

Zum Vorkommen von Acrylamid in Lebensmitteln

Bericht des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin über das Expertengespräch vom 14. Mai 2002

Einleitung

1. Einleitend erläuterte das BgVV die Zielsetzung dieser öffentlichen Veranstaltung. Wissenschaftler, Verbraucher- und Wirtschaftsverbände sowie Sachverständige aus Landesbehörden und die neue Bundesanstalt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit seien eingeladen worden, um im Sinne einer Risikokommunikation die Relevanz der schwedischen Forschungsergebnisse für den Verbraucherschutz in Deutschland zu diskutieren.
2. Ein intensiver Austausch von zweckdienlichen Informationen und Sachverständigenmeinungen solle der Problemdefinition, der Darstellung von Interessenslagen, der Identifizierung von Wissenslücken und der Vorbereitung einer im Augenblick noch nicht leistbaren umfassenden wissenschaftlichen Risikoabschätzung dienen. Diese sei als Basis für rationale Strategien der Risikominderung notwendig. Das BgVV sei allerdings nicht die zuständige Risikomanagement-Behörde. Deshalb seien als Gesprächsergebnis auch keine sofortigen Risikomanagement-Entscheidungen angestrebt und dürften daher nicht erwartet werden. Das BgVV wolle vielmehr im Anschluss an das Gespräch das Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft über den Sachstand unterrichten, zum weiteren Vorgehen beraten und die Öffentlichkeit informieren.
3. Das Gespräch solle nach der vorgeschlagenen Tagesordnung mit einer Sachstandsdarstellung beginnen. An diese werde sich eine Expertenbefragung zur Analytik von Acrylamid in Lebensmitteln, zur Verbraucherexposition, zu den möglichen technologischen Ursachen der Bildung von Acrylamid und zur toxikologischen Einschätzung der in Lebensmitteln gefundenen Gehalte an Acrylamid anschließen. Im Anschluss solle dann das weitere Vorgehen - möglichst mit konkreten Schritten, Benennung der notwendigen Akteure und Festlegung eines Zeitrahmens - beraten werden. Hierbei seien Prioritäten zu setzen.
4. Es stelle sich vielleicht die Frage nach der Zweckmäßigkeit nationaler Aktivitäten in Anbetracht der von der WHO mit Datum vom 13. Mai 2002 für den 25.–27. Juni 2002 angekündigten Konsultation zu den gesundheitlichen Folgen von Acrylamid in Lebensmitteln. Informell sei auch eine Bewertung durch das FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives im Jahre 2003 in Aussicht gestellt worden. Aus Sicht des BgVV sollten zwar die toxikologischen Bewertungen international auf Basis der weltweit verfügbaren Daten erfolgen, doch könnten sich Verzehrsgewohnheiten, Expositionen, Produkte und Technologien national unterscheiden. Das Herausarbeiten solcher Besonderheiten wäre dann ein wichtiger Beitrag zur Risikoabschätzung.

Sachstandsdarstellung

5. Anlass für das Expertengespräch waren Forschungsergebnisse einer von Prof. Margareta Törnqvist geleiteten wissenschaftlichen Arbeitsgruppe des Instituts für Umweltchemie der Universität Stockholm. Die schwedische Forschergruppe hatte spezifische Hämoglobin-Addukte von Acrylamid, die als Biomarker für eine Exposition angesehen werden, auch im Blut von beruflich nicht exponierten Menschen gefunden. Sie führten diese Ergebnisse auf die Aufnahme von Acrylamid über die Nahrung zurück, da sie herausfanden, dass die Substanz unter dem Einfluss von hohen Temperaturen in bestimmten Lebensmitteln, darunter

einigen Grundnahrungsmitteln, gebildet werden kann. Die Acrylamid-Hämoglobin-Addukte wurden später auch im Blut von Ratten festgestellt, die mit frittierten Lebensmitteln gefüttert worden waren. In den Untersuchungen an der Universität Stockholm wurden zur Bestimmung des Acrylamids in Lebensmittel eine ursprünglich für die Bestimmung dieses Stoffes in Trinkwasser entwickelte Methode angewandt, durch die Acrylamid nach Bromierung gaschromatographisch bestimmt wird. Über das Verfahren, das zur Extraktion des Acrylamids aus den Lebensmitteln angewandt wurde, liegen keine detaillierten Angaben vor. Die schwedische Lebensmittelbehörde hat sich auf der Grundlage dieser Information ebenfalls mit dem Vorkommen von Acrylamid in Lebensmitteln beschäftigt. Es wurde dort eine neue Analysenmethode entwickelt, nach der Acrylamid mit Hilfe von LC/MS/MS nachgewiesen wird. Die Methode soll in Kürze publiziert werden. Nähere Informationen konnten nicht erhalten werden. Die schwedische Lebensmittelbehörde hatte am 24. April 2002 über das Schnellinformationssystem für Lebensmittel der EU diese Forschungsergebnisse zum Vorkommen von Acrylamid in Lebensmitteln der Kommission und den anderen Mitgliedstaaten zur Kenntnis gebracht.

6. Die Einzelergebnisse der schwedischen Untersuchungen sind im Internet zu finden unter: <http://www.slv.se/Download/Document/approvedDocs/enginformationakryl.htm>.

Danach konnte bei einer Nachweisgrenze von 30 Mikrogramm pro kg kein Acrylamid in den in die Untersuchungen einbezogenen rohen und gekochten Lebensmitteln festgestellt werden. In Lebensmitteln bei deren Herstellung Prozesse wie Frittieren, Rösten und Backen einbezogen waren, wurden jedoch Gehalte an Acrylamid im Bereich von einigen hundert bis zu mehr als zweitausend Mikrogramm pro Kilogramm gemessen. Die höchsten Werte wurden in Knäckebrot, Frühstücks-Cerealien, Pommes Frites und Kartoffelchips ermittelt. Auf der Grundlage der bisher vorliegenden Untersuchungsergebnisse geht die schwedische Behörde davon aus, dass die Bildung von Acrylamid in kohlenhydratreichen Lebensmitteln bei hohen Temperaturen stattfindet, zum Bildungsmechanismus liegen jedoch noch keine Erkenntnisse vor. Die schwedische Lebensmittelbehörde will ihre Untersuchung zum Vorkommen und zur Bildung von Acrylamid fortführen. Sie hat eine internationale Zusammenarbeit zur Lösung der anstehenden Probleme angeregt.

7. Acrylamid verhält sich *in vitro* und in Tierversuchen genotoxisch; in einer Reihe von Studien sind sogar vererbte Keimzellenmutationen nachgewiesen worden. Acrylamid wirkt im Tierversuch kanzerogen. Daher ist der Stoff im Chemikalienrecht der Europäischen Union als Mutagen und Kanzerogen der Kategorie II eingestuft. Acrylamid ist als Monomer ein Baustein für Kunststoffe. Es kann deshalb in Spuren in Lebensmittelverpackungen enthalten sein. Nach der Bedarfsgegenständeverordnung darf die Migration von Acrylamid in Lebensmitteln (bei einer Nachweisgrenze der Analysenmethode von 10 µg/kg) nicht nachweisbar sein, um den Verbraucher vor möglichen Risiken durch den Übergang von Acrylamid aus der Verpackung ins Lebensmittel zu schützen. Für Trinkwasser ist ein Grenzwert von 0.1 Mikrogramm pro Liter festgelegt worden.

Expertenbefragung

Fragenkomplex zur Analytik

8. Von Seiten der Experten wurde über verschiedene methodische Ansätze sowohl zur Extraktion des Acrylamid aus Lebensmittelproben wie zur nachfolgenden Aufreinigung und Weiterverarbeitung der Extrakte, zur chromatografischen Trennung der Komponenten wie zum Nachweis und zur quantitativen Bestimmung des Acrylamids mit oder ohne Derivatisierung berichtet.

9. Die Veröffentlichung der schwedischen Methode im *Journal of Agricultural and Food Chemistry* wurde für Juni 2002 angekündigt. Im Central Science Laboratory in England erfolgte nach Kenntnis eines Experten die Extraktion mit Wasser bei 80°C. Nach verschiedenen Reinigungsschritten werde zum Nachweis entweder eine GC/MS-Methode nach Derivatisie-

nung des Acrylamids oder eine LC/MS/MS-Methode eingesetzt. Es ergab sich eine Diskussion, ob Acrylamid unter den Bedingungen einer Heißwasser-Extraktion ausreichend stabil sei und es wurde ein alternativer Ansatz vorgetragen, bei dem die Extraktion zunächst mit Dichlormethan erfolgt, wodurch eine gute Abtrennung von der Matrix möglich sei, und anschließend eine Überführung in eine wässrige Phase vorgenommen wird. Gegenüber diesem Ansatz wurde jedoch vorgebracht, dass Acrylamid nicht hinreichend in eine organische Phase extrahiert werden könne. Andererseits sei eine Abtrennung von Lipiden durch eine Extraktion der Wasserphase mit Toluol möglich. Die Wiederfindung in wässrigen Extrakten sei gut, bei Verwendung von deuterierten oder ^{13}C -markiertem Acrylamid als internem Standard könne sehr gut quantitativ bestimmt werden. Nachteil der schwedischen Methode sei, dass sie nur 40 bis 50 % Wiederfindung erreiche, womit eine sichere Analytik nicht zu bewerkstelligen sei. Die markierten Standards seien kommerziell erhältlich ebenso wie die für die Aufreinigung der Extrakte auch vor der LC/MS/MS unbedingt notwendigen Festphasen (z.B. Styroldiphenylbenzolpolymere von Baker).

10. Die Bromierung des Acrylamides vor der Aufreinigung wurde als problematisch charakterisiert, da zu viele Matrix-Bestandteile gleichfalls reagierten und die Auftrennung danach schwierig sei und sehr viele Schritte verlange, bevor die Proben für die ECD-Detektion sauber genug seien. Vernünftiger sei die Anwendung von SPE-Techniken auf wässrige Extrakte. Es wurde angeregt, evtl. eine enzymatische Hydrolyse der Stärke in die Aufarbeitung einzufügen.

11. Als unbedingt erforderlich wurde angesehen, möglichst schnell nationale oder internationale Proficiency-Tests durchzuführen, bevor begonnen werde, Werte zu veröffentlichen. FAPAS sei dabei, solche Tests zu organisieren; dies könne jedoch vielleicht zu lange dauern. Ein Experte bot sich an, das hierfür notwendige Material herzustellen.

12. Das BgVV bot sich an, die Analytiker in einem Workshop zusammenzubringen und auch möglichst schnell einen Proficiency-Test zu organisieren.

13. Diskutiert wurde auch die Bedeutung der von den Schweden angegebenen „Measurement Uncertainty“. Es wurde vermutet, dass mit der schwedischen Methode erhaltene Ergebnisse unter $100\ \mu\text{g}/\text{kg}$ nicht zuverlässig sein könnten. Einigkeit bestand, dass eine Bestimmungsgrenze von $50\ \mu\text{g}/\text{kg}$ vorerst ausreichend sei.

14. Die Expertenbefragung ergab auch, dass es noch keine quantitativen Untersuchungsergebnisse von in Deutschland gezogenen Proben gibt. Auch in der deutschen Lebensmittelindustrie gibt es offensichtlich noch keine Projekte, die eigenen Produkte zu untersuchen - vor allem wegen des Fehlens einer validierten Methode. Von einer Firma wurde berichtet, dass in den USA mit dem Methodenaufbau begonnen worden sei, um die Bedingungen, unter denen Acrylamid im Produktionsprozess entsteht, zu studieren.

Fragenkomplex zur Exposition

15. Die Bundesforschungsanstalt für Getreide-, Kartoffel- und Fettforschung informierte über aus Herstellungsmengen und Bevölkerungszahlen (Angaben der zentralen Markt- und Preisberichtsstelle, ZMP) errechnete durchschnittliche Verzehrsmengen (Nicht-Verzehrer eingeschlossen) für einige Gruppen von Broten und Kartoffelprodukte in Deutschland. Bei dieser Berechnungsweise ergeben sich relativ geringe Verzehrsmengen wie z.B. $100\ \text{g}$ Brot und knapp $30\ \text{g}$ Dauerbackwaren pro Person und Tag. Knäckebrot läge dann bei $0,2\ \text{g}$, Kroketten, Formkartoffeln etc. bei $3\ \text{g}$, Kartoffelchips ebenfalls bei $3\ \text{g}$ und Pommes frites bei $9\ \text{g}$ pro Person und Tag.

16. Von einem anderen Experten wurden vergleichende Daten über den Durchschnittsverzehr in Europa, die Ende der Neunziger Jahre ermittelt worden waren, vorgestellt. Danach ist der Verzehr von Chips in Deutschland geringer als in England und in Schweden.

17. Das BgVV gab zu bedenken, dass es wichtig wäre, die Verzehrsmengen für besondere Bevölkerungsgruppen, vor allem für Kinder und Jugendliche und für Hochverzehrer zu kennen. Gerade Jugendliche könnten ja Kartoffelchips auch in größeren Mengen verzehren.

18. Es wurde festgestellt, dass der Ernährungsbericht 2000 zwar nach z.B. Altersgruppen und Geschlecht differenzierte Daten enthielte, dafür aber innerhalb der Gruppe Brot bzw. Kartoffeln nicht nach einzelnen Produkten unterschieden werde.

19. Ein Experte erwähnte Daten der nationalen Verzehrsstudie die damals für den Brotverzehr in der Bundesrepublik einen mittleren Wert von 241 g/Tag und für den 97.5-ten Perzentil 528 g/Tag auswies. Diese Verzehrsmengen sind möglicherweise seither gesunken. So gehe der Ernährungsbericht 2000 für Brot- und Backwaren insgesamt im nationalen Durchschnitt nur noch von 184 g aus.

20. Betont wurde, dass die Verwendung mittlerer Verzehrsmengen sinnvoll sein könne, wenn es um die Beurteilung des Risikos von Langzeiteffekten ginge. Es seien aber auch akute Effekte zu berücksichtigen; daher müsste man auch den Extremverzehr anschauen, um sicher zu stellen, dass nicht spezifische Bevölkerungsgruppen akute Schäden erleiden. Es stellte sich heraus, dass auch die Wirtschaft nicht in der Lage wäre, Angaben zum Spitzenverzehr zu machen.

21. Es wurde angeregt, die Daten spezifischer neuerer Studien auf das Vorhandensein solcher Informationen zu prüfen, z.B. eine kürzlich von Unilever durchgeführte Studie zum Verzehr von Phytosterolestern. Andere Daten könnten vielleicht bei der Gesellschaft für Konsumforschung und anderen Anbietern vorhanden sein. Auch auf Studien, an denen das DIFE in Potsdam beteiligt war, bzw. die es derzeit koordiniere, wurde hingewiesen

22. Ein Experte warnte davor, auf der gegenwärtigen analytischen Datenbasis bereits bestimmten Lebensmitteln bestimmte Gehalte an Acrylamid zuzuordnen. Dies führe zur Verunsicherung der Bevölkerung und vielleicht sogar ganzer Industriegruppen.

23. Zu anderen möglichen Eintragsquellen für Acrylamid wurde diskutiert: Zigarettenrauch, Kosmetische Mittel, Verpackungsmaterialien für Lebensmittel und Trinkwasser. All diese Quellen führen zu einer im Vergleich zu den in Lebensmitteln in Schweden gemessenen Werten erheblich geringeren Aufnahmen von Acrylamid durch die Verbraucher.

Fragenkomplex zur Chemie und Technologie

24. Am Beispiel des Brotbackens wurde aufgezeigt, wie sich technologische Prozesse durch ihre Zeit-Temperaturprofile unterscheiden können und beim Brot zu ganz unterschiedlicher Oberflächen-Beschaffenheit und Relation zwischen Kruste und Krume führen. Hinzu kommen andere Faktoren wie z.B. Fettgehalt und pH-Wert. Wenn in der Krume keine Temperaturen über 100 °C erreicht werden, sei die Wahrscheinlichkeit der Bildung von Acrylamid möglicherweise sehr gering. Die Kruste kann dagegen über einen längeren Zeitraum Temperaturen über 180 °C erreichen. Da ist die theoretische Möglichkeit der Acrylamid-Bildung durchaus gegeben.

25. Manche Knäckebröte enthalten an der Oberfläche eine Ölsaart. Diese könnten Reaktanten für die Bildung von Acrylamid liefern. In Deutschland sind Bröte mit Ölsaaten in der Krume beliebt. Die Ölsaaten können gelegentlich auch auf der Kruste vorkommen. Vermutet

wird, dass es nur an der Oberfläche und bei kleinen Wassergehalten zur Bildung von Acrylamid kommt.

26. Bei Cerealien müsste untersucht werden, ob möglicherweise vor allem gepuffte und an der Oberfläche glasierte Produkte Acrylamid enthalten.

27. Bei Kartoffelprodukten könnte kritisch sein, dass sie viel freie Aminosäuren enthalten und dass sie in das Frittieröl gelangen, welches nicht frei von Glycerin ist. Die Verdampfung des Wassers erfolgt sehr rasch und es bleibt genügend Reaktionszeit, dass es zur Acrylamidbildung kommen kann.

28. Je nach technologischem Prozess kann – insbesondere bei mehrstufigen Verfahren – die Erforschung der Ursachen der Bildung von Acrylamid sehr schwierig sein. Deutlich wird, dass die Temperatur–Zeitprofile sich extrem unterscheiden können. Auch beim Frittieren von Kartoffeln können sich die Temperatur–Zeitprofile sehr unterscheiden. Hinzu kommt, dass die Hersteller entweder Fette oder Öle verwenden, gelegentlich unter Zusatz von Silikonölen. Gelegentlich wird mit Stickstoff–Einspülung bzw. mit Vakuumröstern gearbeitet. All diese Faktoren könnten von Bedeutung sein. Landesspezifische Unterschiede dürften demgegenüber eine geringere Rolle spielen.

29. Da Acrylamid ein Gerüst aus drei Kohlenstoff-Atomen enthält, ist zu fragen, welche Lebensmittelbestandteile solche C₃-Fragmente liefern können.

30. Hier kommt z.B. Glycerin aus Fetten in Frage bzw. dessen Oxidationsprodukt Acrolein. Die zweite Möglichkeit besteht darin, dass das bei der Maillard-Reaktion in hohen Konzentrationen aus Kohlenhydraten gebildete Methylglyoxal eine Rolle spielt. In beiden Fällen bedarf es noch der Einführung der Amidgruppe, um zu Acrylamid zu gelangen. Eine dritte Möglichkeit besteht darin, dass aus Aminosäuren von Peptidketten direkt pyrolytisch Acrylamid gebildet wird. Hierbei bedürfte es keiner weiteren Quelle für die Aminofunktion. Für all diese Reaktionen sind hohe Temperaturen (Optimum möglicherweise zwischen 140 und 180 °C), geringe Wassergehalte und schwach saures Milieu erforderlich. Alle Mechanismen sind noch mehr oder weniger spekulativ und nicht durch ausreichend Daten untermauert.

31. Es wurde auch angesprochen, dass bestimmte Mikroorganismen wie z.B. *Lactobazillus plantarum* mikrobiologisch Acrolein über Glycerinaldehyd–Phosphat bilden können. Auch dies wäre ein denkbarer Weg, der aber nur bei wenigen Produkten relevant wäre, allerdings nicht bei denen, welche die höchsten Gehalte an Acrylamid aufweisen.

32. Die Diskussion wurde im wesentlichen zwischen Hochschul-Wissenschaftlern und mit Beiträgen der Bundesforschungsanstalt geführt. Die deutsche Lebensmittelindustrie hatte – auch auf Befragen – keine Vorstellungen und gab sich mit Beiträgen einiger Sprecher vor allem im Hinblick auf fehlende Analysemethoden hilflos. Verwiesen wurde auch darauf, dass es sich nicht nur um ein Industrieproblem handele, sondern die gleichen Produkte auch im Haushalt entstehen dürften. Das BgVV anerkennt, dass die Größe des Problems alle überrascht hat, weist aber auf die Verantwortung der Industrie für die Sicherheit der von ihr in Verkehr gebrachten Lebensmittel hin.

Fragenkomplex Toxikologie

33. Zur Toxikologie von Acrylamid wurden die Endpunkte: Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität und Neurotoxizität diskutiert. Für Acrylamid liegt ein umfänglicher Risikobewertungsbericht, der im Rahmen der EU-Altstoffverordnung (EC 1488/94) durch den Berichterstatter UK unter Mitwirkung aller Mitgliedsstaaten, insbesondere auch Deutschlands, erstellt und im Konsens verabschiedet wurde. Die Experten schlossen sich übereinstimmend den in diesem Risikobewertungsbericht vorgenommenen Bewertungen an. Danach ist Acry-

lamid genotoxisch und mutagen sowohl in somatischen Zellen wie in Keimzellen. In Keimzellen wurde nachgewiesen, dass Acrylamid vererbare Mutationen erzeugt. Acrylamid ist kanzerogen mit einer Einstufung in Kategorie 2. Die entsprechende IARC-Einstufung ist diejenige einer Kategorie 2A. Dies bedeutet, dass die im Tierversuch gefundenen Eigenschaften biologisch auf die menschliche Situation übertragbar seien und daher der Befund im Tierversuch als für den Menschen bedeutsam angesehen wird.

34. Acrylamid reagiert auch mit für die Zellteilung wesentlichen Proteinsystemen. Schon bei niedrigen Konzentrationen werden Microtubuli-assoziierte Proteine mit hoher Selektivität getroffen, wodurch Zytoskelett und Zellteilungsvorgang massiv beeinflusst werden. Es muss daher nicht notwendigerweise eine DNA-Schädigung der allein ausschlaggebende Faktor für die Tumorigenese sein. Acrylamid könnte sich nach Auffassung eines Experten damit hinsichtlich der Bewertung der Tumorigenese in die Gruppe der α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen einreihen, die als Inhaltsstoffe von Aromen bekannt sind, und bei denen eine ähnliche Problematik vorliegt.

35. Vom BgVV wird in diesem Zusammenhang allerdings auch auf eindeutig belegte, z.T. sogar vererbte clastogene Effekte hingewiesen.

36. Das Tumorspektrum schließt Tumore in Organen, welche endokriner Regulation unterliegen (z.B. folliculäre Adenome und Adenocarcinome der Schilddrüse, Adenocarcinome des Uterus), ein. Darauf wird ausdrücklich auch in der neueren Studie zur Kanzerogenese hingewiesen. Ob daraus auf hormonale Effekte bei der Kanzerogenese geschlossen werden kann, wurde diskutiert, wird aber wegen der genotoxischen Wirkung in Übereinstimmung mit dem EU-Bewertungsbericht derzeit nicht als entscheidender Wirkmechanismus angesehen.

Zum Mechanismus der Kanzerogenese wurde erörtert, in welcher Weise die vorhandene Genotoxizität als der relevante Mechanismus angesehen werden muss, und ob die in der regulatorischen Toxikologie übliche Betrachtungsweise zutreffend sei, nach der für genotoxische Kanzerogene ein „Schwellenwert“ für die Tumorentstehung nicht angenommen werden kann.

37. Acrylamid muss im Gegensatz zu anderen chemischen Kanzerogenen nicht notwendigerweise erst im Stoffwechsel aktiviert werden, um mit DNA zu reagieren, tut dies andererseits ohne Aktivierung nur langsam und erst nach sehr langen Reaktionszeiten messbar. Daneben ist das durch Epoxidierung entstehende Stoffwechselprodukt Glycidamid als direkt alkylierendes Agens anzusehen. Die Experten sahen es als möglich an, dass die genotoxische Wirkung von Acrylamid einer nicht-linearen Dosis-Effekt-Beziehung unterliegen könnte. Nach ihrer Hypothese soll unter Annahme eines niedrigen K_m des weiteren Metabolisierungs- und Inaktivierungsschrittes von Glycidamid mit Glutathion bei höherer Expositionshöhe als K_m ein nicht-linearer Anstieg von Glycidamid zu einer die Repairmechanismen übersteigenden Veränderung an der DNA führen; daraus ergäbe sich für Expositionshöhen, die den K_m überschreiten, eine „praktische“ Schwelle für die Tumorbildung. Auf Nachfragen an die Experten äußerten diese die Ansicht, dass mit relativ einfachen mechanistischen Studien an Zellkulturen abgeklärt werden könnte, ob tatsächlich eine „praktische“ Schwelle vorliegt oder nicht.

38. Eine weitere zentrale Frage ist neben der Beschreibung der möglichen Mechanismen die nach der Dosis-Wirkungsbeziehung in den vorliegenden Studien. Die Daten zur Tumorzinzidenz aus der ersten, 1986 publizierten tierexperimentellen Studie, scheinen auf eine ausgeprägte nichtlineare Dosis-Wirkungsbeziehung hinzudeuten. Nur bei der höchsten getesteten Dosis treten signifikant erhöhte Tumorzahlen auf. Diese Interpretation einer nichtlinearen Dosis-Wirkungsbeziehung lässt auch die zweite publizierte Studie zu. Vom BgVV wird auf die Grenzen der Interpretationsmöglichkeiten angesichts der doch begrenzten Tierzahlen hingewiesen. Auch von den Experten wird gewarnt, angesichts der offenen Fragen zum Me-

chanismus aus den Tumordaten vorschnell eine „sichere Dosis“ im Sinne eines Schwellenwertes abzuleiten.

39. Aus den beiden vorliegenden epidemiologischen Studien haben sich keine statistisch zu sichernden Hinweise auf eine Erhöhung der Krebsinzidenz bei Personen mit vorangegangener, auch langzeitiger Acrylamidexposition über die Luft am Arbeitsplatz ergeben. Allerdings war die Macht (Power) selbst in der Studie mit dem größten Studienumfang mit 80% zu gering, um ein um weniger als 25% erhöhtes allgemeines Krebsrisiko mit hoher Sicherheit zu entdecken. Für manche Krebsarten, z.B. Hirntumor hätte eine dreifache Erhöhung (entspricht >300%) vorliegen müssen, um in dieser Studie erkennbar zu sein. Diese Studien können daher nicht herangezogen werden, um die aus dem Tierversuch abgeleitete krebsauslösende Wirkung von Acrylamid als für den Menschen irrelevant darzustellen.

40. Als schwerwiegende, nicht-reversible Wirkungen sind Neurotoxizität und Reproduktionstoxizität von Acrylamid anzusehen. Für diese Effekt kann das Vorhandensein einer Dosis ohne Effekt (NOAEL) angenommen werden, und für die Bewertung des Risikos kann die „Margin of Safety“ Betrachtung angewendet werden.

Die Experten waren sich darin einig, dass für eine Risikobetrachtung bei Expositionshöhen, wie sie derzeit durch Lebensmittel bekannt sind, die reproduktionstoxische Wirkung nicht weiter verfolgt werden muss, da im Tierversuch Effekte dieser Art erst bei Dosierungen von 12 mg/kg/Tag (LOAEL) bei einem NOAEL von 5 mg/kg/Tag auftraten.

Bei den neurotoxischen Wirkungen - ebenfalls ein empfindlicher Endpunkt - scheint die Fähigkeit des Acrylamids mit Proteinen selektiv reagieren zu können, eine Rolle zu spielen. Die Bewertung der vorliegenden tierexperimentellen Daten zur Neurotoxizität lässt erkennen, dass hier der NOAEL (0,5 mg/kg/Tag) mit einiger Unsicherheit, ob er nicht bereits bei 0,2 mg/kg/Tag läge, abgeleitet werden kann. Im Tierversuch waren neben diskreten Schädigungen des zentralen Nervensystems bei höheren Dosen bei Dosen von 2 mg/kg/Tag auch nach Absetzen anhaltende und z.T. irreversible Schädigungen der peripheren Nerven und eine Beeinträchtigung der Nervenleitungsgeschwindigkeit gefunden worden.

41. Eine lebhafte Diskussion ergab sich auf der Basis unterschiedlicher Berechnungsansätze über einen möglichen „Sicherheitsabstand“ bei Akzeptanz einer nichtlinearen Dosis-Wirkungsbeziehung bei der Kanzerogenität und eines Schwellenwertes bei der Neurotoxizität. Bei Zugrundelegen eines niedrigen Durchschnittsverzehrs von etwa 1 µg/kg Kgw/Tag (ohne nähere Kenntnis der Stabilität und Bioverfügbarkeit von Acrylamid in Lebensmitteln), scheint das Risiko gering zu sein. Das BgVV stellte aber zur Debatte, dass man die sogenannten Hochverzehrer (mit z.B. einem täglichen Verzehr von ca. 200 g Pommes frites), berücksichtigen müsse. Vorgetragene Expertenschätzung kamen für Kinder je nach Alter und Körpergewicht zu Extremwerten der täglichen Aufnahme von 10 bis zu 25 µg/kg Kgw/Tag, wenn man die entsprechenden Körpergewichte und Verzehrsmengen berücksichtigt. Der Extremwert ergäbe sich, wenn man die Berechnungen für ein vierjähriges Kind durchführte. Für Erwachsene ergeben sich nach Berechnungen eines eingeladenen Experten bei Berücksichtigung der höheren Perzentile des Verzehrs für durchschnittliche Langzeitaufnahmen Werte von maximal 0.5 µg/kg Kgw/Tag. Die Diskussion zeigte, dass zumindest für die höher exponierten Gruppen „Sicherheitsabstände“ im Hinblick auf die Qualität der möglichen Effekte gering sind. Es wurde ferner erörtert, dass in die Betrachtung des Sicherheitsabstands auch die Bioverfügbarkeit von Acrylamid aus Nahrungsmitteln für den Menschen einbezogen werden müsste. Bei einer Bioverfügbarkeit von 50% aus wässriger Lösung bei der Ratte könnten Acrylamid- und Glycidamid-spezifische Hb-Addukte als Marker für die interne Exposition vergleichend eingesetzt werden.

42. Vom BgVV wurde die Frage nach der Gültigkeit von quantitativen Risikoabschätzungen anderer Institutionen gestellt. So hätten die WHO, die US EPA und die schwedische NFA

das Krebsrisiko geschätzt, dass aus der Aufnahme von 1 µg Acrylamid pro kg Körpergewicht pro Tag resultiere. Die Ergebnisse seien 0.7/1000 (WHO), 4.5/1000 (US EPA) und 10/1000 (schwedische NFA). Dies löste Kommentare zu Sinn und Unsinn dieser Modelle aus und brachte zutage, dass die Wahl der Modelle (deren biologische Bedeutung unerwiesen ist) bei weitem mehr Einfluss auf das Ergebnis hat als die Daten selbst. Es wurde dabei erwähnt dass bei Anwendung solcher Modelle auf Daten zur Kanzerogenität von Ethylcarbamat über dreizehn Zehnerpotenzen variierende Ergebnisse erhalten wurden. Umso wichtiger sei es daher, angesichts des zweifelsfrei vorhandenen Risikos, sich mit dem Mechanismus der Kanzerogenese durch Acrylamid und die Ursachen der nicht-linearen Dosis–Wirkungs–Beziehung zu befassen. Extrapolationen seien nur sinnvoll, wo sie „mechanismusgeleitet“ erfolgen.

Identifikation offener Fragen und weiteres Vorgehen

Analytik

Derzeit steht in Deutschland, das war das Ergebnis des Gesprächs, in keinem Labor eine validierte Analytik zur Verfügung, wiewohl in einzelnen Labors vielversprechende Ansätze bestehen. Das Vorhandensein einer Analytik ist aber die Grundvoraussetzung dafür, die Exposition durch Lebensmittel abzuschätzen, den Bildungsmechanismus zu untersuchen und die technologischen Möglichkeiten zur Minimierung der Acrylamidbildung während des Zubereitungsprozesses zu minimieren.

Der Entwicklung der Analytik wurde daher von allen Beteiligten höchste Priorität zugemessen.

Es wurde vereinbart, dass das BgVV (dies ist mit der Bundesanstalt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit abgestimmt) die Methodenentwicklung unterstützt und dann zeitnah einen Workshop zur Analytik unter Beteiligung interessierter Kreise, insbesondere der Länder organisiert. Als nächster Schritt sollte ein Proficiency Test, vom BgVV organisiert, durchgeführt werden, um eine solide methodische Grundlage für alle weiteren Schritte zu legen. Referenzmaterial soll zur Verfügung gestellt werden.

Als Zielgröße für die Nachweisgrenze wird der sichere Nachweis von 50 ppb Acrylamid in Lebensmitteln angestrebt.

Exposition

Daten aus Deutschland zur Konzentration in Lebensmitteln fehlen bislang. Sie sind aber eine entscheidende Grundlage, um eine Expositionsabschätzung für die hiesige Situation vornehmen zu können.

Der Ermittlung solcher Daten wurde von allen Beteiligten höchste Priorität zugemessen.

Es wurde vereinbart, dass die Bundesanstalt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit an die zuständigen Behörden der Länder herantreten wird, damit mit dem Bereitstehen einer validen Analysenmethode auf der Basis rationaler Probenahmepläne koordinierte Untersuchungen relevanter Lebensmittel stattfinden. In die Abstimmung soll auch die Lebensmittel herstellende Industrie mit einbezogen werden.

Verzehrsdaten der belasteten Lebensmittel stehen derzeit nicht zur Verfügung, auch hinsichtlich der Verzehrsgewohnheiten hoch exponierter Gruppen ist zu wenig bekannt. Bestehende Daten bereits durchgeführter neuerer Verzehrsstudien sollen durch das BgVV auf die Verwendbarkeit der Daten zu prüfen. Andernfalls sind umgehend begrenzte Erhebungen zu

initiiieren, die sich mit den relevanten Lebensmittelgruppen und den am meisten exponierten Bevölkerungsgruppen befassen. Es wurde dringend angeregt, für diesen Zweck Handelsdaten zur Verfügung zu stellen, die vorhanden sind und die aktuelle Situation am ehesten widerspiegelt.

Als methodische Ansatz für die Ermittlung der internen Exposition wird eine Studie diskutiert, in welcher Acrylamid- sowie Glycidamid-spezifische Hb-Addukte gemessen werden sollen, wobei die individuelle Exposition der Probanden erfasst werden müsste, um eine Abschätzung der Bioverfügbarkeit zu ermöglichen.

Chemie und Technologie

Die Mechanismen der Bildung von Acrylamid in Lebensmittel während des Vorgangs der Zubereitung (z.B. Temperatur-Zeitprofile) sind derzeit noch ungeklärt. Es wurde vereinbart, dass, sobald Methoden zum Nachweis von Acrylamid in Lebensmitteln vorliegen, Untersuchungen durchzuführen seien, in welchen unter kontrollierten Bedingungen Herstellungsprozesse simuliert und das dabei entstehende Acrylamid gemessen werden soll. Durch Änderung der Prozessparameter soll geprüft werden, wie eine Minimierung der Acrylamidbildung erreicht werden kann.

In solche Untersuchungen sollte auch einbezogen werden, in welchem Umfang bei der Zubereitung von Lebensmitteln, auch solchen ohne Vorfertigung, im Haushalt Acrylamid entsteht.

In dieser Aufgabenstellung, so wurde angeregt, sollte BMVEL die Bundesanstalt für Getreide-, Kartoffel- und Fettforschung in Detmold beauftragen, koordinierend tätig zu werden und Bemühungen anderer Forschungsanstalten, der Hochschulen und der Lebensmittel herstellende Industrie zusammen zu führen. Eine besondere Verantwortung kommt hier der Industrie zu. In der Sitzung wurde seitens des BLL signalisiert, dass in der in den nächsten Tagen stattfindenden Sitzung des wissenschaftlichen Beirates über ein gemeinsames Forschungsprogramm und über eine Kooperation diskutiert werden würde.

Toxikologie

Die chemische Substanz Acrylamid ist entsprechend den Anforderungen an die Prüfung von Chemikalien im Rahmen der Altstoffverordnung der EU umfassend untersucht, so dass sich keine weiteren Prüfforderungen ergaben. Unsicherheiten bestehen über eine mögliche Dosisabhängigkeit des auslösenden Mechanismus für die Kanzerogenese. Derzeit wird angenommen, dass die Genotoxizität von Acrylamid eine kanzerogene Wirkung habe, wobei in der Systematik der Bewertung angenommen wird, dass eine „Konzentrations-/Dosischwelle“, unterhalb derer keine Wirkung ausgelöst wird, nicht existiert. Dennoch haben die Experten Forschungsbedarf angemeldet. Es soll geklärt werden, ob die Konzentration des für die genotoxischen Wirkungen verantwortlich gemachten Metaboliten Glycidamid in einem für die menschliche Exposition durch Lebensmittel relevanten Bereich der Konzentration mehr als dosisproportional ansteigt und zu einer messbaren Glycidamid-DNA-Adduktbildung führt. Falls dies zutrifft, wären Hinweise auf eine sogenannte praktische Schwelle der Auslösung der Kanzerogenese gegeben. Die Priorität für die Bearbeitung dieser Fragestellung wird als hoch angesehen.

Es wird vereinbart, dass das BgVV Möglichkeiten prüft, wie solche Untersuchungen angeschoben werden könnten. Auch diesen Untersuchungen wird eine hohe Priorität zugesprochen.

Nach Auffassung des BgVV besteht ein großer Zeitdruck, die Defizite zu beseitigen. Auch nach Meinung der Experten komme der Entwicklung der Analytik allerhöchste Priorität zu.

Als Zeitfenster steht für die genannten Aktivitäten der Zeitraum zwischen Ende Juni 2002, dem geplanten Zeitpunkt der Expertenanhörung durch die WHO, und der für Mitte 2003 angesetzten Sitzung des JECFA zur Verfügung. Um eine wissenschaftliche Risikoabschätzung innerhalb eines Jahres zu ermöglichen, müsste ein großer Teil der Daten noch in diesem Jahr gewonnen werden.