

## **Zur gesundheitlichen Bedeutung des Vorkommens von Acrylamid in bestimmten zubereiteten Lebensmitteln**

Kommentar zu den Ergebnissen einer internationalen Expertenberatung vom 2. Juli 2002

Vom 25. bis 27. Juni 2002 fand in Genf, am Sitz der Welt-Gesundheitsorganisation eine gemeinsam von der Welt-Ernährungsorganisation (Food and Agriculture Organization of the United Nations, FAO) und der Welt-Gesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) einberufene Expertenberatung zur gesundheitlichen Bedeutung des Vorkommens von Acrylamid in Lebensmitteln statt. Die Experten waren gebeten worden, bekannte und neuere Daten und Forschungsergebnisse zu Acrylamid zu den nachfolgenden Aspekten zu bewerten:

- Toxikologie, vor allem Kanzerogenese und Neurotoxizität,
- Epidemiologie,
- Expositionsschätzung,
- Bildung und Nachweis von Acrylamid in Lebensmitteln.

Insofern entsprachen die vorgegebenen Themen denen, die auch bei einer vom BgVV bereits am 14. Mai 2002 durchgeführten Expertenanhörung die Schwerpunkte bildeten.

Ferner sollten die Experten sich auf der vorhandenen Datenbasis zum Verbraucherrisiko äußern, den zukünftigen Untersuchungs- und Forschungsbedarf definieren, und versuchen, den Regierungen, der Industrie und den Verbrauchern Ratschläge für ein vorläufiges Risikomanagement zu geben.

Die Beratung, an der 23 Wissenschaftler mit Spezialkenntnissen auf den Gebieten Toxikologie einschließlich Kanzerogenese, Epidemiologie, Lebensmitteltechnologie, Biochemie und Analytische Chemie teilnahmen, veröffentlichte am 28. Juni einen ersten zusammenfassenden Bericht (<http://www.who.int/fsf>), in dem sie unter anderem auch weiteren Forschungsbedarf definierte. Aus dem BgVV nahm dessen amtierender Leiter, PD Dr. Dieter Arnold, teil, der auch den Vorsitz der Beratungen führte.

### **Hintergrund**

Im April 2002 hatten die schwedische Lebensmittelbehörde (Swedish National Food Administration, NFA) und Wissenschaftler der Universität Stockholm neue Forschungsergebnisse veröffentlicht, wonach in verschiedenen Lebensmitteln, die beim Zubereiten hoch erhitzt werden, Acrylamid, eine giftige und möglicherweise Krebs erregende Substanz, gebildet wird. Die NFA informierte andere nationale und internationale Behörden und Organisationen, um eine internationale Zusammenarbeit und Forschung anzuregen, da es sich bei der Acrylamid-Bildung beim Erhitzen von Lebensmitteln wahrscheinlich um ein weit verbreitetes Phänomen handelt. Inzwischen wurden Lebensmittelproben aus z.B. Norwegen, der Schweiz, dem Vereinigten Königreich, den Vereinigten Staaten von Amerika und Deutschland untersucht. Die Ergebnisse bestätigen bisher die schwedischen Befunde.

Bekanntlich wird Acrylamid bei oraler Aufnahme bei allen untersuchten Tierarten gut und vollständig absorbiert. Allerdings fehlen Daten zur Bioverfügbarkeit beim Menschen bei der Aufnahme mit Lebensmitteln. Im Tierkörper verteilt sich Acrylamid in allen Geweben und Körperflüssigkeiten einschließlich der Milch. Die hauptsächlichen Stoffwechselwege sind bei

Menschen und Labortieren qualitativ ähnlich, doch müssen genetisch bedingte quantitative Unterschiede und daraus sich ergebende unterschiedliche Empfindlichkeiten gegenüber den möglichen Wirkungen in Betracht gezogen werden. Generell sollten aber die Ergebnisse von toxikologischen Tierversuchen gut zur Abschätzung der Gesundheitsrisiken beim Menschen herangezogen werden können. Zu dieser Schlussfolgerung kam auch die Expertenberatung („Considered collectively, data on the absorption, metabolism, distribution and excretion of acrylamide suggest that toxicological findings in animals should be assumed to be relevant for extrapolation to humans“). Zur Neurotoxizität von Acrylamid liegen allerdings neben Ergebnissen aus Tierversuchen, unter anderem an Primaten, auch viele Beobachtungen direkt am Menschen - z.B. aufgrund beruflicher Exposition - vor.

## **Ergebnisse der Expertenberatung**

### Toxizität von Acrylamid

Wie bei der Expertenanhörung des BgVV wurden als wesentliche Endpunkte der toxikologischen Wirkungen von Acrylamid Neurotoxizität, Reproduktionstoxizität, Mutagenität und Kanzerogenität diskutiert.

#### *Neurotoxizität von Acrylamid*

Die Expertenberatung sah neurotoxische Wirkungen als wesentliche mögliche schädliche Wirkungen der Acrylamid-Exposition an („Neurotoxicity is the key non-cancer, non-genotoxic effect of acrylamide in humans and animals“). Während einzelne hohe Dosen bei Mensch und Tier Veränderungen im Zentralnervensystem hervorrufen, sind für die Risikoabschätzung niedriger, über längere Zeit verabreichter Dosen die beobachteten Auswirkungen auf das periphere Nervensystem wichtiger. Hier mangelt es allerdings an aussagekräftigen Daten zur Dosis-Wirkungsbeziehung beim Menschen. Es mussten daher Studien an Labornagetieren, unterstützt durch Beobachtungen an Primaten herangezogen werden. Die Expertenberatung schloss, dass unterhalb von 0,5 mg Acrylamid pro kg Körpergewicht und Tag keine schädlichen neurotoxischen Wirkungen auftreten. Wie das BgVV kam sie zu der Schlussfolgerung, dass von den bekannt gewordenen Gehalten an Acrylamid in Lebensmitteln keine neurotoxischen Wirkungen zu erwarten sind („No neurotoxic effects are to be expected from the levels of acrylamide encountered in food“). Vorläufige Expositionsschätzungen führten zu der Annahme, dass die Aufnahme von Acrylamid durch den Verbraucher über längere Zeiträume unter 1 µg/kg Körpergewicht/Tag liegen dürfte. Bei einer Aufnahme von 1µg/kg Körpergewicht pro Tag bestünde immer noch ein Faktor von 500 zwischen dem von der Expertenberatung festgestellten „no adverse effect level“ (NOAEL) und der Menge die mit Lebensmitteln aufgenommen wird.

#### *Reproduktionstoxizität*

Relevanter Effekt ist die Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit der männlichen Tiere in Versuchen mit Nagern. Wie die Expertenanhörung des BgVV kam die internationale Expertenberatung zu dem Ergebnis, dass solche Effekte für die Risikoabschätzung von Acrylamid in Lebensmitteln nicht relevant sind. Bei Expositionen, die keine neurotoxischen Wirkungen zur Folge haben, ist auch nicht mit reproduktionstoxischen Wirkungen zu rechnen („On the basis of current knowledge, controlling for peripheral neuropathy is expected to control for effects on fertility“).

#### *Genotoxizität und Mutagenität*

Ähnlich wie bei der Anhörung des BgVV spielte auch bei der internationalen Expertenberatung die Diskussion des genotoxischen Potentials von Acrylamid und seinem Stoffwechselprodukt Glycidamid eine wichtige Rolle. Acrylamid ist *in vivo* genotoxisch in Körperzellen und in Keimzellen. Es kann daher vererbare Schäden auf der Ebene der Gene wie der Chromo-

somen bewirken. Bekanntermaßen ist eines seiner Stoffwechselprodukte das Glycidamid, ein chemisch reaktionsfähiges Epoxid, das direkt mit der DNA reagieren und Addukte bilden kann. Durchaus deutlicher noch als auf der BgVV-Anhörung wurde hervorgehoben, dass genotoxische Mechanismen die wesentliche Rolle bei der Kanzerogenität von Acrylamid spielen.

("While suggestions have been made that additional modes of action might contribute to the observed spectrum of tumours seen in acrylamide treated rats, especially tumours of hormone-responsive tissues, these suggestions are speculative only. In conclusion, the Consultation endorsed the IARC classification Group 2A that acrylamide is probably carcinogenic to humans").

### *Kanzerogenität*

Die Expertenberatung bewertete die vorliegenden Daten aus Studien mit Labortieren. Sie hob dabei besonders die Bedeutung genotoxischer Mechanismen der Kanzerogenese hervor und war der Auffassung, dass zusätzliche alternative Mechanismen, z.B. hormonaler Natur, bisher kaum belegt seien. Anders als die schwedischen Behörden nahm die Expertenkonsultation - wie auch zuvor schon das BgVV - keine quantitative Risiko-Extrapolation vor. Das BgVV hatte gestützt auf seine eigene Expertenanhörung solche Berechnungen abgelehnt, da es derzeit keine international anerkannten und biologisch begründbaren mathematischen Modelle gäbe.

Demgegenüber beschreibt die internationale Expertenkonsultation die kanzerogene Potenz von Acrylamid in Ratten als vergleichbar zu der anderer in bestimmten Lebensmitteln z.T. in Abhängigkeit von der Zubereitung vorkommenden Kanzerogenen, z.B. Benzpyren. Acrylamid komme allerdings in höheren Gehalten vor als alle bisher in Lebensmitteln gefundenen Kanzerogene. Für Menschen ist die relative Potenz von krebserregenden Stoffen in Lebensmitteln nicht bekannt. Die Daten aus epidemiologischen Studien bei beruflich exponierten Arbeitern sind wenig bedeutsam, da sie alle nicht geeignet sind, kleine Veränderungen im Krebsrisiko zu erfassen. Insgesamt beurteilte die Expertenkonsultation die Gegenwart von Acrylamid in Lebensmitteln als besorgniserregend - eine Einschätzung, zu der auch das BgVV kam („The Consultation recognized the presence of acrylamide in food as a major concern in humans based on the ability to induce cancer and heritable mutations in laboratory animals“).

### Expositionsabschätzung

Auf der verfügbaren Datenbasis kam die Expertenkonsultation zu dem Ergebnis, dass Lebensmittel einen bedeutenden Beitrag zur Verbraucherexposition leisten. Die allgemeine Bevölkerung nimmt unter Berücksichtigung der begrenzten Lebensmittelauswahl, für die Daten vorliegen, bereits durchschnittlich 0,3 bis 0,8 µg Acrylamid pro kg Körpergewicht und Tag auf, wobei innerhalb dieses Bereiches Kinder und Jugendliche zwei- bis dreimal so viel aufnehmen können wie Erwachsene. Die ernährungsbedingte Aufnahme von Untergruppen der Bevölkerung mit besonderen Vorlieben für die höher belasteten Lebensmittel können vielfach höher liegen. Auf der Grundlage des Berichts der Experten erweisen sich vom BgVV vorgestellte Aufnahme-Szenarien als durchaus realistisch.

### Bildung von Acrylamid in Lebensmitteln

Acrylamid bildet sich wenn bestimmte Lebensmittel bei höheren Temperaturen zubereitet werden. Neben der hohen Temperatur spielt die Zeitdauer der Einwirkung hoher Temperaturen eine Rolle. Ähnlich wie die Expertenbefragung des BgVV konnte auch die internationale Expertenanhörung keine weiteren gesicherten Hinweise auf den Bildungsmechanismus erkennen. Die Bildungsmechanismen werden daher nach wie vor nicht verstanden.

## Analytik von Acrylamid in Lebensmitteln

Anders als zum Zeitpunkt der Expertenanhörung des BgVV sind nun die Beschreibungen der wichtigsten Verfahren zur Bestimmung von Acrylamid in Lebensmitteln bekannt. Die Methoden sind zwar allesamt noch nicht vollständig validiert, doch hielt die Expertenkonsultation die diskutierten Methoden, wie sie z.B. in Schweden aber auch anderswo (z.B. im Vereinigten Königreich und in der Schweiz) angewandt werden für empfindlich und zuverlässig. Über solche Methoden verfügen auch das BgVV und einige Institute in Deutschland. Leider sind die bislang bekannten Methoden noch teuer und aufwendig.

## Empfehlungen der Expertenkonsultation

Die Beratung identifizierte zahlreiche Daten- und Wissenslücken auf allen Gebieten und kam dabei zu praktisch den gleichen Schlussfolgerungen wie die Expertenanhörung des BgVV im Mai 2002. Die Empfehlungen für zukünftige Forschungen umfassen unter anderem:

### *Toxikologie*

- Erzeugung von mehr Daten zu Absorption, Verteilung, Stoffwechsel und Ausscheidung beim Menschen und zur Bioverfügbarkeit von Acrylamid in Lebensmitteln;
- Untersuchung der Bildung von Glycidamid und dessen Bindung an DNA und Proteine als Biomarker für Toxizität, insbesondere Kanzerogenese; Untersuchung von Wirkungsmechanismen und Dosis-Wirkungsbeziehungen für die Toxizität von Acrylamid und Glycidamid;
- Einfluss genetisch bedingter Unterschiede im Stoffwechsel, sowie von Alter, Geschlecht und anderen Faktoren auf Empfindlichkeit und individuelle Risiken;
- Entwicklung und Evaluierung von quantitativen Methoden zur Risikoextrapolation für kanzerogene Stoffe.

### *Expositionsabschätzung*

- Gewinnung weiterer Daten über Acrylamidgehalte von Lebensmitteln, vor allem Grundnahrungs- und Lebensmitteln aus unterschiedlichen Herkunftsgebieten, insbesondere auch solcher die in Entwicklungsländern verzehrt werden;
- Erarbeitung von Biomarkern zur Expositionsschätzung, vor allem Aufstellung von Korrelationen zwischen externer Exposition und internen Konzentrationen von Biomarkern;
- Erforschung aller Quellen der Exposition (z.B. Lebensmittel, andere Verbraucherprodukte, Rauchen).

### *Bildungsmechanismus*

- Erforschung der Beziehung zwischen Verarbeitungsbedingungen der Lebensmittel und der Bildung von Acrylamid;
- Optimierung der Verarbeitungsbedingungen mit dem Ziel der Minimierung der Acrylamidgehalte.

### *Analytik*

- Methodvalidierung und Prüfung der Leistungsfähigkeit der Laboratorien in (internationalen) Ringversuchen;
- Bereitstellung von Referenzmaterialien und Standards für die Analytik;
- Entwicklung kostengünstiger Methoden für die Routineanalytik.

## *Verzehrsempfehlungen*

- Die internationale Expertenkonsultation kam - wie zuvor das BgVV - zu der Einsicht, dass die Datenlücken erheblich sind und daher keine spezifischen Verzehrsempfehlungen sondern nur vorläufige Ratschläge erlauben.
- Lebensmittel sollten nicht übermäßig erhitzt, jedoch ausreichend gekocht werden, um vorhandene Krankheitserreger abzutöten;
- Die grundlegenden Ratschläge hinsichtlich einer gesunden Ernährung sind zu unterstreichen. Dazu gehört eine ausgeglichene und abwechslungsreiche Ernährung mit viel Obst und Gemüse und mäßigem Genuss von gebratenen und fettreichen Speisen;
- Die Möglichkeiten der Reduzierung der Acrylamidgehalte in Lebensmitteln sollten erforscht werden;
- Es sollte ein internationales Netzwerk „Acrylamid in Lebensmitteln zum Informationsaustausch eingerichtet werden.

An die Adresse der FAO und WHO gerichtet wurde die Empfehlung ausgesprochen, Acrylamid in naher Zukunft nach Schließen wesentlicher Datenlücken auf einer Sitzung des Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) international neu bewerten zu lassen.

Die Expertenberatung ermutigte dazu, Risikoabschätzung und Risikomanagement offen und transparent zu gestalten, alle interessierten Parteien (z.B. Verbraucher, Industrie und Handel) zu beteiligen, und durch geeignete Informationspolitik die Risikokommunikation zu fördern.

Die Ergebnisse bestätigen insgesamt die bisherige Haltung und Vorgehensweise des BgVV. Die sehr gründliche Diskussion international anerkannter Sachverständiger hat zu keiner von der bisherigen Meinung des BgVV wesentlich abweichenden Schlussfolgerung geführt.

Externer Link:

<http://www.who.int/fsf>