
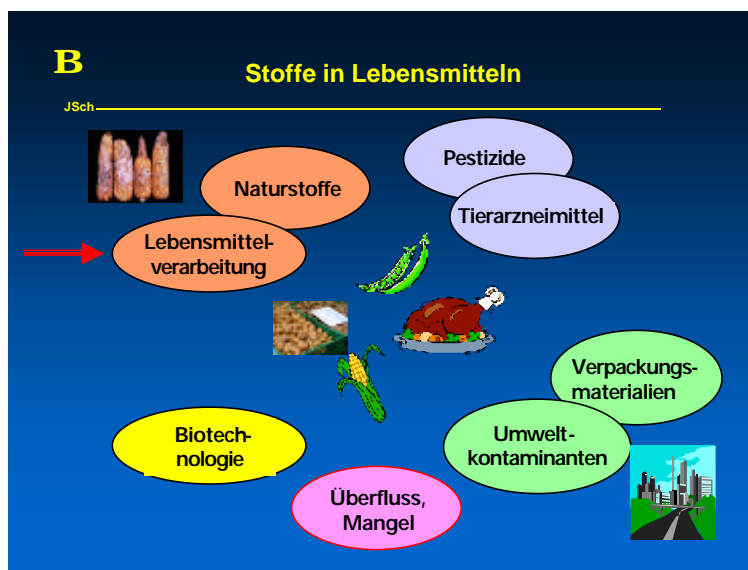


Wie gefährlich ist Acrylamid?

J. Schlatter

 Bundesamt für Gesundheit, Sektion Lebensmitteltoxikologie
Stauffacherstrasse 101, CH-8004 Zürich
e-mail: josef.schlatter@bag.admin.ch



Beurteilungskonzepte
Neurotoxizität
Kanzerogenität
Epidemiologische Daten
Vergleich mit anderen Stoffen

Übliche Untersuchungen zur Sicherheitsprüfung von Stoffen

Um die Gefährdung des Menschen durch einen bestimmten Stoff abschätzen zu können, muss dessen **toxisches Potential** ermittelt werden. Dies geschieht meist durch Versuche an Nagern, in zunehmendem Masse (wo dies möglich ist) aber auch mittels *in vitro* Methoden. Bei Versuchstieren soll der Expositionsweg der Expositionsart des Menschen entsprechen. Folgende Studien sind üblich:

- Studien zur Aufnahme, Verteilung im Körper, Metabolismus und Ausscheidung des Stoffes (ADME)
- Studien zur akuten Toxizität (LD₅₀, meist Ratte, Maus)
- Studien zur subchronischen Toxizität (meist Ratte, 90 Tage)
- Studien zur chronischen Toxizität (Ratte, Maus, 2 Jahresversuch)
- Kanzerogenese (Maus, Ratte, 2 Jahre)
- Reproduktionstoxizität, Mehrgenerationenstudien (meist Ratte)
- Genotoxizität

Werden solche Studien durchgeführt, so sollen möglichst viele Informationen gewonnen werden, um bereits etwas über die **Wirkungsweise** in Erfahrung zu bringen. Dazu gehören Körpergewichtsverlauf, Futter- und Wasserverbrauch, Organengewichte, Messung klinisch chemischer Parameter, Blut- und Urinuntersuchungen, Makro- und Mikropathologie.

Untersuchungen zu ADME eines Stoffes sind von besonderer Bedeutung bei der Ermittlung des Wirkungsmechanismus dieses Stoffes und beim Vergleich der Wirkung auf verschiedene Tierspezies. Unterschiede in ADME können oft eine unterschiedliche „Empfindlichkeit“ verschiedener Spezies erklären.

Je nach beobachteten Effekten respektive erwarteten Wirkungen sind weitere Spezialuntersuchungen notwendig (beispielsweise Untersuchungen zu pharmakologischen Wirkungen, kardiovaskuläre Effekte, neuronale Effekte...).

Für **Acrylamid** sind solche Studien, einschliesslich Neurotoxizität vorhanden.

Beurteilungskonzepte

Der Begriff "Gift" wird oft mit "Gefährlichkeit" assoziiert. Eigentlich bezeichnet "Gift" einen Stoff, welcher unter bestimmten Bedingungen negative oder schädigende Auswirkungen auf den Menschen haben kann (Gifftigkeit eines Stoffes). Die **Gefährlichkeit** eines Stoffes für den Menschen (Risiko) hängt aber nicht allein von der "Gifftigkeit" dieses Stoffes ab, sondern auch von der durch den Menschen aufgenommenen Dosis: Die

Konzentration eines Stoffes respektive die **Aufnahmemenge** durch den Menschen (Exposition) entscheiden darüber, ob gesundheitliche Folgen auftreten können oder nicht (Abb. 1). Eine Ausnahme bilden **Allergene** sowie gewisse **Kanzerogene** und **Mutagene**, bei welchen vorderhand angenommen wird, dass bereits kleinste Dosen eine Wirkung haben könnten (Abb. 2). Eine bloße Aufzählung von "giftigen Stoffen" in Lebensmitteln ohne eine Gewichtung nach Konzentration und den verschiedenen Möglichkeiten der Exposition des Menschen ist daher sinnlos.

Abb. 1:

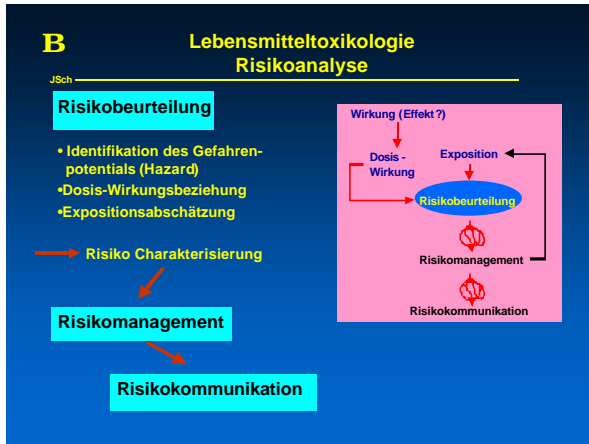
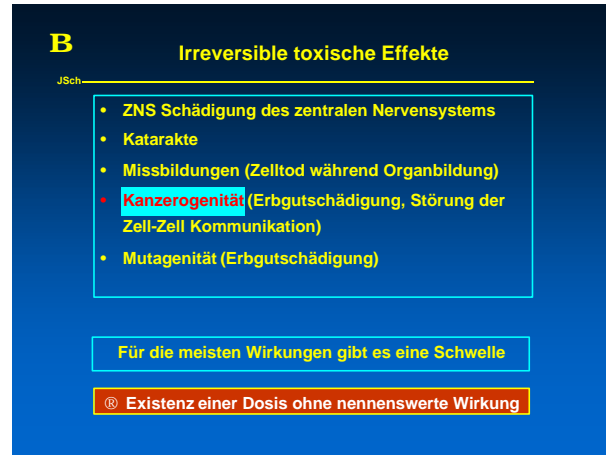
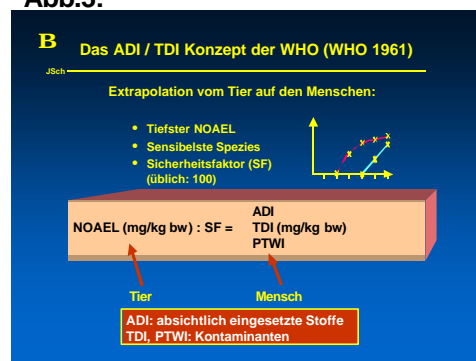


Abb 2:



Verunreinigungen von Lebensmitteln durch Chemikalien sind so gering als möglich zu halten und werden generell nur dann toleriert, wenn sie technisch unvermeidbar und gesundheitlich unbedenklich sind. Ähnliches gilt auch für Lebensmittelzusätze. Ein Konzept für die Beurteilung der **Sicherheit** von chemischen Stoffen in Lebensmitteln wurde **für absichtlich eingesetzte Stoffe** wie Zusatzstoffe und Pestizide entwickelt. Eine solche Beurteilung erfolgt, **bevor** diese Stoffe eingesetzt werden. Erfahrungen mit diesen Stoffen am Menschen sind daher im allgemeinen keine vorhanden. Das Konzept beruht auf der Tatsache, dass es in der Mehrheit der Fälle eine Dosis eines Stoffes gibt, die auch bei langandauernder Einnahme ohne feststellbare negative Auswirkungen auf den Menschen bleiben wird (Abb. 2). Um eine solche **Dosis ohne negative Auswirkungen auf den Menschen** zu ermitteln, wird (mangels Daten über die Wirkung am Menschen) von tierexperimentellen Untersuchungen ausgegangen (Abb.3). Dabei wird die höchste Dosis, bei welcher im Tierversuch bei den gewählten Untersuchungsparametern bei der empfindlichsten Spezies keine Effekte mehr festgestellt wurden (NOAEL), durch einen Faktor dividiert. Dieser **"(Un)Sicherheitsfaktor"** (SF), der je nach Substanz und Datenlage unterschiedlich gross sein kann, soll der Unsicherheit bei der Festlegung eines solchen Wertes Rechnung tragen. Sind keine speziellen Umstände vorhanden, wird ein üblicher SF von 100 gewählt.

Abb.3:



Die so ermittelte **duldbare, tägliche Aufnahme** eines Stoffes (von der WHO als **ADI**-Wert bezeichnet - **Acceptable Daily Intake**) durch den Menschen kann nun noch unter Berücksichtigung der Verzehrsmengen in Höchstkonzentrationen eines Stoffes umgerechnet werden, welche in einem Lebensmittel vorhanden sein dürfen. Bei absichtlich eingesetzten Stoffen wird bei der Festlegung dieser Höchstkonzentration in der Schweiz auch die technische Notwendigkeit und die **technische Unvermeidbarkeit** allfälliger Rückstände berücksichtigt, wobei auch die **Konsumentenerwartungen** und der internationale Handel (**Handelshemmnisse** bei bereits bestehenden oder sich in Vorbereitung befindlichen internationalen Normen) berücksichtigt werden müssen. Unter Umständen muss zur Einhaltung der entsprechenden Höchstkonzentration auch die Anwendung eines Stoffes angepasst oder eingeschränkt werden. Ein Beispiel dazu sind die Absetzfristen von Medikamenten bei der Behandlung von Tieren vor der Schlachtung. Aufgrund der Definition der

Höchstkonzentration ist klar, dass bei einer einmaligen oder kurzzeitigen Überschreitung dieses Wertes noch keine Gesundheitsgefährdung des Menschen resultiert.

Die konsequente Anwendung dieses Konzeptes und die Überwachung der Einhaltung festgelegter Höchstkonzentrationen durch die Vollzugsorgane hat zu einer hohen Sicherheit der Lebensmittel bezüglich absichtlich in Lebensmittel eingebrachter Stoffe geführt. Selbstverständlich bietet die Einhaltung eines solchen ADI keinen Schutz vor möglichen **Überempfindlichkeitsreaktionen**, wie sie für verschiedene Zusatzstoffe, aber auch natürliche Inhaltsstoffe von Lebensmitteln (wie beispielsweise Erdbeeren) bei gewissen Personengruppen bekannt sind. Eine erhöhte Empfindlichkeit kann auf konstitutionelle Faktoren (veränderter Metabolismus, Kinetik) oder auf immunologische Faktoren (Allergie) zurückzuführen sein und muss von Fall zu Fall abgeklärt werden. In solchen Fällen dürfte es kaum möglich sein, die allgemeine Bevölkerung inkl. die empfindlichsten Personen vor solchen Effekten mittels ADI resp. Höchstkonzentrationen zu schützen. Ebenso dürfte es auch kaum möglich sein, einen absoluten Schutz der allgemeinen Bevölkerung vor **missbräuchlichen Anwendungen** von Stoffen im Lebensmittelbereich zu erreichen.

Etwas anders ist die Situation hinsichtlich **nicht absichtlich** eingesetzter Stoffe. Dazu **gehören Naturstoffe und Kontaminanten**. Natürliche Stoffe in Lebensmitteln sind strukturell sehr vielfältig, auch werden immer neue solche Stoffe entdeckt. Mit modernen Analysengeräten wurde es auch möglich, Stoffe in immer kleineren Konzentrationen nachzuweisen und so das Vorkommen von an sich bekannten Schadstoffen in kleinen Mengen in Lebensmitteln aufzuzeigen. Natürliche Stoffe können auch als "Verunreinigungen" auftreten, wenn Aktivitäten des Menschen zu erhöhten Konzentrationen dieser Stoffe führen.

Werden nicht absichtlich eingesetzte Stoffe nun ebenfalls mit dem oben beschriebenen "ADI-Konzept" beurteilt, so stellt man oft fest, dass die aktuelle tägliche Aufnahme im Bereiche der duldbaren, täglichen Aufnahme liegt oder diese sogar übersteigen kann. Dies bedeutet, dass bei solchen Stoffen oft ein deutlich kleinerer - oder gar kein - "Sicherheitsfaktor" zwischen der Aufnahmemenge und der im Tierversuch ermittelten Dosis ohne beobachtete Wirkung liegt. Da bei natürlichen Schadstoffen aber oft die Gehaltsmengen in Lebensmitteln kaum beeinflusst werden können, ist es offensichtlich, dass **das Konzept der Höchstmengen in diesem Falle ungenügend ist**. Eine strikte Anwendung dieses Konzeptes würde zu Verboten von wertvollen Lebensmitteln führen. In solchen Fällen ist eine eingehende und differenzierte, von Fall zu Fall unterschiedliche und oft aufwändige Beurteilung notwendig, um eine allfällige Gefährdung des Menschen auszuschliessen (Abb. 4). Da die Daten zur Toxikologie solcher Stoffe oft ungenügend sind oder sogar gänzlich fehlen, kann es notwendig sein, durch Forschungsarbeiten die Grundlagen erst zu erarbeiten. Aufgrund der gewonnenen Erkenntnis können dann auch gegebenenfalls gezielte Massnahmen getroffen werden zur Reduktion der Exposition des Menschen.

Bei **Acrylamid** ist die Datenlage vergleichsweise gut, da Acrylamid verschiedene technische Anwendungen findet (beispielsweise als Monomer in der Kunststoffherstellung) und daher eine toxikologische Datenbasis vorhanden ist. Die Tatsache, dass Acrylamid beim Erhitzen Stärke-haltiger Lebensmittel **natürlicherweise entstehen** kann, ist erst vor kurzer Zeit bekannt geworden. In Abb. 5 sind einige toxikologische Eigenschaften von Acrylamid aufgelistet: Kritischer Effekt für eine Beurteilung ist neben der krebsauslösenden Wirkung (siehe unten) die **Neurotoxizität** bei Mensch und Tier (Fähigkeit, das Nervensystem zu schädigen). Andere toxische Effekte wie etwa die Störung der Fortpflanzung treten erst bei höheren Dosen auf und sind für eine Risikobeurteilung nicht ausschlaggebend.

Abb. 4 :

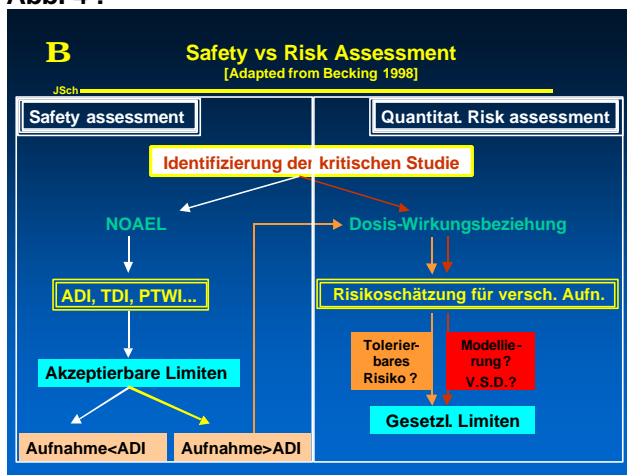


Abb. 5:

The diagram 'Acrylamid' lists the following properties:

- ist gut löslich in Wasser
- wird rasch & gleichmässig im Körper verteilt
- sättigbarer Metabolismus zu Glycidamid (ein Epoxid)
- rel. rasche Ausscheidung (Std.)
- ist neurotoxisch bei "hohen" Dosen (NOEL 0.5 mg/kg bw)
- Mechanismus: wahrscheinlich durch direkte kovalente Bindung an Proteine

Vergleicht man die geschätzte tägliche Aufnahmemenge mit dem NOAEL, so stellt man fest, dass dieser NOAEL beim Konsum Acrylamid-haltiger Lebensmittel auch in ungünstigen Situationen nicht erreicht wird

(Abb. 6). Allerdings kann der Sicherheitsabstand (Sicherheitsfaktor) gering sein. Dies ist jedoch insbesondere bei Naturstoffen (aber auch bei Kontaminanten) keine ungewöhnliche Situation (Abb. 7).

Abb. 6 :

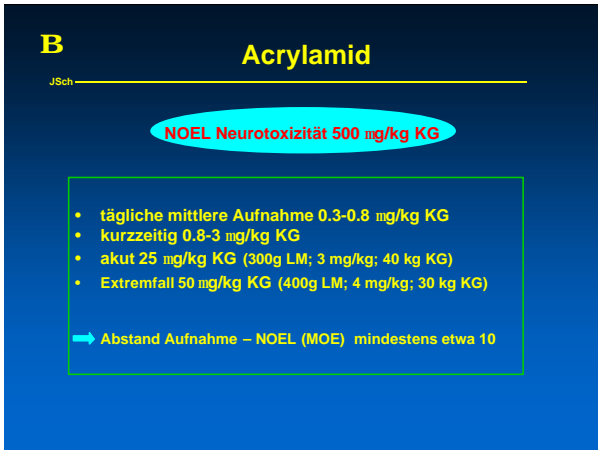
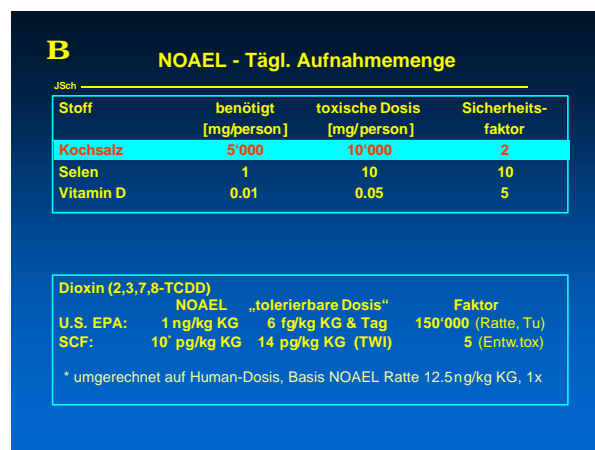


Abb. 7:



Kanzerogene Stoffe

Da insbesondere die bösartigen Tumore beim Menschen gefürchtet sind, haben Kanzerogene im Bewusstsein der Bevölkerung einen hohen Stellenwert. Solche Agenzien in der menschlichen Nahrung sind generell unerwünscht, da die Belastung des Menschen mit solchen Stoffen so gering als möglich gehalten werden soll („**ALARA-Prinzip**“). Bei Zusatzstoffen und anderen Stoffen, die **absichtlich** durch den Menschen in Lebensmittel gelangen, kann dies relativ leicht erreicht werden (Verbote, Anwendungsbeschränkungen). Probleme mit Kanzerogenen in Lebensmitteln ergeben sich deshalb meist mit **natürlichen Inhaltsstoffen** und mit **Kontaminanten**.

Die **Erkennung von Kanzerogenen** allgemein, insbesondere aber in Lebensmitteln, stellt die Wissenschaft vor erhebliche Probleme. Zum einen sind für **neu** einzusetzende Stoffe epidemiologische Methoden aus naheliegenden Gründen nicht anwendbar. Weiter ist die statistische Erfassbarkeit von kanzerogenen Wirkungen in menschlichen Populationen wegen der relativ hohen allgemeinen Tumorzinzidenz gering (Menschen sind verschiedenen Kanzerogenen dauernd ausgesetzt; auch werden solche im menschlichen Stoffwechsel gebildet). Hinweise auf eine mögliche kanzerogene Wirkung von Stoffen in Lebensmitteln werden deshalb meist aus tierexperimentellen Untersuchungen erhalten. Aber auch Analogieschlüsse zu chemisch verwandten Stoffen, die eine bekannte kanzerogene Wirkung haben, sind möglich.

Abb. 8:

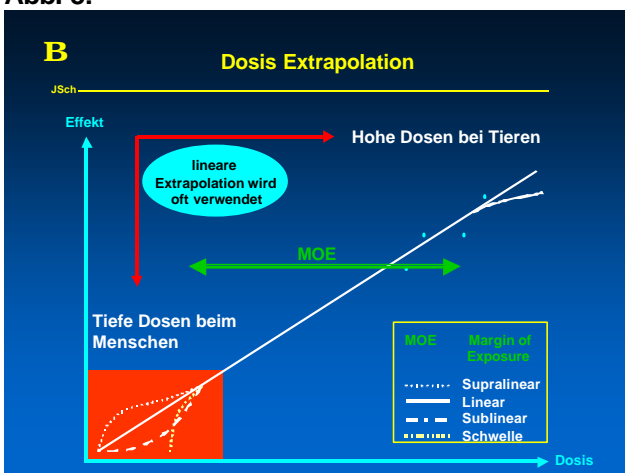


Abb. 9:



Eine Limitierung der Tierversuche bei der Erkennung und Beurteilung von kanzerogenen Stoffen liegt in den hohen Dosen, die den Tieren verabreicht werden müssen. Hohe Dosen sind aber notwendig, um Effekte zu beobachten, da das Beobachtungskollektiv nicht beliebig gross sein kann. In der Regel sind erst Tumorzinzidenzen von 5-10% statistisch abgesichert. Der experimentell bestimmbare Bereich ist deshalb nur sehr klein und meist um mehrere Grössenordnungen höher als diejenigen Dosen, die der Exposition des Menschen entsprechen (Abb. 8). Andererseits wäre aber eine Tumorzinzidenz von 1% beim Menschen verheerend. Bis heute existieren keine wissenschaftlich fundierten Methoden für eine Extrapolation der tierexperimentellen Daten in den tiefen Dosisbereich, wenn angenommen werden muss, dass die Tumorentstehung auf einer

genotoxischen Wirkung beruht (kein Schwellenwert). Es existieren zwar verschiedene mathematische Berechnungsmodelle, doch sollte dies nicht eine falsche Sicherheit über die "Richtigkeit" solcher Berechnungen geben.

Acrylamid führt bei lebenslanger (2 Jahre) Verabreichung im Trinkwasser bei Ratten zu Tumoren, insbesondere zu Tumoren der Schilddrüse, Brust und Hoden. Die Dosis, bei welcher eindeutig eine Erhöhung der Tumorinzidenz festgestellt werden konnte, lag bei 1-2 mg/kg Körpergewicht. Von der Internationalen Krebsforschungsagentur in Lyon (IARC) wurde Acrylamid in die Gruppe 2A - wahrscheinlich krebserzeugend beim Menschen (probably carcinogenic to humans) - eingestuft. Werden anhand dieser Daten nun Berechnungen angestellt, resultieren je nach gewähltem Modell unterschiedliche Zahlen für ein theoretisches Tumorrisiko des Menschen (Abb. 9).

Die genaue Kenntnis des Chemismus einer Substanz sowie deren Verhalten im Körper (**Metabolismus, Wirkmechanismus**) kann Hinweise auf einen **nicht linearen** Dosis-Wirkungsverlauf resp. Hinweise auf eine speziesspezifische Wirkung geben und ist daher entscheidend wichtig für eine Risikoabschätzung. Jede Substanz muss daher sorgfältig als Einzelfall aufgrund der vorhandenen Daten beurteilt werden (Tumorbefunde aus Experimenten mit unvernünftig hohen Dosierungen, inadäquater Applikationsarten oder das Auftreten von Tumoren in speziellen Organen von bestimmten Tierarten werden oft unbedeutend als relevant für eine Risikobeurteilung im Hinblick auf den Menschen betrachtet). **Acrylamid** weist klar ein genotoxisches potential auf. Bezüglich seinem Metabolismus bei der Ratte stellt man aber eine deutliche Nichtlinearität bei der Bildung des möglicherweise für die Tumorentstehung wichtigen Metaboliten Glycidamid fest. Die Bedeutung dieses Befundes für eine Risikobeurteilung von Acrylamid ist aber nicht klar, da der genaue Wirkmechanismus der Tumorentstehung nicht bekannt ist.

Epidemiologische Daten

Um einen Eindruck von der **Bedeutung** solcher kanzerogener Stoffe in Lebensmitteln zu erhalten, muss zunächst die Frage nach der Bedeutung der Lebensmittel - oder besser - der menschlichen Ernährung bei der Entstehung der gesamten, heute beobachteten Krebsinzidenzen gestellt werden. Da bekanntlich eine sehr lange Zeit verstreicht zwischen Kontakt mit einem Kanzerogen und dem Manifest werden eines Tumors (**Latenzzeit** in der Regel 10-30 Jahre) und der Mensch einer Vielzahl von Einflüssen ausgesetzt ist, ist diese Frage nicht einfach zu beantworten. Die wohl bekannteste diesbezügliche Abschätzung stammt aus dem Jahre 1981 (Doll und Peto, Tabelle 1): Dort wird dem Faktor "Ernährung" etwa 1/3 aller Krebstodesfälle zugeordnet, was aus heutiger Sicht als eher hoch erscheint.

Tab. 1: Abgeschätzte Bedeutung verschiedener Gründe für Krebstodesfälle, in % aller Krebstodesfälle (nach Doll R., Peto R. J Natl Cancer Inst 66: 1191-1308, 1981):

Tabak	25 -40	Umweltverschmutzung	<1 -5
Alkohol	2 -4	Industrieprodukte	<1 -2
Ernährung	10 -70	Medizin. Behandlung	0.5 -3
Zusatzstoffe	-5 -2	geophysikal. Einflüsse	2 -4
Reproduktionsgekoppelt	1 -13	Infektionen	1 -?
Arbeitsplatz	2 -8		

Wichtigste Grösse beim Faktor "Ernährung" ist **Über- resp. Fehlernährung** und nicht die Anwesenheit einzelner, chemischer Kanzerogene in der Nahrung. Solche Aussagen basieren auf epidemiologischen Untersuchungen und, im Falle der "Überernährung", auch auf tierexperimentellen Studien. Unter Überernährung ist die totale Energieaufnahme zu verstehen, obwohl aufgrund epidemiologischer Studien gewisse Tumorinzidenzen auch mit der täglichen Fettaufnahme (Bezug zu Brustkrebs) oder dem Fleischkonsum (Bezug zu Krebs des Dickdarms) in Zusammenhang gebracht wurden.

In der Arbeit von Doll und Peto werden den **Zusatzstoffen** als Einzelfaktor ein Beitrag zu der totalen Tumorinzidenz von symbolisch <1% zugeordnet, wobei die Spannbreite der Schätzung von -5 bis 2 reicht. Dass der Bereich mit einer negativen Zahl beginnt, bedeutet, dass auch eine mögliche **Schutzfunktion** denkbar ist (durch Antioxidantien und andere Konservierungsmittel). Wird der Faktor Nahrung bei der Entstehung von Tumoren genauer betrachtet, so bietet sich ein recht komplexes Bild. Neben bekannten krebsauslösenden Lebensmittelbestandteilen müssen auch **antikanzero gene** Wirkungen durch Stoffe berücksichtigt werden wie beispielsweise die Vitamine A, C und E, Polyphenole oder das Spurenelement Selen. Ausserdem können Stoffe, die physiologische Funktionen beeinflussen, ebenfalls wichtig sein. Beispiele sind Veränderungen der Darmflora und Fasern in der Nahrung, welche die Verweilzeit im Darm beeinflussen und dadurch eine Bedeutung bei der Entstehung von Tumoren des Verdauungstraktes haben können (epidemiologisch klar erwiesen ist die Schutzfunktion gegenüber einer Krebsentstehung eines hohen Konsums von Früchten und Gemüse).

In 2 epidemiologischen Studien an Personen, welche am Arbeitsplatz mit **Acrylamid** belastet wurden, konnte keine erhöhte Krebshäufigkeit gefunden werden (Abb. 10). Allerdings ist statistische Erfassbarkeit, wie oben erwähnt, von kanzerogenen Wirkungen in menschlichen Populationen gering. Gemäss der Internationalen Krebsagentur IARC lag die „Nachweisgrenze“ der erwähnten Studien bei 9%. Vergleicht man diese Zahl mit den errechneten Tumorinzidenzen, die durch Acrylamid in Lebensmitteln theoretisch beim Menschen verursacht werden könnten, so liegen diese mit Ausnahme der Schätzung aus Schweden unterhalb dieser 9%. Damit können diese epidemiologischen Studien auch nicht als „Beweis“ für die Abwesenheit einer kanzerogenen Wirkung von Acrylamid beim Menschen gewertet werden.

Abb. 10:

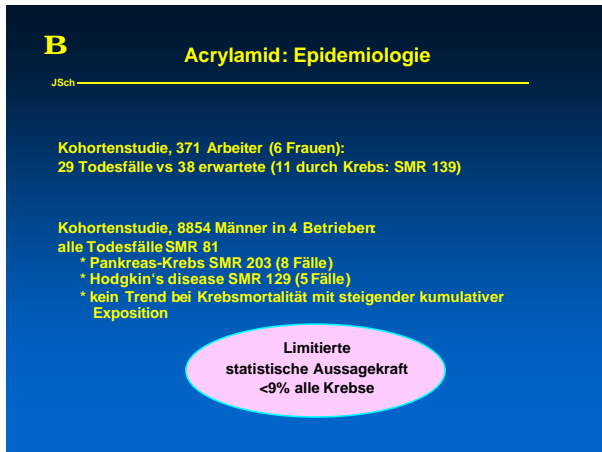
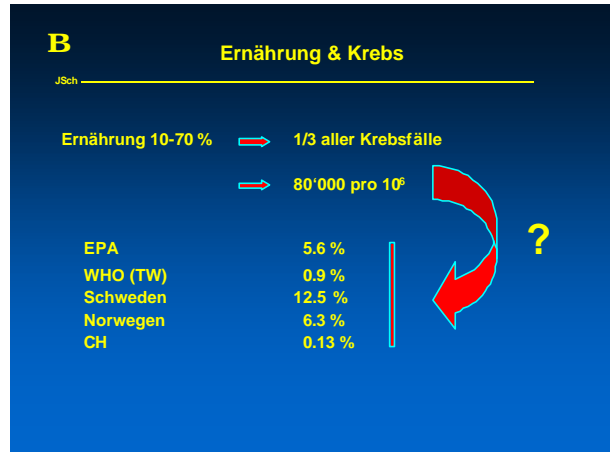


Abb. 11



Vergleich mit anderen Stoffen

Um einen Eindruck von der relativen Bedeutung einer Aufnahme von Acrylamid durch den Menschen via Nahrungsmittel zu erhalten, soll nachfolgend ein Vergleich mit anderen kanzerogenen Stoffen in Lebensmitteln wie etwa dem Schimmelpilzgift Aflatoxin, dem beim Braten und Räuchern entstehenden Benzo[a]Pyren, dem Aromastoff Methyleugenol oder dem Ethylcarbamat (Urethan) in fermentierten Lebensmitteln und Steinobstdestillaten angestellt werden. Dazu wird die Wirkstärke der Substanz beim Versuchstier (Dosis, die beim Versuchstier zu Tumoren führt) mit der täglichen Aufnahme dieser Substanz durch den Menschen über lange Zeiträume (Expositionsdosis) in Beziehung gesetzt (Abb. 12). Die resultierende Zahl MOE (**M**argin **O**f **E**xposure) ist ein Mass für den Abstand der menschlichen Exposition zur krebsauslösenden Dosis beim Versuchstier: je kleiner die Zahl desto grösser ist das mögliche Risiko für den Menschen.

Daraus wird klar ersichtlich, dass der MOE von Acrylamid bei weitem am tiefsten ist und damit Anlass zur Besorgnis gib (WHO: „major concern“). Es ist daher angezeigt, mit Nachdruck zu versuchen, die Belastung des Menschen mit Acrylamid via Lebensmittel zu senken.

Abb 12:

