

Im Jahre 1970 führte das Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) bereits eine toxikologische Bewertung von bromierten Pflanzenölen durch. Die Expertengruppe bewertete eine Reihe von toxikologischen Untersuchungen an der Ratte sowie am Schwein (Gaunt et al., 1971a; b; Munro et al., 1971; 1972; 1969). Die Ergebnisse dieser Studien sind unter Punkt 3.1.2.2 dargestellt. Das Gremium stellte fest, dass keine Langzeitstudien zur Verfügung stehen und empfahl, dass zukünftige Studien die verschiedenen Anwendungsformen von bromierten Pflanzenölen berücksichtigen sollten, insbesondere im Hinblick auf die Bromspeicherung in Geweben und auf pathologische Effekte am Herzen. Weiterhin sollten epidemiologische Zusammenhänge zwischen bromierten Pflanzenölen und Herzerkrankungen beim Menschen untersucht werden. Bromierte Derivate, die im Fettgewebe von Tier und Mensch akkumulieren, sollten identifiziert und ihr toxikologisches Potential untersucht werden (JECFA, 1970).

3.1.4.2 Bewertung durch das BfR

Die vorliegenden tierexperimentellen Daten zum Gefährdungspotenzial von bromierten Fettsäuren zeigen – abhängig von der Art der eingesetzten Fettsäuren bzw. Pflanzenöle – eine Ablagerung der Substanzen in verschiedenen Organen, die bei hoher Dosierung zu erhöhten Organengewichten führt. In Bezug auf hierdurch bedingte entzündliche, degenerative und funktionelle Veränderungen sind diejenigen am Herz als besonders relevant anzusehen. Beobachtet wurden auch reproduktionstoxische Effekte, allerdings bei vergleichsweise hoher Dosierung. Bei den Untersuchungen zur subchronischen Toxizität lag die Studiendauer im Bereich von maximal 90 bis 120 Tagen. Erforderliche Langzeitstudien zur Ableitung eines No-Observed-Adverse-Effect-Levels (NOAEL) wurden bisher nicht publiziert. Aussagekräftige Untersuchungen bezüglich eines möglichen gentoxischen Potenzials liegen nicht vor.

Insgesamt lässt die vorliegende Datenlage in Bezug auf das Expositionsniveau durch Verzehr von Softdrinks mit bis zu 15 ppm an bromierten Fettsäuren gegenwärtig keine Risiken erkennen, die die Feststellung einer Gesundheitsschädlichkeit im Sinne von Art. 14 der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 rechtfertigen würden. Die in diesem Kontext oft zitierten Fallberichte von Horowitz (1997) und Jih et al. (2003) können eine mögliche allgemeine Gesundheitsschädlichkeit nicht belegen, da im ersten Fall (Bromid-Intoxikation) ein kausaler Zusammenhang auszuschließen ist, und der zweite Fall (Bromoderm), sollte überhaupt ein kausaler Zusammenhang bestehen, als extrem seltene Reaktion einzustufen ist.

Weiter klärungsbedürftig bleibt allerdings die Frage des Akkumulationspotenzials beim Menschen, das möglicherweise höher ist als bei den untersuchten Tierspezies. Daher sind möglicherweise höhere Sicherheitsfaktoren bei der Ableitung eines ADI-Wertes zu berücksichtigen. In diesem Zusammenhang erscheint insbesondere die bei Kindern beobachtete hohe Akkumulation klärungsbedürftig. Grundsätzlich ist die Verwendung von Substanzen, die ein hohes Akkumulationspotenzial beim Menschen haben, bei der Herstellung von Lebensmitteln als unerwünscht anzusehen.

4 Referenzen

- Baumeister, F.A., Eife, R., 1993. [Bromism or chronic bromide poisoning]. *Klin Padiatr.* 205, 432-434.
- Bendig, P., Maier, L., Lehnert, K., Knapp, H., Vetter, W., 2013. Mass spectra of methyl esters of brominated fatty acids and their presence in soft drinks and cocktail syrups. *Rapid Commun Mass Spectrom* 27, 1083-1089.
- Bendig, P., Maier, L., Vetter, W., 2012. Brominated vegetable oil in soft drinks - an underrated source of human organobromine intake. *Food Chemistry* 133, 678-682.
- Bernal, C., Basilico, M.Z., Lombardo, Y.B., 1986. [Toxicological effects induced by the chronic intake of brominated vegetable oils]. *Arch Latinoam Nutr* 36, 432-442.
- Chadha, R.K., Lawrence, J.F., Conacher, H.B., 1986. Use of capillary gas chromatography for the identification of brominated vegetable oils. *J Chromatogr* 356, 441-444.
- Crampton, R.F., Elias, P.S., Gangolli, S.D., 1971. The bromine content of human issue. *Br J Nutr* 25, 317-322.
- EFSA, 2012. Scientific opinion, Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data, European Food Safety Authority (EFSA), <http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/2579.pdf>. *The EFSA Journal* 10, 2579.
- Farber, T.M., Ritter, D.L., Weinberger, M.A., Bierbower, G., Tanner, J.T., Friedman, M.H., Carter, C.J., Earl, F.L., van Loon, E.J., 1976. The toxicity of brominated sesame oil and brominated soybean oil in miniature swine. *Toxicology* 5, 319-336.
- FDA, 2013. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 Volume 3, revised as of April 1, 2013, U.S. Food and Drug Administration (FDA); <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?FR=180.30>.
- Gaunt, I.F., Gangolli, S.D., Crampton, R.F., 1971a. Brominated maize oil. II. Storage of lipid-bound bromine in pigs fed brominated maize oil. *Food Cosmet Toxicol* 9, 13-19.
- Gaunt, I.F., Grasso, P., Gangolli, S.D., 1971b. Brominated maize oil. I. Short-term toxicity and bromine-storage studies in rats fed brominated maize oil. *Food Cosmet Toxicol* 9, 1-11.

- Hafiji, J., Majmudar, V., Mathews, S., Green, A., Rytina, E., Burrows, N.P., 2008. A case of bromoderma and bromism. *Br J Dermatol* 158, 427-429.
- Health Canada, 2013. 8. List of permitted food additives with other generally accepted uses (lists of permitted food additives), Date issued: 2013-09-11; <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/addit/list/8-other-autre-eng.php>.
- Horowitz, B.Z., 1997. Bromism from excessive cola consumption. *J Toxicol Clin Toxicol* 35, 315-320.
- James, S.P., Kestell, P., 1978. The fate of brominated soya oil in the animal body. *Xenobiotica* 8, 557-564.
- JECFA, 1970. Toxicological evaluation of some extraction solvents and certain other substances: brominated vegetable oils; Results of the deliberation of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), FAO Nutrition Meetings, Report Series No. 48A, WHO/Food ADD/70.39, Meeting in Geneva; <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48aje02.htm>.
- Jih, D.M., Khanna, V., Somach, S.C., 2003. Bromoderma after excessive ingestion of Ruby Red Squirt. *N Engl J Med* 348, 1932-1934.
- Jones, B.A., Tinsley, I.J., Lowry, R.R., 1983. Bromine levels in tissue lipids of rats fed brominated fatty acids. *Lipids* 18, 319-326.
- Lawrence, J.F., Chadha, R.K., Iverson, F., McGuire, P., Conacher, H.B., 1984. Brominated fatty acid distribution in tissues and fluids of rats fed brominated vegetable oils. *Lipids* 19, 704-707.
- Lombardo, Y.B., Chicco, A., Basilico, M.Z., Bernal, C., Gutman, R., 1985. Effect of brominated vegetable oils on heart lipid metabolism. *Lipids* 20, 425-432.
- Lugassy, D., Nelson, L., 2009. Case files of the medical toxicology fellowship at the New York City poison control: bromism: forgotten, but not gone. *J Med Toxicol* 5, 151-157.
- MRI, 2008. Max Rubner-Institut: Ergebnisbericht, Teil 2; Nationale Verzehrsstudie II; http://www.mri.bund.de/fileadmin/Institute/EV/NVSII_Abschlussbericht_Teil_2.pdf.
- Munro, I.C., Hand, B., Middleton, E.J., Heggveit, H.A., Grice, H.C., 1971. Biochemical and pathological changes in rats fed low dietary levels of brominated cottonseed oil. *Food Cosmet Toxicol* 9, 631-637.
- Munro, I.C., Hand, B., Middleton, E.J., Heggveit, H.A., Grice, H.C., 1972. Toxic effects of brominated vegetable oils in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 22, 423-429.
- Munro, I.C., Middleton, E.J., Grice, H.C., 1969. Biochemical and pathological changes in rats fed brominated cottonseed oil for 80 days. *Food Cosmet Toxicol* 7, 25-33.
- Nabatame, S., Saito, Y., Sakuma, H., Komaki, H., Nakagawa, E., Sugai, K., Sasaki, M., Uchiyama, K., Kosaka, M., 2010. Bromoderma in a patient with migrating partial seizures in infancy. *Epilepsy Res* 91, 283-288.
- Vorhees, C.V., Butcher, R.E., Wootten, V., Brunner, R.L., 1983. Behavioral and reproductive effects of chronic developmental exposure to brominated vegetable oil in rats. *Teratology* 28, 309-318.
- Wilson, G.R., Tinsley, I.J., Lowry, R.R., 1983. Fatty acid composition of liver lipids in rats fed brominated fatty acids. *Lipids* 18, 661-663.