

## Acrylamid in Lebensmitteln

Stellungnahme Nr. 043/2011 des BfR vom 29. Juni 2011, ergänzt am 21. Januar 2013


Acrylamid entsteht in stärkehaltigen Lebensmitteln wie Pommes Frites, Chips, Crunch-Müsli oder Knäckebrot durch den Bräunungsprozess Backen, Braten oder Frittieren. Erstmals wurde es 2002 in Lebensmitteln in hohen Mengen nachgewiesen. Dieser Fund schreckte die Wissenschaft auf, da Acrylamid im Tierversuch krebserregend wirkt und das Erbgut schädigt. Seitdem sind der Stoff und sein Stoffwechselprodukt Glycidamid Forschungsgegenstand vieler wissenschaftlicher Untersuchungen. Die Wirkung von Acrylamid auf den Menschen ist jedoch noch immer nicht abschließend geklärt. Vor diesem Hintergrund hat das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) den aktuellen Forschungsstand zusammengefasst: es hat eine Vielzahl an Human- und Tierstudien sowie epidemiologischen Untersuchungen ausgewertet. Außerdem hat es Expositionsschätzungen auf Grundlage aktueller Gehalts- und Verzehrdaten zu Acrylamid vorgenommen.

Bei den Human- und Tierstudien standen das Verhalten von Acrylamid im Organismus sowie die erbgutverändernden und krebserzeugenden Wirkungen der Substanz im Vordergrund. In Langzeitstudien an Ratten und Mäusen hat sich Acrylamid als eindeutig krebserregend erwiesen. Ein Schwellenwert, unter dem der Stoff keine erbgutverändernden oder krebserzeugenden Effekte mehr zeigt, wird zwar in der Literatur diskutiert, kann aber aus den vorliegenden Studien nicht abgeleitet werden. Aus Sicht des BfR fehlen dafür Kenntnisse zur molekularen Wirkung des Stoffes. Diese und auch eine mögliche hormonelle Wirkung von Acrylamid sollten in weiteren Studien geklärt werden.

Das BfR hat 13 epidemiologische Studien zu Erkrankungen an verschiedenen Krebsarten im Zusammenhang mit einer Acrylamidaufnahme bewertet. Aus der Gesamtheit der Studien kann jedoch kein einheitliches Ergebnis abgeleitet werden: Während in einigen Studien ein erhöhtes Krebsrisiko beobachtet wurde, war dies in anderen Studien nicht der Fall. Somit kann ein Zusammenhang zwischen der Acrylamidaufnahme und einer Krebserkrankung beim Menschen weder angenommen noch ausgeschlossen werden. Möglicherweise ist das Risiko einer Krebserkrankung, sofern beim Menschen vorhanden, bei der gegebenen Aufnahmemenge (Exposition) praktisch kaum nachweisbar.

Das BfR hat verschiedene Expositionsschätzungen zur Acrylamidaufnahme von Verbrauchern auf der Grundlage von sowohl deutschen als auch europäischen Daten zum Acrylamidgehalt in verschiedenen Lebensmitteln und zur Häufigkeit des Verzehrs von bestimmten Lebensmitteln verglichen. Zudem wird diskutiert, dass Biomarker (Blut, Urin) möglicherweise besser geeignet sind, die Acrylamidaufnahme der Verbraucher zuverlässiger zu bestimmen.

Um das Risiko einer Erkrankung an Krebs zu charakterisieren, hat das BfR Modellrechnungen zum Sicherheitsabstand durchgeführt. Dazu wendete es das von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) vorgeschlagene Bewertungskonzept (Margin of Exposure-Ansatz) an. Dieses bestimmt den Abstand zwischen der aufgenommenen Acrylamid- und einer im Tierversuch als gesundheitsschädlich festgestellten Menge. Die Modellrechnung zeigt, dass der Abstand bei Verbrauchern und Kindern, die viel Lebensmittel mit hohen Acrylamidgehalten verzehren, gering ist und somit ein Gesundheitsrisiko darstellen könnte. Aus Sicht des BfR sollten deshalb weiterhin Anstrengungen unternommen werden, die Acrylamidgehalte in industriell hergestellten Lebensmitteln zu minimieren. Für Verbraucher und Gastronomiebetriebe gilt nach wie vor die Regel „Vergolden statt Verkohlen“, da der Acrylamidgehalt mit zunehmendem Bräunungsgrad ansteigt. Die Zubereitungsempfehlungen auf den Verpackungen sollten beachtet werden.

BfR		BfR-Risikoprofil: Acrylamid in Lebensmitteln (Stellungnahme Nr. 043/2011)			
A	Betroffen sind	1. Allgemeinbevölkerung 2. Kinder			
B	Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung bei hohem Verzehr von Lebensmitteln mit hohen Acrylamidgehalten	Praktisch ausgeschlossen	Unwahrscheinlich	<b>Möglich [1]</b>	Wahrscheinlich Gesichert
C	Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung bei hohem Verzehr von Lebensmitteln mit hohen Acrylamidgehalten	Keine Beeinträchtigung	Leichte Beeinträchtigung	Mittelschwere Beeinträchtigung	<b>Schwere Beeinträchtigung, irreversibel</b>
D	Aussagekraft der vorliegenden Daten	Hoch: Die wichtigsten Daten liegen vor und sind widerspruchsfrei	<b>Mittel: Einige wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich</b>	Gering: Zahlreiche wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	
E	Kontrollierbarkeit durch Verbraucher [2]	Kontrolle nicht notwendig	<b>Kontrollierbar durch Vorsichtsmaßnahmen</b>	<b>Kontrollierbar durch Verzicht</b>	Nicht kontrollierbar

Dunkelblau hinterlegte Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Stellungnahme bewerteten Risikos (nähere Angaben dazu im Text der Stellungnahme Nr. 043/2011 des BfR vom 29.06.2011).

**Erläuterungen:**

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

**Zeile B – Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung:**

[1] – Aus der Gesamtheit der epidemiologischen Studien kann kein einheitliches Ergebnis abgeleitet werden: Während in einigen Studien ein erhöhtes Krebsrisiko beobachtet wurde, war dies in anderen Studien nicht der Fall. Somit kann ein Zusammenhang zwischen der Acrylamidaufnahme und einer Krebserkrankung beim Menschen weder angenommen noch als praktisch ausgeschlossen bezeichnet werden. Möglicherweise ist das Risiko einer Krebserkrankung, sofern beim Menschen vorhanden, bei der gegebenen Aufnahmemenge (Exposition) praktisch kaum nachweisbar. Modellrechnungen zum Sicherheitsabstand zeigen jedoch, dass der „Margin of Exposure“ bei Verbrauchern und Kindern, die viel Lebensmittel mit hohen Acrylamidgehalten verzehren, gering ist und somit ein Gesundheitsrisiko darstellen könnte.

**Zeile E - Kontrollierbarkeit durch Verbraucher**

[2] – Die Angaben in der Zeile „Kontrollierbarkeit durch Verbraucher“ sollen keine Empfehlung des BfR sein, sondern haben beschreibenden Charakter. Das BfR hat in seiner Stellungnahme Handlungsempfehlungen abgegeben. Als Regel für die häusliche oder gastronomische Zubereitung gilt weiterhin „Vergolden statt Verkohlen“, da der Acrylamidgehalt mit zunehmendem Bräunungsgrad ansteigt. Die Zubereitungsempfehlungen auf den Verpackungen sollten beachtet werden. Bei den industriell hergestellten Lebensmitteln sollte der Acrylamidgehalt insbesondere in den hochbelasteten Produktgruppen weiter minimiert werden.

BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG (BfR)

## 1 Gegenstand der Bewertung

Das BfR hat eine aktualisierte Risikobewertung zu Acrylamid vorgenommen. Auf bisherige BfR-Stellungnahmen wird Bezug genommen oder verwiesen:

- „Aktualisierung der Risikobewertung von Acrylamid in Lebensmitteln“ vom 28. November 2002  
[http://www.bfr.bund.de/cm/343/aktualisierung\\_der\\_risikobewertung\\_von\\_acrylamid\\_in\\_lebensmitteln.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/343/aktualisierung_der_risikobewertung_von_acrylamid_in_lebensmitteln.pdf)
- „Zwei Jahre Acrylamid – Eine Bilanz aus Sicht der Risikobewertung“ vom 19. März 2004.  
[http://www.bfr.bund.de/cm/343/zwei\\_jahre\\_acrylamid\\_eine\\_bilanz\\_aus\\_sicht\\_der\\_risikobewertung.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/343/zwei_jahre_acrylamid_eine_bilanz_aus_sicht_der_risikobewertung.pdf)

- „Acrylamid in Lebensmitteln – Neue Ergebnisse bei der 64. JECFA-Sitzung in Rom“ vom 15. März 2005  
[http://www.bfr.bund.de/cm/343/acrylamid\\_in\\_lebensmitteln\\_neue\\_ergebnisse\\_bei\\_der\\_64\\_jecfa\\_sitzung.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/343/acrylamid_in_lebensmitteln_neue_ergebnisse_bei_der_64_jecfa_sitzung.pdf)
- „Besteht ein gesundheitliches Risiko durch Glycidamid in Lebensmitteln?“ vom 23. Oktober 2008  
[http://www.bfr.bund.de/cm/343/besteht\\_ein\\_gesundheitliches\\_risiko\\_durch\\_glycidamid\\_in\\_lebensmitteln.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/343/besteht_ein_gesundheitliches_risiko_durch_glycidamid_in_lebensmitteln.pdf)

## 2 Ergebnis

Acrylamid hat sich auch in einer neuen Langzeitstudie im Rahmen des „National Toxicology Program“ (NTP) der USA als kanzerogen für Ratten erwiesen. Auffällig ist wie in den beiden älteren Studien mit Ratten die Induktion von Tumoren in hormonell-abhängigen Organen. In der jetzt vorliegenden NTP-Studie ist Acrylamid auch für Mäuse kanzerogen in mehreren Organen. Neben Neoplasien der Brust- und der Harderschen-Drüsen ist die Entstehung von Lungentumoren hervorzuheben. Ein Wirkschwellenbereich, unterhalb dessen eine kanzerogene Wirkung von Acrylamid nicht mehr auftritt, wird zwar in der Literatur diskutiert, kann jedoch aus den vorliegenden Befunden nicht abgeleitet werden. Es fehlen Untersuchungen zur molekularen Wirkung, die Hinweise auf eine potenzielle Wirkschwelle geben könnten. Auch Untersuchungen zur Gentoxizität zeigen, dass hinsichtlich der Bildung von DNA-Addukten eine Wirkschwelle für Acrylamid derzeit nicht belegt werden kann. Glycidamid ist der für die Gentoxizität von Acrylamid verantwortliche Metabolit, der im Vergleich zu anderen bekannten Mutagenen wie polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und N-Nitrosoverbindungen ein geringeres gentoxisches Potenzial zu haben scheint. Des Weiteren wird diskutiert, ob für die kanzerogene Wirkung von Acrylamid hormonelle Mechanismen von Bedeutung sind. Dies sollte in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

Hinsichtlich epidemiologischer Erkenntnisse wurde die Bewertung von 13 Studien aus den Jahren 2009 und 2010 vorgenommen. Aus der Gesamtheit der Studien, in denen unterschiedliche Zielorgane untersucht wurden, lässt sich eine Assoziation zwischen Acrylamid-Exposition und Krebsentstehung nicht sicher begründen. Während in einigen Studien ein erhöhtes Krebsrisiko verzeichnet werden konnte, war dies für andere nicht der Fall. Sofern Assoziationen beobachtet wurden, so waren diese nur schwach ausgeprägt. Aufgrund dieser uneinheitlichen Ergebnisse der in die Bewertung eingeschlossenen Studien kann weder angenommen noch ausgeschlossen werden, dass es kausale Zusammenhänge zwischen der Acrylamidaufnahme und einer Krebsentstehung beim Menschen gibt.

Die Expositionsschätzung auf nationaler Ebene, in der die Gehaltsdaten für die wichtigsten Lebensmittelgruppen aus der 8. Signalwert-Berechnung des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) eingingen, ergab für das Jahr 2010 eine mittlere Aufnahme von Acrylamid über die angegebenen Lebensmittelgruppen von 0,14 (0,12-0,17) sowie ein 95. Perzentil von 0,39 (0,32-0,51) µg/kg KG und Tag für die Gesamtheit der Bevölkerung. Die EFSA veröffentlichte für den davorliegenden Zeitraum 2007-2009 für Deutschland höhere Aufnahmemengen (Mittelwert: 0,31-0,34 µg/kg KG und Tag; 95. Perzentil: 0,79-0,83 µg/kg KG und Tag). Diese Unterschiede sind z.T. methodisch erklärbar und möglicherweise durch mittlerweile verringerte Gehalte begründet; allerdings ist die Liste der EFSA hinsichtlich der untersuchten Lebensmittel umfangreicher. Möglicherweise kann durch Human-Biomonitoring die integrale Exposition gegenüber Acrylamid, die sich aus dem Verzehr aller Lebensmittel ergibt, zuverlässiger ermittelt werden; so wurde über die Messung von Hämoglobin-Addukten eine mittlere Acrylamidaufnahme von 0,43 (maximal 1,04) µg/kg KG und Tag bestimmt.

Verwendet man für die Risikocharakterisierung das „Margin of Exposure“ (MoE)-Konzept der EFSA, so ergeben sich hinsichtlich der Ergebnisse aus der neuen NTP-Studie für Ratten keine wesentlich anderen BMDL<sub>10</sub>-Werte als diejenigen, die auf der Basis der bisherigen Kanzerogenitätsstudien erhalten wurden. Aus der neuen NTP-Mäuse-Studie berechnet sich ein niedriger BMDL<sub>10</sub>-Wert als Referenzwert für die Wirkdosis (Tumore der Harderschen Drüsen), dessen Relevanz jedoch unklar ist. Für hohen Verzehr ergaben sich MoE-Werte zwischen 150 und 360. Sie liegen wegen der aktuell niedrigeren Aufnahmeschätzungen insgesamt höher als bei früheren Berechnungen. Sie sind aber nicht ausreichend, um eine Unbedenklichkeit konstatieren zu können. Auch auf Basis dieser Erkenntnisse sollte weiterhin versucht werden, die Aufnahmemengen über Lebensmittel zu senken.

### 3 Begründung

#### 3.1. Mögliche Gefahrenquelle

Acrylamid (Propensäureamid, 2-Propenamid, Acrylsäureamid, CAS-Nr. 79-06-1) gehört zur chemischen Gruppe der Amide. Die Substanz ist ein weißes, geruchloses, kristallines Pulver mit einem Schmelzpunkt zwischen 84 und 86°C und einem Siedepunkt von 241°C. Es ist in Wasser, Ethanol und Ether löslich.

Im Jahre 2002 wurde Acrylamid erstmals von einer schwedischen Arbeitsgruppe in einer Vielzahl von Lebensmitteln nachgewiesen (Tareke et al., 2002). Es entsteht während der Bräunungsreaktion beim Braten, Backen oder Frittieren von stärkehaltigen Lebensmitteln und kann somit über eine Vielzahl von Nahrungsmitteln aufgenommen werden. Besonders hohe Mengen an Acrylamid wurden dabei in Kartoffelprodukten wie Pommes frites und Kartoffelchips, in Cerealien, in Brot (vor allem Knäckebrot) sowie in Kaffee gefunden (EFSA, 2011). Eine weitere Expositionsquelle stellt die inhalative Exposition über Zigarettenrauch dar. Für weitere Details wird auf die BfR-Stellungnahme von 2004 (BfR, 2004) verwiesen.

#### 3.2 Gefährdungspotenzial

##### 3.2.1 Toxikokinetik und Metabolismus

Acrylamid wird durch Cytochrom P450 2E1 (CYP2E1) zu Glycidamid, dem mutmaßlichen genotoxischen Metaboliten von Acrylamid, metabolisiert (Settels et al., 2008). Acrylamid und Glycidamid binden an Hämoglobin und andere Makromoleküle oder werden durch Konjugation mit Glutathion zu Mercaptursäuren umgesetzt (Duale et al., 2009; Sweeney et al., 2010). Glycidamid wird durch die Epoxid-Hydrolase zu Glyceramid hydrolysiert. Glyceramid und Mercaptursäuren werden über den Urin ausgeschieden (Duale et al., 2009).

##### *Metabolismus beim Menschen*

Sechs jungen gesunden Probanden wurde etwa 0,94 mg Acrylamid über eine Mahlzeit verabreicht. Nach 72 Stunden wurde mehr als 60 % der Acrylamid-Dosis im Urin wiedergefunden, wovon etwa 50 % die Acrylamid-Mercaptursäure N-Acetyl-S-(2-Carbamoyl-ethyl)-L-Cystein (AAMA), 6 % die Glycidamid-Mercaptursäure N-(R/S)-Acetyl-S-(2-Carbamoyl-2-Hydroxyethyl)-L-Cystein (GAMA) und 4 % unverändertes Acrylamid umfasste (Fuhr et al., 2006). Fennell et al. (2005) zeigten, dass 24 Stunden nach oraler Exposition von 3 mg <sup>13</sup>C-

markiertem Acrylamid/kg KG (6 Probanden) etwa 40 % der eingesetzten Acrylamid-Dosis ausgeschieden wurde. Auch in dieser Studie wurden zum größten Teil (86 %) GSH-Metabolite im Urin detektiert. Insbesondere wurden AAMA und sein S-Oxid gefunden. Kleinere Mengen von Glycidamid, Glyceramid und GAMA konnten ebenfalls im Urin detektiert werden. Neben der 3 mg/kg KG-Dosierung wurden weitere Acrylamid-Dosierungen von 0,5 und 1 mg/kg KG getestet und eine Linearität in der Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen der Acrylamid-Exposition und den Acrylamid- und Glycidamid-Hämoglobin-Addukten festgestellt. Es wird darauf hingewiesen, dass in dieser Arbeit extrem hohe Acrylamid-Dosierungen verwendet wurden. Die tägliche Acrylamidaufnahme beim Menschen ist um einen Faktor von 1000 und mehr niedriger (Fennell et al., 2005).

In einer weiteren Humanstudie konsumierten 16 Probanden einmalig speziell für diesen Versuch hergestellte Kartoffelchips mit 1 mg Acrylamid pro Person entweder ohne zusätzliche Behandlung oder nach Inhibition (einmalige Gabe von 500 mg Disulfiram) oder Induktion (48 g Ethanol pro Tag für eine Woche) von CYP2E1. Nach CYP2E1-Inhibition wurde deutlich weniger GAMA und mehr Acrylamid und AAMA ausgeschieden. Eine Erhöhung der Acrylamid-Hämoglobin-Addukte konnte ebenfalls beobachtet werden. Die Autoren spekulierten, dass aufgrund der quantitativen Verhältnisse der Ausscheidung von Acrylamid und seiner Metaboliten im Urin nach CYP2E1-Inhibition weitere Enzyme einen substanziellen Beitrag zur Bildung von Glycidamid haben müssten. Dieser Fragestellung sollte weiter nachgegangen werden. Nach CYP2E1-Induktion konnte keine Veränderung der Metabolitenausscheidung im Urin festgestellt werden (Doroshenko et al., 2009).

Die Aktivität der CYP2E1 unterliegt einer starken individuellen Variabilität. Eine Humanstudie zeigte beispielsweise, dass CYP2E1 rasch durch Alkohol (täglich 40 g für 1 Woche) induziert wird (Oneta et al., 2002), wodurch eine erhöhte Umsetzung von Acrylamid zu Glycidamid sowie erhöhte Glycidamid-Addukt-Spiegel denkbar wären. Dennoch berichteten Vikstrom et al. (2010), dass die Ratio der Glycidamid- zu Acrylamid-Hämoglobin-Addukten eine negative, lineare Assoziation zum Alkoholkonsum (ermittelt in Fragebögen) aufweist. Da sowohl Alkohol als auch Acrylamid Substrate für CYP2E1 darstellen, wurde eine kompetitive Hemmung diskutiert (Vikstrom et al., 2010). Dementsprechend zeigte auch die Untersuchung einer Untergruppe der EPIC-Studie (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; 510 Personen aus 9 europäischen Ländern), dass Hämoglobin-Addukte mit Glycidamid niedriger waren bei den Testpersonen mit einem hohen Alkoholkonsum als in Probanden mit einem moderaten Alkoholkonsum.

Neben dem Alkoholkonsum scheint auch das Körpergewicht eine Rolle für die Metabolisierung von Acrylamid zu spielen, da mit steigendem Body-Mass-Index (BMI) der Glycidamid-Hämoglobin-Spiegel in Nichtrauchern sank. Mehr Acrylamid- und Glycidamid-Hämoglobin-Addukte wurden in Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern gefunden, da Raucher über den Zigarettenrauch zusätzlich mit Acrylamid belastet sind. Generell variiert die Glycidamid- zu Acrylamid-Hämoglobin-Ratio beim Menschen beträchtlich und weist somit auf hohe interindividuelle Variabilität im Metabolismus von Acrylamid zu Glycidamid hin. Es zeigten sich weiterhin geschlechtsspezifische Unterschiede. Frauen scheinen höher belastet zu sein (Vesper et al., 2008).

Darüber hinaus beeinflussen genetische Variationen von CYP2E1 sowie der individuelle Phenotyp das Risiko der chemisch-vermittelten Krebsentstehung aufgrund der Unterschiede in der Metabolisierungskapazität von Prokarzinogenen (Trafalis et al., 2010). Der Einfluss von Polymorphismen im CYP2E1-Gen auf eine veränderte Toxikokinetik des Acrylamids konnte bisher nicht beobachtet werden (Doroshenko et al., 2009; Huang et al., 2011), wurde aber für andere Enzyme wie Glutathiontransferasen und Epoxid-Hydrolase beschrieben (Duale et al. 2009; Huang et al. 2011). Andererseits wurde in Acrylamid-exponierten Arbei-

tern (51 Arbeiter und 34 Kontrollen) eine hohe individuelle Variabilität in der Umsetzung von Acrylamid zu Glycidamid (Urinmetabolite) gefunden. Genetische Polymorphismen von Epoxid-Hydrolasen und Glutathiontransferasen bedingten offenbar die veränderten Ausscheidungsraten der Acrylamid-Metaboliten (Huang et al., 2011). In einer weiteren Studie wurden Biomarker der Acrylamid-Exposition in Relation zu verschiedenen Fremdstoff-metabolisierenden Enzymen (CYP2E1, Epoxid-Hydrolasen und Glutathiontransferasen) untersucht. Dabei wurde eine Korrelation zwischen diversen Genotypen und der Hämoglobin-Addukt-Ratio von Glycidamid zu Acrylamid beobachtet. Diese Studie beruht jedoch nur auf 47 Testpersonen (Nichtraucher) (Duale et al., 2009).

Die Aktivität von CYP2E1 kann durch den Konsum von Alkohol sowie andere individuelle Faktoren wie z.B. dem BMI moduliert werden (Neafsey et al., 2009) und weist starke individuelle Variabilität auf. Hierdurch könnte das individuelle Krebsrisiko maßgeblich beeinflusst werden. Diese Faktoren sollten in zukünftigen epidemiologischen Studien zur Erfassung des Krebsrisikos durch Acrylamid-Exposition berücksichtigt werden.

#### *Metabolismus Vergleich Human- und Nagetierdaten*

Nach oraler Exposition konnte im Tierversuch gezeigt werden, dass Acrylamid schnell und fast vollständig im gastrointestinalen Trakt resorbiert und in alle Gewebe verteilt wird (Fennell et al., 2006; Settels et al., 2008). Verglichen mit Ratte bzw. Maus scheint die Bildung von Glycidamid im Menschen 2- bzw. 4-fach geringer zu sein (Fennell et al., 2005; Fuhr et al., 2006). Da der Mensch deutlich weniger Glycidamid produziert als Ratte und Maus, müsste das humane Gefährdungspotenzial von Acrylamid geringer sein (Kopp and Dekant, 2009).

In der Maus konnte eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen der Acrylamid-Aufnahme (3-50 µg/kg KG und Tag für 40 Tage) und der Bildung der Hämoglobin-Addukte für Acrylamid und Glycidamid nachgewiesen werden (Vikstrom et al., 2008). Ebenso wurde nach Acrylamid-Exposition bei Ratte und Maus eine Korrelation zwischen den Hämoglobin-Addukten von Glycidamid und den Glycidamid-DNA-Addukten festgestellt. Glycidamid-DNA-Addukte können als Biomarker für die Gentoxizität von Acrylamid betrachtet werden. Aufgrund der engen Korrelation zwischen der Entstehung der Glycidamid-Hämoglobin- und DNA-Addukte kann man an Hand der verfügbaren Humandaten zu den Glycidamid-Hämoglobin-Addukten abschätzen, dass der Mensch etwa 0,06-0,3 Glycidamid-Addukte/10<sup>8</sup> Nukleotide aufweisen müsste (Tareke et al., 2006).

In einer weiteren Studie mit Mäusen wurden verschiedene Acrylamid-Dosierungen von 0,125 bis 24 mg/kg KG und Tag für 28 Tage über eine Schlundsonde appliziert. Für alle Dosierungsgruppen konnte gezeigt werden, dass etwa 10-mal so viele Glycidamid-Hämoglobin-Addukte im Vergleich zu Acrylamid-Hämoglobin-Addukten gebildet wurden. Ab einer Acrylamiddosierung von über 6 mg/kg KG und Tag befindet man sich vermutlich im Sättigungsbereich, da mit weiter steigender Acrylamiddosierung die Ratio vom Glycidamid-Hämoglobin zum Acrylamid-Hämoglobin abnahm (Zeiger et al., 2009).

Im Gegensatz zur Maus konnten bei der Ratte nach Gabe geringerer Acrylamidmengen (100 µg/kg KG und Tag, 5-malig jeden 2. Tag über Wasser oder Pommes Frites) keine Glycidamid-Hämoglobin-Addukte (nur Addukte mit Acrylamid) gefunden werden. Auch bei einer einmaligen Dosierung von 0,9 mg Acrylamid/kg KG über das Trinkwasser wurden nach 24 Stunden keine Glycidamid-Hämoglobin-Addukte detektiert. Erst nach Exposition einer wesentlich höheren Acrylamidmenge von 10 mg/kg KG konnten solche Addukte gemessen werden. Die Autoren spekulierten, dass bei niedriger Acrylamid-Dosierung gebildetes Glyci-

damid effektiv an Glutathion gebunden wird, so dass keine Glycidamid-Hämoglobin-Addukte entstehen (Berger et al., 2011).

### 3.2.2 Wirkungen von Acrylamid

#### 3.2.2.1 Gentoxizität und Kanzerogenität

##### *DNA-Addukte*

*In vitro* konnte gezeigt werden, dass Glycidamid mit der DNA (isolierte Testis-DNA vom Lachs) drei Addukte bildet, N7-(2-Carbamoyl-2-Hydroxyethyl) Guanin (N7-GA-Gua), N1-(2-Carboxy-2-Hydroxyethyl)-2'-Deoxyadenosin (N1-GA-dA) und N3-(2-Carbamoyl-2-Hydroxyethyl) Adenin (N3-GA-Ade). In V79 Lungenzellen des Chinesischen Hamsters konnte N7-GA-Gua bereits nach Inkubation mit 1 µM Glycidamid detektiert werden, wobei diese Addukte eine lineare Konzentration-Wirkungsbeziehung aufweisen (0,001-2 mM). In dieser Zelllinie, die keine CYP2E1-Aktivität aufweist, konnten nach Acrylamid-Exposition nur minimale N7-GA-Gua-Level in der höchsten Acrylamid-Konzentration von 2 mM detektiert werden. Bei hohen Glycidamidkonzentrationen von über 250 µM wurden ebenfalls N3-GA-Ade-Addukte detektiert (Martins et al., 2007).

N7-GA-Gua und N3-GA-Ade konnten *in vivo* nach einmaliger intraperitonealer (i.p.) Applikation von 50 mg Acrylamid/kg KG in Leber, Lunge, Niere und Testis von Mäusen nachgewiesen werden, wobei etwa 100-fach mehr N7-GA-Gua-Addukte entstanden als N3-GA-Ade (Gamboa da et al., 2003; Ghanayem et al., 2005a). Lediglich Spuren von N7-GA-Gua wurden in acrylamidbehandelten (i.p. 50 mg/kg KG) CYP2E1-defizienten Mäusen gemessen (Ghanayem et al., 2005a). Darüber hinaus wurden nach Acrylamidexposition (i.p. 50 mg/kg KG) N7-GA-Gua-Addukte in weiteren Organen wie der Brust- und Schilddrüse bei Ratte und Maus gefunden (Doerge et al., 2005). Nach einmaliger oraler Exposition von 18-54 mg/kg KG wurden ebenfalls N7-GA und N3-GA-Ade-Addukte in zahlreichen Organen wie Gehirn, Testis und Leber bei der Ratte detektiert (Maniere et al., 2005). Bisher wurde von keinen DNA-Addukten mit Glycidamid beim Menschen berichtet, so dass diesbezüglich Untersuchungen erforderlich wären.

##### *Gentoxizität in vitro*

Die Gentoxizität von Glycidamid, aber nicht die von Acrylamid, konnte in bakteriellen Systemen *in vitro* nachgewiesen werden (Besaratina and Pfeifer, 2007; EFSA, 2008).

Die Gentoxizität von Acrylamid und Glycidamid wurde in humanen lymphoplastischen Zellen analysiert, wobei die DNA-Schädigung (Comet Assay zum Nachweis von DNA-Doppelstrangbrüchen), die Klastogenität (Mikrokern-Test) sowie die Genmutation (Thymidin kinase (tk) Assay) untersucht wurden. Acrylamid war leicht positiv im Mikrokern- und tk-Test bei sehr hohen Konzentrationen von über 10 mM, wohingegen Glycidamid gentoxische Effekte ab einer Konzentration von 0,5 mM bei allen Parametern aufwies (Koyama et al., 2006). In V79 Lungenzellen zeigte sich, dass Glycidamid ein höheres zytotoxisches und klastogenes Potenzial aufweist als Acrylamid. Beide Substanzen induzierten chromosomale Anomalien. Schwesterchromatid-Austausch wurde in Abhängigkeit von der Dosis ebenfalls durch Glycidamid induziert, wohingegen Acrylamid lediglich in sehr hohen Konzentrationen (2 mM) ebenfalls Schwesterchromatid-Austausch verursachte. Das Ausmaß der Induktion

des Schwesterchromatid-Austauschs korrelierte mit der Bildung der N7-GA-Gua-Addukte in den Glycidamid- und Acrylamid-behandelten Zellen (Martins et al., 2007).

Insbesondere Glycidamid führt somit als reaktiver Metabolit zu Mutationen und DNA-Schäden in Säugerzellkulturen. Im Vergleich zu anderen bekannten Mutagenen wie Polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und N-Nitrosoverbindungen scheint Glycidamid ein geringeres gentoxisches Potenzial zu haben, da gentoxische Effekte erst bei höheren Konzentrationen auftreten (Baum et al., 2005; Baum et al., 2008; BfR, 2008; Thielen et al., 2006).

#### *Gentoxizität in vivo*

Bei der Ratte konnten nach einmaliger oraler Exposition von 18-54 mg/kg KG Acrylamid DNA-Schäden (Comet Assay) in zahlreichen Organen nachgewiesen werden, insbesondere im Gehirn und den Testis und in geringerem Ausmaß in Leber, Nebenniere und im Knochenmark (Maniere et al., 2005). Bei der Maus induzierte Acrylamid (12,5-50 mg/kg, 4-tägige Applikation über eine Schlundsonde) ebenfalls DNA-Schäden (Comet Assay) in multiplen Geweben, wobei das Ausmaß der Schäden in den meisten Geweben bei der Maus größer war im Vergleich zur Ratte (Recio et al., 2010), was vermutlich im Zusammenhang mit der höheren metabolischen Kapazität der Maus zur Glycidamid-Bildung stehen könnte. Im Vergleich zu Wildtyptieren verursachte Acrylamid (i.p. Behandlung mit 25 oder 50 mg/kg KG und Tag für 5 Tage) keine DNA-Schäden in Erythrozyten, Leukozyten und Leberzellen in weiblichen CYP2E1-defizienten Mäusen (Ghanayem et al., 2005b).

Mikrokerne in Retikulozyten sowie Mutationen in Lymphozyten und Leber wurden durch Acrylamid und Glycidamid (etwa 25 und 100 mg Acrylamid bzw. Glycidamid/kg KG und Tag für 3 bis 4 Wochen) in der Maus induziert. Dabei wurden insbesondere Punktmutationen (G:C zu T:A Transversion) sowie Frameshift-Mutationen generiert (Manjanatha et al., 2006).

Neonatale Mäuse (3 Tage alt) bilden wahrscheinlich aufgrund ihrer geringeren metabolischen Kapazität im Vergleich zu erwachsenen Tieren nach Acrylamid-Exposition (einmalige i.p. Applikation von 50 mg/kg KG) weniger Glycidamid-DNA-Addukte (da Costa et al., 2003). Im Gegensatz dazu berichteten Koyama et al. (2011), dass in Ratten, die mit 80 ppm Acrylamid über das Trinkwasser für 4 Wochen exponiert wurden, jüngere Tiere (zu Beginn der Studie 3 Wochen alt) einen höheren Spiegel an N7-GA-Gua-Addukten in den Testes im Vergleich zu den älteren Tieren (11 Wochen alt) aufwiesen (Koyama et al., 2011). Für diese Diskrepanz sind möglicherweise Speziesunterschiede, das unterschiedliche Alter der Jungtiere bei der Exposition oder die Dauer und Art der Applikation verantwortlich. In jüngeren Ratten (1,5 Monate alt) wurden nach einmaliger Exposition von 100 mg Acrylamid pro kg KG höhere Spiegel an Acrylamid-Hämoglobin-Addukten gefunden als in älteren Ratten (14 Monate alt) (Sanchez et al., 2008).

#### *Kanzerogenität*

In Langzeit-Studien konnte die kanzerogene Wirkung von Acrylamid klar belegt werden. F344-Ratten wurden mit verschiedenen Acrylamid-Konzentrationen über das Trinkwasser für eine Dauer von 2 Jahren exponiert (Johnson et al., 1986; Friedman et al., 1995; NTP, 2011).

Johnson et al. (1986) untersuchten Acrylamid-Dosierungen von 0, 0,01, 0,1, 0,5 und 2 mg Acrylamid/kg KG und Tag. Die höchste Acrylamid-Dosierung erhöhte die Inzidenz verschiedener Tumortypen. Bei den weiblichen Tieren traten unter anderem vermehrt Tumore in der



Brustdrüse (Tendenz bei 0,5 mg/kg KG und Tag), im Zentralen Nervensystem, in der Schilddrüse sowie in der Gebärmutter auf. Männliche Tiere wiesen eine erhöhte Inzidenz an Schilddrüsentumoren bei der höchsten Dosierung sowie Mesotheliome des Skrotums (Hodensack) bei einer Acrylamiddosierung von 0,5 und 2 mg/kg KG und Tag (positiver Trend bei 0,1 mg/kg KG und Tag) auf. Bei den männlichen Tieren konnte bei der niedrigsten eingesetzten Dosierung von 0,01 mg und bei den weiblichen Tieren bei 0,1 mg/kg KG und Tag keine erhöhte Tumorzinzenz beobachtet werden (Johnson et al., 1986).

Friedman et al. (1995) untersuchten Acrylamid-Dosierungen von 0, 0,1, 0,5 und 2 mg Acrylamid/kg KG und Tag bei männlichen sowie 0, 1 und 3 mg/kg KG und Tag bei weiblichen F344-Ratten. Bei den weiblichen Tieren wurden Adenokarzinome und Fibroadenome der Brustdrüse sowie Tumore der Schilddrüse in beiden Acrylamid-Dosierungen beobachtet. Bei den männlichen Tieren traten bei der höchsten Dosierung vermehrt Mesotheliome der testikulären Tunika (positiver Trend bei 0,5 mg/kg KG und Tag) sowie Tumore in der Schilddrüse auf. Weitere Tumorarten wie z.B. Tumore im Zentralen Nervensystem und der Gebärmutter wurden in dieser Studie nicht beobachtet. Bei der niedrigsten eingesetzten Dosierung von 0,1 mg/kg KG und Tag konnte bei den männlichen Tieren im Vergleich zu den Kontrolltieren keine erhöhte Tumorzinzenz beobachtet werden (Friedman et al., 1995).

Des Weiteren wurden kürzlich die Ergebnisse einer 2-jährigen NTP-Studie zur Toxikologie und Kanzerogenität von Acrylamid veröffentlicht. Hierbei wurden F344-Ratten und B6C3F1-Mäuse mit verschiedenen Acrylamid-Konzentrationen über das Trinkwasser (0,0875, 0,175, 0,35 und 0,7 mM bzw. 6,25, 12,5, 25 und 50 ppm) exponiert. Daraus ergaben sich ungefähre tägliche Acrylamid-Dosierungen von 0,33, 0,66, 1,32 und 2,71 mg/kg KG für männliche Ratten, 0,44, 0,88, 1,84 und 4,02 mg/kg KG für weibliche Ratten, 1,04, 2,20, 4,11 und 8,93 mg/kg KG für männliche Mäuse und 1,10, 2,23, 4,65 und 9,96 mg/kg KG für weibliche Mäuse. Acrylamid verursachte eine dosisabhängige Reduktion des Körpergewichtes bei der Ratte sowie eine Reduktion der Überlebensrate bei der Maus. In beiden Spezies traten Tumore in zahlreichen Organen auf. Bei der männlichen Ratte war die Inzidenz maligner Mesotheliome von Epididymis und Testis, maligner Tumore der Schwann-Zellen des Herzens, Adenome der pankreatischen Inseln sowie der Schilddrüsentumore erhöht. Bei weiblichen Ratten traten vermehrt Karzinome der Klitoris sowie Fibroadenome in der Brustdrüse auf. Weiterhin wurde eine erhöhte Inzidenz oraler Tumore (Mukosa/Zunge) sowie der Haut und der Schilddrüse festgestellt. Bei der Maus wurden insbesondere eine erhöhte Inzidenz von Adenomen der Harderschen Drüse sowie der Lunge und Tumore des Vormagens beobachtet. Bei den weiblichen Tieren wurden zusätzlich vermehrt Tumore der Brustdrüse, der Eierstöcke und der Haut beobachtet. Eine erhöhte Inzidenz der Karzinome der Klitoris bei der weiblichen Ratte sowie der Tumore der Harderschen Drüse bei der Maus traten bereits bei der niedrigsten Acrylamiddosierung auf, so dass kein Schwellenwert aus der Studie abgeleitet werden konnte. Als Schlussfolgerung ergab sich „there was clear evidence of carcinogenic activity of acrylamid...“ (NTP, 2011).

In der NTP-Studie konnte keine erhöhte Inzidenz an Schilddrüsentumoren bei Mäusen beobachtet werden. Auch Jin et al. (2008) berichtete, dass Acrylamid keine Schilddrüsentumore in Mäusen induzierte, die mit 3-4 mg Acrylamid/kg KG und Tag für bis zu 8 Monate exponiert waren (Jin et al., 2008).

In einem Kurz-Zeit-Krebsmodell wurden Ratten mit N-Methyl-N-Nitrosourea (MNU) (einmalig 50 mg/kg KG i.p.) vorbehandelt. Anschließend erfolgte eine Acrylamid-Exposition über das Trinkwasser in Konzentrationen von 20 und 40 ppm für 30 Wochen. Die Inzidenz und die Multiplizität (Anzahl der Tumore/Tier) von Tumoren der Brustdrüse wurden in der Dosisgruppe mit der höheren Acrylamiddosis erhöht. Tumore der Schilddrüse wurden nicht induziert (Imai et al., 2005). In einem weiteren Kurz-Zeit-Krebsmodell erhielten Muttertiere während

der Laktationsperiode Acrylamid über das Trinkwasser (20, 40, oder 80 ppm entsprechend etwa 4, 8 und 15 mg Acrylamid pro kg KG und Tag) für drei Wochen. Nach der Entwöhnung wurde den Jungtieren weiterhin Acrylamid über das Trinkwasser in den gleichen Dosierungen verabreicht. Anschließend wurde in der 7. Woche nach der Geburt einmalig MNU appliziert (40 mg/kg KG i.p.). Ein Teil der Tiere aus den Dosisgruppen 0 und 40 ppm Acrylamid erhielt anschließend noch Sulfadimethoxine (Promotor für Schilddrüsentumore) im Trinkwasser (125 ppm). In der 50. Woche nach der Geburt wurden die Tiere getötet und histopathologisch untersucht. Es wurden keine signifikanten behandlungsbezogenen Veränderungen in Bezug auf präneoplastische und neoplastische Läsionen in den verschiedenen Target-Organen festgestellt (Takami et al., 2010). Eine Bedeutung der Ergebnisse aus diesen experimentellen Untersuchungen in den beiden Modellen für die Risikobewertung ist unklar.

#### *Quantitative Auswertung der Studien zur Kanzerogenität (Benchmark-Dosis)*

Für die 3 vorliegenden Studien zur Kanzerogenität bei F344-Ratten (Friedman et al., 1995; Johnson et al., 1986; NTP, 2011) und bei B6C3F1-Mäusen (NTP, 2011) ist eine Quantifizierung des Gefährdungspotenzials von Acrylamid mit Berechnung der Benchmark-Dosis sinnvoll. Diese Auswertung erlaubt Aussagen darüber, welches Gewebe bei welcher Spezies am sensitivsten bezüglich der Induktion von Krebs betrachtet werden kann. Diese Ergebnisse können als Referenzwerte für die Wirkdosis („Point of Departure“) bei der Berechnung des „Margins of Exposure“ (MoE) genutzt werden (siehe 3.1.4). Im Rahmen dieses MoE-Konzeptes (BfR, 2005; EFSA, 2005) zur Risikobewertung genotoxischer, kanzerogener Stoffe wird diejenige Dosis als Referenzwert berechnet, bei der im Tierversuch ein 10%iger Effekt beobachtet werden würde („Benchmarkdosis 10 %“,  $BMD_{10}$ ). Bei ausreichender Datenlage ist hierfür die Verwendung einer Benchmark-Software sinnvoll; oft verwendet wird dabei die der US-EPA (BMDS). Sie erlaubt für unterschiedliche mathematische Modelle nicht nur die Berechnung der durchschnittlichen  $BMD_{10}$ , sondern auch durch Berücksichtigung der Variabilität in den verschiedenen Dosisgruppen das 95%-Konfidenzintervall für die  $BMD_{10}$ ; der untere Wert dieses Intervalls, die „ $BMDL_{10}$ “ (Benchmark Dose Lower Confidence Limit 10 %), wird als Referenzwert für die Wirkdosis im MoE-Konzept verwendet.

Bezüglich der Studien von Johnson et al. (1986) und Friedman et al. (1995) wird von den meisten Autoren die Entstehung von Tumoren der Brustdrüse als besonders relevant angesehen. Dies wird durch die jüngst veröffentlichten Ergebnisse der NTP-Studie (NTP, 2011) bestätigt, bei der dieser Effekt (Anstieg von Fibroadenomen) als „strongest response“ bezeichnet wird. Mathematisch lässt sich dies mit einem Trendtest („Poly-3 Test“) zeigen, bei dem die Ergebnisse aller Dosisgruppen in die Auswertung eingehen und nicht nur die einzelner Dosisgruppen mit denen der Kontrollgruppe verglichen werden. Aus diesem Grund wurden die Benchmark-Berechnungen für die Ratten-Studien nur für die Tumore der Brustdrüse durchgeführt (Tabelle 1a, Berechnungen mit allen zur Verfügung stehenden Modellen). Dabei zeigten sich für die Johnson- und die NTP-Studie erstaunlich eng beieinander liegende Werte, während in der Friedman-Studie etwa doppelt so hohe  $BMD_{10}$ -Werte errechnet wurden<sup>1</sup>. Nach konservativen Bewertungskriterien sind im MoE-Konzept die niedrigsten errechneten Benchmark-Werte relevant. Für die verschiedenen Modelle lagen die  $BMD_{10}$ -Werte zwischen 0,56 und 0,89 mg/kg KG und Tag (Johnson et al., 1986) bzw. 0,55 und 0,91 mg/kg KG und Tag (NTP, 2011); die niedrigsten  $BMDL_{10}$ -Werte (LogLogistic-Modell) betragen 0,31 bzw. 0,30 mg/kg KG und Tag und sind als relevantes Ergebnis für den Referenzwert der Wirkdosis anzusehen. Nicht berücksichtigt wurden dabei die Ergebnisse des LogProbit-

<sup>1</sup> Hierzu hat möglicherweise beigetragen, dass bei letztgenannter Studie nur 3 Dosisgruppen (einschließlich Kontrollgruppe) untersucht wurden, während in den beiden anderen Studien 5 Dosisgruppen verwendet wurden.

Modells, das BMDL<sub>10</sub>-Werte von 0,01 bzw. 0,02 mg/kg KG und Tag bei sehr großen Differenzen zu den entsprechenden BMD<sub>10</sub>-Werten (0,32 bzw. 0,43 mg/kg KG und Tag) ergab. Dieses Modell beschreibt eine steile Dosis-Wirkungs-Kurve im Bereich sehr niedriger Dosen, die biologisch unplausibel ist, wie bereits im 64. Bericht des JECFA angemerkt (JECFA, 2005). Somit wurde durch die neue NTP-Studie der BMDL<sub>10</sub>-Wert (0,30 mg/kg KG und Tag) für Ratten bestätigt, der sich bereits aus der Studie von Johnson et al. (1986) ergeben hatte.

Für Mäuse liegen Kanzerogenitätsdaten nur aus der jüngst veröffentlichten NTP-Studie vor (Stamm B6C3F1, NTP, 2011). Die Benchmark-Auswertungen für die jeweils 3 relevanten Tumortypen finden sich in Tabelle 1b (weibliche Tiere) und Tabelle 1c (männliche Tiere). Dabei zeigt sich für beide Geschlechter, dass je nach verwendetem Modell der mit Abstand sensitivste Effekt für Adenome/Adenokarzinome der Harderschen Drüsen beobachtet wurde mit BMD<sub>10</sub>-Werten zwischen 0,47 und 1,53 mg/kg KG und Tag bzw. zwischen 0,37 und 0,97 mg/kg KG und Tag bei den weiblichen bzw. männlichen Tieren. Der niedrigste BMDL<sub>10</sub>-Wert betrug 0,16 mg/kg KG und Tag (männliche Tiere) und ist damit etwa halb so groß wie der oben berechnete Wert für die Tumore der Brustdrüse bei der Ratte. Ob dieser Effekt bei Mäusen relevant für die Bewertung im Rahmen des MoE-Konzeptes ist, ist fraglich. Er wurde nicht bei Ratten beobachtet, die auch über Hardersche Drüsen verfügen (zusätzliche Tränendrüsen im Augenbereich bei vielen Spezies, nicht beim Menschen). Welche Faktoren für diese spezielle Sensitivität zur Entwicklung von Tumoren der Harderschen Drüse bei den Mäusen von Bedeutung sind, ist nicht bekannt. In Bezug auf die Tumoren der Brustdrüse, die sowohl bei Ratten als auch bei Mäusen induziert wurden, scheint die Ratte die sensitive Spezies zu sein. Dies ergibt sich aus einem Vergleich der entsprechenden Benchmark-Daten (Tabelle 1a und 1b). Für Mäuse ist der BMDL<sub>10</sub> von 0,69 mg/kg KG und Tag mehr als doppelt so hoch wie der von Ratten. Solange die Ursachen unterschiedlicher Gewebe-Empfindlichkeiten und deren Bedeutung für den Menschen nicht geklärt sind, sollte nach konservativen Bewertungskriterien verfahren und davon ausgegangen werden, dass die beobachteten speziesabhängigen Unterschiede auch für den Menschen relevant sein könnten. Zu diesem Schluss kam bereits JECFA im Jahr 2010, dem bereits die Daten der NTP-Studie (NTP, 2011) vorlagen. Aus dem veröffentlichten kurzen Bericht geht hervor, dass sowohl die Inzidenz der Tumore der Brustdrüse bei Ratten (BMDL<sub>10</sub>: 0,31 mg/kg KG und Tag) als auch die der Harderschen Drüsen der Maus (BMDL<sub>10</sub>: 0,18 mg/kg KG und Tag) als Referenzwert der Wirkdosis für MoE-Berechnungen genutzt wurden (JECFA, 2010) (MoE-Berechnung siehe Abschnitt 3.1.4 Risikocharakterisierung).

**Tabelle 1: Benchmark-Berechnungen (Software: BMDS 2.1.1 der US-EPA) für die vorliegenden 2-Jahres-Kanzerogenitäts-Studien bei F344-Ratten (Friedman et al., 1995; Johnson et al., 1986; NTP, 2011) und bei B6C3F1-Mäusen (NTP, 2011).**

Berechnet wurde jeweils die Benchmark-Dosis für ein zusätzliches Risiko („Extra Risk“) von 10 % (BMD<sub>10</sub>) und das zugehörige untere 95%-Konfidenzintervall (BMDL<sub>10</sub>). Die Werte wurden für die verschiedenen zur Verfügung stehenden Modelle berechnet; die mit dem Modell „Gamma“ berechneten Ergebnisse sind identisch mit denen der Modelle „Multistage“, „Weibull“ und „Quantal-Linear“. Die Auswahl der Tumore für die Berechnungen ist im Fließtext beschrieben.

Tabelle 1a: Tumore der Brustdrüse bei weiblichen F344-Ratten

Studie	BMD <sub>10</sub> (mg/kg KG und Tag)			BMDL <sub>10</sub> (mg/kg KG und Tag)		
	Johnson	Friedman	NTP	Johnson	Friedman	NTP
<b>Modell</b>						
Gamma	0,65	1,19	0,71	0,40	0,78	0,44
Logistic	0,89	1,60	0,91	0,63	1,21	0,65
LogLogistic	0,56	1,08	0,55	0,31	0,67	0,30
Probit	0,86	1,54	0,91	0,60	1,15	0,65
LogProbit	0,32	0,72	0,43	0,02	0,00	0,01

Tabelle 1b: Tumore bei weiblichen B6C3F1-Mäusen (NTP, 2011)

Gewebe	BMD <sub>10</sub> (mg/kg KG und Tag)			BMDL <sub>10</sub> (mg/kg KG und Tag)		
	Mamma <sup>1)</sup>	Lunge <sup>2)</sup>	Harder <sup>3)</sup>	Mamma	Lunge	Harder
<b>Modell</b>						
Gamma	2,22	1,97	0,57	1,68	1,47	0,47
Logistic	4,66	3,98	1,53	3,85	3,30	1,28
LogLogistic	2,01	1,93	0,47	1,45	1,23	0,28
Probit	4,33	3,69	1,51	3,55	3,06	1,28
LogProbit	1,72	1,91	0,52	0,69	0,91	0,23

Tabelle 1c: Tumore bei männlichen B6C3F1-Mäusen (NTP, 2011)

Gewebe	BMD <sub>10</sub> (mg/kg KG und Tag)			BMDL <sub>10</sub> (mg/kg KG und Tag)		
	Magen <sup>4)</sup>	Lunge <sup>5)</sup>	Harder <sup>6)</sup>	Magen	Lunge	Harder
<b>Modell</b>						
Gamma	3,77	2,39	0,38	2,64	1,54	0,31
Logistic	6,36	3,48	0,93	5,02	2,67	0,78
LogLogistic	3,63	2,09	0,37	2,45	1,25	0,17
Probit	6,02	3,33	0,97	4,68	2,52	0,83
LogProbit	3,35	2,01	0,39	1,61	0,39	0,16

1) Adenokanthome oder Adenokarzinome

2) alveolare/bronchiolare Adenome

3) Adenome der Harderschen Drüsen

4) Plattenepithel-Papillome oder -Karzinome

5) alveolare/bronchiolare Adenome oder Karzinome

6) Adenome oder Adenokarzinome der Harderschen Drüse

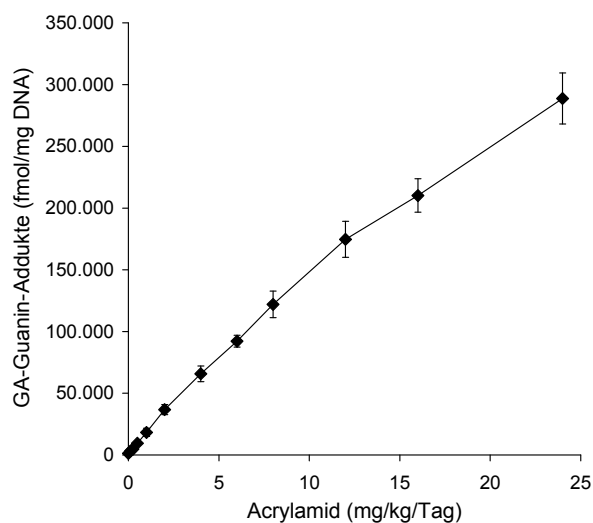
### 3.2.2.2 Weitere Aspekte

Neben den kanzerogenen Eigenschaften besitzt Acrylamid auch neurotoxische Effekte und kann die Fruchtbarkeit beeinträchtigen. Die derzeitigen Aufnahmemengen von Acrylamid über die Nahrung scheinen jedoch kein nennenswertes Risiko für diese Wirkungen darzustellen, da diese Effekte nur oberhalb eines Wirkschwellenbereiches auftreten und die Aufnahme von Acrylamid aus der Nahrung sich deutlich unter dieser Schwelle befindet (BfR, 2002; BfR, 2004).

Im Vordergrund stehen somit die gentoxischen und krebserzeugenden Wirkungen von Acrylamid. Generell werden gentoxische Substanzen mit einer linearen Dosis-Wirkungsbeziehung ohne Schwellenwert assoziiert. Neuerdings gibt es jedoch Hinweise aus

Untersuchungen mit kanzerogenen Substanzen, die auf Schwellenwerte für mutagene Ereignisse hindeuten (Doak et al., 2007; Johnson et al., 2009; Pottenger and Gollapudi, 2010). Ein Schwellenwert für die Gentoxizität von Acrylamid wird derzeit diskutiert. Zeiger et al. (2009) konnte für die Bildung von Mikrokernen in Retikulozyten und Erythrozyten bei der männlichen B6C3F1-Maus (nach oraler Applikation (Schlundsonde) von 0,125-24 mg Acrylamid/kg KG und Tag für 28 Tage) einen Schwellenwert von 1-2 mg Acrylamid/kg KG und Tag ableiten. Da bei diesen Dosierungen bei der Maus in der aktuellen NTP-Studie (NTP, 2011) bereits eine erhöhte Inzidenz der Tumorrates auftrat, ist die Sensitivität dieses Markers zur Messung der Gentoxizität zu hinterfragen. Weiterhin wurden in dieser Arbeit Hämoglobin-Addukte von Acrylamid und Glycidamid sowie Glycidamid-DNA-Addukte gemessen. Mit steigender Acrylamid-Dosis wurden vermehrt Addukte gebildet, ohne dass ein Schwellenwert erkennbar wurde (für die Entstehung von Glycidamid-DNA-Addukten siehe Abbildung 1). Die Bildung von Glycidamid-Hämoglobin-Addukten korrelierte deutlich mit den Glycidamid-DNA-Addukten in der Leber (Zeiger et al., 2009). Aus diesen Untersuchungen kann ein Schwellenwert für die gentoxischen und kanzerogenen Effekte von Acrylamid nicht abgeleitet werden.

**Abbildung 1: Entstehung von DNA-Addukten mit Glycidamid (GA-Guanin-Addukte) in der Leber von Mäusen nach oraler Exposition verschiedener Acrylamid-Dosierungen für 28 Tage (Daten von Zeiger et al., 2009 entnommen)**



Neben den gentoxischen Effekten von Acrylamid haben möglicherweise auch nicht-gentoxische Mechanismen eine Bedeutung für die kanzerogene Wirkung. Haber et al. (2009) berichteten, dass auch hormonelle Effekte die Acrylamid-induzierten Mesotheliome der Tunika vaginalis verursachen könnten. Der Mensch weist allerdings nur eine geringe Inzidenz an Mesotheliomen der Tunika vaginalis auf und aufgrund von mechanistischen Unterschieden zwischen Mensch und Tier scheint das Risiko für den Menschen minimal oder sogar nichtig zu sein (Haber et al., 2009). Bowyer et al. (2008) untersuchte, ob Acrylamid die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse stören könnte. Hierbei wurden Ratten mit 2,5, 10 und 50 mg Acrylamid pro kg und Tag für 14 Tage behandelt. Zahlreiche Hormone der Schilddrüse (z.B. Thyroid Stimulating Hormone, kurz TSH) und der Hypophyse (z.B. Wachstumshormone) wurden untersucht sowie die Expression von Genen, die bei der Hormonsynthese und -freisetzung eine Rolle spielen. Es konnten keine Hinweise gefunden werden, dass Acrylamid einen Einfluss auf hormonelle Systeme besitzt (Bowyer et al., 2008). Die hohe Reaktivität von Acrylamid mit Protein Thiol-Gruppen macht jedoch eine Reihe von Enzymen, Rezep-

toren und Zytoskelett-Elementen empfänglich für strukturelle und funktionelle Veränderungen, die zu Störungen der hormonellen und zellulären Regulation und daraus resultierend zur zellulären Transformation durch epigenetische Mechanismen führen könnte (Bowyer et al., 2008). Für solche Effekte gibt es jedoch derzeit keine ausreichenden wissenschaftlichen Belege.

Weitere Mechanismen umfassen die Induktion von oxidativem Stress, wodurch DNA-Schäden entstehen könnten (Besaratinia and Pfeifer, 2007; Mei et al., 2008; Yousef and El-Demerdash, 2006) sowie der Einfluss auf epigenetische Signalwege, die allerdings bisher nur sehr unzureichend geklärt sind (Besaratinia and Pfeifer, 2007). Darüber hinaus wird die Inhibition von mitotischen/meiotischen Proteinen als Alternativmechanismus diskutiert, die wichtige Funktionen bei der Zellteilung besitzen (EFSA, 2008). So scheint die Inhibition von mikrotubulären Motorproteinen (z.B. Kinesin) eine Rolle bei der acrylamidinduzierten Klastogenität und Aneuploidie zu spielen. *In vitro* treten diese Effekte allerdings nur bei relativ hohen Konzentrationen von mindestens 500 µM Glycidamid oder 1 mM Acrylamid auf (Friedman et al., 2008).

### 3.2.3 Epidemiologische Untersuchungen

Die Zielstellung war die Bewertung von 13 Studien (12 prospektive Kohortenstudien und eine bevölkerungsbasierte Fall-Kontroll-Studie<sup>2</sup>) über die Assoziation der Acrylamidaufnahme über die Nahrung und das Auftreten von Krebserkrankungen. Die Veröffentlichung dieser Studien erfolgte in den Jahren 2009 und 2010. Die Studien beziehen sich auf unterschiedliche Krebserkrankungen, deren Ergebnisse in den folgenden Abschnitten zusammengefasst werden (siehe Tabelle 2).

---

<sup>2</sup> Die **Kohortenstudie** ist ein Studientyp in der analytischen Epidemiologie, in der das Auftreten einer Erkrankung in einer Gruppe von Studienteilnehmern (Kohorte) und die Assoziation mit Expositionsfaktoren (Risikofaktoren) prospektiv untersucht werden. Unter einer Kohorte versteht man eine Gruppe von Personen, in deren Lebensläufen ein bestimmtes biographisches Ereignis annähernd zum selben Zeitpunkt aufgetreten ist. Je nach definierendem Merkmal unterscheidet man Geburtskohorten, Einschulungskohorten, Scheidungskohorten und viele andere mehr.

Eine **Fall-Kontroll-Studie** ist ebenfalls ein Studientyp aus der analytischen Epidemiologie jedoch mit retrospektivem Ansatz. Bei einer Fall-Kontroll-Studie wird die Frage beantwortet, ob erkrankte Personen häufiger bzw. höher exponiert waren als vergleichbare nicht erkrankte Personen. Es werden sowohl Fälle (erkrankte Personen) als auch Kontrollen (nicht erkrankte Personen) untersucht und hinsichtlich der Exposition verglichen.

Fall-Kontroll-Studien können mit deutlich kleineren Fallzahlen durchgeführt werden als Kohortenstudien, da nur Fälle und Kontrollen untersucht werden. Fall-Kontroll-Studien sind teilweise in Kohortenstudien eingebettet, um für spezielle Untergruppen einer Kohorte eine umfangreichere Datensammlung durchzuführen. In diesen Fällen spricht man von eingebetteten Fall-Kontroll-Studien.

Tabelle 2: Übersicht: Studien zur Assoziation von Acrylamid-Exposition und Krebs

Studie	Erkrankung	Studientyp/-design	Fallzahlen	Follow up time	Studienpopulation	Expositions-erfassung	Statist. Methoden	Adjustierung	Subgruppen-analysen	Nachweis einer Assoziation	Effekt
Burley et al. 2010	Brustkrebs	prospektive Kohortenstudie	UK Women's Cohort Study:  N=33.731  (1084 Fälle)	Median: 11 Jahre	Hauptsächlich weiße, wohlhabende, gut gebildete Frauen im Alter zwischen 35 und 69 Jahren  (Großbritannien)	FFQ  (217 food items)  (Baseline)	Cox proportional hazard Regression	1. Alter, Rauchstatus und Zigarettenmenge  2. zusätzlich für Gewicht, Größe, Aktivität, orale Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie, Parität, Alter bei Menarche, Alkoholmenge pro Tag, Energieaufnahme, Bildung	Prämenopausale und postmenopausale Frauen	keine signifikanten Veränderungen der HR's  Bei prämenopausalen Frauen signifikanten Veränderungen, bei zunehmender Acrylamid-Aufnahme (kontinuierlich) erhöhtes Risiko, Ergebnis wird aber bei Analyse der Quintile (kategorisiert) nicht bestätigt	+?
Wilson et al. 2009b	Brustkrebs	prospektive Kohortenstudie	Nurses Health Study II 1989 N=90.628 (1179 Fälle)	14 Jahre	registrierte Krankenschwestern, Prämenopausale Frauen im Alter zw. 25 und 42 Jahren  (USA)	FFQ  (over 130 food items)  (1991 und alle 4 Jahre später)	Cox proportional hazard Regression	BMI, Körpergröße, orale Kontrazeptiva, Parität, Alter bei der ersten Geburt, Menarchealter, Familienanamnese Brustkrebs, frühere gutartige Brust-Erkrankungen, Rauchstatus, körperliche Aktivität, Aufnahme tierischer Fette, Blutzucker	getrennte Analysen nach: Rauchstatus, Hormonstatus, Gruppierungen nach Alter, BMI, Alkoholkonsum und Blutzucker-Werten	Keine Assoziation	0

Studie	Erkrankung	Studientyp/-design	Fallzahlen	Follow up time	Studienpopulation	Expositions-erfassung	Statist. Methoden	Adjustierung	Subgrup-pen-analysen	Nachweis einer Assoziation	Effekt
Larsson et al. 2009c	Brustkrebs	prospektive Kohortenstudie	Swedish Mammography Cohort 1987-1990  N=61.433  (2952 Fälle)	Mean: 17,4 Jahre	Frauen geb. zw. 1917 and 1948 in Västmanland oder zw. 1914 and 1948 in Uppsala 39- 76 Jahre  (Schweden)	FFQ  (67 und 96 food items)  (Baseline und 1997)	Cox proportional hazard Regression	1. Alter  2. Alter, Bildung, BMI, Größe, Parität, Alter bei der ersten Geburt, Alter bei Beginn der ersten Menstruation, Alter bei Menopause, Einnahme von Verhütungsmitteln, Einnahme von Hormonen in der Menopause, Familienanamnese Brustkrebs, Alkohol, Kaffee, Einnahme von Cerealien, Gesamtenergieaufnahme	Für Untergruppen nach Rezeptorstatus der Tumore (ER+PR+; ER-PR-; ER-PR+) und nie/jemals Raucherinnen	Schwacher <b>inverser</b> Zusammenhang im altersadjustierten Modell (p=0,01)  Nach Adjustierung witerer Risikofaktoren nicht mehr vorhanden (p=0,06)	-?
Pedersen et al. 2010	Brustkrebs	prospektive Kohortenstudie  Case cohort design	Niederländische Kohortenstudie zu Ernährung und Krebs 1986:  N=62.573  (1865 Kontrollen und 2022 Fälle)	13,3 Jahre	postmenopausale Frauen zwischen 55 und 69 Jahren  (Niederlande)	FFQ  (150 food items)  (Baseline)	Cox proportional hazard Regression	Alter, Alter bei Menarche, Menopause und erster Geburt, Parität, BMI, Familienanamnese Brustkrebs, frühere gutartige Brusterkrankungen, Orale Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie, Rauchstatus, Anzahl der Jahre als Raucher, Zigaretten pro Tag  (außerdem getestet, aber nur ins Modell aufgenommen, wenn relevant: Größe, nicht berufliche körperliche Aktivität, Bildung, Alkoholkonsum, Aufnahme von Kohlenhydraten, Ballaststoffen, gesättigten Fetten, ungesättigte Fette mit Obst und Gemüse)	Nieraucher  Für Untergruppen nach Rezeptorstatus der Tumore (ER+; PR+; ER+PR+; ER-; PR-; ER-PR-)	Sign. erhöhtes Risiko für PR+ und ER+PR+ mit Acrylamid als stetiger Variable in der Gruppe der Nieraucher, bei Adjustierung für Gebäck  Sonst keine Assoziationen	+?



Studie	Erkrankung	Studientyp/-design	Fallzahlen	Follow up time	Studienpopulation	Expositions-erfassung	Statist. Methoden	Adjustierung	Subgrup-pen-analysen	Nachweis einer Assoziation	Effekt
Wilson et al. 2010	Brustkrebs	prospektive Kohortenstudie	Nurses Health Study 1976 N=88.672 (6301 Fälle)	26 Jahre (1980-2006)	Krankenschwestern zwischen 30 und 55 (USA)	FFQ (61/ 116 food items) Alle 4 Jahre	Cox proportional hazard Regression	Rauchen, Gewicht, Parität, Kontrazeptiva, Menopausalstatus, Hormoneinnahme, Hysterektomie, Entfernung der Eierstöcke, Familienanamnese Krebs, physische Aktivität, Medikamenteneinnahme, med. Zustand (Krebs, Bluthochdruck, Diabetes), Größe, Alter bei Menarche	Für Untergruppen nach Rezeptorstatus der Tumore (ER+; PR+; ER+PR-; ER-; PR+; ER-PR-)	Keine Assoziation	0
	Gebärmutterkrebs		N=69.019 (484 Fälle)						Alle drei Krebsarten Untergruppen  Nieraucher Prämenopausale und postmenopausale Frauen  BMI	schwacher Effekt im multivariaten Modell (Vergleich von höchstem und niedrigsten Quintil: 1,41 KI 1,01-1,97)  In der Teilgruppe mit BMI unter 25 stärker ausgeprägt (HR = 2,51; KI 1,32-4,77)  Nach Adjustierung der Acrylamid-Aufnahme durch Pommes frites erhöht sich der zuerst genannte Effekt (HR = 1,69; KI 1,11-2,57)	+?
	Eierstockkrebs		N=80.011 (416 Fälle)						Für Untergruppen nach invasive, seröse, serös invasive Tumortypen	Signifikanter Zusammenhang beim Vergleich des höchsten mit dem niedrigsten Acrylamidquintils in der Teilgruppe der Frauen mit BMI von unter 25 einen (HR = 1,84; KI 1,14-2,97)	+?

Studie	Erkrankung	Studientyp/-design	Fallzahlen	Follow up time	Studienpopulation	Expositions-erfassung	Statist. Methoden	Adjustierung	Subgrup-pen-analysen	Nachweis einer Assoziation	Effekt
Lar-son et al. 2009d	Eierstock-krebs	prospektive Kohortenstu-die	Swedish Mammo-graphy Cohort 1987-1990  N=61.057 bzw. 36442  (368 Fälle)	Mean: 17,5 Jahre	Frauen geb. zw. 1917 and 1948 in Västmanland oder zw. 1914 and 1948 in Uppsala 39- 76 Jahre  (Schweden)	FFQ  (67 und 96 food items)  (Baseline und 1997)	Cox pro- portional hazard Regres- sion	1.Bildung, BMI, Anzahl von Geburten, Alter bei Erstge- burt, Menarchealter, Alter bei Menopause, Orale Kontrazeptiva, Hormonein- nahme, Gesamtenergie- aufnahme  2. zusätzlich: Fette, Koh- lenhydrate, Ballaststoffe Analysen mit dem 2. Fra- gebogen: zusätzlich: Rauchstatus	Für Rauch- status (nie / jemals)  Für Alkoholkon- sum, orale Kontrazepti- va, postme- nopausal Hormone  Für seröse Tumortypen	keine Assoziationen	0
Lar-son et al. 2009e	Gebärmu- terkrebs	prospektive Kohortenstu- die	Swedish Mammo- graphy Cohort 1987-1990  N=61.226 bzw. 36 369  (176 Fälle)	Mean: 17,7 Jahre	Frauen geb. zw. 1917 and 1948 in Västmanland oder zw. 1914 and 1948 in Uppsala 39- 76 Jahre  (Schweden)	FFQ  (67 und 96 food items)  (Baseline und 1997)	Cox pro- portional hazard Regres- sion	Bildung, BMI, Anzahl von Geburten, Alter bei Erstge- burt, Menarchealter, Alter bei Menopause, Orale Kontrazeptiva, Hormonein- nahme, Aufnahme von Kohlenhydraten, Gesamt- energieaufnahme  In Subgruppenanalysen: zusätzliche Adjustierung für: Diabetes, Rauchersta- tus, körperl. Aktivität	Für Rauch- status (nie / jemals)  Stratifizierung nach Meno- pause	keine Assoziationen	0
Lar-son et al. 2009a	Darm- krebs	prospektive Kohortenstu- die	Cohort of Swedish Men 1998  N=45.306  Fälle: 676	Mean: 9,3 Jahre	Schwedische Männerkohorte von 1997 Alter: 45-79 Jahre Wohnort: Zentral- schweden  (Schweden)	FFQ  (96 food items)  (Baseline)	Cox pro- portional hazard Regres- sion	1. Alter  2. Alter, Bildung, Familien- anamnese Darmkrebs, BMI, körperliche Aktivität, Diabetes, Rauchstatus, Einnahme von Aspirin, Gesamtenergieaufnahme, Alkoholkonsum, Einnahme von Kalzium und Ballast- stoffen	Für Rauch- status (nie, früher, der- zeitig)  Für Lokalis- ation des Tumors: (proximaler Dickdarm, distaler Dick- darm, rektaler Dickdarm)	Keine Assoziation	0

Studie	Erkrankung	Studientyp/-design	Fallzahlen	Follow up time	Studienpopulation	Expositions-erfassung	Statist. Methoden	Adjustierung	Subgrup-pen-analysen	Nachweis einer Assoziation	Effekt
Larsson et al. 2009b	Prostatakrebs	prospektive Kohortenstudie	Cohort of Swedish Men 1998  N=45.306  (2.696 Fälle)	Mean: 9,1 Jahre	Schwedische Männerkohorte von 1998-2007 Alter: 45-79 Jahre Wohnort: Zentralschweden  (Schweden)	FFQ  (96 food items)  (Baseline)	Cox proportional hazard Regression	1. Alter  2. Alter, Bildung, Raucherstatus, BMI, Größe, körperl. Aktivität, Diabetes, Familienanamnese Prostatakrebs, Gesamtenergieaufnahme, Alkoholkonsum, Kalziumaufnahme und Rotfleischverzehr	Für Gruppe der Nierraucher	keine Assoziationen	0
Wilson et al. 2009a	Prostatakrebs	Populationsbasierte Fall-Kontroll-Studie	„Cancer of the Prostata in Sweden“ Studie (CAPS)  FFQ: 1118 Kontrollen, 1499 Fälle		Fälle aus 4 von 6 regionalen Krebsregistern  Alter: 35 bis 79 Jahre  Kontrollen: zufällig aus Populationsregister gezogen und zu den Fällen gematched ( über Altersgruppen und Wohnort)  (Schweden)	FFQ  (261 food items)	Logistische Regression	1. Alters, Wohnort, Labor Charge  2. zusätzlich: BMI, Raucherstatus, Bildung, Zink, Gesamtenergieaufnahme  (Beschäftigungsstatus/Familienstand, andere Nährstoffe und Lebensmittel wurden getestet aber nicht ins Modell aufgenommen)		Keine Assoziation für aufgenommenes Acrylamid,  aber: Männer mit höheren Verzehrsmengen an Bratkartoffeln (2. und 3. Tertil) oder Kuchen (2. Tertile) weisen signifikant erhöhtes Risiko auf (vs. 1. Tertil)	+?
			Hämoglobin-Addukte: 161 Kontrollen, 170 Fälle			Hämoglobin-Addukte		1. Alters, Wohnort, Labor Charge  2. zusätzlich: BMI, Raucherstatus (derzeitige Raucher wurden ausgeschlossen)		Keine Assoziation	0

Studie	Erkrankung	Studientyp/-design	Fallzahlen	Follow up time	Studienpopulation	Expositions-erfassung	Statist. Methoden	Adjustierung	Subgrup-pen-analysen	Nachweis einer Assoziation	Effekt
Hoger-vorst et al. 2009b	Lungen-krebs	prospektive Kohorten-studie  Case cohort design	Niederlän-dische Kohorten-studie zu Ernährung und Krebs 1986: N=120.852  3803 Kontrollen 2195 Fälle	13,3 Jahre	Kohorte:  58 279 Männer  62 573 Frauen  Alter: 55-69 Jahre  (Niederlande)	FFQ  (150 food items)  (Baseline)	Cox pro- portional hazard Regres- sion	Alter, Geschlecht, Famili- enanamnese Lungenkrebs, Rauchstatus (Zigaretten pro Tag, Dauer, bei Män- nern Pfeifen und Zigarren), BMI, Gesamtenergieauf- nahme, Gemüse, Früchte und Alkoholkonsum, Bil- dung,  (außerdem getestet, aber nur ins Modell aufgenom- men, wenn relevant: Größe, nichtberufliche körperl. Aktivität, Konsum von: Milchprodukten, Fleisch, verarbeitetem Fleisch, Fisch, Vitamin A, C, α- Karotin, β- Karotin, Selen, Folaten, Nikotinsäu- re, Gesamt-Fettaufnahme, gesättigten Fettsäuren, Trans-Fettsäuren, Kohlen- hydraten, Ballaststoffen, Vitamin A- Nahrungsergänzungsmit- teln)  zusätzliche Analysen mit Adjustierung für Passivrau- chen	Für Männer und Frauen  Art der Krebs- erkrankung: SCC, LCLC, SCLC, AC  Nieraucher  Für Patien- ten, ohne berufliche Exposition von Staub, Gasen, Qualm, Rauch	Männer: Keine Assoziation  Frauen: Frauen und nierau- chende Frauen: Inverser Trend  Frauen mit AC: HR sign. inverser Trend  Sonst keine Asso- ziation	-?

Studie	Erkrankung	Studientyp/-design	Fallzahlen	Follow up time	Studienpopulation	Expositions-erfassung	Statist. Methoden	Adjustierung	Subgrup-pen-analysen	Nachweis einer Assoziation	Effekt
Hoger-vorst et al. 2009a	Hirntumor	prospektive Kohorten-studie  Case cohort design	Niederlän-dische Kohorten-studie zu Ernährung und Krebs 1986:  N=120.852  (4438 Kontrollen, 216 Fälle)	16,3 Jahre	Kohorte:  58 279 Männer  62 573 Frauen  Alter: 55-69 Jahre  (Niederlande)	FFQ  (150 food items)  (Baseline)	Cox pro- portional hazard Regres- sion	1. Geschlecht, Alter 2. zusätzlich nach Rau- cherstatus (Menge und Dauer), BMI, Größe, Bil- dung, Energieaufnahme  (außerdem getestet, aber nur ins Modell aufgenom- men, wenn relevant: Obst-, Gemüse- und Alko- holkonsum, nichtberufliche körperl. Aktivität, Familien- anamnese Hirntumor)	Nieraucher  Für histologi- sche Subty- pen: (Mikrosko- pisch verifi- zierte Hirn- tumore, Astrozytäre Gliosen, Hochgradige astrozytäre Gliosen)	Keine Assoziation	0
Schou- ten et al. 2009	Tumore in der Mund- höhle (OCC)  Tumore im Gaumen- bzw. Rachen- raum (OHC)  Kehlkopf- krebs (LC) Schilddrü- senkrebs (TC)	prospektive Kohorten- studie  Case cohort design	Niederlän- dische Kohorten- studie zu Ernährung und Krebs 1986:  N=120.852  (4111 Kontrollen, Fälle: 101 OCC, 83 OHC, 180 LC)  (Kontrollen 4232, Fälle TC 66)	16,3 Jahre	Niederländische Kohortenstudie zu Ernährung und Krebs 1986: 58 279 Männer/ 62 573 Frauen/ Alter: 55-69 Jahre (Niederlande)	FFQ  (150 food items)  (Baseline)	Cox pro- portional hazard Regres- sion	Alter, Geschlecht, Rau- cherstatus  (außerdem getestet, aber nur ins Modell aufgenom- men, wenn relevant: BMI, Größe, Energieauf- nahme, Verzehr von Ge- müse und Obst, Milchpro- dukten, Fleisch, Fisch, Alkohol, sportliche Aktivitä- ten, Rauchen, Bildung, Vitamin A und C- Aufnahme, Carotin, Folate, Fette (gesättigt, ungesät- tigt), Kohlenhydrate, Bal- laststoffe, Vitamin A (als Ergänzungsmittel))	Für Männer und Frauen  Getrennte Analysen für: OCC+OHC+L C sowie einzelne OCC, OHC, LC und TC  Nieraucher	Männliche Nichtraucher: <b>inverse</b> Asso- ziation für OCC+OHC+LC(3.Te rtil vs. 1. Tertil), Ergebnis wird mit kontinuierlicher Variable nicht bestä- tigt  Männer: <b>inverse</b> Assoziation für OCC (3.Tertil vs. 1. Tertil)  Sonst keine Asso- ziation	-?

### 3..2.3.1 Studien zu verschiedenen Krebsarten

#### *Studien zu Brustkrebs*

Insgesamt 5 prospektive Kohortenstudien (Burley et al., 2010; Larsson et al., 2009c; Pedersen et al., 2010; Wilson et al., 2009b; Wilson et al., 2010) analysierten die Assoziation zwischen der Acrylamidaufnahme über die Nahrung und dem Risiko für Brustkrebs. Zwei der Studien konnten keinen Zusammenhang feststellen (Wilson et al., 2009b; Wilson et al., 2010). Andere Studien wiesen für Subgruppen signifikante Assoziationen nach, jedoch mit teilweise widersprüchlichen Ergebnissen. In der Studie von Burley et al. (2010) wurde nach Betrachtung der Acrylamidaufnahme als kontinuierlicher Variable bei prämenopausalen Frauen ein signifikanter Trend beobachtet, wonach bei zunehmender Acrylamidaufnahme um 10 µg pro Tag das Risiko für Brustkrebs um 18 % anstieg. Dieser Effekt zeigte sich jedoch nicht, wenn die Analysen auf Frauen, die nie rauchten, beschränkt wurden. Die schwedische Studie von Pedersen et al. (2010) analysierte nur Daten von postmenopausalen Frauen. Hier zeigte sich ein erhöhtes Risiko bei Nieraucherinnen mit Östrogen-Rezeptor-positiven oder Östrogen-Rezeptor- und Progesteron-Rezeptor-positiven Tumortypen bei Erhöhung der Acrylamidaufnahme und zusätzlicher Adjustierung für den Konsum von Gebäck (keine Angabe von Werten). Die Studie von Larsson et al. (2009c) zeigte hingegen einen schwachen inversen Zusammenhang im altersadjustierten Modell, wonach im obersten Quartil im Vergleich zum untersten Quartil der Acrylamidaufnahme das Risiko für Brustkrebs auf 89 % sank ( $HR^3 = 0,89$ ; KI 0,80-1,00). Dieser Zusammenhang ist aber nach Adjustierung mit weiteren Faktoren nicht mehr nachweisbar. Aufgrund der unterschiedlichen Studienergebnisse konnte bisher keine eindeutige Assoziation beobachtet werden.

#### *Studien zu Gebärmutterkrebs*

Zwei prospektive Kohortenstudien (Larsson et al., 2009e; Wilson et al., 2010) analysierten den Zusammenhang zwischen der Acrylamidaufnahme und dem Risiko für Gebärmutterkrebs. Während die Studie von Larsson et al. (2009e) keine Assoziation nachweisen konnte, fand die Studie von Wilson et al. (2010) im multivariaten Modell ein um 41 % erhöhtes Risiko beim Vergleich von höchstem und niedrigstem Quintil ( $HR = 1,41$  KI 1,01-1,97). Hierbei war der Effekt bei Frauen mit einem BMI von unter 25 mit einer Risikoerhöhung um 151 % deutlich stärker ausgeprägt ( $HR = 2,51$ ; KI 1,32-4,77). Nach zusätzlicher Adjustierung nach der Acrylamidaufnahme durch Pommes frites stieg das Risiko von 41 % auf 69 % ( $HR = 1,69$ ; KI 1,11-2,57).

---

<sup>3</sup> Für die statistische Auswertung von Kohortenstudien wird häufig das Modell der Cox-Proportional-Hazards-Regression verwendet. Hier werden über den gesamten Beobachtungszeitraum der Studie (follow up time) die Hazard-Raten in den unterschiedlichen Expositionsgruppen verglichen. Die Hazard-Rate (Ausfallrate) beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmtes Ereignis (z.B. Diagnose einer Erkrankung) zu einem Zeitpunkt eintritt. Die Hazard-Ratio (HR) ist der Quotient zweier Hazard-Raten von zwei unterschiedlichen Expositionsgruppen.

Ist die HR gleich 1 so besteht kein Unterschied zwischen den Hazard-Raten der beiden Gruppen. Vergleicht man beispielsweise das höchste Quintil der Acrylamid-Exposition (20 % der Gesamtkohorte mit der höchsten Exposition) mit dem niedrigsten Quintil (20 % der Gesamtkohorte mit der geringsten Exposition) und ist die  $HR > 1$ , so ist die Wahrscheinlichkeit (bzw. das Risiko) für das Auftreten der Erkrankung im höchsten Quintil größer als im niedrigsten Quintil. Wäre die  $HR < 1$ , so wäre die Wahrscheinlichkeit (bzw. das Risiko) für das Auftreten der Erkrankung im höchsten Quintil kleiner als im niedrigsten Quintil. In diesem Fall spricht man von einem inversen Effekt.

### *Studien zu Eierstockkrebs*

Ebenfalls zwei prospektive Kohortenstudien (Larsson et al., 2009d; Wilson et al., 2010) betrachteten das Risiko von Eierstockkrebs und dessen Beziehung zur Acrylamidaufnahme. Eine Studie konnte keine Assoziation nachweisen (Larsson et al., 2009d). In der anderen Studie von Wilson et al. (2010) wurde für die Subgruppe von Frauen mit einem BMI von unter 25 ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen, wobei das Risiko beim höchsten Acrylamid-Quintil um 84 % erhöht war gegenüber dem niedrigsten Acrylamid-Quintil (HR = 1,84; KI 1,14-2,97). Auch in diesem Bereich sind die Ergebnisse der Studien nicht einheitlich.

### *Studien zu Prostatakrebs*

Zwei schwedische Studien – eine prospektive Kohortenstudie (Larsson et al., 2009b) und eine populationsbasierte Fall-Kontroll-Studie (Wilson et al., 2009a) analysierten den Zusammenhang zwischen der Acrylamidaufnahme und dem Risiko für Prostatakrebs, wobei beide Studien bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation keine Assoziation fanden.

Die Studie von Wilson et al. (2009a) ist hierbei die einzige Studie, die neben der Expositionserfassung über Ernährungsfragebögen bei einer Subgruppe von nicht rauchenden Patienten den Acrylamidgehalt auch über die Messung von Hämoglobin-Addukten erhoben hat. Diese Werte reflektieren nicht nur die Exposition der letzten Monate, sondern sind auch das Ergebnis von Resorption und Stoffwechsel. Es konnte keine Assoziation des Risikos von Prostatakrebs zu den Hämoglobin-Addukt-Spiegeln nachgewiesen werden. Allerdings zeigte die Fall-Kontroll-Studie von Wilson et al. (2009a), dass Männer mit höheren Verzehrsmengen an Bratkartoffeln (2. vs. 1. Tertil: OR<sup>4</sup> = 1,36; KI 1,09-1,69 und 3. vs. 1. Tertil OR = 1,32; KI 1,03-1,69) oder Kuchen (2. vs. 1. Tertil OR = 1,25; KI 1,02-1,53) ein signifikant erhöhtes Risiko aufweisen. Beide Lebensmittel gelten als stark acrylamidhaltig. Die Ergebnisse der Studien sind nicht einheitlich, so dass eine Assoziation nicht eindeutig belegt werden kann.

### *Studien zu weiteren Krebserkrankungen*

Eine prospektive Kohortenstudie von Larsson et al. (2009a) analysierten den Zusammenhang zwischen der Acrylamidaufnahme und dem Risiko für Darmkrebs. Es konnte keine Assoziation nachgewiesen werden.

---

<sup>4</sup> Für die statistische Auswertung von Fall-Kontroll-Studien werden häufig logistische Regressionsmodelle verwendet. Verglichen werden auch hier Gruppen mit unterschiedlicher Exposition hinsichtlich des Risikos für die entsprechende Erkrankung. Das Ergebnis einer logistischen Regression ist das sogenannte Odds Ratio (OR) (Risikoverhältnis).

Wie auch beim HR bedeutet ein OR von eins eine Übereinstimmung der Risiken der verglichenen Gruppen. Vergleicht man beispielsweise das höchste Quintil der Acrylamid-Exposition (20 % der Gesamtkohorte mit der höchsten Exposition) mit dem niedrigsten Quintil (20 % der Gesamtkohorte mit der geringsten Exposition) und ist das OR > 1, so ist das Risiko für das Auftreten der Erkrankung im höchsten Quintil größer als im niedrigsten Quintil. Wäre die OR < 1, so wäre das Risiko für das Auftreten der Erkrankung im höchsten Quintil kleiner als im niedrigsten Quintil. In diesem Fall spricht man von einem inversen Effekt.

Hogervorst et al. (2009b) untersuchten im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie den Einfluss von Acrylamid auf das Risiko für Lungenkrebs. Für Männer konnte keine Assoziation nachgewiesen werden. Bei den Frauen zeigte sich eine inverse Assoziation, wonach bei zunehmender Acrylamidaufnahme um 10 µg pro Tag das Risiko für Lungenkrebs um 18 % sank (OR=0,82; KI 0,69-0,96). Bei der Rechnung mit Quintilen konnte dieser inverse Trend ebenfalls nachgewiesen werden. Diese inverse Assoziation verstärkte sich in der Gruppe der Frauen, die nie Raucherinnen waren. In dieser Gruppe sank das Risiko für Lungenkrebs um 22 % (OR = 0,78; KI 0,61-1,00) bei zunehmender Acrylamidaufnahme um 10 µg pro Tag. Das gleiche galt für die Gruppe der Frauen mit Adenokarzinom. Hier sank das Risiko für Lungenkrebs sogar um 39 % (OR = 0,61; KI 0,45-0,81) bei einer Acrylamidzunahme von 10 µg pro Tag.

Im Rahmen derselben Kohortenstudie wurde weiterhin die Assoziation von Acrylamid auf das Risiko von Hirntumoren untersucht (Hogervorst et al., 2009a). Hier konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden.

Die Studie von Schouten et al. (2009) untersuchte die Assoziation von Acrylamid und Tumoren in der Mundhöhle (Oral Cavity Cancer, kurz OCC), Tumoren im Gaumen- bzw. Rachenraum (Oro- and Hypopharynx Cancer, kurz OHC), Kehlkopfkrebs (Larynx Cancer, kurz LC) und Schilddrüsenkrebs (Thyroid Cancer, kurz TC). Hier wurden inverse Assoziationen nachgewiesen. In der Gruppe der männlichen Nichtraucher war das Risiko für Kopf- und Halstumore (OCC, OHC oder LC) im höchsten Tertil signifikant um 55 % geringer gegenüber dem niedrigsten Tertil der Acrylamidaufnahme (HR = 0,45; KI 0,21-0,94). Ein ähnliches Ergebnis existierte für das Risiko von Tumoren in der Mundhöhle (OCC) nach Einschluss aller Männer. Im höchsten Tertil der Acrylamidaufnahme war das altersadjustierte Risiko um 56 % geringer im Vergleich mit dem untersten Tertil (HR = 0,44; KI 0,22-0,87). Bei zusätzlicher Adjustierung weiterer Variablen konnte dieses Ergebnis aber nicht bestätigt werden.

### 3.2.3.2 Auswertung epidemiologischer Studien durch andere Autoren

Der jüngst erschienene Review und die Meta-Analyse von Pelucchi et al. (2011) wurden nach Guidelines der Gruppe „Meta-Analyse von Beobachtungsstudien in der Epidemiologie“ durchgeführt. Eine systematische Literatursuche erfolgte in der Medline-Datenbank und auf den Web-Seiten der WHO und FAO sowie in Referenzlisten von Review-Artikeln. Es wurden 19 Publikationen basierend auf 10 verschiedenen Studien in englischer Sprache zur Acrylamidaufnahme über Lebensmittel und dem Krebsrisiko einbezogen, von denen 5 Kohortenstudien und 5 Fall-Kontroll-Studien sind (6 Studien in Schweden, 3 in anderen europäischen Ländern, 1 in USA). Zehn von diesen 19 Publikationen gingen ebenfalls in die Bewertung des BfR im Abschnitt 3.2.3.1 ein, die restlichen Publikationen stammen aus dem Zeitraum zwischen 2003 und 2008. Von Pelucchi et al. (2011) wurden Krebserkrankungen folgender Organe untersucht: Mund- und Rachenhöhle, Speiseröhre, Magen, Darm, Bauchspeicheldrüse, Kehlkopf, Lunge, Brust, Gebärmutter, Eierstock, Prostata, Blase, Niere und Gehirn. Relative Risiken (mit Konfidenzintervallen) der entsprechenden Krebserkrankung wurden ermittelt, indem Gruppen mit dem höchsten und niedrigsten Quartil der Acrylamidaufnahme gegenübergestellt wurden. Außerdem wurden die relativen Risiken bzgl. eines Anstiegs der Acrylamidaufnahme um 10 µg/Tag ermittelt.

In den ausgewählten epidemiologischen Studien konnte kein erhöhtes Krebsrisiko durch Acrylamidexposition über Lebensmittel oder am Arbeitsplatz nachgewiesen werden, wobei ein geringfügig erhöhtes Nierenkrebsrisiko nicht ausgeschlossen werden konnte (Pelucchi et al., 2011). Das heißt aber nicht, dass es kein erhöhtes Krebsrisiko gibt. Die Acrylamid-



aufnahme war relativ niedrig, wobei die Expositionserfassung nicht differenziert genug erfolgte, um schwache Effekte zu erkennen.

### 3..2.3.3 Methodische Aspekte bei epidemiologischen Studien

#### *Expositionserfassung*

In allen Studien wurden Food Frequency Questionnaire (FFQ) zur Erhebung der Acrylamid-Exposition über die Nahrung eingesetzt, bei denen die Probanden die mittlere Häufigkeit des Verzehrs bestimmter Lebensmittel in einem gewissen Zeitraum angeben sollten. Die Anzahl der Items variierte zwischen 61 und 261. In einigen FFQ's wurden auch unterschiedliche Portionsgrößen zur Auswahl angeboten (Hogervorst et al., 2009a; Hogervorst et al., 2009b; Pedersen et al., 2010; Schouten et al., 2009; Wilson et al., 2009b; Wilson et al., 2010), in anderen Studien wurden mittlere Portionsgrößen (manchmal auch altersadjustiert) für die Schätzung der verzehrten Mengen verwendet (Burley et al., 2010; Larsson et al., 2009a; Larsson et al., 2009b; Larsson et al., 2009c; Larsson et al., 2009d; Larsson et al., 2009e). In den meisten Studien wurden für die Schätzung des Acrylamidgehalts bestimmter Lebensmittel nationale Daten herangezogen, nur in der britischen Studie von Burley et al. (2010) wurden europäische Daten verwendet. Ein Problem dieser Art der Expositionserfassung ist, dass die Menge von Acrylamid in den gleichen Lebensmitteln oft stark variieren kann. Eine Validierungsstudie untersuchte, wie gut die Erfassung der Acrylamidmenge über Datenbanken, die den mittleren Acrylamidgehalt von holländischen Lebensmitteln enthielten, und eine chemische Analyse von holländischen Lebensmitteln übereinstimmten. Die Korrelation zwischen beiden Werten war sehr groß ( $r = 0,82$ ), was für die Erhebung der Acrylamidexposition mit FFQ's sprechen würde (Konings et al., 2010).

Dennoch wird die Qualität von Fragebögen beeinflusst durch das individuelle Erinnerungsvermögen der Testpersonen sowie der Abschätzung von Portionsgrößen, eine unvollständige Erfassung acrylamidhaltiger Lebensmittel, durch die große Variation der Acrylamidgehalte zwischen ähnlichen Produkten und zwischen Produkten verschiedener Hersteller sowie durch individuelle Ernährungsgewohnheiten wie beispielsweise der Verzehr selbstgekochter Speisen (Bjellaas et al., 2007). Acrylamid- und Glycidamid-Hämoglobin-Addukte spiegeln die wirkliche Acrylamidexposition möglicherweise besser wieder, da sie auch individuelle Besonderheiten wie absorptive und metabolische Kapazitäten mit einbeziehen. Es ist aus den bereits erwähnten Gründen nicht überraschend, dass Wilson et al. (2009) lediglich von einer moderaten Korrelation zwischen der Acrylamidaufnahme (ermittelt über Fragebögen) und der Summe der Acrylamid- und Glycidamid-Hämoglobin-Addukten berichten. Für eine verbesserte Abschätzung der Acrylamidaufnahme sollte in epidemiologische Studien sowohl die Erfassung der Acrylamidaufnahme über Fragebögen sowie mit Hilfe von Hämoglobin-Addukt-Messungen erfolgen (Wilson et al., 2009c).

Ein weiteres Problem der Expositionserfassung mit FFQ's besteht darin, dass in Folge der Warnungen vor Acrylamid die Werte in den Nahrungsmitteln gesunken sind. Die Genauigkeit der Expositionsschätzung hängt damit auch von der Aktualität der benutzten mittleren Werte des Acrylamidgehalts von Lebensmitteln ab. Die mittlere tägliche Exposition variierte in den Studien zwischen 10,8 und 44,5  $\mu\text{g}$  pro Tag und war damit relativ gering.

#### *Angewandte statistische Methoden*

Bei den Kohortenstudien wurde das Modell der Cox-Proportional-Hazards-Regression verwendet und bei der Fall-Kontroll-Studie wurde ein logistisches Regressionsmodell eingesetzt (Fußnoten 2 und 3). Beide Verfahren sind angemessen.

#### *Adjustierung*

Bei allen Studien wurden nichtadjustierte und adjustierte Ergebnisse präsentiert. Dabei wurde für eine Vielzahl von Kovariablen adjustiert (siehe Tabelle 2). Dies ist einerseits wichtig, um den Einfluss von Konfoundern zu berücksichtigen, andererseits kann aber auch durch korrelierte Kovariablen das Ergebnis (HR's bzw. OR's) verfälscht werden.

#### *Fallzahlen*

Die Kohortengrößen schwanken zwischen ca. 34 000 bis ca. 120 000. Bei der Fall-Kontroll-Studie wurden 1499 Fälle und 1118 Kontrollen eingeschlossen. Damit scheint eine ausreichende Datengrundlage für die Analysen gegeben zu sein, auch wenn bei den Kohortenstudien aufgrund der umfassenden Datenerhebung oft nur Subgruppen als Kontrollen zur Verfügung standen.

#### 3.2.3.4 Zusammenfassung der Erkenntnisse aus epidemiologischen Studien

Die Ergebnisse von insgesamt 13 Studien (12 prospektive Kohortenstudien und eine populationsbasierte Fall-Kontrollstudie) wurden bezüglich einer Assoziation der Acrylamidaufnahme über die Nahrung und verschiedenen Krebserkrankungen analysiert. Es wurden keine methodischen Mängel festgestellt. Die angewandten statistischen Verfahren sind angemessen. Die Erfassung der Exposition erfolgte in allen Studien über Fragebögen. Das ist eine gebräuchliche Methode, wenn übliche Verzehrsgewohnheiten über einen längeren Zeitraum erfasst werden sollen. Im Vergleich zu Messungen mit Hilfe von Biomarkern spiegelt diese Methode jedoch wesentlich ungenauer die innere Exposition gegenüber Acrylamid wieder. Zudem liegen die Werte für die mittlere tägliche Aufnahme in einem niedrigen Bereich.

In einigen Studien konnten Effekte verzeichnet werden, in anderen nicht. Dennoch gibt es vereinzelt Hinweise, dass die Tumorentstehung insbesondere in hormonell-abhängigen Geweben wie der Brust, der Gebärmutter und den Eierstöcken bei Frauen durch vermehrte Acrylamidaufnahme gefördert werden könnte. Die Effekte waren jedoch meist schwach (die Grenzen der Konfidenzintervalle sind oft nahe 1). Ein Teil der Effekte trat insbesondere in Subgruppen auf wie z.B. der Gebärmutterkrebs bei Frauen mit einem BMI von unter 25, so dass durch epidemiologische Studien Risikogruppen identifiziert werden sollten. Alle in diese Untersuchung eingeschlossenen Studien verfügen über große Stichprobenumfänge, was dahin führen kann, dass kleine Effekte signifikant sein können. Aufgrund dieser uneinheitlichen Ergebnisse der in die Bewertung eingeschlossenen Studien kann weder angenommen noch ausgeschlossen werden, dass es kausale Zusammenhänge zwischen der Acrylamidaufnahme und einer Krebsentstehung beim Menschen gibt.

Weitere epidemiologische Studien mit verbesserter Methodik sind erforderlich, um das humane Gefährdungspotenzial von Acrylamid abzuklären. Dabei sollte die Acrylamidaufnahme nicht nur über Fragebögen, sondern auch über die Messung von Biomarkern (Hämoglobin-Addukte) ermittelt werden. Darüber hinaus sollten individuelle Besonderheiten stärker berücksichtigt werden. Polymorphismen Fremdstoff-metabolisierender Enzyme könnten das Krebsrisiko modulieren. Auch wird die Aktivität von CYP2E1 durch den Konsum von Alkohol,

den BMI sowie vermutlich durch genetische Polymorphismen beeinflusst. Dadurch weist die Aktivität dieses Enzyms eine große individuelle Variabilität auf. Personen mit erhöhter CYP2E1-Aktivität könnten ein erhöhtes Krebsrisiko besitzen, da Acrylamid in stärkerem Maße zu seinem gentoxischen Metaboliten Glycidamid umgesetzt wird. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass Hämoglobin-Addukte des Glycidamids Biomarker für den biologischen Effekt (Gentoxizität) darstellen, da in Tierversuchen die Glycidamid-Hämoglobin-Addukte mit den Glycidamid-DNA-Addukten korrelierten. Somit könnte das Gefährdungspotenzial durch die Messung von Glycidamid-Hämoglobin-Addukten näher untersucht werden. Beim Menschen wurde bisher von keinen Glycidamid-DNA-Addukten berichtet. Dieser Aspekt sollte abgeklärt werden.

### 3.3 Exposition

#### 3.3.1 Expositionsschätzung von Acrylamid auf Basis der Gehaltsdaten von November 2010 (8. Signalwert-Berechnung) und der Verzehrdaten der NVS II

Im Jahr 2006 wurden Schätzungen für die Acrylamidaufnahme auf Basis von mittleren Gehaltsdaten von 2003 und 2005 sowie Verzehrdaten aus der Nationalen Verzehrsstudie (NVS), die im Zeitraum 1985 bis 1988 in den alten Bundesländern erhoben wurden, und auf Basis der Berliner Jugendstudie vom Herbst 2002 durchgeführt. Eingang in die Schätzung fanden ausgewählte Lebensmittelgruppen, die im Minimierungskonzept des BVL untersucht werden (Sommerfeld und Dehne, 2006). Im Herbst 2010 wurden vom BVL Gehaltsdaten dieser Lebensmittelgruppen im Rahmen der 8. Signalwert-Berechnung veröffentlicht (BVL, 2010). Außerdem liegen nach Durchführung der NVS II im Zeitraum zwischen 2005 und 2006 aktuelle und für die deutsche Bevölkerung repräsentative Verzehrdaten vor, die mittels drei verschiedener Methoden (Dietary History, 24h-Recall und Wiegeprotokoll) erhoben wurden (Krems et al., 2006). Mit der „Dietary History“-Methode wurden 15371 Personen befragt und retrospektiv ihr üblicher Verzehr der letzten vier Wochen erfasst. Sie liefert gute Schätzungen für die langfristige Aufnahme von Stoffen, wenn Lebensmittel in allgemeinen Kategorien zusammengefasst werden oder Lebensmittel betrachtet werden, die einem regelmäßigen Verzehr unterliegen.

#### *Vergleich der mittleren Gehalte der 5. und 8. Signalwert-Berechnung des BVL*

In Tabelle 3 sind die vom BVL veröffentlichten Gehaltswerte von 2005 und 2010 (BVL, 2005; BVL, 2010) gegenübergestellt. Die Anzahl der untersuchten Proben der Lebensmittel bzw. Lebensmittelgruppen, die in die 8. Signalwert-Berechnung eingingen, schwankt zwischen 34 bei Kartoffelpuffer und 590 Proben bei Pommes frites. Bei den im Fokus stehenden 13 Lebensmitteln bzw. Lebensmittelgruppen sind die mittleren Gehalte von 2 Gruppen (Lebkuchen und lebkuchenhaltige Gebäcke; Pommes frites) etwa gleich geblieben, bei 10 Gruppen sind sie gesunken und bei einer Gruppe (Frühstückscerealien) ist ein geringer Anstieg zu verzeichnen, sodass insgesamt eine Reduzierung der mittleren Acrylamidgehalte der betrachteten Lebensmittel festgestellt werden kann.

#### *Expositionsschätzung*

Für die Aufnahmeschätzung von Acrylamid wurden aus den NVS II-Daten, erhoben mit der Dietary History-Methode, die Personen ausgewählt, die mindestens ein Lebensmittel aus den in Tabelle 3 angegebenen 13 Gruppen verzehrt haben. Dies waren 96,5 % der Studienteilnehmer (14834) (MRI, 2009). Eine Besonderheit im Vergleich zu den anderen Lebensmitteln liegt beim Kaffee vor. Die Gehalte beziehen sich auf Pulver, der Verzehr ist jedoch als

Getränkemenge angegeben, was eine Umrechnung erfordert. Für die vorliegende Schätzung wird bei 100 % Auslösung angenommen, dass 6 g Pulver einer Getränkemenge von 120 g entsprechen, was bedeutet, dass die Gehaltsdaten im Pulver durch 20 zu teilen sind, wenn sie auf Getränkemengen bezogen werden.

Tabelle 3: Gegenüberstellung mittlerer Acrylamidgehalte in ausgewählten Lebensmittelgruppen

Lebensmittelgruppe	Gehalt in µg/kg (Mittelwert) im Rahmen der Signalwert-Berechnung	
	2005	2010
<b>Getreideprodukte:</b>		
Knäckebrot	300	260
Frühstückscerealien	84	118
Feine Backwaren aus Mürbeteig	169	124
Dauerbackwaren für Diabetiker	270	199
Zwieback oder Kekse für Säuglinge und Kleinkinder	106	60
Lebkuchen und lebkuchenhaltige Gebäcke	501	522
Spekulatius	356	163
<b>Kartoffelprodukte:</b>		
Kartoffelchips	652	385
Pommes frites	268	256
Kartoffelpuffer	1065	692
<b>Kaffeeprodukte:</b>		
Kaffee, geröstet	310	213
Kaffee, löslich	808	686
Kaffeersatz	1001	739

Für die Expositionsschätzung wurden die individuellen, auf das Körpergewicht bezogenen Verzehrsmengen mit den mittleren Gehalten multipliziert und für die 13 Lebensmittelgruppen summiert. Von dieser Summe wurden Mittelwert und 95. Perzentil für die Gesamtheit der ausgewählten Probanden sowie geschichtet nach Geschlecht und Alter ermittelt. Tabelle 4 ist zu entnehmen, dass die mittlere Aufnahme von Acrylamid über die angegebenen Lebensmittelgruppen für die Gesamtheit der Probanden bei 0,14 sowie das 95. Perzentil bei 0,39 µg/kg KG und Tag liegt. Betrachtet man die unterschiedlichen Altersgruppen, so ist für den Mittelwert eine Spanne von 0,12 bis 0,17 bzw. für das 95. Perzentil eine Spanne von 0,32 bis 0,51 µg/kg KG und Tag zu verzeichnen.

**Tabelle 4: Aufnahme von Acrylamid in verschiedenen Bevölkerungsgruppen für die wichtigsten Lebensmittelgruppen (keine vollständige Erfassung der Gesamtexposition)**

Bevölkerungsgruppe	Aufnahme Acrylamid ( $\mu\text{g}/\text{kg KG}$ und Tag)	
	Mittelwert	95. Perzentil
<b>Insgesamt</b>	<b>0,14</b>	<b>0,39</b>
<i>Männer, gesamt</i>	<i>0,15</i>	<i>0,40</i>
14-18 Jahre	0,16	0,48
19-24 Jahre	0,17	0,51
25-34 Jahre	0,17	0,49
35-50 Jahre	0,16	0,39
51-64 Jahre	0,13	0,35
65-80 Jahre	0,12	0,33
<i>Frauen, gesamt</i>	<i>0,14</i>	<i>0,37</i>
14-18 Jahre	0,14	0,44
19-24 Jahre	0,14	0,40
25-34 Jahre	0,15	0,40
35-50 Jahre	0,15	0,38
51-64 Jahre	0,13	0,35
65-80 Jahre	0,13	0,32

Die EFSA veröffentlichte 2011 einen Bericht zur Acrylamid-Exposition, in dem Gehaltsdaten vom Zeitraum 2007 bis 2009 und Verzehrdaten für Deutschland aus der NVS II herangezogen wurden. Für die Altersgruppe der 18- bis 64-Jährigen wurde dabei für den Mittelwert eine Spanne von 0,31 bis 0,34 sowie für das 95. Perzentil von 0,79 bis 0,83  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$  und Tag angegeben (EFSA, 2011). Beim Vergleich beider Schätzungen ist festzustellen, dass die von der EFSA verwendeten Gehaltsdaten weniger aktuell sind und die Tendenz dahin geht, dass aktuellere Acrylamidgehalte eher niedriger sind; zudem ist die Datenbasis in Bezug auf die Anzahl der Lebensmittel bei der EFSA-Berechnung größer als bei der aktuellen Schätzung für Deutschland, da hierbei nur auf die wesentlichen Lebensmittel/gruppen fokussiert wurde. Auf der Verzehrseite wurden zwar Daten der gleichen Studie herangezogen, es muss jedoch bemerkt werden, dass die Daten verschiedener Erhebungsmethoden zum Einsatz kamen: bei der EFSA die 24h-Recalls (Erfassung des Verzehrs der letzten 24 Stunden) und in obiger Schätzung die Dietary History. Zusätzlich ist zu beachten, dass die betrachteten Lebensmittel nicht absolut übereinstimmen. Somit liegen mehrere Gründe vor, die die Abweichung der Ergebnisse beider Schätzungen erklären.

### 3.1.3.2 Expositionsschätzungen für andere Länder

Bolger et al. (2010) berichten über die lebensmittelbedingte Acrylamidaufnahme in 17 Ländern (alle Regionen außer Afrika und Lateinamerika). Dazu wurden auf nationaler Ebene individuelle Verzehrsmengen mit mittleren Acrylamidgehalten verknüpft. Die mittleren Aufnahmemengen lagen zwischen 0,3 und 2,0  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$  und Tag für die allgemeine Bevölkerung und für Hochverzehrer zwischen 0,6 und 3,5  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$  und Tag. Die vorliegende Schätzung beruht auf Gehaltsdaten von Acrylamid aus den Jahren 2002 bis 2004 (Bolger et al., 2010). Ähnliche Werte kalkulierte auch die EFSA (2011) für 14 europäische Länder. Die mittlere tägliche Acrylamidaufnahme betrug hierbei etwa 0,3 (z.B. für Deutschland, Frankreich und Belgien) bis 1,1  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$  (z.B. für Dänemark) und bei einer hohen Exposition etwa 0,6

bis 2,3 µg/kg KG für Erwachsene (≥ 18 Jahre). Die Kalkulation stammt aus zahlreichen Survey-Untersuchungen von 1997 bis 2009. Verschiedene europäische Länder weisen somit beträchtliche Unterschiede in ihrer täglichen Acrylamidaufnahme auf, wobei Deutschland zu den Ländern mit einer eher niedrigeren Acrylamid-Exposition zählt. Für die aktuelle Schätzung des BfR wurden Gehaltswerte von 2010 verwendet, die tendenziell niedriger sind. Zudem beschränkt sich die Schätzung des BfR auf die Lebensmittel, die in die Signalwert-Berechnung des BVL eingeschlossen sind.

### 3.3.3 Humanes Biomonitoring: Erfassung der Acrylamid-Exposition über Hämoglobin-Addukte und Acrylamid-Metabolite im Urin

Auf die Erfassung der (mittelfristigen) Exposition durch Bestimmung der Hämoglobin-Addukte wurde bereits im Kapitel 3.2.3.3 eingegangen. Weiterhin könnte die Exposition von Acrylamid über seine Metabolite im Urin quantifiziert werden. Metabolite im Urin spiegeln allerdings nur eine Acrylamid-Exposition von etwa 24 Stunden wider und können somit keine Langzeit-Exposition abbilden. Hämoglobin-Addukte sind daher eher als Biomarker für eine Langzeit-Exposition (zumindest von etwa 4 Monaten) von Acrylamid geeignet. Hartmann et al. (2008) kalkulierten die Exposition von Acrylamid in der deutschen Bevölkerung zum einen mit Hilfe der Mercaptursäuren und zum anderen mit Hilfe der Hämoglobin-Addukte. Die mittlere Acrylamidaufnahme betrug 0,51 (Werte von nicht bestimmbar bis 2,32) µg/kg KG und Tag bei Verwendung der Mercaptursäure-Ausscheidung mit der Annahme, dass 50 % von Acrylamid innerhalb von 24 Stunden im Urin ausgeschieden wird. Bei Verwendung der gemessenen Hämoglobin-Addukte wurde eine mittlere Acrylamidaufnahme von 0,43 (0,21-1,04) µg/kg KG und Tag kalkuliert. Diese beiden ermittelten Aufnahmemengen sind sich recht ähnlich (Hartmann et al., 2008).

### 3.3.4 Weitere Aspekte zur Exposition

Ungeborene Kinder bzw. gestillte Säuglinge werden über das Blut der Mutter bzw. über die Muttermilch mit Acrylamid belastet (BfR 2004). Kinder haben im Vergleich zu Erwachsenen durch ihren höheren Nährstoff- und Energiebedarf körperlagerungsbezogen eine durchschnittlich höhere Exposition auch gegenüber Acrylamid; diese ist im frühen Kleinkindalter am höchsten und gleicht sich im Verlauf der Kindheit immer mehr Erwachsenen-Werten an. Eine genaue Schätzung der Exposition ist schwierig, da oft keine repräsentativen Verzehrdaten für unterschiedliche Altersstufen vorliegen. Die EFSA gab in ihrem jüngsten Bericht zur Exposition (EFSA, 2011) für Kinder im Alter von 3-10 Jahren in Deutschland eine Acrylamid-Exposition im Durchschnitt von bis zu 1,2 sowie für das 95. Perzentil von bis zu 2,3 µg/kg KG und Tag an; für Kleinkinder (Alter 12-35 Monate) betragen die entsprechenden Werte bis zu 1,8 bzw. 3,9 µg/kg KG und Tag. Dabei wurden neuere Verzehrdaten der Donald-Studie (2006-2008) verwendet, die jedoch aufgrund der fehlenden Repräsentativität nur bedingt für diese Expositionsschätzung geeignet sind. Die von der EFSA angegebenen Werte sind im Vergleich zu denen von Erwachsenen überraschend hoch; die Mittelwerte liegen ca. 3,5-fach (Kinder 3-10 Jahre) bzw. 5,3-fach (Kleinkinder 12-35 Monate) höher. Deutlich niedrigere Faktoren beim Vergleich (Kinder/Erwachsene) wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6-18 Jahren bei der internen Exposition gemessen (Acrylamid-Hämoglobin-Addukte): Hartmann et al. (2008) fanden eine nur 1,3- bis 1,5-fach höhere Acrylamid-Exposition im Vergleich zu nichtrauchenden Erwachsenen. Die GAMA/AAMA Ratio ist bei Kindern im Alter von 6-10 Jahren höher (Mittelwert 0,5) als bei Erwachsenen (Mittelwert 0,3). Somit scheinen insbesondere junge Kinder etwas höher gegenüber Glycidamid exponiert zu sein als Erwachsene (Hartmann et al. 2008).

Bisher wird davon ausgegangen, dass es keine endogene Bildung für Acrylamid gibt. Eine Studie mit Mäusen zeigte, dass nach artifizierlicher Induktion von oxidativen Stress Acrylamid auch endogen gebildet werden kann. Die Tiere wurden mit drei Radikalbildnern (Eisensulfat, 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin-Hydrochlorid oder Methamphetamin) behandelt. Die Spiegel der Acrylamid-Hämoglobin-Addukte stiegen nach allen drei Behandlungsmethoden an (Tareke et al., 2008). Bei 3 freiwilligen Testpersonen wurde der Anteil von Acrylamid über die Nahrung durch die Messung der Merkaptursäuren AAMA und GAMA im Urin vor und 48 Stunden nach Beginn einer Fastenperiode untersucht. Nach der Fastenperiode konnte ein Abfall der Merkaptursäuren um etwa 95 % beobachtet werden. Die Autoren spekulierten, dass eine Fastenperiode über 2 Tage nicht ausreicht, um einen möglichen Hintergrund-Spiegel an Acrylamid zu ermitteln. Die Ergebnisse belegen, dass für Nichtraucher die Nahrung die Hauptexpositionsquelle von Acrylamid darstellt. Dennoch seien weitere Expositionsquellen nicht auszuschließen, die quantitativ aber nur einen sehr geringen Anteil ausmachen (Boettcher et al., 2006).

### 3.4 Risikocharakterisierung

Für die Charakterisierung möglicher Krebsrisiken bedingt durch die Exposition gegenüber genotoxischen Karzinogenen hat sich in den letzten Jahren das „Margin of Exposure“ (MoE)-Konzept etabliert. Die Anwendung dieses Bewertungskonzeptes wurde 2005 von der EFSA vorgeschlagen (BfR, 2005; EFSA, 2005). Der MoE-Wert ist eine dimensionslose Zahl, die das Verhältnis einer Wirkdosis im Tierversuch zur Expositionsdosis beim Menschen angibt. Mit dem MoE-Konzept wird versucht, das Ausmaß möglicher Risiken verschiedener in Lebensmitteln vorkommender genotoxischer Karzinogene vergleichend darzustellen. Dies gilt unter der Annahme, dass der Kurvenverlauf der Beziehung zwischen krebsauslösender Wirkung und Dosis bei den verschiedenen Substanzen vergleichbar ist. Das Ausmaß eines Risikos verhält sich umgekehrt proportional zum MoE: Liegt der Wert über 10000, wird das kanzerogene Risiko als eher gering eingeschätzt („low concern“). Je niedriger der MoE unter 10000 liegt, desto größer wird das Risiko eingeschätzt und desto dringlicher werden Minimierungsmaßnahmen.

Wie unter 3.2.2.1 dargestellt können als Referenzwert für die Wirkdosis („Point of Departure“) sowohl der BMDL<sub>10</sub> von 0,30 mg/kg KG und Tag (Tumore der Brustdrüse bei F344-Ratten) als auch der von 0,16 mg/kg KG und Tag (Tumore der Harderschen Drüse bei B6C3F1-Mäusen) benutzt werden; die Entscheidung, welcher Wert die größere Berechtigung hat, kann auf gegenwärtiger Wissensbasis nicht getroffen werden. Zu bedenken ist dabei, dass der Faktor zwischen diesen Werten von etwa 2 zwar nicht unerheblich ist, jedoch wesentlich höhere Unsicherheiten auf Seiten der Expositionsschätzung bestehen. So wurde in den letzten Jahren von vielen wissenschaftlichen Gremien (auch von JECFA, 2010) eine mittlere bzw. hohe Exposition von 1 bzw. 4 µg/kg KG und Tag angenommen. In diese Expositionsschätzungen gingen Acrylamidgehalte aus den Jahren 2002 bis 2004 ein, die die ersten Messungen nach Entdeckung des Problems im Jahr 2002 widerspiegeln und nicht mehr als Basis für eine aktuelle Schätzung der Exposition verwendet werden sollten. Überraschend niedrig fällt demgegenüber die unter 3.3 dargestellte Expositionsschätzung für Deutschland aus, die die Daten der NVS II und Gehaltsdaten aus der 8. Signalwert-Berechnung des BVL berücksichtigt (mittlere Aufnahme 0,14 µg/kg KG und Tag, 95. Perzentil 0,39 µg/kg KG und Tag für alle Altersgruppen). Hier kommt vermutlich zum Tragen, dass nicht alle Lebensmittel, die bekanntermaßen Acrylamid enthalten können, in den Daten des BVL repräsentiert sind, da der Fokus auf der Signalwert-Berechnung für bestimmte Lebensmittel lag. Daher erscheint aufgrund der Verwendung einer breiteren Palette von Lebensmitteln die aktuelle Schätzung der EFSA für Erwachsene in Deutschland (EFSA, 2011) besser für die Verwendung bei der MoE-Berechnung geeignet (mittlere Aufnahme 0,34 µg/kg KG



und Tag, 95. Perzentil 0,83 µg/kg KG und Tag, jeweils „upper bound“). Generell ist zu bedenken, dass Acrylamid auch mit vielen anderen Lebensmitteln aufgenommen werden kann, für die keine oder nur eine unzureichende Datenbasis für deren Gehalte vorliegt. Aus diesem Grund ist die Bestimmung der Exposition über Biomarker (Hämoglobin-Addukte und Acrylamid-Metabolite im Urin, siehe 3.3.3) möglicherweise besser geeignet. Um diesem Ansatz Rechnung zu tragen, wird bei den nachfolgenden MoE-Berechnungen auch auf die Daten von Hartmann et al. (2008) zurückgegriffen, die bei den (für die mittelfristige Exposition) relevanten Hämoglobin-Addukten eine mittlere Acrylamidaufnahme von 0,43 µg/kg KG und Tag schätzten (maximal 1,04 µg/kg KG und Tag, n=91, Nichtraucher aus Bayern, Alter zwischen 6 und 80 Jahren).

**Tabelle 5: Werte für den „Margin of Exposure“ (MoE), berechnet aus den BMDL<sub>10</sub>-Werten (Ratten- bzw Mäuse-Studien) und den unterschiedlichen Schätzungen der Acrylamid-Exposition**

Referenzwert Wirkdosis	BMDL <sub>10</sub> = 0,30 mg/kg KG und Tag Tumore der Brustdrüse bei F344-Ratten	BMDL <sub>10</sub> = 0,16 mg/kg KG und Tag Tumore der Harderschen Drüsen bei B6C3F1-Mäusen
Expositionsschätzung		
0,34 µg/kg KG und Tag Mittlere Schätzung (EFSA, 2011)	882	471
0,83 µg/kg KG und Tag 95. Perzentil (EFSA, 2011)	361	193
0,43 µg/kg KG und Tag Median Hämoglobin-Addukte (Hartmann et al., 2008)	698	372
1,04 µg/kg KG und Tag Max. Hämoglobin-Addukte (Hartmann et al., 2008)	288	154

Wie Tabelle 5 zu entnehmen ist, liegen die berechneten MoE-Werte für den hohen Verzehr zwischen 154 und 361; sie liegen somit deutlich unter 10000 und damit in einem Bereich, der nicht ausreichend ist, um eine Unbedenklichkeit konstatieren zu können. Auf Basis dieser Werte sollte weiterhin versucht werden, die Acrylamidaufnahme über Lebensmittel zu senken.

Für Kinder verschiedenen Alters liegen in Bezug auf deren aktuelle Exposition nur die unter 3.3.4 zitierten Berechnungen der EFSA vor, die überraschend hoch liegen. Für die älteren Kinder konnte durch Messungen von Biomarkern (Acrylamid-Hämoglobin-Addukte, Hartmann et al., 2008) die Exposition in dieser Höhe nicht bestätigt werden; möglicherweise ist aber ihre Glycidamid-Belastung in Relation zum Erwachsenen etwas höher. Um valide Daten zur Acrylamid- und Glycidamid-Exposition bei Kindern unterschiedlichen Alters zu erhalten, sind weiterführende Untersuchungen erforderlich. Auf jeden Fall ergeben sich insbesondere für jüngere Kinder im Vergleich zu Erwachsenen niedrigere MoE-Werte, die die Notwendigkeit einer weiteren Reduzierung der Acrylamidaufnahme unterstreichen.

Festzustellen ist in diesem Kontext, dass epidemiologisch bisher kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Krebserkrankungen und der Acrylamid-Exposition nachgewiesen werden konnte. Möglicherweise ist das Risiko einer Krebsentstehung – sofern beim Menschen vorhanden – bei der gegebenen Exposition praktisch kaum nachweisbar.

#### 4. Handlungsrahmen/Maßnahmen

Bei den industriell hergestellten Lebensmitteln sollte der Acrylamidgehalt insbesondere in den hochbelasteten Produktgruppen weiter minimiert werden. Als Regel für die häusliche oder gastronomische Zubereitung gilt weiterhin „Vergolden statt Verkohlen“, da der Acrylamidgehalt mit zunehmendem Bräunungsgrad ansteigt. Die Zubereitungsempfehlungen auf den Verpackungen sollten beachtet werden.

#### 5 Referenzen

- Baum, M., Fauth, E., Fritzen, S., Herrmann, A., Mertes, P., Merz, K., Rudolphi, M., Zankl, H., Eisenbrand, G., 2005. Acrylamide and glycidamide: genotoxic effects in V79-cells and human blood. *Mutation Research-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 580, 61-69.
- Baum, M., Loeppky, R.N., Thielen, S., Eisenbrand, G., 2008. Genotoxicity of glycidamide in comparison to 3-N-nitroso-oxazolidin-2-one. *J Agric Food Chem* 56, 5989-5993.
- Berger, F.I., Feld, J., Bertow, D., Eisenbrand, G., Fricker, G., Gerhardt, N., Merz, K.H., Richling, E., Baum, M., 2011. Biological effects of acrylamide after daily ingestion of various foods in comparison to water: a study in rats. *Mol. Nutr Food Res* 55, 387-399.
- Besaratinia, A., Pfeifer, G.P., 2007. A review of mechanisms of acrylamide carcinogenicity. *Carcinogenesis* 28, 519-528.
- BfR, 2002. Aktualisierung der Risikobewertung von Acrylamid in Lebensmitteln. Stellungnahme des BfR vom 28. November 2002.
- BfR, 2004. Zwei Jahre Acrylamid - Eine Bilanz aus Sicht der Risikobewertung. Stellungnahme des BfR vom 19. März 2004.
- BfR, 2005. Risikobewertung genotoxischer und kanzerogener Stoffe soll in der EU harmonisiert werden. Stellungnahme Nr. 029/2005 des BfR vom 18. Mai 2005.
- BfR, 2008. Besteht ein gesundheitliches Risiko durch Glycidamid in Lebensmitteln? Stellungnahme Nr. 005/2009 des BfR vom 23. Oktober 2008.
- Bjellaas, T., Olesen, P.T., Frandsen, H., Haugen, M., Stolen, L.H., Paulsen, J.E., Alexander, J., Lundanes, E., Becher, G., 2007. Comparison of estimated dietary intake of acrylamide with hemoglobin adducts of acrylamide and glycidamide. *Toxicol Sci* 98, 110-117.
- Boettcher, M.I., Bolt, H.M., Angerer, J., 2006. Acrylamide exposure via the diet: influence of fasting on urinary mercapturic acid metabolite excretion in humans. *Arch Toxicol* 80, 817-819.
- Bolger, P.M., Leblanc, J.C., Setzer, R.W., 2010. Application of the Margin of Exposure (MoE) approach to substances in food that are genotoxic and carcinogenic EXAMPLE: Acrylamide (CAS No. 79-06-1). *Food and Chemical Toxicology* 48, S25-S33.
- Bowyer, J.F., Latendresse, J.R., Delongchamp, R.R., Muskhelishvili, L., Warbritton, A.R., Thomas, M., Tareke, E., McDaniel, L.P., Doerge, D.R., 2008. The effects of subchronic acrylamide exposure on gene expression, neurochemistry, hormones, and histopathology in the hypothalamus-pituitary-thyroid axis of male Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 230, 208-215.

Burley, V.J., Greenwood, D.C., Hepworth, S.J., Fraser, L.K., de Kok, T.M., van Breda, S.G., Kyrtopoulos, S.A., Botsivali, M., Kleinjans, J., McKinney, P.A., Cade, J.E., 2010. Dietary acrylamide intake and risk of breast cancer in the UK women's cohort. *Br. J Cancer* 103, 1749-1754.

BVL, 2005. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL): Signal- und Mittelwerte für Acrylamid nach dem Minimierungskonzept. Schreiben vom 21.11.2005 mit Auswertungen zum Minimierungskonzept.

BVL, 2010. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL): [http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01\\_Lebensmittel/acrylamid/8te\\_SW\\_Berechnung/8te\\_SWB\\_Ergebnisse.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01_Lebensmittel/acrylamid/8te_SW_Berechnung/8te_SWB_Ergebnisse.pdf?__blob=publicationFile).

da Costa, G.G., Churchwell, M.I., Hamilton, L.P., Von Tungeln, L.S., Beland, F.A., Marques, A.M., Doerge, D.R., 2003. DNA adduct formation from acrylamide via conversion to glycidamide in adult and neonatal mice. *Chemical Research in Toxicology* 16, 1328-1337.

Doak, S.H., Jenkins, G.J.S., Johnson, G.E., Quick, E., Parry, E.M., Parry, J.M., 2007. Mechanistic influences for mutation induction curves after exposure to DNA-reactive carcinogens. *Cancer Research* 67, 3904-3911.

Doerge, D.R., da Costa, G.G., McDaniel, L.P., Churchwell, M.I., Twaddle, N.C., Beland, F.A., 2005. DNA adducts derived from administration of acrylamide and glycidamide to mice and rats. *Mutation Research-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 580, 131-141.

Doroshenko, O., Fuhr, U., Kunz, D., Frank, D., Kinzig, M., Jetter, A., Reith, Y., Lazar, A., Taubert, D., Kirchheiner, J., Baum, M., Eisenbrand, G., Berger, F.I., Bertow, D., Berkessel, A., Sorgel, F., Schomig, E., Tomalik-Scharte, D., 2009. In vivo Role of Cytochrome P450 2E1 and Glutathione-S-Transferase Activity for Acrylamide Toxicokinetics in Humans. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 18, 433-443.

Duale, N., Bjellaas, T., Alexander, J., Becher, G., Haugen, M., Paulsen, J.E., Frandsen, H., Olesen, P.T., Brunborg, G., 2009. Biomarkers of human exposure to acrylamide and relation to polymorphisms in metabolizing genes. *Toxicol Sci* 108, 90-99.

EFSA, 2005. Opinion of the scientific committee on a request from EFSA related to a harmonised approach for risk assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic (request no EFSA-Q-2004-020).

EFSA, 2008. Summary report: EFSA scientific colloquium no. 11: Acrylamide carcinogenicity new evidence in relation to dietary exposure, 22-23 May 2008, Italy.

EFSA, 2011. Scientific report of EFSA: Results on acrylamide levels in food from monitoring years 2007-2009 and exposure assessment.

Fennell, T.R., Sumner, S.C.J., Snyder, R.W., Burgess, J., Friedman, M.A., 2006. Kinetics of elimination of urinary metabolites of acrylamide in humans. *Toxicological Sciences* 93, 256-267.

Fennell, T.R., Sumner, S.C.J., Snyder, R.W., Burgess, J., Spicer, R., Bridson, W.E., Friedman, M.A., 2005. Metabolism and hemoglobin adduct formation of acrylamide in humans. *Toxicological Sciences* 85, 447-459.

Friedman, M., Maronpot, R., Zeiger, E., McConnell, E., Kolenda-Roberts, H., Wall, H., 2009. Human relevance of induction of tunica vaginalis mesotheliomas in rats by acrylamide and other xenobiotics. *Toxicology Letters* 189, S139-S140.

Friedman, M.A., Dulak, L.H., Stedham, M.A., 1995. A Lifetime Oncogenicity Study in Rats with Acrylamide. *Fundamental and Applied Toxicology* 27, 95-105.

- Friedman, M.A., Zeiger, E., Marroni, D.E., Sickles, D.W., 2008. Inhibition of rat testicular nuclear kinesins (krp2; KIFC5A) by acrylamide as a basis for establishing a genotoxicity threshold. *J Agric Food Chem* 56, 6024-6030.
- Fuhr, U., Boettcher, M.I., Kinzig-Schippers, M., Weyer, A., Jetter, A., Lazar, A., Taubert, D., Tomalik-Scharte, D., Pournara, P., Jakob, V., Harlfinger, S., Klaassen, T., Berkessel, A., Angerer, J., Sorgel, F., Schomig, E., 2006. Toxicokinetics of acrylamide in humans after ingestion of a defined dose in a test meal to improve risk assessment for acrylamide carcinogenicity. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 15, 266-271.
- Gamboa da, C.G., Churchwell, M.I., Hamilton, L.P., Von Tungeln, L.S., Beland, F.A., Marques, M.M., Doerge, D.R., 2003. DNA adduct formation from acrylamide via conversion to glycidamide in adult and neonatal mice. *Chem Res Toxicol* 16, 1328-1337.
- Ghanayem, B.I., McDaniel, L.P., Churchwell, M.I., Twaddle, N.C., Snyder, R., Fennell, T.R., Doerge, D.R., 2005a. Role of CYP2E1 in the epoxidation of acrylamide to glycidamide and formation of DNA and hemoglobin adducts. *Toxicological Sciences* 88, 311-318.
- Ghanayem, B.I., Witt, K.L., Kissling, G.E., Tice, R.R., Recio, L., 2005b. Absence of acrylamide-induced genotoxicity in CYP2E1-null mice: evidence consistent with a glycidamide-mediated effect. *Mutat. Res* 578, 284-297.
- Haber, L.T., Maier, A., Kroner, O.L., Kohrman, M.J., 2009. Evaluation of human relevance and mode of action for tunica vaginalis mesotheliomas resulting from oral exposure to acrylamide. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 53, 134-149.
- Hartmann, E.C., Boettcher, M.I., Schettgen, T., Fromme, H., Drexler, H., Angerer, J., 2008. Hemoglobin adducts and mercapturic acid excretion of acrylamide and glycidamide in one study population. *J Agric Food Chem* 56, 6061-6068.
- Hogervorst, J.G., Schouten, L.J., Konings, E.J., Goldbohm, R.A., van den Brandt, P.A., 2009a. Dietary acrylamide intake and brain cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18, 1663-1666.
- Hogervorst, J.G., Schouten, L.J., Konings, E.J., Goldbohm, R.A., van den Brandt, P.A., 2009b. Lung cancer risk in relation to dietary acrylamide intake. *J Natl Cancer Inst* 101, 651-662.
- Huang, Y.F., Chen, M.L., Liou, S.H., Chen, M.F., Uang, S.N., Wu, K.Y., 2011. Association of CYP2E1, GST and mEH genetic polymorphisms with urinary acrylamide metabolites in workers exposed to acrylamide. *Toxicol Lett* 203, 118-126.
- Imai, T., Cho, Y.M., Hasumura, M., Hirose, M., 2005. Enhancement by acrylamide of N-methyl-N-nitrosourea-induced rat mammary tumor development-possible application for a model to detect co-modifiers of carcinogenesis. *Cancer Lett* 230, 25-32.
- JECFA, 2005. Joint FAO/WHO expert committee on food additives, 64. meeting, Italy.
- JECFA, 2010. Joint FAO/WHO expert committee on food additives, 72. meeting, Italy.
- Jin, L., Chico-Galdo, V., Massart, C., Gervy, C., De, M., V, Friedman, M., Van, S.J., 2008. Acrylamide does not induce tumorigenesis or major defects in mice in vivo. *J Endocrinol* 198, 301-307.
- Johnson, G.E., Doak, S.H., Griffiths, S.M., Quick, E.L., Skibinski, D.O., Zair, Z.M., Jenkins, G.J., 2009. Non-linear dose-response of DNA-reactive genotoxins: Recommendations for data analysis. *Mutat. Res* 678, 95-100.
- Johnson, K.A., Gorzinski, S.J., Bodner, K.M., Campbell, R.A., Wolf, C.H., Friedman, M.A., Mast, R.W., 1986. Chronic Toxicity and Oncogenicity Study on Acrylamide Incorporated in the Drinking-Water of Fischer 344 Rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 85, 154-168.

- Konings, E.J., Hogervorst, J.G., van, R.L., Schouten, L.J., Sizoo, E.A., van Egmond, H.P., Goldbohm, R.A., van den Brandt, P.A., 2010. Validation of a database on acrylamide for use in epidemiological studies. *Eur J Clin Nutr* 64, 534-540.
- Kopp, E.K., Dekant, W., 2009. Toxicokinetics of acrylamide in rats and humans following single oral administration of low doses. *Toxicology and Applied Pharmacology* 235, 135-142.
- Koyama, N., Sakamoto, H., Sakuraba, M., Koizumi, T., Takashima, Y., Hayashi, M., Matsufuji, H., Yamagata, K., Masuda, S., Kinae, N., Honma, M., 2006. Genotoxicity of acrylamide and glycidamide in human lymphoblastoid TK6 cells. *Mutat. Res* 603, 151-158.
- Koyama, N., Yasui, M., Kimura, A., Takami, S., Suzuki, T., Masumura, K., Nohmi, T., Masuda, S., Kinae, N., Matsuda, T., Imai, T., Honma, M., 2011. Acrylamide genotoxicity in young versus adult gpt delta male rats. *Mutagenesis*.
- Krems, C., Bauch, A., Götz, A., Heuer, T., Hild, A., Möseneder, J., Brombach, C., 2006. Methoden der Nationalen Verzehrsstudie II. *Ernährungs-Umschau* 53, 44-50.
- Larsson, S.C., Akesson, A., Bergkvist, L., Wolk, A., 2009a. Dietary acrylamide intake and risk of colorectal cancer in a prospective cohort of men. *Eur J Cancer* 45, 513-516.
- Larsson, S.C., Akesson, A., Wolk, A., 2009b. Dietary acrylamide intake and prostate cancer risk in a prospective cohort of Swedish men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18, 1939-1941.
- Larsson, S.C., Akesson, A., Wolk, A., 2009c. Long-term dietary acrylamide intake and breast cancer risk in a prospective cohort of Swedish women. *Am J Epidemiol* 169, 376-381.
- Larsson, S.C., Akesson, A., Wolk, A., 2009d. Long-term dietary acrylamide intake and risk of epithelial ovarian cancer in a prospective cohort of Swedish women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18, 994-997.
- Larsson, S.C., Hakansson, N., Akesson, A., Wolk, A., 2009e. Long-term dietary acrylamide intake and risk of endometrial cancer in a prospective cohort of Swedish women. *Int J Cancer* 124, 1196-1199.
- Maniere, I., Godard, T., Doerge, D.R., Churchwell, M.I., Guffroy, M., Laurentie, M., Poul, J.M., 2005. DNA damage and DNA adduct formation in rat tissues following oral administration of acrylamide. *Mutation Research-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 580, 119-129.
- Manjanatha, M.G., Aidoo, A., Shelton, S.D., Bishop, M.E., McDaniel, L.P., Lyn-Cook, L.E., Doerge, D.R., 2006. Genotoxicity of acrylamide and its metabolite glycidamide administered in drinking water to male and female Big Blue mice. *Environ Mol. Mutagen.* 47, 6-17.
- Martins, C., Oliveira, N.G., Pingarilho, M., da Costa, G.G., Martins, V., Marques, M.M., Beland, F.A., Churchwell, M.I., Doerge, D.R., Rueff, J., Gaspar, J.F., 2007. Cytogenetic damage induced by acrylamide and glycidamide in mammalian cells: Correlation with specific glycidamide-DNA adducts. *Toxicological Sciences* 95, 383-390.
- Mei, N., Hu, J., Churchwell, M.I., Guo, L., Moore, M.M., Doerge, D.R., Chen, T., 2008. Genotoxic effects of acrylamide and glycidamide in mouse lymphoma cells. *Food Chem Toxicol* 46, 628-636.
- MRI, 2009. Max Rubner-Institut: Datenzusammenstellung der NVS II für das Bundesinstitut für Risikobewertung, Karlsruhe.
- Neafsey, P., Ginsberg, G., Hattis, D., Johns, D.O., Guyton, K.Z., Sonawane, B., 2009. Genetic polymorphism in CYP2E1: Population distribution of CYP2E1 activity. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 12, 362-388.

NTP, 2011. National Toxicology Program: NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Acrylamide (CAS No. 79-06-1) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Drinking Water Study).

Oneta, C.M., Lieber, C.S., Li, J., Ruttimann, S., Schmid, B., Lattmann, J., Rosman, A.S., Seitz, H.K., 2002. Dynamics of cytochrome P4502E1 activity in man: induction by ethanol and disappearance during withdrawal phase. *J Hepatol* 36, 47-52.

Pedersen, G.S., Hogervorst, J.G., Schouten, L.J., Konings, E.J., Goldbohm, R.A., van den Brandt, P.A., 2010. Dietary acrylamide intake and estrogen and progesterone receptor-defined postmenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat.* 122, 199-210.

Pelucchi, C., La, V.C., Bosetti, C., Boyle, P., Boffetta, P., 2011. Exposure to acrylamide and human cancer--a review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Ann Oncol.*

Pottenger, L.H., Gollapudi, B.B., 2010. Genotoxicity Testing: Moving Beyond Qualitative "Screen and Bin" Approach Towards Characterization of Dose-Response and Thresholds. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 51, 792-799.

Recio, L., Hobbs, C., Caspary, W., Witt, K.L., 2010. Dose-response assessment of four genotoxic chemicals in a combined mouse and rat micronucleus (MN) and Comet assay protocol. *J Toxicol Sci* 35, 149-162.

Sanchez, J., Cabrer, J.M., Rossello, C.A., Palou, A., Pico, C., 2008. Formation of hemoglobin adducts of acrylamide after its ingestion in rats is dependent on age and sex. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 56, 5096-5101.

Schouten, L.J., Hogervorst, J.G., Konings, E.J., Goldbohm, R.A., van den Brandt, P.A., 2009. Dietary acrylamide intake and the risk of head-neck and thyroid cancers: results from the Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol* 170, 873-884.

Settels, E., Bernauer, U., Palavinkas, R., Klaffke, H.S., Gundert-Remy, U., Appel, K.E., 2008. Human CYP2E1 mediates the formation of glycidamide from acrylamide. *Arch Toxicol* 82, 717-727.

Sommerfeld, C., Dehne, L., 2006. Vergleich der Acrylamidaufnahme über die Nahrung bei Jugendlichen auf der Basis von Acrylamidgehalten von Januar 2003 und Oktober 2005. *Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit*, 285-289.

Sweeney, L.M., Kirman, C.R., Gargas, M.L., Carson, M.L., Tardiff, R.G., 2010. Development of a physiologically-based toxicokinetic model of acrylamide and glycidamide in rats and humans. *Food and Chemical Toxicology* 48, 668-685.

Takami, S., Imai, T., Cho, Y.M., Hirose, M., Nishikawa, A., 2010. Lack of modifying effects of prepubertal exposure to acrylamide (AA) on N-methyl-N-nitrosourea (MNU)-induced multi-organ carcinogenesis in F344 rats. *J Toxicol Sci* 35, 57-68.

Tardiff, R.G., Gargas, M.L., Kirman, C.R., Carson, M.L., Sweeney, L.M., 2010. Estimation of safe dietary intake levels of acrylamide for humans. *Food and Chemical Toxicology* 48, 658-667.

Tareke, E., Lyn-Cook, B., Robinson, B., Ali, S.F., 2008. Acrylamide: a dietary carcinogen formed in vivo? *J Agric Food Chem* 56, 6020-6023.

Tareke, E., Rydberg, P., Karlsson, P., Eriksson, S., Tornqvist, M., 2002. Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. *J Agric Food Chem* 50, 4998-5006.

Tareke, E., Twaddle, N.C., McDaniel, L.P., Churchwell, M.I., Young, J.F., Doerge, D.R., 2006. Relationships between biomarkers of exposure and toxicokinetics in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice administered single doses of acrylamide and glycidamide and multiple doses of acrylamide. *Toxicol Appl Pharmacol* 217, 63-75.

- Thielen, S., Baum, M., Hoffmann, M., Loeppky, R.N., Eisenbrand, G., 2006. Genotoxicity of glycidamide in comparison to (+/-)-anti-benzo[a]pyrene-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide and alpha-acetoxy-N-nitroso-diethanolamine in human blood and in mammalian V79-cells. *Mol. Nutr Food Res* 50, 430-436.
- Trafalis, D.T., Panteli, E.S., Grivas, A., Tsigris, C., Karamanakos, P.N., 2010. CYP2E1 and risk of chemically mediated cancers. *Expert. Opin. Drug Metab Toxicol* 6, 307-319.
- Vesper, H.W., Slimani, N., Hallmans, G., Tjonneland, A., Agudo, A., Benetou, V., Bingham, S., Boeing, H., Boutron-Ruault, M.C., Bueno-de-Mesquita, H.B., Chirlaque, D., Clavel-Chapelon, F., Crowe, F., Drogan, D., Ferrari, P., Johansson, I., Kaaks, R., Linseisen, J., Lund, E., Manjer, J., Mattiello, A., Palli, D., Peeters, P.H., Rinaldi, S., Skeie, G., Trichopoulou, A., Vineis, P., Wirfalt, E., Overvad, K., Stromberg, U., 2008. Cross-sectional study on acrylamide hemoglobin adducts in subpopulations from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study. *J Agric Food Chem* 56, 6046-6053.
- Vikstrom, A.C., Eriksson, S., Paulsson, B., Karlsson, P., Athanassiadis, I., Tornqvist, M., 2008. Internal doses of acrylamide and glycidamide in mice fed diets with low acrylamide contents. *Mol. Nutr Food Res* 52, 974-980.
- Vikstrom, A.C., Wilson, K.M., Paulsson, B., Athanassiadis, I., Gronberg, H., Adami, H.O., Adolfsson, J., Mucci, L.A., Balter, K., Tornqvist, M., 2010. Alcohol influence on acrylamide to glycidamide metabolism assessed with hemoglobin-adducts and questionnaire data. *Food Chem Toxicol* 48, 820-824.
- Wilson, K.M., Balter, K., Adami, H.O., Gronberg, H., Vikstrom, A.C., Paulsson, B., Tornqvist, M., Mucci, L.A., 2009a. Acrylamide exposure measured by food frequency questionnaire and hemoglobin adduct levels and prostate cancer risk in the Cancer of the Prostate in Sweden Study. *Int J Cancer* 124, 2384-2390.
- Wilson, K.M., Mucci, L.A., Cho, E., Hunter, D.J., Chen, W.Y., Willett, W.C., 2009b. Dietary acrylamide intake and risk of premenopausal breast cancer. *Am J Epidemiol* 169, 954-961.
- Wilson, K.M., Mucci, L.A., Rosner, B.A., Willett, W.C., 2010. A prospective study on dietary acrylamide intake and the risk for breast, endometrial, and ovarian cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19, 2503-2515.
- Wilson, K.M., Vesper, H.W., Tocco, P., Sampson, L., Rosen, J., Hellenas, K.E., Tornqvist, M., Willett, W.C., 2009c. Validation of a food frequency questionnaire measurement of dietary acrylamide intake using hemoglobin adducts of acrylamide and glycidamide. *Cancer Causes Control* 20, 269-278.
- Yousef, M.I., El-Demerdash, F.M., 2006. Acrylamide-induced oxidative stress and biochemical perturbations in rats. *Toxicology* 219, 133-141.
- Zeiger, E., Recio, L., Fennell, T.R., Haseman, J.K., Snyder, R.W., Friedman, M., 2009. Investigation of the Low-Dose Response in the In Vivo Induction of Micronuclei and Adducts by Acrylamide. *Toxicological Sciences* 107, 247-257.

Anhang

**Tabelle 2: Übersicht: Studien zur Assoziation von Acrylamid-Exposition und Krebs**

Studie	Erkrankung	Studientyp/-design	Fallzahlen	Follow up time	Studienpopulation	Expositions-erfassung	Statist. Methoden	Adjustierung	Subgruppen-analysen	Nachweis einer Assoziation	Effekt
Burley et al. 2010	Brustkrebs	prospektive Kohortenstudie	UK Women's Cohort Study:  N=33.731  (1084 Fälle)	Median: 11 Jahre	Hauptsächlich weiße, wohlhabende, gut gebildete Frauen im Alter zwischen 35 und 69 Jahren  (Großbritannien)	FFQ  (217 food items)  (Baseline)	Cox proportional hazard Regression	1. Alter, Rauchstatus und Zigarettenmenge  2. zusätzlich für Gewicht, Größe, Aktivität, orale Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie, Parität, Alter bei Menarche, Alkoholmenge pro Tag, Energieaufnahme, Bildung	Prämenopausale und postmenopausale Frauen	keine signifikanten Veränderungen der HR's  Bei prämenopausalen Frauen signifikanten Veränderungen, bei zunehmender Acrylamid-Aufnahme (kontinuierlich) erhöhtes Risiko, Ergebnis wird aber bei Analyse der Quintile (kategorisiert) nicht bestätigt	+?
Wilson et al. 2009b	Brustkrebs	prospektive Kohortenstudie	Nurses Health Study II 1989 N=90.628 (1179 Fälle)	14 Jahre	registrierte Krankenschwestern, Prämenopausale Frauen im Alter zw. 25 und 42 Jahren  (USA)	FFQ  (over 130 food items)  (1991 und alle 4 Jahre später)	Cox proportional hazard Regression	BMI, Körpergröße, orale Kontrazeptiva, Parität, Alter bei der ersten Geburt, Menarchealter, Familienanamnese Brustkrebs, frühere gutartige Brust-Erkrankungen, Rauchstatus, körperliche Aktivität, Aufnahme tierischer Fette, Blutzucker	getrennte Analysen nach: Rauchstatus, Hormonstatus, Gruppierungen nach Alter, BMI, Alkoholkonsum und Blutzucker-Werten	Keine Assoziation	0



Studie	Erkrankung	Studientyp/-design	Fallzahlen	Follow up time	Studienpopulation	Expositions-erfassung	Statist. Methoden	Adjustierung	Subgruppen-analysen	Nachweis einer Assoziation	Effekt
Larsson et al. 2009c	Brustkrebs	prospektive Kohortenstudie	Swedish Mammography Cohort 1987-1990 N=61.433 (2952 Fälle)	Mean: 17,4 Jahre	Frauen geb. zw. 1917 and 1948 in Västmanland oder zw. 1914 and 1948 in Uppsala 39- 76 Jahre  (Schweden)	FFQ  (67 und 96 food items)  (Baseline und 1997)	Cox proportional hazard Regression	1. Alter  2. Alter, Bildung, BMI, Größe, Parität, Alter bei der ersten Geburt, Alter bei Beginn der ersten Menstruation, Alter bei Menopause, Einnahme von Verhütungsmitteln, Einnahme von Hormonen in der Menopause, Familienanamnese Brustkrebs, Alkohol, Kaffee, Einnahme von Cerealien, Gesamtenergieaufnahme	Für Untergruppen nach Rezeptorstatus der Tumore (ER+PR+; ER-PR-; ER-PR+) und nie/je-mals Raucherinnen	Schwacher <b>inverser</b> Zusammenhang im altersadjustierten Modell (p=0,01)  Nach Adjustierung witerer Risikofaktoren nicht mehr vorhanden (p=0,06)	-?
Pedersen et al. 2010	Brustkrebs	prospektive Kohortenstudie  Case cohort design	Niederländischen Kohortenstudie zu Ernährung und Krebs 1986:  N=62.573  (1865 Kontrollen und 2022 Fälle)	13,3 Jahre	postmenopausale Frauen zwischen 55 und 69 Jahren  (Niederlande)	FFQ  (150 food items)  (Baseline)	Cox proportional hazard Regression	Alter, Alter bei Menarche, Menopause und erster Geburt, Parität, BMI, Familienanamnese Brustkrebs, frühere gutartige Brusterkrankungen, Orale Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie, Rauchstatus, Anzahl der Jahre als Raucher, Zigaretten pro Tag  (außerdem getestet, aber nur ins Modell aufgenommen, wenn relevant: Größe, nicht berufliche körperliche Aktivität, Bildung, Alkoholkonsum, Aufnahme von Kohlenhydraten, Ballaststoffen, gesättigten Fetten, ungesättigte Fette mit Obst und Gemüse)	Nieraucher  Für Untergruppen nach Rezeptorstatus der Tumore (ER+; PR+; ER+PR+; ER-; PR-; ER-PR-)	Sign. erhöhtes Risiko für PR+ und ER+PR+ mit Acrylamid als stetiger Variable in der Gruppe der Nieraucher, bei Adjustierung für Gebäck  Sonst keine Assoziationen	+?
Wilson et al. 2010	Brustkrebs	prospektive Kohortenstudie	Nurses Health Study 1976  N=88.672  (6301 Fälle)	26 Jahre  (1980-2006)	Krankenschwestern zwischen 30 und 55  (USA)	FFQ  (61/ 116 food items)  Alle 4 Jahre	Cox proportional hazard Regression	Rauchen, Gewicht, Parität, Kontrazeptiva, Menopausalstatus, Hormoneinnahme, Hysterektomie, Entfernung der Eierstöcke, Familienanamnese Krebs, physische Aktivität, Medikamenteneinnahme, med. Zustand (Krebs, Bluthoch-	Für Untergruppen nach Rezeptorstatus der Tumore (ER+; PR+; ER+PR-; ER-; PR+; ER-PR-)	Keine Assoziation	0

Studie	Erkrankung	Studientyp/-design	Fallzahlen	Follow up time	Studienpopulation	Expositions-erfassung	Statist. Methoden	Adjustierung	Subgruppen-analysen	Nachweis einer Assoziation	Effekt
	Gebärmutterkrebs		N=69.019 (484 Fälle)					druck, Diabetes), Größe, Alter bei Menarche	Alle drei Krebsarten Untergruppen  Nieraucher Prämenopausale und postmenopausale Frauen  BMI	schwacher Effekt im multivariaten Modell (Vergleich von höchstem und niedrigsten Quintil: 1,41 KI 1,01-1,97)  In der Teilgruppe mit BMI unter 25 stärker ausgeprägt (HR = 2,51; KI 1,32-4,77)  Nach Adjustierung der Acrylamid-Aufnahme durch Pommes frites erhöht sich der zuerst genannte Effekt (HR = 1,69; KI 1,11-2,57)	+?
	Eierstockkrebs		N=80.011 (416 Fälle)						Für Untergruppen nach invasive, borderline, seröse, serös-invasive Tumortypen	Signifikanter Zusammenhang beim Vergleich des höchsten mit dem niedrigsten Acrylamidquintils in der Teilgruppe der Frauen mit BMI von unter 25 einen (HR = 1,84; KI 1,14-2,97)	+?
Larsson et al. 2009d	Eierstockkrebs	prospektive Kohortenstudie	Swedish Mammography Cohort 1987-1990  N=61.057 bzw. 36442 (368 Fälle)	Mean: 17,5 Jahre	Frauen geb. zw. 1917 and 1948 in Västmanland oder zw. 1914 and 1948 in Uppsala 39- 76 Jahre  (Schweden)	FFQ (67 und 96 food items)  (Baseline und 1997)	Cox proportional hazard Regression	1.Bildung, BMI, Anzahl von Geburten, Alter bei Erstgeburt, Menarchealter, Alter bei Menopause, Orale Kontrazeptiva, Hormoneinnahme, Gesamtenergieaufnahme  2. zusätzlich: Fette, Kohlenhydrate, Ballaststoffe Analysen mit dem 2. Fragebogen: zusätzlich: Rauchstatus	Für Rauchstatus (nie / jemals)  Für Alkoholkonsum, orale Kontrazeptiva, postmenopausal Hormone  Für seröse Tumortypen	keine Assoziationen	0

Studie	Erkrankung	Studientyp/-design	Fallzahlen	Follow up time	Studienpopulation	Expositions-erfassung	Statist. Methoden	Adjustierung	Subgruppen-analysen	Nachweis einer Assoziation	Effekt
Larsson et al. 2009e	Gebärmutterkrebs	prospektive Kohortenstudie	Swedish Mammography Cohort 1987-1990  N=61.226 bzw. 36369  (176 Fälle)	Mean: 17,7 Jahre	Frauen geb. zw. 1917 and 1948 in Västmanland oder zw. 1914 and 1948 in Uppsala 39- 76 Jahre  (Schweden)	FFQ  (67 und 96 food items)  (Baseline und 1997)	Cox proportional hazard Regression	Bildung, BMI, Anzahl von Geburten, Alter bei Erstgeburt, Menarchealter, Alter bei Menopause, Orale Kontrazeptiva, Hormoneinnahme, Aufnahme von Kohlenhydraten, Gesamtenergieaufnahme  In Subgruppenanalysen: zusätzliche Adjustierung für: Diabetes, Raucherstatus, körperl. Aktivität	Für Rauchstatus (nie / jemals)  Stratifizierung nach Menopause	keine Assoziationen	0
Larsson et al. 2009a	Darmkrebs	prospektive Kohortenstudie	Cohort of Swedish Men 1998  N=45.306  Fälle: 676	Mean: 9,3 Jahre	Schwedische Männerkohorte von 1997 Alter: 45-79 Jahre Wohnort: Zentralschweden  (Schweden)	FFQ  (96 food items)  (Baseline)	Cox proportional hazard Regression	1. Alter  2. Alter, Bildung, Familienanamnese Darmkrebs, BMI, körperliche Aktivität, Diabetes, Rauchstatus, Einnahme von Aspirin, Gesamtenergieaufnahme, Alkoholkonsum, Einnahme von Kalzium und Ballaststoffen	Für Rauchstatus (nie, früher, derzeit)  Für Lokalisation des Tumors: (proximaler Dickdarm, distaler Dickdarm, rektaler Dickdarm)	Keine Assoziation	0
Larsson et al. 2009b	Prostatakrebs	prospektive Kohortenstudie	Cohort of Swedish Men 1998  N=45.306  (2.696 Fälle)	Mean: 9,1 Jahre	Schwedische Männerkohorte von 1998-2007 Alter: 45-79 Jahre Wohnort: Zentralschweden  (Schweden)	FFQ  (96 food items)  (Baseline)	Cox proportional hazard Regression	1. Alter  2. Alter, Bildung, Raucherstatus, BMI, Größe, körperl. Aktivität, Diabetes, Familienanamnese Prostatakrebs, Gesamtenergieaufnahme, Alkoholkonsum, Kalziumaufnahme und Rotfleischverzehr	Für Gruppe der Nierraucher	keine Assoziationen	0

Studie	Erkrankung	Studientyp/-design	Fallzahlen	Follow up time	Studienpopulation	Expositions-erfassung	Statist. Methoden	Adjustierung	Subgruppen-analysen	Nachweis einer Assoziation	Effekt
Wilson et al. 2009a	Prostatakrebs	Populationsbasierte Fall-Kontroll-Studie	„Cancer of the Prostate in Sweden“ Studie (CAPS)		Fälle aus 4 von 6 regionalen Krebsregistern	FFQ (261 food items)	Logistische Regression	1. Alters, Wohnort, Labor Charge  2. zusätzlich: BMI, Raucherstatus, Bildung, Zink, Gesamtenergieaufnahme  (Beschäftigungsstatus/Familienstand, andere Nährstoffe und Lebensmittel wurden getestet aber nicht ins Modell aufgenommen)		Keine Assoziation für aufgenommenes Acrylamid,  aber: Männer mit höheren Verzehrsmengen an Bratkartoffeln (2. und 3. Tertil) oder Kuchen (2. Tertile) weisen signifikant erhöhtes Risiko auf (vs. 1. Tertil)	+?
			FFQ: 1118 Kontrollen, 1499 Fälle		Kontrollen: zufällig aus Populationsregister gezogen und zu den Fällen gematched ( über Altersgruppen und Wohnort)						Hämoglobin-Addukte: 161 Kontrollen, 170 Fälle

Studie	Erkrankung	Studientyp/-design	Fallzahlen	Follow up time	Studienpopulation	Expositions-erfassung	Statist. Methoden	Adjustierung	Subgruppen-analysen	Nachweis einer Assoziation	Effekt
Hoger-vorst et al. 2009b	Lungenkrebs	prospektive Kohortenstudie  Case cohort design	Niederländischen Kohortenstudie zu Ernährung und Krebs 1986: N=120.852  3803 Kontrollen 2195 Fälle	13,3 Jahre	Kohorte: 58 279 Männer 62 573 Frauen Alter: 55-69 Jahre  (Niederlande)	FFQ  (150 food items)  (Baseline)	Cox proportional hazard Regression	Alter, Geschlecht, Familienanamnese Lungenkrebs, Rauchstatus (Zigaretten pro Tag, Dauer, bei Männern Pfeifen und Zigarren), BMI, Gesamtenergieaufnahme, Gemüse, Früchte und Alkoholkonsum, Bildung,  (außerdem getestet, aber nur ins Modell aufgenommen, wenn relevant: Größe, nichtberufliche körperl. Aktivität, Konsum von: Milchprodukten, Fleisch, verarbeitetem Fleisch, Fisch, Vitamin A, C, $\alpha$ - Karotin, $\beta$ - Karotin, Selen, Folaten, Nikotinsäure, Gesamt-Fettaufnahme, gesättigten Fettsäuren, Trans-Fettsäuren, Kohlenhydraten, Ballaststoffen, Vitamin A- Nahrungsergänzungsmitteln)  zusätzliche Analysen mit Adjustierung für Passivrauchen	Für Männer und Frauen  Art der Krebserkrankung: SCC, LCLC, SCLC, AC  Nieraucher  Für Patienten, ohne berufliche Exposition von Staub, Gasen, Qualm, Rauch	Männer: Keine Assoziation  Frauen: Frauen und nierauchende Frauen: Inverser Trend  Frauen mit AC: HR sign. inverser Trend  Sonst keine Assoziation	-?

Studie	Erkrankung	Studientyp/-design	Fallzahlen	Follow up time	Studienpopulation	Expositions-erfassung	Statist. Methoden	Adjustierung	Subgruppen-analysen	Nachweis einer Assoziation	Effekt
Hoger- vorst et al. 2009a	Hirntumor	prospektive Kohorten- studie  Case cohort design	Niederlän- dischen Kohorten- studie zu Ernährung und Krebs 1986:  N=120.852  (4438 Kontrollen, 216 Fälle)	16,3 Jahre	Kohorte:  58 279 Männer  62 573 Frauen  Alter: 55-69 Jahre  (Niederlande)	FFQ  (150 food items)  (Baseline)	Cox pro- portional hazard Regressi- on	1. Geschlecht, Alter 2. zusätzlich nach Rau- cherstatus (Menge und Dauer), BMI, Größe, Bil- dung, Energieaufnahme  (außerdem getestet, aber nur ins Modell aufgenom- men, wenn relevant: Obst-, Gemüse- und Alko- holkonsum, nichtberufliche körperl. Aktivität, Familien- anamnese Hirntumor)	Nieraucher  Für histologi- sche Subty- pen: (Mikrosko- pisch verifi- zierte Hirn- tumore, Astrozytäre Gliosen, Hochgradige astrozytäre Gliosen)	Keine Assoziation	0
Schou- ten et al. 2009	Tumore in der Mund- höhle (OCC)  Tumore im Gaumen- bzw. Rachen- raum (OHC)  Kehlkopf- krebs (LC) Schild- drüsen- krebs (TC)	prospektive Kohorten- studie  Case cohort design	Niederlän- dischen Kohorten- studie zu Ernährung und Krebs 1986:  N=120.852  (4111 Kontrollen, Fälle: 101 OCC, 83 OHC, 180 LC)  (Kontrollen 4232, Fälle TC 66)	16,3 Jahre	Niederländische Kohortenstudie zu Ernährung und Krebs 1986: 58 279 Männer/ 62 573 Frauen/ Alter: 55-69 Jahre (Niederlande)	FFQ  (150 food items)  (Baseline)	Cox pro- portional hazard Regressi- on	Alter, Geschlecht, Rau- cherstatus  (außerdem getestet, aber nur ins Modell aufgenom- men, wenn relevant: BMI, Größe, Energieauf- nahme, Verzehr von Ge- müse und Obst, Milchpro- dukten, Fleisch, Fisch, Alkohol, sportliche Aktivitä- ten, Rauchen, Bildung, Vitamin A und C- Aufnahme, Carotin, Folate, Fette (gesättigt, ungesät- tigt), Kohlenhydrate, Bal- laststoffe, Vitamin A (als Ergänzungsmittel))	Für Männer und Frauen  Getrennte Analysen für: OCC+OHC+L C sowie einzeln OCC, OHC, LC und TC  Nieraucher	Männliche Nichtrau- cher: <b>inverse</b> Asso- ziation für OCC+OHC+LC(3.Te rtil vs. 1. Tertil), Ergebnis wird mit kontinuierlicher Variable nicht bestä- tigt  Männer: <b>inverse</b> Assoziation für OCC (3.Tertil vs. 1. Tertil)  Sonst keine Asso- ziation	-?