

Keine Gesundheitsgefahr durch Nikotinspuren im Hühnerei

Aktualisierte Gesundheitliche Bewertung* Nr. 006/2008 des BfR vom 7. April 2006

Nikotin ist ein starkes Gift und das Hauptalkaloid der Tabakpflanze. Der Stoff ist in Zigarettenrauch enthalten und wird arzneilich in Nikotinkaugummis und Nikotinpflastern zur Raucherentwöhnung angewandt. Natürlicherweise kommt Nikotin in geringen Gehalten in Lebensmittel liefernden Nachtschattengewächsen wie Kartoffeln, Tomaten und Auberginen, aber auch in anderen Pflanzen wie Blumenkohl vor. Nikotin kann ebenso synthetisch hergestellt werden.

Im Zusammenhang mit Spuren von Nikotin in Hühnereiern hat das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) das mögliche Gesundheitsrisiko für die Verbraucher durch den Verzehr von nikotinbelasteten Eiern bewertet. Da dem Institut keine konkreten Zahlen zum Nikotingehalt der Eier vorliegen, wurden verschiedene Expositionsszenarien berechnet. Das BfR hat die geschätzte Exposition mit der Nikotinaufnahme aus Lebensmitteln wie beispielsweise Kartoffeln, die vielfach verzehrt werden, und dem Passivrauchen verglichen. Das Ergebnis: Der vorübergehende Verzehr von Eiern, die mit Nikotin im Bereich von 3 bis 300 µg Nikotin je Kilogramm Vollei belastet sind, stellt keine Gesundheitsgefahr für die Verbraucher dar. Grundsätzlich dürfen Eier aber kein Nikotin enthalten.

1 Gegenstand der Bewertung

Anlass der Bewertung waren Pressemitteilungen (dpa, afd) vom 04.04.2006, die berichteten, dass Nikotin in Hühnereiern gefunden wurde. Das BfR hat daraufhin den Sachstand und das potenzielle Risiko des Verbrauchers unter Einbeziehung verschiedener Expositionsszenarien bewertet. Eine rechtliche Würdigung des Nikotingehaltes im Ei ist nicht Gegenstand der Bewertung.

2 Ergebnis

Dem BfR liegen bisher keine Messwerte zu den berichteten Nikotingehalten in Eiern und Eiprodukten vor. Daher wurden exemplarisch drei Expositionsszenarien berechnet: Eine niedrige Exposition mit 3 µg Nikotin/kg Vollei, eine mittlere Exposition mit 30 µg/kg und eine hohe Exposition mit 300 µg/kg.

Die Aufnahme von Nikotin durch Verzehr von mit 300 µg/kg belasteten Eiern liegt unterhalb der durchschnittlichen täglichen Nikotinaufnahme eines Passivrauch-belasteten Nichtrauchers. Die Aufnahme von Nikotin durch Verzehr eines mit 30 bzw. 3 µg/kg belasteten Eies geht im „Grundrauschen“ der Nikotinaufnahme durch Lebensmittel unter. Die Belastung von Rauchern liegt etwa um den Faktor 1000 höher als die, die durch den Verzehr der hochbelasteten Eier erreicht wird. Daher kommt das BfR zur Schlussfolgerung, dass der vorübergehende Verzehr von Eiern, die mit Nikotin unterhalb von 300 µg/kg belastet sind, keine gesundheitliche Gefährdung für den Verbraucher darstellt.

3 Begründung

3.1 Risikobewertung

3.1.1 Agens

Nikotin ist das Hauptalkaloid der Tabakpflanze *Nicotiana tabacum*. Es führt im tierischen und menschlichen Organismus durch Bindung an nikotinerge Rezeptoren vegetativer Ganglien des autonomen (vegetativen) Nervensystems zu einer Erregung der postsynaptischen Membran der vegetativen Ganglien und damit zu einer Erregung des gesamten vegetativen Nervensystems. Höhere, toxische Dosen von Nikotin führen durch anhaltende Depolarisation der neuronalen Membran zu einer Hemmung der ganglionären Erregungsübertragung (ganglionärer Block).

3.1.2 Gefährdungspotenzial

Die Inhalation von Nikotin aus dem Zigarettenrauch stellt das größte Gesundheitsproblem dar, daher liegen sehr viele Daten zur inhalativen Aufnahme vor. Gleiches gilt für die toxikologischen Untersuchungen. Hier gibt es sehr viele Untersuchungen zu den Wirkungen des Zigarettenrauches und vergleichsweise wenige Studien zur Resorption von Nikotin nach oraler Aufnahme.

3.1.2.1 Toxikokinetik

Die Resorption von Nikotin über die Mundschleimhaut aus Tabak oder Nikotin-haltigen Kaugummis ist gut untersucht (Szenario: dreißigminütige Einwirkung des Tabaks bzw. Kaugummi). Diese Resorption ist pH-abhängig: bei einem pH von 7,4 ist Nikotin zu etwa 30 % ungeladen und kann schnell die Membran passieren. Die Nikotinresorption aus dem Magen ist schlecht, da Nikotin dort protoniert vorliegt. Dagegen wird Nikotin gut aus dem Dünndarm resorbiert (Yildiz, 2004). Es wird auf einen hohen First-pass-Effekt hingewiesen, der eine intestinale Bioverfügbarkeit im Bereich von 20 bis 44 % zur Folge hat (Hukkanen et al., 2005). Für die vorliegende Bewertung wird im Sinne eines *worst case scenarios* der höhere Wert von 44 % des oral aufgenommenen Nikotins verwendet.

Nikotin wird intensiv metabolisiert, einer der wichtigsten Metaboliten ist das Cotinin. Die Eliminationshalbwertszeit für das Nikotin liegt bei 2 - 2,5 Stunden und für den Metaboliten Cotinin bei 13 – 19 Stunden (Hukkanen et al., 2005). Die Untersuchung der Cotininausscheidung im Urin ermöglicht eine Abschätzung der Nikotinexposition der betroffenen Person.

3.1.2.2 Toxikologie

Die vorliegende Bewertung der Toxizität nimmt eine australisch-neuseeländischen Ausarbeitung zur Grundlage, die sich mit dem Zusatz von *Nicotinia*-Arten zu Lebensmitteln sowie mit dem natürlichen Vorkommen von Nikotin in Lebensmitteln aus Nachtschattengewächsen beschäftigt (Food standards, 2004). Problematisch für die Bewertung sind insbesondere fehlende Langzeituntersuchungen für die Etablierung einer sicheren Aufnahmemenge für Nikotin (Food standards, 2004).

3.1.2.2.1 *Akute Toxizität*

Vergiftungsfälle, die zum Teil auch zum Tode führten, wurden beschrieben. Bei Erwachsenen handelte es sich u.a. um Nikotin-haltige Pestizide, bei Kindern um Vergiftungen mit Zigaretten oder Nikotin-haltigen Pflastern. Für den erwachsenen Menschen wird die tödliche Menge auf 30 bis 60 mg Nikotin geschätzt, das entspricht einer Dosis von 0,5 – 1,0 mg/kg KG. Für Säuglinge werden bereits 10 mg Nikotin, das entspricht dem Gehalt einer Zigarette, als lebensbedrohlich betrachtet.

3.1.2.2.2 *Wiederholte Gabe von Nikotin*

Diese Studien wurden an Rauchern durchgeführt, die das Rauchen aufgeben wollten. Die hier verwendeten Dosierungen lagen bei bis zu 44 mg Nikotin/Tag, die mit transdermalen Systemen appliziert wurden. Bei dieser Dosierung entwickelte sich bei einem Studienteilnehmer eine Nikotinintoxikation.

3.1.2.2.3 *Reproduktion*

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Nikotinersatztherapie für die Raucherentwöhnung während der Schwangerschaft ist nicht gut untersucht. Für diese Indikation sieht die amerikanische Food and Drug Administration eine Evidenz für Risiken für den Fetus, die allerdings vom Nutzen der Therapie überwogen werden.

3.1.2.2.4 *Kardiovaskuläre Studien*

Die transdermale Anwendung von Nikotin mit einer Dosis von 21 mg/Tag führt zu einem Anstieg der Herzschlagfrequenz. Die inhalative Anwendung von 3 mg Nikotin bei gesunden Nichtrauchern führte zu einem statistisch signifikanten Anstieg des systolischen Blutdruckes (7,1 %). Die Verwendung eines Nikotin-haltigen Kaugummis (4 mg Nikotin) führte bei Rauchern und Nichtrauchern zu einem signifikanten Anstieg des arteriellen Blutdruckes und der Herzschlagfrequenz.

3.1.2.2.5 *Untersuchungen zur Genotoxizität*

Im Amestest mit den Stämmen TA98, TA100 und TA1537 wurde keine Erhöhung der Revertanzahl beobachtet. Bei Verwendung des *E. coli*-Stammes *poIA'* wurde Nikotin positiv getestet. Bei Verwendung von in-vitro-Säugerzellsystemen wurde eine statistisch signifikante Erhöhung des Schwester-Chromatid-Austausches festgestellt. In einer in-vivo-Studie an Mäusen wurden Nikotindosierungen von 0,07; 0,08 und 0,09 µg/Maus zweimal die Woche über einen Zeitraum von drei Wochen gegeben. Die Auswertung des Knochenmarkes ergab Aneuploidien und Translokationen.

3.1.3 Exposition

3.1.3.1 *Exponierte Personengruppen*

Raucher und Nikotin-Konsumenten:

Hohe Expositionen wurden bei Rauchern und Personen, die Nikotin-haltige Pflaster bzw. Kaugummis konsumieren, beobachtet. Die mittlere Aufnahme von Nikotin beim Rauchen werden von Benowitz et al. (1991) mit 2 mg pro Zigarette angegeben. Nikotinpflaster geben zwischen 5 und 15 mg Nikotin über einen Zeitraum von bis zu 16 Stunden ab. Die Blutspie-

gelkonzentration liegt bei dieser Dosis bei 10 bis 20 ng/ml. Bei Rauchern wurden Blutspiegelkonzentrationen zwischen 15 und 30 ng/ml nach Konsum einer Zigarette gemessen (Hukkanen et al., 2005).

Passiv- und Nichtraucher:

Karaconji (2005) schätzte auf Basis der Daten von Jarvis et al. (1984) eine täglich aufgenommene Menge von 100 µg Nikotin für Passiv-Raucher und von 20 µg Nikotin für Nichtraucher, die auch nicht passiv gegenüber Zigarettenrauch exponiert sind.

3.1.3.2 Verbreitung des Agens

Die Nikotinaufnahme durch Zigaretten und Nikotin-haltige Kaugummis und Pflaster wurde bereits unter 3.1.3.1 beschrieben.

Weiterhin kann Nikotin über den Konsum von pflanzlichen Lebensmittel, die natürlicherweise Nikotin enthalten, aufgenommen werden. Außer in Pflanzen, die zu den Nachtschattengewächsen gehören, wurde auch im Blumenkohl Nikotin nachgewiesen. Der hohe Gehalt in Auberginen, der von Castro & Monji (1986) publiziert wurde, konnte von anderen Arbeitsgruppen nicht bestätigt werden und sollte daher für die weitere Beurteilung nicht verwendet werden.

Tabelle 1: Natürlicher Nikotingehalt in Pflanzen, die der menschlichen (und tierischen) Ernährung dienen
(Angaben in µg/kg Lebensmittel)

Nahrungsmittel	Castro & Monji, 1986 (zitiert nach Food standard, 2004)	Davis et al., 1991 (zitiert nach Food standard, 2004)	Domino et al., 1993	Siegmund et al., 1999
Kartoffel	-	15,3 +/- 1,7 K-Schale: 4,8 +/-0,8	7,1 +/- 5,9	4,5 +/- 2,2
Tomate	6,0 +/- 2,4	frische Tomate 9,6 +/-2,7	4,1 +/- 1,8	2,4 +/- 1,2
Unreife Tomate	42,3; 14,2; 8,9; 25,3	-	-	16,1; 8,2; 6,8; 8,5; 6,8; 8,7; 7,0
Aubergine	100	Nicht nachweisbar	-	1,9 +/- 0,7
Blumenkohl	-	16,8 +/- 7,8	3,8 +/- 2,2	-
Grüner Paprika	5,7	Nicht nachweisbar	Nicht nachweisbar	3,7; 5,8; 6,1

Daneben wurde auch in getrockneten Teeblättern Nikotin nachgewiesen (Siegmund et al., 1999), nach Zubereitung lagen die höchsten Nikotinkonzentrationen bei 3,8 und 4,2 µg Nikotin / L Tee (Siegmund et al., 1999).

3.1.3.3 Analytik

Dem BfR liegen bisher keine Messwerte zu den berichteten Nikotingehalten in Eiern oder in Eiprodukten vor. Ebenfalls fehlen bisher detaillierte Informationen zu den eingesetzten Analysemethoden einschließlich deren Nachweis- und Bestimmungsgrenze sowie deren Spezifität. Eine wissenschaftlich begründete Aussage über die Zuverlässigkeit der Analysen kann somit derzeit nicht erfolgen.

3.1.3.4 Verzehrsdaten und Berechnung der Aufnahme aus Lebensmitteln

Zur ersten allgemeinen Orientierung wird eine konservative Punktschätzung (worst case) durchgeführt. Aus den verfügbaren Datenquellen wurden die jeweils ungünstigsten Angaben (= Perzentilenwerte, aber nicht Maximalwerte) verwendet. Ergibt sich aufgrund dieser Schätzung kein Risiko, so kann von einer allgemeineren Expositionsschätzung abgesehen werden.

Die Schätzungen werden verglichen mit der Aufnahme von Nikotin durch die Aufnahme anderer nikotinhaltiger Pflanzen und durch das Passivrauchen.

Daten-/Informationsquelle

Zur Expositionsschätzung wurden folgende Daten verwendet:

1. Belastung der Eier mit Nikotin

Die Exposition wird abgestuft für drei Konzentrationen von Nikotin in Eiern geschätzt:

- a) 300 µg/kg Vollei
- b) 30 µg/kg Vollei.
- c) 3 µg/kg Vollei

Den entsprechenden Werten wird jeweils a), b) bzw. c) vorangestellt.

2. Verzehrdaten

Zur Abschätzung des Verzehrs von Nikotin wurden folgende Datenquellen verwendet:

Kinder:

VELS-Studie (Verzehrsstudie zur Ermittlung der Lebensmittelaufnahme von Säuglingen und Kleinkindern). Diese Studie schließt den Verzehr von Eiprodukten mit ein!

Als ungünstiger (konservativer Wert) für die Aufnahme von Eiern werden folgende Verzehrsmengen angenommen:

Für Kurzzeitexpositionen 82 g für eine Einzelportion (97,5^{te} Perzentile) und

für Langzeitexpositionen 18 g/Tag (mittlere Verzehrsmenge)

Erwachsene:

Für die Schätzung des Verzehrs von Nikotin wurden Daten aus dem deutschen Ernährungssurvey (ES) (1998) und der nationalen Verzehrsstudie von 1986/89 (NVS) herangezogen.

Kurzzeitexposition (akut): Nach den Ergebnissen der NVS betrug das 95. Perzentil für den Verzehr von Eiern 130 g pro Portion bei 25 bis 30-jährigen Deutschen (als konservativster Wert aller Altersgruppen).

Langzeitexposition (chronisch): Nach den Ergebnissen des ES betrug das 95. Perzentil für die Aufnahme von Eiern 71 g (incl. Nichtverzehrer) bei 18 bis 24 Jährigen (als konservativster Wert für alle Altersgruppen).

NVS und ES berücksichtigen nicht die Eiprodukte. Um auch den Verzehr von verarbeiteten Eiern mit zu berücksichtigen, wird der Aufnahmewert mit 2 multipliziert. Dies stellt eine „worst case“ Annahme dar.

Szenario:

Für die Schätzung der akuten Exposition wird die Größe der Einzelportion verwendet (g/Portion).

Für die Schätzung der chronischen Exposition wird eine über eine Woche bzw. einen Monat gemittelte Tagesportion (g/Tag) verwendet.

Die Daten der NVS wie auch des ES beziehen sich bei Erwachsenen nur auf den Verzehr von Eiern. Um auch den Verzehr von verarbeiteten Eiern mit zu berücksichtigen, wird dieser Aufnahmewert mit 2 multipliziert. Eine detaillierte Auswertung der Verzehrdaten wird nur für den Fall erforderlich, falls die Schätzung ein Risiko vermuten lassen („concern“).

Modellbildung und Schätzung

Die externe Exposition (verzehrt Menge an Nikotin) wird wie folgt geschätzt:

$$E_{ext} = C_{EI} * V$$

Die Aufnahme (interne Exposition) von Nikotin in Hühnereiern wird durch folgendes Modell ermittelt:

$$A = \frac{C_{EI} * V * BV}{G}$$

wobei

- E_{ext} : Externe Exposition
- A: Tatsächlich aufgenommene Menge, bezogen auf das Körpergewicht
- C_{EI} : Konzentration von Nikotin im Ei
- V: Verzehrsmenge Ei
- BV: Bioverfügbarkeit (Annahme: Resorptionsrate von 44%)
- G: Körpergewicht,
für Kinder wurde ein Gewicht von 7,6 kg (= 5. Perzentil der 1-Jährigen, Bericht des Arbeitsausschuss Umwelthygiene / AUH-Bericht) angenommen,
für Erwachsene 47 kg (= 5. Perzentil für 20-25 jährige Frauen, Bericht des Arbeitsausschuss Umwelthygiene / AUH-Bericht)

Ergebnisse

Die worst-case - Schätzung der Aufnahme von Nikotin durch den Verzehr von Nikotin-haltigen Hühnereiern ergibt folgendes Ergebnis:

Tabelle 2: Berechnung der Aufnahme von Nikotin durch den Verzehr von Nikotin-haltigen Eiern

Personengruppe	externe Exposition (= verzehrte Menge)				interne Exposition, Körpergewicht und Bioverfügbarkeit be- rücksichtigt			
	a) 300	b) 30	c) 3	µg/kg Ei	a) 300	b) 30	c) 3	µg/kg Ei
<i>Konzentration Nikotin im Vollei</i>								
Kinder, akut	25	2,5	0,25	µg/Portion	1,42	0,14	0,014	µg/kg KG
Kinder, chronisch	5,4	0,54	0,05	µg/Tag	0,31	0,03	0,003	µg/kg KG*Tag
Erwachsene, akut	78,0	7,8	0,78	µg/Portion	0,73	0,07	0,007	µg/kg KG
Erwachsene, chro- nisch	42,6	4,3	0,43	µg/Tag	0,39	0,04	0,004	µg/kg KG*Tag

Unsicherheitsbetrachtung:

Alle Werte stellen konservative „worst-case“ Schätzer für den Verzehr von Hühnereiern dar. Die Schätzung unterstellt außerdem, dass alle verzehrten Eier mit a) 300, b) 30 bzw. c) 3,0 µg/kg (Vollei) belastet sind. Andererseits ist nicht bekannt, ob höhere Werte existieren. In diesem Falle müsste die Schätzung individuell nach oben korrigiert werden. Eine mögliche Abhängigkeit von Parametern untereinander geht nicht in die Schätzung ein.

4 Diskussion und Bewertung

Eine vollständige Risikobewertung ist nicht möglich, da – wie bereits ausgeführt – insbesondere Langzeituntersuchungen für die Etablierung einer sicheren Aufnahmemenge für Nikotin fehlen.

Bei einer angenommenen Nikotin-Konzentration von 300 µg/kg Vollei ergibt die Worst-Case-Betrachtung für den Erwachsenen bei einer angenommenen Resorptionsrate von 44% eine akute Aufnahme von 34 µg Nikotin pro Einzelportion und eine tägliche Aufnahmemenge bei chronischem Verzehr von 19 µg pro Tag. Diese Zahlen liegen deutlich unter der abgeschätzten täglichen Aufnahmemenge von Passiv-Rauchern (100 µg pro Tag). Hierbei ist zu bedenken, dass die Problematik des Passiv-Rauchens vor allem auf die Zufuhr kanzerogener Stoffe im Tabakrauch, und weniger auf die von Nikotin zurückzuführen ist.

Bei einer angenommenen Nikotin-Konzentration von 30 µg/kg Vollei ergibt die Worst-Case-Betrachtung für den Erwachsenen bei einer angenommenen Resorptionsrate von 44% eine akute Aufnahme von 3,4 µg Nikotin pro Einzelportion und eine tägliche Aufnahmemenge bei chronischem Verzehr von 1,9 µg pro Tag. Diese Mengen liegen im Bereich der Nikotin-Aufnahme durch Verzehr von als sicher betrachteten Lebensmitteln, die natürlicherweise Nikotin enthalten. Interessant hierbei ist die Kartoffel, die täglich in vielfachen Zubereitungen verzehrt wird. Die 95. Perzentile des Kartoffelverzehr von 25-50 jährigen liegt bei 225 g/Tag (AUH-Bericht). Die täglich aufgenommene Menge von Nikotin durch Kartoffelverzehr beträgt danach 1,5 µg/Tag, wenn eine Konzentration von 15,3 µg/kg Kartoffel (siehe Tabelle 1) und eine Resorptionsrate von 44% angenommen werden.

5 Literatur

Adolf T; Schneider R; Eberhardt W; et al. (1995) Ergebnisse der Nationalen Verzehrsstudie (1985–1988) über die Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme in der Bundesrepublik Deutschland. In VERA-Schriftenreihe Band XI [W Kuebler, HJ Anders and W Heeschen, editors]. Niederkleen: Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck

AUH (1995) Standards zur Expositionsabschätzung. Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Medizinalbeamtinnen und -Beamten der Länder. Bericht des Ausschusses für Umwelthygiene, Herausgeber: Behörde

Benowitz NL, Jacob P 3rd, Denaro C, Jenkins R. (1991) Stable isotope studies of nicotine kinetics and bioavailability. *Clin Pharmacol Ther.* 49, 270-277

Domino EF, Hornbach E, Demana T (1993) The nicotine content of common vegetables. *N Engl J Med.* 329:437

Food standards (2004) Final assessment Report. Proposal P278 – Use of Nicotine and *Nicotiana* Species in Food

Heinrich, J. (1998) Umwelt-Survey, Band VI: Nikotin und Cotinin im Urin der Bevölkerung in Deutschland - Belastungsquellen und -pfade. Umweltbundesamt.
<http://www.umweltbundesamt.de/survey/us98/nikotin.htm>

Heseker H, Oepping A, Vohmann C (2003) Verzehrsstudie zur Ermittlung der Lebensmittelaufnahme von Säuglingen und Kleinkindern für die Abschätzung eines akuten Toxizitätsrisikos durch Rückstände von Pflanzenschutzmitteln, Universität Paderborn

Hukkanen J, Jacob P, Benowitz NL (2005) Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev.* 57: 79-115

Jarvis M, Tunstall-Pedoe H, Feyerabend C, Vesey C, Salloojee Y (1984) Biochemical markers of smoke absorption and self reported exposure to passive smoking. *J Epidemiol Community Health.* 38: 335-339

Karaconji IB (2005) Facts about nicotine toxicity. *Arh Hig Rada Toksikol.* 56:363-371

Mensink G B M; Hermann-Kunz M; Thamm M (1998) Der Ernährungssurvey. *Gesundheitswesen* 60 Nr. Sonderheft 2: S83 - S86

Mensink G et.al. (2002) Was essen wir heute? Ernährungsverhalten in Deutschland. Robert-Koch-Institut, Berlin. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes

Siegmund B, Leitner E, Pfannhauser W (1999) Determination of the nicotine content of various edible nightshades (*Solanaceae*) and their products and estimation of the associated dietary nicotine intake. *J Agric Food Chem.* 47:3113-3120

Yildiz D (2004) Nicotine, its metabolism and an overview of its biological effects. *Toxicol.* 43: 619-632