

S. Madle · L. Broschinski · O. Mosbach-Schulz · G. Schöning · A. Schulte  
Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) Berlin

# Zur aktuellen Risiko- bewertung von Acrylamid in Lebensmitteln

## Zusammenfassung

Der Nachweis von Acrylamid in Lebensmitteln gibt zu erheblicher Besorgnis Anlass. Acrylamid ist ein toxischer Stoff, der im Tierversuch u. a. neurotoxisch und Krebs erzeugend wirkt; es gibt keinen Anlass anzunehmen, dass diese Wirkungen nicht auch im Menschen auftreten können. Die tägliche Belastung durch Acrylamid in Lebensmitteln wird für den durchschnittlichen Verzehr in Deutschland auf ungefähr 0,6 µg/kg Körpergewicht geschätzt. Für Personen mit starkem Verzehr hoch belasteter Produkte kann die Acrylamidaufnahme mehrfach höher liegen. Es ist nicht anzunehmen, dass diese Belastungen beim Menschen zu neurotoxischen Wirkungen führen. Für die Krebs erzeugende Wirkung von Acrylamid muss aufgrund der ebenfalls vorhandenen mutagenen Wirkungsweise davon ausgegangen werden, dass kein Schwellenwert vorliegt. Daher kann ein Krebsrisiko durch den Verzehr acrylamidbelasteter Nahrung nicht ausgeschlossen werden. Die Acrylamidbelastung durch Lebensmittel sollte so weit gesenkt werden wie vernünftigerweise möglich.

## Schlüsselwörter

Acrylamid · Lebensmittel · Toxikologie · Exposition · Risikobewertung

## Anlass und Ziel des Beitrages

Acrylamid ist eine toxische chemische Substanz, die 1949 erstmals synthetisiert wurde. Sie wird in der Europäischen Union in einer Menge von ca. 100.000 Tonnen pro Jahr hergestellt und wird fast ausschließlich für die Produktion von Polyacrylamiden eingesetzt, die vor allem in der Abwasserreinigung, in der Papier- und Zellstoffverarbeitung und Mineralaufbereitung verwendet werden. Polyacrylamide werden aber auch als Zusatzstoffe von Kosmetika (z.B. in Shampoos und Bodylotions) und in Farben eingesetzt. In Polyacrylamiden ist Acrylamid fest in Makromoleküle eingebunden, sodass toxische Effekte lediglich durch Restmonomere hervorgerufen werden könnten.

Acrylamid bindet im menschlichen und tierischen Organismus an das Hämoglobin der Bluterthrozyten. Die resultierenden Hämoglobin-Addukte (Hb-Addukte) stellen einen einfachen Biomarker für die Exposition gegenüber Acrylamid dar. Im Jahr 1997 kam es bei der Abdichtung des Hallandsås-Tunnels in Schweden durch Anwendungsfehler zu einer hohen Freisetzung von Acrylamid in die Umwelt. Bei dem in der Folge dieses so genannten „Tunnelunfalls“ durchgeführten Biomonitoring wurden in Kontrollpersonen Hb-Adduktraten gefunden, die in ihrer Höhe nicht durch bisher bekannte Expositionsquellen erklärt werden konnten. Dieser Effekt wurde schließlich auf die Belastung von Lebensmitteln mit Acrylamid zurückgeführt.

Im April 2002 publizierte die schwedische Lebensmittelbehörde die Ergebnisse erster Messungen des Gehaltes von Acrylamid in verschiedenen Lebensmitteln. Seitdem haben zahlreiche Untersuchungen bestätigt, dass viele Lebensmittel, die stärkehaltig sind und hitzebehandelt wurden, Acrylamid in zum Teil sehr hohen Mengen, d. h. bis deutlich über 1.000 µg/kg enthalten.

Für Acrylamid wurde im Rahmen der Europäischen Altstoffverordnung (793/93) eine ausführliche Risikobewertung vorgenommen, die auch im Internet verfügbar ist [1]. In diesem Bericht sind viele Originalpublikationen beschrieben. Unsere Darstellung der toxikologischen Eigenschaften des Acrylamids basiert zum Teil auf dem EU-Bericht. Allerdings wurde er vor Bekanntwerden des Vorliegens von Acrylamid in Lebensmitteln fertig gestellt, sodass die Belastung des Menschen über diese Expositionsquelle keinen Eingang in den Bericht gefunden hat. Aktuelle toxikologische Bewertungen (ohne ausführliche Beschreibungen der Primärliteratur) von Acrylamid in Lebensmitteln liegen vom FAO/WHO<sup>1</sup>-Expertentreffen im Juni 2002 [2] und vom

<sup>1</sup> FAO: Food and Agriculture Organisation of the United Nations

© Springer-Verlag 2003

Stephan Madle  
Bundesinstitut für Risikobewertung,  
Thielallee 88–92, 14195 Berlin  
E-Mail: s.madle@bfr.bund.de

S. Madle · L. Broschinski  
O. Mosbach-Schulz · G. Schöning  
A. Schulte

## On the current risk assessment of acrylamide in food

### Abstract

The detection of acrylamide in food gives cause for substantial concern. Acrylamide is a toxic substance, which among other things induces neurotoxic effects and is carcinogenic in animals. There is no reason to assume that these effects cannot occur in humans. For an average person in Germany, the daily uptake of acrylamide via food is estimated to be roughly 0.6 µg/kg body weight. Exposure can be several times higher for persons consuming high amounts of food with high acrylamide content. It is not to be expected that these exposures lead to neurotoxic effects in humans. Due to the mutagenic effects of acrylamide, a non-threshold mode of action is assumed for carcinogenicity. Therefore, a cancer risk cannot be excluded for the consumption of acrylamide-contaminated food. The acrylamide content in food should be decreased as far as reasonably feasible.

### Keywords

Acrylamide · Food · Toxicology · Exposure · Risk assessment

## Leitthema: Bewertung von Chemikalien

„Scientific Committee on Food“ der Europäischen Union vom Juli 2002 vor [3].

Ziel dieses Papiers ist es, die aktuelle toxikologische Risikobewertung von Acrylamid in Lebensmitteln in allgemein verständlicher Form darzustellen. Dabei sollen sowohl die neueren Daten sowie die Aspekte betont werden, die sich in der bisherigen Diskussion als besonders kritisch erwiesen haben.

### Allgemeine Informationen zum Stoff Acrylamid

Acrylamid hat ein Molekulargewicht von 71,9 und trägt die CAS-Nummer 79-06-1 sowie die EINECS-Nummer 201-173-7. Es hat bei Normaltemperatur die Form eines weißen, kristallinen Pulvers. Der Schmelzpunkt liegt bei ca. 84°C; oberhalb des Schmelzpunktes hat Acrylamid die Tendenz zu polymerisieren. Acrylamid ist gut wasserlöslich (2.155 g/l bei 30°C), der Verteilungskoeffizient (Oktanol/Wasser) liegt zwischen -0,67 und -1,65. Nach geltendem EU-Recht ist Acrylamid hinsichtlich mehrerer toxikologischer Eigenschaften eingestuft: Es wird als Krebs erzeugend und erbgutverändernd für den Menschen angesehen (Kategorie 2 Krebs erzeugender und erbgutverändernder Stoffe), und es gibt Anlass zur Besorgnis wegen möglicher Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit (Kategorie 3 fortpflanzungsschädigender Stoffe). Acrylamid ist außerdem durch folgende Eigenschaften gekennzeichnet: giftig beim Verschlucken, Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition (giftig beim Einatmen, beim Verschlucken und bei Berührung mit der Haut), gesundheitsschädigend beim Einatmen und bei Berührung mit der Haut, haut- und augenreizend sowie sensibilisierend. Es ist verboten, Produkte zu verkaufen, die mehr als 0,1% Acrylamid (entspr. 1.000 mg/kg) enthalten [4].

### Gesundheitsschädigende Effekte mit und ohne Schwellenwert

Für die Risikobeurteilung chemischer Stoffe werden ihre toxikologischen Wirkungen gemäß dem Schwellenwertkonzept eingeteilt: Zur Auslösung von Wirkungen mit Schwellenwert muss erst eine Schwellendosis überschritten werden; d. h., Belastungen unterhalb der

Schwellendosis bergen kein Risiko. Für Wirkungen ohne Schwellenwert trägt hingegen jede, d. h. auch eine geringfügige, Belastung ein Risiko. Bei Wirkungen mit Schwellenwert kann die Höhe der Schwellendosis üblicherweise nicht experimentell ermittelt werden. In der Praxis sind für die Beurteilung toxischer Wirkungen 2 Dosisangaben von besonderer Bedeutung: die höchste Dosis, bei der im Tierversuch keine schädigende Wirkung festgestellt wurde (No-Observed-Adverse-Effect Level, NOAEL) und die niedrigste Dosis mit beobachtetem Effekt (Lowest-Observed-Adverse-Effect Level, LOAEL).

Für die Beurteilung von Acrylamid in Lebensmitteln werden in der Fachwelt übereinstimmend folgende toxikologische Wirkungen als besonders kritisch für den Menschen angesehen:

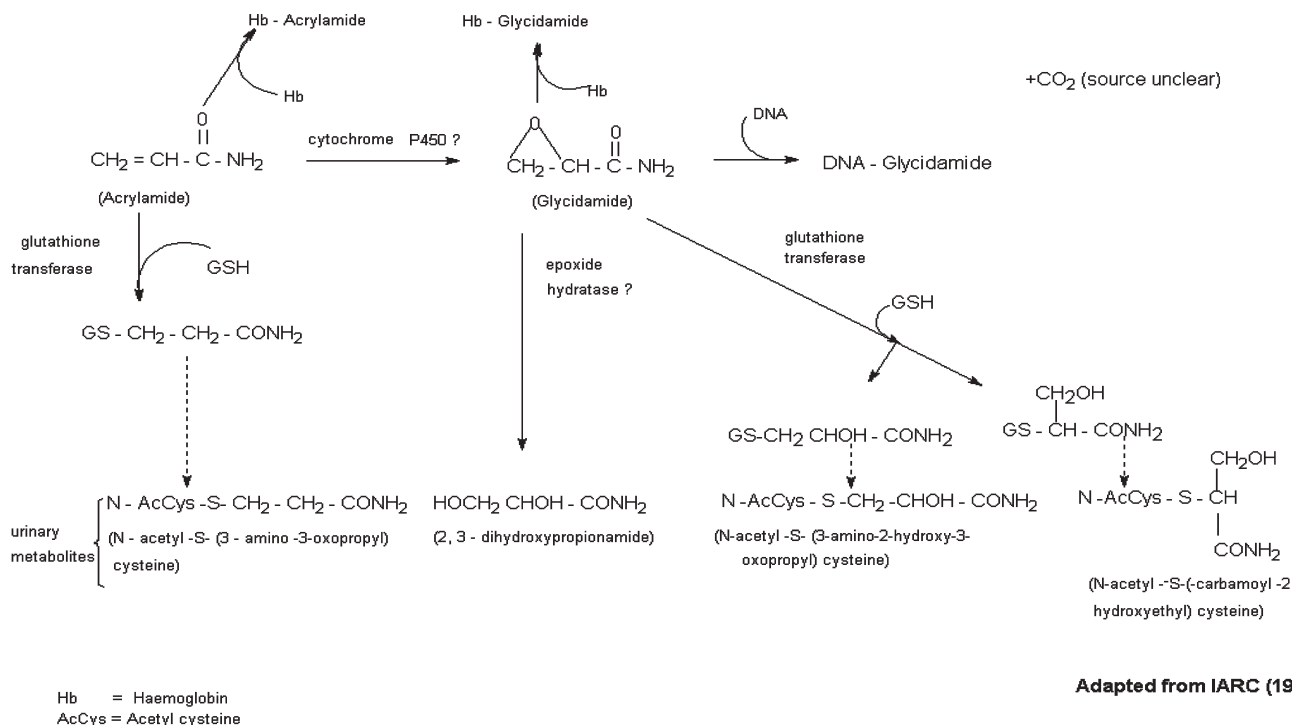
- als Wirkung mit Schwellenwert: die Neurotoxizität,
- als Wirkung ohne Schwellenwert: die Kanzerogenität in Verbindung mit der Mutagenität.

Wegen ihrer besonderen Bedeutung soll auf diese Effekte ausführlicher eingegangen werden. Ein Schwerpunkt wird auf der Mutagenität liegen, da die Feststellung, dass die kanzerogene Wirkung des Acrylamids ohne Schwellenwert ist, wesentlich auf Mutagenitätsdaten beruht. In diesem Zusammenhang ist nicht nur wichtig, dass Acrylamid genotoxische Effekte hervorruft; auch die Art der Effekte und die Wirkungsweise sind von erheblicher Bedeutung, da unter bestimmten Umständen für mutagene Wirkungen durchaus Schwellenwertmechanismen zu unterstellen sind.

Wie weiter unten dargestellt wird, ruft Acrylamid im Tierversuch reproduktionstoxische Effekte nur in Dosierungen hervor, die weit über den Dosen liegen, die zu neurotoxischen Wirkungen führen. Daher wird die Neurotoxizität als sensitivster Parameter für toxische Effekte mit Schwellenwert gewählt.

### Überblick über toxikokinetische Eigenschaften

Wie an mehreren Tierspezies gezeigt wurde, wird Acrylamid nach oraler und dermalen Gabe über einen weiten Dosisbereich schnell und vollständig aufgenommen und im ganzen Körper verteilt.



Adapted from IARC (1994)

Abb. 1 ▲ Übersicht über die Metabolisierung von Acrylamid (aus [1])

Acrylamid und/oder seine Metaboliten erreichen auch die Geschlechtsorgane und passieren die Plazenta. Zudem geht Acrylamid in die Muttermilch über. Es wird davon ausgegangen, dass Acrylamid auch bei inhalativer Exposition gut aufgenommen wird. Diese Annahme ergibt sich aus der Beobachtung, dass Acrylamid durch Rauchen aufgenommen wird sowie aus den beobachteten neurotoxischen Effekten beim Menschen nach dermalen und inhalativer Exposition.

Die Metabolisierung von Acrylamid erfolgt hauptsächlich über die direkte Konjugation mit Glutathion bzw. über die Oxidation (vermutlich über P450) zum Epoxid Glycidamid (CAS-Nr. 5694-00-8). Letzteres wird für die genotoxische Wirkung von Acrylamid verantwortlich gemacht. Die Ausscheidung erfolgt schnell und hauptsächlich über die Niere, aber auch über die Fäzes und die Lunge. Der allgemein postulierte metabolische Pfad ist in Abb. 1 dargestellt.

In einer umfangreichen Metabolisierungsstudie an Ratten und Mäusen wurden 24 h nach oraler Gabe von Acrylamid etwa 50% der Dosis unverändert bzw. als Metaboliten im Urin nachgewiesen [5]. Das ermittelte Metabolitenspektrum deutet an, dass ungefähr die Hälfte des aufgenommenen Acryl-

amids mit Glutathion konjugierte (Entgiftung), die andere Hälfte wurde zu Glycidamid aktiviert, das vor der Ausscheidung über die Niere aber größtenteils wiederum in Konjugation mit Glutathion vorlag.

Beim Menschen liegen nur wenige Daten über die toxikokinetischen Eigenschaften von Acrylamid vor. Aufgrund des Nachweises von Hb-Addukten im Blut ist jedoch sicher, dass Acrylamid aufgenommen und der reaktive Metabolit Glycidamid gebildet wird. In einer Studie wurden z. B. im Blut acrylamidexponierter chinesischer Arbeiter sowohl Acrylamid- als auch Glycidamidaddukte nachgewiesen [6]. Die Adduktkonzentrationen ließen darauf schließen, dass Acrylamid und Glycidamid in einem Verhältnis von 3:10 vorlagen. Bei acrylamidexponiertem Laborpersonal wurden erhöhte Konzentrationen des Acrylamid-Hb-Adduktes gefunden [7]. Eine Studie an Tunnelarbeitern in Schweden zeigte eine Erhöhung der Acrylamid-Hb-Addukte in Abhängigkeit von der Exposition; die Hintergrundbelastung lag bei 0,02–0,07 nmol/g Hb; die erhöhten Adduktraten betragen bis zu 17,7 nmol/g Hb [8]. Ferner wurde gezeigt, dass Raucher deutlich höhere Adduktraten aufweisen als Nichtraucher [7,9].

## Überblick über gesundheits-schädigende Eigenschaften

Acrylamid führt im Tierversuch nach einmaliger Gabe über alle Verabreichungswege zu giftigen bzw. gesundheits-schädlichen Wirkungen. Nach oraler Gabe liegt die so genannte LD<sub>50</sub> (ein Maß für die akut-toxische Wirkung eines Stoffes) bei Ratten zwischen 107 und 203 mg/kg Körpergewicht (KG). Neben dem letalen Effekt sind Neurotoxizität und Spermien-schädigung schwerwiegende akut-toxische Wirkungen, die im letalen aber auch schon im subletalen Dosisbereich beobachtet wurden.

Acrylamid ist hautreizend. Bei Arbeitnehmern, die mit Acrylamid in Kontakt kamen, wurden deutliche Hauteffekte beobachtet, einschließlich des Abschälens der oberen Hautschichten. Daten aus Tierversuchen weisen darauf hin, dass Acrylamid auch augenreizend und hautsensibilisierend wirken kann. Die Annahme einer hautsensibilisierenden Wirkung wird durch 2 Fallberichte am Menschen unterstützt.

Hinsichtlich einer möglichen sensibilisierenden Wirkung am Atemtrakt liegen keine Erkenntnisse vor. Acrylamid beeinträchtigt die Fertilität. Bei männlichen Ratten war nach oraler Verabrei-

chung von 15 mg/kg KG Acrylamid über 5 Tage die Fruchtbarkeit beeinträchtigt. In einer 2-Generationsstudie an Ratten lag der NOAEL bei 5 mg/kg KG/Tag. Adverse Effekte auf die Nachkommen (intrauterin oder über die Milch) wurden lediglich bei maternaltoxischen Dosen beobachtet. Eine aktuelle Übersicht über reproduktionstoxische Wirkungen von Acrylamid ist in [10] gegeben.

### Neurotoxische Wirkung

Nicht die akut-neurotoxischen Wirkungen von Acrylamid, sondern die chronisch-toxischen Wirkungen auf das Nervensystem bei wiederholter oder längerfristiger Aufnahme geringer Dosismengen bei Mensch und Tier sollen im Folgenden näher dargestellt werden.

#### Neurotoxische Wirkungen am Tier

In Tierexperimenten an mehreren Spezies zeigte Acrylamid nach wiederholter oraler Gabe neurotoxische Wirkungen. Typische Symptome waren Ataxien, Gliedmaßenschwäche, verminderte motorische Aktivität, Krämpfe, Verlust des Gleichgewichtes, verminderte Reflexantworten sowie Sehstörungen [1]. Im Nervengewebe von Primaten, Hunden, Katzen und Nagern wurden verschiedene Schädigungen nachgewiesen: Verlust von Nervenleitungsbahnen und Ganglienzellen, Gewebeschädigungen in peripheren Nerven und an den Sehnerven bis hinein in das die Sehreize verarbeitende Kerngebiet im Großhirn. Ähnliche Schädigungen wurden auch bei Rindern festgestellt, die nach dem erwähnten Tunnelunglück acrylamidhaltiges Trinkwasser aufnahmen und erhöhte Acrylamidadduktkonzentrationen (17–45 nmol/g Hämoglobin) zeigten [11]. Die Axone der peripheren Nerven erwiesen sich in hohem Grad als sensitiv gegenüber einer Schädigung durch Acrylamid. Mit zunehmender Dosierung traten Effekte auch retrograd aufsteigend im Rückenmark und Gehirn auf. Als Folge der nervenschädigenden Wirkung von Acrylamid wurde in einigen Studien auch Harnretention (auch beim Menschen), Harnblasenerweiterung, Inkontinenz und Muskelschwund an der hinteren Körperhälfte beobachtet.

In 2-Jahresstudien an Ratten wurden nach täglicher oraler Gabe von 2 mg/kg KG mikroskopisch Schädigungen von peripheren Nerven nachgewie-

sen; 0,5 mg/kg waren ohne morphologisch schädigende Wirkung auf das neuronale Gewebe [12, 13]. In einer 90-Tagestudie konnten in elektronenmikroskopischen Untersuchungen schon bei 1 mg/kg KG/Tag morphologische Veränderungen in peripheren Nerven beschrieben werden; bei 0,2 mg/kg wurden keine Schädigungen gefunden [14].

Der Metabolit Glycidamid zeigte in tierexperimentellen Studien ebenfalls neurotoxische Wirkungen. In einer vergleichenden Untersuchung zum neurotoxischen Potenzial von Acrylamid und Glycidamid bei Ratten führte die Gabe beider Substanzen im zentralen und peripheren Nervensystem zu ähnlichen Schädigungsmustern, wobei Glycidamid bei vergleichbaren Dosierungen eine ausgeprägtere Wirkung besaß [15].

#### Neurotoxische Wirkungen beim Menschen

Aus Studien am Arbeitsplatz und aus Fallberichten ist die schädigende Wirkung von Acrylamid auf das Nervensystem des Menschen bekannt. In mehreren Einzelfallberichten zeigte sich folgende klinische Symptomatik: verzögerte Reizfortleitung in motorischen Nerven, Muskelschwäche, verminderter Muskeltonus und Tremor der Hände, verminderte Reflexantworten an Händen und Füßen, verminderte Berührungs-, Temperatur- und Schmerzempfindlichkeit an den Armen. Dies deutet auf eine schädigende Wirkung von Acrylamid auf das periphere Nervensystem hin.

#### Acrylamid wirkt bei Mensch und Tier neurotoxisch.

Zusätzlich wurden auch Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Müdigkeit, horizontaler Nystagmus, Störungen von Gleichgewicht und Gliedmaßenkoordination beobachtet. In Einzelfällen durchgeführte mikroskopische Untersuchungen von Biopsiematerial zeigten Verluste von Nervenfasern, die den im Tierexperiment ermittelten Nervenschädigungen entsprachen. Arbeiter, die Acrylamid als Dichtungsmittel beim Tunnelbau verwendeten, beschrieben u. a. Symptome wie Prickeln und Taubheit an Händen und Füßen, die ebenso auf eine periphere Neuropathie hindeuten. Allen Untersuchungen an exponierten Menschen gemein-

sind Ungewissheiten über den Aufnahmeweg, über die Höhe und Dauer der Exposition und über eine mögliche Koexposition mit anderen Substanzen, sodass verlässliche Daten für die Beschreibung der Dosis-Wirkungs-Beziehungen nicht vorliegen. Wahrscheinlich ist in diesen Fällen eine kombinierte Aufnahme über Hautkontakt und Inhalation anzunehmen. In einer neueren Untersuchung der Arbeiter des schwedischen „Tunnelunfalls“ zeigte sich bei den betroffenen Personen nicht nur eine Zunahme von Hb-Adduktraten, sondern auch von neuronalen Symptomen [8]. Für die Symptome Prickeln oder Taubheit der Füße und Beine wurde eine Schwellendosis von 0,51 nmol/g Hb (oberer 95%-Vertrauensbereich) errechnet.

#### Fazit neurotoxische Wirkung

Acrylamid wirkt bei Mensch und Tier neurotoxisch. Für diese Wirkung wird ein Schwellenwertmechanismus angenommen. In Tierversuchen lag der NOAEL für neurotoxische Wirkungen nach oraler Aufnahme über 2 Jahre bei 0,5 mg/kg KG/Tag; der LOAEL betrug 1 mg/kg KG/Tag.

#### Genotoxische Wirkung

Genotoxische Effekte, d. h. Veränderungen am genetischen Material, können vererbbar sein (Mutationen) oder andere Veränderungen darstellen, die selber keine Mutationen sind, mit diesen aber im Zusammenhang stehen (so genannte Indikatorendpunkte, z. B. DNA-Addukte). Grundsätzlich sind Untersuchungen zu Mutationen natürlich von größerer Bedeutung. Allerdings können einige Indikatorendpunkte – im Gegensatz zu Mutationen – in nahezu allen beliebigen Zelltypen mit relativ einfacher Methodik erfasst werden, sodass ihnen in der Praxis oft hohe Bedeutung zukommt. Im Folgenden werden Daten zu Mutationen in den Vordergrund gestellt, soweit sinnvoll, werden Informationen zu Indikatorendpunkten ergänzt.

#### Genotoxische Wirkung in vitro und im Tierversuch

Acrylamid ruft verschiedene genotoxische Effekte hervor, die hier nach genetischen Endpunkten geordnet aufgeführt werden. Die In-vivo-Befunde sind in Tabelle 1 (Somazellen) und Tabelle 2 (Keim-



Tabelle 1

**Übersicht über acrylamidinduzierte genetische Effekte in Somazellen in vivo**

Spezies	Endpunkt	Genetische Effekte
Maus	Chromosomenaberrationen in Knochenmark und Milz	Positiv i.p. 50–150 mg/kg; Fütterung 60 mg/kg/Tag
Maus	Mikrokerne in Knochenmark, Blut und Milz	Positiv i.p. 6–136 mg/kg
Maus	Aneu-/Polyploidie in Knochenmark	Positiv i.p. 100 mg/kg; Fütterung 60 mg/kg/Tag
Maus (transgen)	Genmutation in Leber und Knochenmark	Positiv i.p. 50–100 mg/kg
Maus	DNA-Addukte in verschiedenen Geweben	Positiv i.p. 46–53 mg/kg
Ratte	Mikrokerne in Knochenmark	Negativ i.p. 100 mg/kg
Ratte	UDS in Leber	Negativ p.o. 30–100 mg/kg
Ratte	DNA-Addukte in verschiedenen Geweben	Positiv i.p. 46 mg/kg

Tabelle 2

**Übersicht über acrylamidinduzierte genetische Effekte in männlichen Keimzellen in vivo**

Spezies	Endpunkt	Genetische Effekte
Maus	Chromosomenaberrationen in Keimbahnzellen und Zygoten	Positiv i.p. 40–125 mg/kg; Fütterung 60 mg/kg/Tag
Maus	Mikrokerne in Keimbahnzellen	Positiv i.p. 50–100 mg/kg
Maus	Aneu-/Polyploidie in Keimbahnzellen	Positiv i.p. 100 mg/kg; Fütterung 60 mg/kg/Tag
Maus	Dominant-Letal-Mutationen	Positiv i.p. 25–125 mg/kg
Maus (z. T. transgen)	Genmutation in Keimbahn- und Keimzellen	Positiv i.p. 50–125 mg/kg
Maus	UDS in Keimbahnzellen	Positiv i.p. 8–125 mg/kg
Maus	DNA-Addukte in Testis	Positiv i.p. 46 mg/kg
Ratte	Mikrokerne in Keimbahnzellen	Positiv i.p. 50–100 mg/kg
Ratte	Dominant-Letal-Mutationen	Positiv p.o. 2,8–60 mg/kg
Ratte	UDS in Keimbahnzellen	Positiv p.o. 30–100 mg/kg
Ratte	DNA-Addukte in Testis	Positiv i.p. 53 mg/kg

UDS Reparaturaktivität.

zellen) zusammengefasst dargestellt. Bei den In-vivo-Mutagenitätstests wurden im Allgemeinen Dosierungen geprüft, die deutlich unter den jeweiligen LD<sub>50</sub>-Werten und außerhalb des hochtoxischen Bereiches lagen. Informationen zum Acrylamidmetaboliten Glycidamid werden in kurzer Form ergänzt.

**Genmutationen.** In vitro ruft Acrylamid in Bakterien und in Säugerzellkulturen (HPRT-Test, d. h. Test auf den Endpunkt Punktmutationen) keine Genmutationen hervor. In vivo erbrachten Genmutationstests positive Ergebnisse. In So-

mazellen verschiedener Gewebe transgener Mäuse waren die Effekte relativ schwach. In Keimzelltests an männlichen Tieren wurden deutlichere Effekte gefunden (Specific-Locus-Mutationen). Im Gegensatz zu Acrylamid induziert Glycidamid in Bakterien Genmutationen. Zu Säugerzellen liegen diesbezüglich keine verlässlichen Daten vor.

**Chromosomenmutationen.** Acrylamid induziert in Säugerzellkulturen deutlich und dosisabhängig mit und ohne externer Metabolisierung Chromosomenaberrationen. Auch die im Maus-Lymphoma-

Test gefundenen Mutationsraten beruhen auf einer präferenziellen Induktion von strukturellen Chromosomenmutationen (und nicht auf Genmutationen). In vivo induziert Acrylamid Chromosomenaberrationen in Soma- und Keimzellen. In einer Reihe von Studien wurde gezeigt, dass die Chromosomenmutationen in Keimzellen auf die Tochtergeneration vererbt werden. Für Glycidamid liegen für die Analyse von Chromosomenmutationen nur Keimzelltests vor, aus denen hervorgeht, dass es vererbare genetische Effekte hervorruft.

**Aneuploidien (Chromosomenfehlverteilungen).** In Säugerzellkulturen kann Acrylamid Polyploidien hervorrufen (Vervielfachungen des Chromosomensatzes). Dies deutet an, dass es neben (strukturellen) Chromosomenmutationen möglicherweise auch Aneuploidien induziert. Auch in vivo wurden im Rahmen von Chromosomenaberrationstests in Somazellen sowie in Spermatogonien Hinweise auf Aneuploidien und Polyploidien erhalten. Zu Glycidamid liegen keine Daten zur möglichen Induktion von Aneuploidien vor.

**Mikrokerne.** In-vivo-Mikrokerntests verliefen an Soma- und Keimzellen positiv. Aus einer neuen Studie [16] geht hervor, dass die Mikrokerne vor allem durch strukturelle Chromosomenmutationen induziert wurden (und nicht durch Aneuploidien). Diese Studie hat auch gezeigt, dass nicht nur die üblicherweise eingesetzten hohen Dosierungen mutagen wirken, sondern bereits ab 6 mg Acrylamid pro kg KG (1-mal intraperitoneal gegeben) statistisch signifikant erhöhte Mutationsraten gefunden wurden. Darüber hinaus wurde über den gesamten geprüften Dosisbereich von 1–100 mg/kg eine monoton ansteigende Dosis-Effekt-Beziehung ermittelt. In einer neuen Studie ist beschrieben, dass Glycidamid in somatischen Zellen von Mäusen und Ratten Mikrokerne hervorruft [17].

**DNA-Addukte.** Acrylamid und Glycidamid bilden Addukte mit großen Biomolekülen wie DNA und Hämoglobin. An Ratten und Mäusen wurden nach Behandlung mit Acrylamid in verschiedenen Organen DNA-Addukte nachgewiesen [18, 19]. Segerbäck et al. [19] identifizierten das Glycidamid-DNA-Addukt N-7-GAGua [N-7-(2-carbamoyl-2-hydroxyethyl)guanin].

**Hb-Addukte.** Aus methodischen Gründen sind Acrylamidbindungen an das Hämoglobin in Bluterythrozyten sehr viel einfacher nachzuweisen als DNA-Addukte. Von besonderer praktischer Bedeutung sind die Reaktionen mit N-terminalem Valin im Hämoglobin, die zum Acrylamidaddukt CEV [N-(2-carbamoylethyl)valine] bzw. zum Glycidamidaddukt CHE [N-(2-carbamoyl-2-hydroxyethyl)valine] führen. Es wurde an Ratten und Mäusen nachgewiesen, dass die Rate dieser Hb-Addukte dosisabhängig ansteigt [20]. Mäuse zeigten im Vergleich zu Ratten einen höheren Anteil an Glycidamidaddukten (im Vergleich zu Acrylamidaddukten), was die Autoren als einen möglichen Hinweis auf eine effizientere Verstoffwechslung von Acrylamid bei Mäusen interpretieren. Beim Braten von Futterpellets für Ratten entsteht in Abhängigkeit von der Bratstärke Acrylamid. Die Verfütterung des gebratenen Futters führt zu einer dosisabhängigen Bildung des Acrylamid-Hb-Addukts CEV [21]. Der maximale Effekt lag bei einer 10fachen Erhöhung von CEV gegenüber den Kontrolltieren.

### Genotoxische Wirkung im Menschen

Untersuchungen zur Mutagenität am Menschen liegen weder für Acrylamid noch für Glycidamid vor. Dies ist für chemische Stoffe eine typische Situation, die methodisch begründet ist. In der genetischen Toxikologie ist es üblich, von Tierversuchen auf den Menschen zu schließen. Die wesentliche Begrenzung dieser Extrapolation liegt in toxikokinetischen Parametern: Sofern ein Mutagen in aktiver Form die DNA menschlicher Zellen erreicht, wird es dort grundsätzlich genauso mutagen wirken wie in tierischen Zellen.

**Acrylamid gehört zu den wenigen chemischen Stoffen, für die gezeigt ist, dass der mutagene Effekt vererbt wird.**

Wie bereits gezeigt wurde (s. Überblick über toxikokinetische Eigenschaften) führt Acrylamid auch im Menschen zur Bildung von Hb-Addukten, was die Bildung von DNA-Addukten sehr nahe legt.

### Fazit mutagene Wirkung

Acrylamid wirkt *in vitro* und *in vivo* mutagen. Es liegt kein Hinweis auf einen

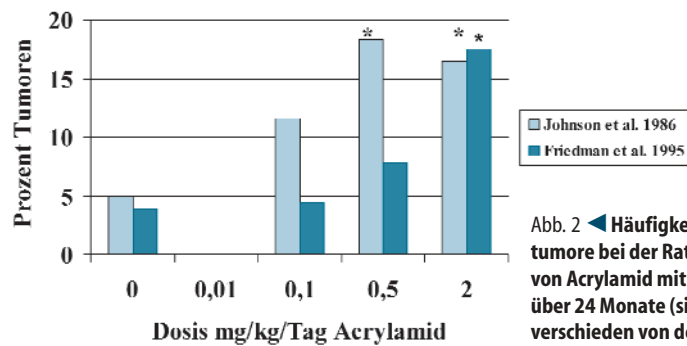


Abb. 2 ◀ Häufigkeit der Hodensacktumore bei der Ratte nach Aufnahme von Acrylamid mit dem Trinkwasser über 24 Monate (signifikant verschieden von der Kontrolle)

Schwellenwertmechanismus vor. Die Dosis-Effekt-Beziehung verläuft über einen großen Dosisbereich annähernd linear. Acrylamid selber scheint präferenzell Chromosomenmutationen hervorzurufen; während der *in vivo* gebildete Metabolit Glycidamid Gen- und Chromosomenmutationen bewirkt. Acrylamid gehört zu den wenigen chemischen Stoffen, für die gezeigt ist, dass die mutagenen Effekte tatsächlich auf Tochtergenerationen vererbt werden. Mutagenitätsuntersuchungen an Menschen liegen nicht vor. Adduktuntersuchungen zeigen aber, dass Acrylamid (bzw. Glycidamid) auch im Menschen in reaktiver Form systemisch auftritt. Daher ist davon auszugehen, dass Acrylamid auch im Menschen mutagen wirken kann.

## Kanzerogene Wirkung

### Kanzerogene Wirkung im Tierversuch

Die Krebs erzeugende Wirkung von Acrylamid beim Tier wurde in mehreren Langzeitversuchen nachgewiesen.

Johnson et al. [12] behandelten Ratten über 24 Monate über Trinkwasser mit verschiedenen Acrylamiddosierungen. Die Behandlung mit 2 mg/kg KG/Tag führte zu einer signifikanten Zunahme folgender Tumortypen: Follikelzelladenome der Schilddrüse, Fibroadenome der Brustdrüse, Adenokarzinome der Gebärmutter, Phäochromozytome der Nebennieren, Papillome der Maulhöhle und maligne Mesotheliome des Hodensackes. Darüber hinaus ergab sich ein Hinweis auf die Induktion von Tumoren des Nervensystems. Die Tumoren des Hodensackes traten bereits bei der Dosierung 0,5 mg/kg signifikant vermehrt auf (Abb. 2).

Friedman et al. [13] bestätigten in einer zweiten kombinierten Toxizitäts-Kanzerogenitätsstudie an Ratten dessel-

ben Stammes die tumorinduzierende Wirkung von Acrylamid nach Verabreichung über 106 Wochen mit dem Trinkwasser. Eine statistisch signifikante Zunahme von Tumoren der Schilddrüse und Brustdrüse wurde bei den weiblichen Tieren ab einer Dosierung von 1 mg/kg KG/Tag ermittelt. Bei den männlichen Tieren wurden bei einer Dosierung von 2 mg/kg in Schilddrüse und Hodensack Tumore nachgewiesen. In dieser Studie wurde mit der Dosis 0,5 mg/kg /Tag, die in der Studie [12] zu einer erhöhten Inzidenz von Hodensacktumoren führte, eine geringe Zunahme von skrotalen Tumoren beobachtet.

Aus beiden Studien lässt sich die niedrigste Dosis, die zu einem statistisch signifikanten Anstieg der Tumorraten (LOAEL), als 0,5 mg/kg KG/Tag ableiten. Die höchste untersuchte Dosis ohne statistisch signifikanten Anstieg der Tumorraten (NOAEL) betrug 0,1 mg/kg KG/Tag.

Aufgrund des Auftretens von Tumoren in mehreren Organen des endokrinen Systems könnte vermutet werden, dass Acrylamid diese über hormonell vermittelte Mechanismen induziert. Bisher liegen jedoch diesbezüglich keine plausiblen Hinweise vor. Mit Ausnahme der Tumore der Brustdrüsen handelte es sich bei den acrylamidinduzierten Neoplasien um seltene Tumore, deren spontane Häufigkeit für Tiere des untersuchten Stammes und Alters bei unter 4% liegt. Eine durch Chemikalien induzierte Tumorentstehung in mehreren Organen wird im Allgemeinen bei Karzinogenen beobachtet, denen eine genotoxische Wirkungsweise zugesprochen wird.

Aussagekräftige Kanzerogenitätsstudien an der Maus liegen nicht vor. Es sind keine Studien bekannt, in denen das kanzerogene Potenzial des Acrylamidmetaboliten Glycidamid untersucht wurde.

## Kanzerogene Wirkung beim Menschen

Es liegen nur wenige Untersuchungen zu möglichen kanzerogenen Wirkungen von Acrylamid beim Menschen vor. In einer Kohortenstudie an 2.293 männlichen Arbeitnehmern wurde nach Exposition gegenüber Acrylamid keine erhöhte tumorbedingte Sterblichkeit festgestellt [22]. Allerdings war die „statistische Stärke“ der Untersuchung sehr gering. So hätte eine Zunahme der gesamten Tumorraten über 25% liegen müssen, um mit einer statistischen Wahrscheinlichkeit von 80% erfasst zu werden. Eine weitere vorliegende Kohorten-Mortalitätsstudie ist ebenfalls nur begrenzt aussagekräftig, da nur 371 exponierte Arbeitnehmer einbezogen wurden, die zudem gegenüber mehreren Chemikalien exponiert waren [23]. Darüber hinaus fehlen bei beiden Studien ausreichende Angaben zur Exposition sowie zu den „confounding factors“.

### Fazit kanzerogene Wirkung

In Tierversuchen an Ratten erwies sich Acrylamid als kanzerogen; zu anderen Tierspezies liegen keine aussagekräftigen experimentellen Daten vor. Beim Menschen wurde eine mögliche kanzerogene Wirkung von Acrylamid nicht ausreichend untersucht. Aufgrund der experimentellen Daten zu Acrylamid ist jedoch davon auszugehen, dass Acrylamid auch beim Menschen kanzerogen wirken kann.

## Exposition des Menschen

### Bisher bekannte Expositionsquellen

Neben der Acrylamidaufnahme durch Lebensmittel gibt es weitere Quellen für die Exposition von Verbrauchern, die im Risikobewertungsbericht der EU aufgelistet sind [1]. Zum Vergleich sollen sie hier kurz zusammengestellt werden.

Acrylamid ist Bestandteil kosmetischer Produkte. Hier wurde in den letzten Jahren eine deutliche Reduktion von maximal 100 mg/kg im Produkt auf unter 0,1 mg/kg bei Kosmetika, die nicht abgespült werden, und unter 0,5 mg/kg bei sonstigen Kosmetika erreicht [24]. Die tägliche Aufnahme von Acrylamid durch Kosmetika wurde durch diese Maßnahme von maximal 0,7 µg/kg KG [1] um mehrere Zehnerpotenzen gesenkt und liegt damit sehr weit unter der Aufnahme durch Lebensmittel.

Acrylamid ist auch in bestimmten Bodenverbesserern enthalten, die im Gartenbereich angewendet werden. Die relativ seltenen Anwendungen können zu einer Belastung mit 0,05 µg/kg KG pro Anwendung führen. Weitere Produktgruppen, die Polyacrylamide enthalten (und damit Spuren des Restmonomeres Acrylamid), führen zu vernachlässigbaren Belastungen, da beispielsweise in Lacken auf Wasserbasis (Acryllacke) potenziell frei werdendes Acrylamid sofort weiter reagieren und dabei fest in die Matrix eingebunden würde [1].

In sehr geringen Mengen ist Acrylamid auch im Trinkwasser zu finden. Die durchschnittliche tägliche Aufnahmemenge über das Trinkwasser wird auf 0,0036 µg/kg KG/Tag geschätzt. In der Nähe von Kanalreparaturstellen, bei denen Acrylamid eingesetzt wurde, kann die Aufnahmemenge zeitweilig auf 0,11 µg/kg KG/Tag ansteigen [1].

Kurz nach Bekanntwerden der hohen Acrylamidgehalte in Lebensmitteln wurde diskutiert, ob Acrylamid möglicherweise aus Verpackungsstoffen in die Lebensmittel übergehen könnte. Es hat sich schnell gezeigt, dass diese Expositionsquelle vernachlässigt werden kann.

### **Rauchen scheint zu einer erheblichen Acrylamidbelastung zu führen.**

Rauchen dagegen scheint zu einer erheblichen Acrylamidbelastung zu führen. Im gefilterten Hauptstrom einer Zigarette wurden 1–2 µg nachgewiesen [25]. Dies führt rein rechnerisch beim täglichen Konsum von 20 Zigaretten zu einer Belastung von ca. 0,5 µg/kg KG. In Biomonitoringstudien wurde aus den beobachteten Hb-Adduktraten auf die Acrylamidbelastung durch Rauchen geschlossen: Mit dieser – allerdings sehr unsicheren – Methodik wurde die tägliche Acrylamidexposition durch Rauchen auf ca. 2 µg/kg KG abgeschätzt [7, 26].

### Exposition über Lebensmittel

Die über Lebensmittel aufgenommenen Mengen von Acrylamid variieren innerhalb der Bevölkerung stark. Zum einen weisen verschiedene Lebensmittel sehr unterschiedliche Acrylamidgehalte auf; zum anderen unterscheidet sich das Verzehrverhalten innerhalb der Bevölkerung

ganz erheblich. Zur Risikobewertung ist deshalb die Beschreibung dieser Unterschiede notwendig, die sich möglichst auf empirische Daten stützen sollte. Repräsentative und aktuelle Daten liegen zurzeit nicht vor. Gegenwärtig sammelt das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) die aktuellen Messungen der Acrylamidgehalte der Lebensmittelüberwachung in Deutschland und gibt damit einen Überblick über die vermutlich belasteten Nahrungsmittel und deren Kontamination. Werden die Belastungswerte mit den Verzehrdaten der Nationalen Verzehrstudie [27] von Ende der 80er-Jahre verknüpft, ergibt sich eine grobe Abschätzung der Exposition der Bevölkerung in Deutschland. Die Tabelle 3 zeigt die Situation für besonders hoch belastete Lebensmittel, basierend auf BVL-Daten vom September 2002.

Auch wenn die Annahme eines Durchschnittsverzehrers (Szenario 1) angesichts der offensichtlich stark unterschiedlichen Verzehrgewohnheiten eine starke Vereinfachung darstellt, kann sie doch andeuten, in welcher Größenordnung eine Acrylamidexposition über Lebensmittel stattfindet. Die resultierende Belastung mit 0,57 µg/kg KG/Tag stimmt recht gut mit entsprechenden Abschätzungen aus anderen mitteleuropäischen Ländern überein.

Allerdings sind in diesem Szenario nicht alle bedeutenden Lebensmittel erfasst. Dies sei kurz am Beispiel des Kaffees erläutert: Kaffeepulver enthält nach den BVL-Angaben im Mittel 269 µg Acrylamid pro kg Pulver. Bei der Annahme einer Verwendung von 6 g Kaffeepulver auf 120 ml Wasser und 100-prozentigem Übergang des Stoffes vom Pulver in das Getränk ergibt sich mit 13 µg Acrylamid pro kg Kaffeegetränk eine vergleichsweise geringe Belastung. Da aber um die 90% der erwachsenen Deutschen regelmäßig Kaffee trinken (im Mittel täglich ca. 0,4 l [28]), zählt das Kaffeegetränk durchaus zu den wichtigen Belastungsquellen.

Insgesamt ist der Anteil der mäßig bis schwach belasteten Nahrungsmittel an der gesamten Acrylamidaufnahme zurzeit schwer abzuschätzen. Eine kürzlich in der Schweiz durchgeführte Duplikatstudie, in der ein Großteil des Verzehres von 27 Mitarbeitern des Bundesamtes für Gesundheit hinsichtlich des Acrylamidgehaltes gemessen wurde, erbrachte nach notwendigen Korrekturen eine

Tabelle 3

**Acrylamidbelastung durch einige hoch belastete Lebensmittel in Deutschland**

Lebensmittel	Mittlere tägliche Verzehrsmenge	Belastung mit Acrylamid	Mittlere Aufnahme	
			Pro Tag	Pro kg KG/Tag <sup>e</sup>
<b>1. Durchschnittlicher Verzehr<sup>a</sup> von Lebensmitteln mit mittlerer Acrylamidbelastung<sup>b</sup></b>				
Frühstückszerealien	22,76 g/Tag	104 µg/kg	2,37 µg	0,04 µg
Knäckebrot	8,81 g/Tag	237 µg/kg	2,09 µg	0,03 µg
Kekse, Waffeln	14,43 g/Tag	264 µg/kg	3,81 µg	0,06 µg
Kartoffel-Knabbererzeugnisse	15,22 g/Tag	793 µg/kg	12,07 µg	0,20 µg
Pommes frites (frittiert)	30,06 g/Tag	454 µg/kg	13,65 µg	0,23 µg
		Gesamt	33,98 µg	0,57 µg
<b>2. Hoher Verzehr bei 15- bis 18-Jährigen<sup>c</sup> von Lebensmitteln mit hoher Acrylamidbelastung<sup>d</sup></b>				
Frühstückszerealien	92,21 g/Tag	257 µg/kg	23,70 µg	0,40 µg
Knäckebrot	24,45 g/Tag	612 µg/kg	14,96 µg	0,25 µg
Kekse, Waffeln	50,00 g/Tag	797 µg/kg	39,85 µg	0,66 µg
Kartoffel-Knabbererzeugnisse	57,14 g/Tag	1514 µg/kg	86,51 µg	1,44 µg
Pommes frites (frittiert)	49,29 g/Tag	767 µg/kg	37,81 µg	0,63 µg
		Gesamt	202,83 µg	3,38 µg

<sup>a</sup>Durchschnitt über alle Verzehrer [32].

<sup>b</sup>Mittelwert über die Acrylamidmessungen der Lebensmittelüberwachung. Quelle: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Stand 17.9.02.

<sup>c</sup>95%-Perzentil der Verteilung über alle 15- bis 18-jährigen Verzehrer [32].

<sup>d</sup>90%-Perzentil der Verteilung der Acrylamidmessungen der Lebensmittelüberwachung. Quelle: siehe<sup>b</sup>.

<sup>e</sup>Bei 60 kg Körpergewicht.

durchschnittliche Acrylamidbelastung von 0,46 µg/kg KG/Tag [29]. Der Anteil der Acrylamidaufnahme durch Kaffee wurde sogar auf über 30% geschätzt. Weitere Nahrungsmittel, wie z. B. geröstetes Brot, die einerseits relativ gering belastet sind, andererseits aber häufig oder entsprechend viel verzehrt werden, sind in Zukunft weiter zu untersuchen.

Zur Beurteilung der Unterschiede der Acrylamidaufnahme durch hoch belastete Lebensmittel innerhalb der Bevölkerung liegen erste empirische Daten vor. Junge Erwachsene gelten als mögliche Risikogruppe. Hier ergibt sich auf Basis der Nationalen Verzehrsstudie [27] für 15- bis 18-jährige Verzehrer eine durchschnittliche tägliche Acrylamidbelastung von 0,62 µg/kg KG, die dem Durchschnitt der Gesamtbevölkerung recht ähnlich ist. Allerdings muss davon ausgegangen werden, dass sich das Verzehrverhalten von Jugendlichen seit den 80er-Jahren erheblich verändert hat und die Erhebungsmethode der Verzehrstudie nicht spezifisch für acrylamidbelastete Lebensmittel ausgelegt ist. Die reale Acrylamidaufnahme wird damit teilweise unterschätzt. Betrachtet man nun innerhalb der 15- bis 18-Jährigen eine Gruppe mit starkem Verzehr

hoch belasteter Lebensmittel (Szenario 2 in Tabelle 3), so ergibt sich mit 3,38 µg/kg KG/Tag eine im Vergleich zum Durchschnittsverzehrer (Szenario 1) ca. 6fach höhere Acrylamidaufnahme. Dieses Szenario 2 gilt sicher nicht für breite Bevölkerungsanteile, es zeigt aber – sozusagen als „realistischer worst-case“ –, wie hoch die Belastungen möglicherweise sein können.

Leider fehlen neuere bundesweit repräsentative Daten über das Ernährungsverhalten bei Jugendlichen. Solche Verzehrstudien existieren nur für einzelne Bundesländer (Bayern, Sachsen) [30]. Das Dortmunder Forschungsinstitut für Kinderernährung führt derzeit eine Langzeitstudie in der Altersgruppe von 0 bis 18 Jahren durch, die allerdings nicht repräsentativ ist [31]. Die erhobenen 3-Tages-Verzehrprotokolle erlauben aber sowohl die Identifikation der verzehrten Lebensmittel, teilweise sogar die Art der häuslichen Zubereitung. Eine Erweiterung des Ernährungssurveys für Kinder und Jugendliche (Kinder-Jugend21.de-Studie) vom Robert Koch-Institut befindet sich erst in der Vorbereitungsphase [32]. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat in Zusammenarbeit mit Berliner Kinder- und

Jugendgesundheitsämtern eine Befragung unter Schülern der 10. Klassen durchgeführt, um den Verzehr von 11 Lebensmittelgruppen zu erfassen, die in Verdacht stehen, erhöhte Acrylamidgehalte aufzuweisen, und besonderen Jugendbezug haben. Gefragt wurde nach der Häufigkeit des Verzehrs und der Verzehrsmenge in 2 standardisierten 24-h-Erinnerungsprotokollen. An der Erhebung haben sich über 1.000 Schüler beteiligt. Die Auswertung läuft zurzeit.

**Fazit Exposition**

Auf Basis grober Abschätzungen liegt die durchschnittliche Acrylamidaufnahme durch hoch belastete Lebensmittel bei täglich ca. 0,6 µg/kg KG. Allerdings können auch relativ gering belastete Lebensmittel, die in größeren Mengen verzehrt werden, erheblich zur Belastung beitragen. Dieser Anteil ist aber zurzeit nicht verlässlich abschätzbar. Die Unterschiede im Verzehrverhalten der Bevölkerung und im Acrylamidgehalt von Lebensmitteln führen zu beträchtlichen Differenzen in der täglichen Aufnahme, die ebenfalls weiter untersucht werden müssen. Eine spezifische Befragung von



jungen Erwachsenen wird zurzeit ausgewertet. Die Beschreibung sollte immer verteilungsbasiert erfolgen und die vorhandene Variation adäquat abbilden.

## Risikocharakterisierung für Verbraucher

### Risiken durch bisher bekannte Expositionsquellen

Bei der Risikobewertung von Acrylamid im Rahmen des Altstoffprogrammes geht die EU davon aus, dass für seine kanzerogene Wirkung kein Schwellenwertmechanismus gegeben ist. Daher ist für Menschen keine sichere Dosis ableitbar, d. h., auch eine niedrige Expositions-dosis birgt ein – geringes – Risiko. Für Expositionen von Verbrauchern durch Kosmetika, normales Trinkwasser und andere Quellen ist ein Restrisiko nicht auszuschließen. Es wird aber als sehr gering bewertet [1].

Für die neurotoxische (sowie die reproduktionstoxische) Wirkungsweise des Acrylamids wird dagegen ein Schwellenwertmechanismus zugrunde gelegt. Für Verbraucher besteht bei einem ausreichend hohen Sicherheitsabstand zwischen dem Schwellenwert und der Expositions-dosis kein Anlass zur Besorgnis.

### Risiko neurotoxischer Wirkungen durch Acrylamid in Lebensmitteln

Nach den bisherigen Abschätzungen liegt die durchschnittliche Belastung durch Acrylamid in Lebensmitteln in Deutschland ungefähr bei 0,6 µg/kg KG/Tag. Das oben beschriebene Szenario 2 (hoher Verzehr hoch belasteter Lebensmittel) führte zu einer Exposition von gut 3 µg/kg KG/Tag. Der NOAEL für neurotoxische Effekte im Tierversuch wurde mit 0,5 mg (entspricht 500 µg)/kg KG/Tag bestimmt. Damit ergibt sich auch bei hoher Aufnahme acrylamidhaltiger Nahrung ein Sicherheitsabstand, der es erlaubt, die Manifestation eines neurotoxischen Risikos beim Menschen als wenig wahrscheinlich einzustufen.

### Krebsrisiko durch Acrylamid in Lebensmitteln

Entscheidende Grundlage für die Beurteilung einer möglichen kanzerogenen Wirkung acrylamidhaltiger Lebensmittel auf den Menschen sind die Paradig-

men, dass seine kanzerogene Wirkung kausal auf den mutagenen Effekten beruht und dass für diese mutagene Wirkung kein Schwellenwert vorliegt. Beide Paradigmen entsprechen dem weltweit üblichen wissenschaftlichen Vorgehen: Für Stoffe mit einem so deutlichen Mutagenitätsprofil (das vererbare Gen- und Chromosomenmutationen in Soma- und Keimzellen einschließt) ist unabweisbar, dass Mutationen im Vielstufenprozess der Kanzerogenese eine kausale Rolle spielen können. Auch das im Tierversuch induzierte Tumorspektrum „passt“ zu dieser Vorstellung.

Im Zusammenhang mit Acrylamid in Lebensmitteln ist hinterfragt worden, ob wirklich das Paradigma gilt, dass die mutagene Wirkung einem Mechanismus ohne Schwellenwert unterliegt. Schließlich zeigt der Stand des Wissens, dass für spezifische mutagene Wirkungsweisen Schwellenwerte denkbar sind [33]. Beispielsweise wird für die Induktion von Aneuploidien generell ein Schwellenwertmechanismus angenommen. Auch sekundäre Wirkmechanismen können Schwellenwerten unterliegen, so etwa zytotoxische Wirkungen, die zu Chromosomenmutationen führen können. Acrylamid induziert aber offensichtlich ein breites Spektrum an genotoxischen Effekten, die zu verschiedenen Mutationstypen führen. Selbst wenn für Teile dieses Spektrums Schwellenwertmechanismen angenommen werden, so gilt dies nicht für die DNA-Bindung und die daraus resultierenden Mutationen.

Da für die kanzerogene Wirkung von Acrylamid kein Schwellenwert angenommen wird, ist das so genannte ALARA-Prinzip anzuwenden, nach dem die Exposition „as low as reasonably achievable“ – so niedrig wie vernünftigerweise erreichbar – sein muss. Der Acrylamidgehalt in Lebensmitteln sollte daher so weit wie möglich gesenkt werden.

Nach unserer Auffassung lässt sich die genaue Höhe des Krebsrisikos durch Acrylamid in Lebensmitteln heute nicht verlässlich quantifizieren. Einige Institutionen haben mithilfe mathematischer Modelle Berechnungen durchgeführt, um ausgehend von den bei hohen Dosierungen im Tierversuch (ab 0,5 mg/kg KG/Tag) gefundenen Tumorraten die Krebswahrscheinlichkeit bei den vergleichsweise niedrigen Belastungen des Menschen (µg-Bereich) abzuschätzen; solche Berechnungen werden meist für

eine Einheitsdosis von 1 µg/kg KG/Tag durchgeführt. (Wie oben dargestellt, liegt diese Dosis über der abgeschätzten durchschnittlichen Belastung durch Acrylamid in Lebensmitteln, aber durchaus im Bereich realistischer Exposition.) Je nach Modell wurden Risiken zwischen 700 und 10.000 Krebsfälle pro 1 Million Menschen berechnet [34, 35, 36, 37]. Die sehr breite Schwankung spiegelt die Unsicherheit der Abschätzung wider. Gleichwohl wird deutlich, dass selbst der untere Wert des angegebenen Bereiches der Risikoabschätzung sehr hoch wäre.

Auch eine andere Art der Risikobetrachtung bestätigt die Notwendigkeit, das ALARA-Prinzip anzuwenden. Vergleicht man den LOAEL für die kanzerogene Wirkung im Tierversuch mit der Aufnahmemenge von Menschen, so ergibt sich für den Durchschnittsverzehrer grob ein Faktor von 1.000 (LOAEL 500 µg/kg KG/Tag; durchschnittliche Acrylamidbelastung über Lebensmittel ca. 0,5 µg/kg KG/Tag). Bei hoher Belastung kann dieser Faktor deutlich kleiner werden. Im Vergleich mit den entsprechenden Faktoren für andere Krebs erzeugende Stoffe erweisen sich diejenigen für Acrylamid als relativ gering.

### Statistisches versus individuelles Risiko

Die eben beschriebenen Risikobetrachtungen beziehen sich auf die Bevölkerung als Ganzes bzw. auf Bevölkerungsteile. Auf einzelne Individuen bezogen, ergibt sich ein anderes Bild. Um dies zu illustrieren, sei einmal angenommen, Acrylamid würde die Krebsrate beim Menschen um 0,1% erhöhen, d. h., durch regelmäßige Acrylamidexposition würde einer von 1.000 Menschen während seines Lebens an Krebs erkranken. Um das Beispiel einfach zu halten, soll weiter angenommen werden, die deutsche Bevölkerungszahl läge bei 80 Millionen Menschen, und das durchschnittliche Lebensalter betrüge 80 Jahre. Auf die Bevölkerung bezogen (statistisch) ergäbe sich, dass in Deutschland jährlich 1.000 Krebsfälle vermieden werden könnten, wenn die Belastung mit Acrylamid in Lebensmitteln beseitigt würde. Individuell wäre zur Bewertung des 0,1%-Risikos das Basisrisiko heranzuziehen, im Laufe des Lebens an Krebs zu erkranken. Es liegt bei ca. 20% und wird durch einen 0,1%-Beitrag nur relativ wenig verändert.

## Ausblick und Empfehlungen für weitere Forschung

Der Nachweis von Acrylamid in Lebensmitteln hat – zumindest was die Höhe und die weite Verbreitung betrifft – auch die Fachwelt überrascht. Es ergeben sich daraus Krebsrisiken für den Menschen, die bisher nicht verlässlich quantifiziert werden können. Aufgrund der klaren mutagenen Wirkung von Acrylamid muss davon ausgegangen werden, dass kein Schwellenwert vorliegt, sodass keine Expositionen ohne Risiko ableitbar sind. Es ist allerdings nicht bekannt, wie die Dosis-Effekt-Beziehung für die kanzerogene Wirkung von Acrylamid in den (im Vergleich zum Tierversuch) niedrigen Dosierungen verläuft, denen der Mensch über die Lebensmittel ausgesetzt ist. In diesem Zusammenhang sind weitere Untersuchungen insbesondere zu 2 Schwerpunkten erforderlich:

- ▶ Bioverfügbarkeit und chemische Reaktivität: Welcher Anteil des Acrylamids wird aus den Lebensmitteln in den menschlichen Körper aufgenommen? In welchen Konzentrationen und über welchen Zeitraum liegen Acrylamid und der reaktive Metabolit Glycidamid im menschlichen Organismus vor? Wie ist die Dosis-Effekt-Beziehung für die Reaktion mit Hb und DNA?
- ▶ Genetische Effekte: Wie werden die primären DNA-Effekte zu Mutationen manifestiert? Ergeben sich vielleicht doch Hinweise auf einen nicht-linearen Dosis-Wirkungs-Verlauf? Zur Klärung dieser Fragen hat das BfR unlängst ein Vorhaben zur Ausarbeitung geeigneter Zellkulturtestsysteme vergeben.

Allerdings ist nicht anzunehmen, dass weitere Untersuchungen in absehbarer Zeit dazu führen, einen Schwellenwert für die kanzerogene Wirkung von Acrylamid zu identifizieren, d. h., ein gesundheitlich basierter Grenzwert im Sinne von „unterhalb dieser Dosis liegt kein Risiko vor“ dürfte auch in naher Zukunft nicht abgeleitet werden können.

Auch im Bereich der Exposition besteht weiterer Forschungsbedarf. Es fehlen grundlegende Daten zur Exposition in der Allgemeinbevölkerung. Die letzte nationale Verzehrstudie wurde Ende der 80er-Jahre durchgeführt und bedarf der

Neuaufgabe. Zusätzlich fehlen weitere Erhebungen zu den wichtigen Randbedingungen der Exposition (Zubereitungsformen von Speisen, Verkaufszahlen usw.), um typische, aber auch individuell variierende Expositionsszenarien untersuchen zu können.

Letztendlich fehlen geeignete epidemiologische Studien zur Ermittlung des Zusammenhangs zwischen Acrylamid in Lebensmitteln und Krebsrisiken. Allerdings hat die Diskussion um die Aussagekraft der bisher erstellten Arbeiten gezeigt, welche Schwierigkeiten hier zu überwinden sind. Auch eine neueste epidemiologische Studie [38] erfüllt nach Auffassung des BfR [39] nicht die methodischen Voraussetzungen, um die Frage zu klären, inwieweit Acrylamid in Lebensmitteln am Krebsgeschehen beim Menschen beteiligt ist. In den betrachteten Studienpopulationen sollte die Exposition möglichst variieren. Daher sind multinationale Studien mit Zentren in ganz Europa eher geeignet als eine lokale Studie an einer Population mit ähnlichem Essverhalten. Um zeitnah Ergebnisse zu erzielen, bietet sich eine Fall-Kontroll-Studie an, die allerdings die Exposition retrospektiv erheben müsste. Dies bedarf spezieller Erhebungsmethoden für die möglichst genaue Erfassung des Ernährungsverhaltens. Unterstützend können Messdaten zur internen Exposition herangezogen werden, z. B. von Acrylamidaddukten im Blut. Doch auch unter günstigen Bedingungen wäre die Einbindung mehrerer 1.000 Fälle und Kontrollen erforderlich, um einen möglichen Effekt mit der notwendigen Präzision untersuchen zu können.

Schließlich gilt es, die von Acrylamid in Lebensmitteln ausgehenden gesundheitlichen Risiken in einen geeigneten Kontext einzuordnen, d. h., sie im Vergleich mit anderen lebensmittelgetragenen chemischen Risiken zu beurteilen. Dazu sind sowohl die bisher bekannten kritischen Stoffe zu betrachten (s. z. B. [40]) als auch mögliche weitere Stoffe, die bei der Bräunung von Lebensmitteln durch die Maillard-Reaktion entstehen.

In der nahen Zukunft wird bei der Bewältigung der von Acrylamid in Lebensmitteln ausgehenden Risiken sicherlich weiterhin – wie es das Minimierungskonzept des Bundesministeriums für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft (BMVEL) und der Bundesan-

stalt für Verbraucherschutz- und Lebensmittelsicherheit (BVL) vorsieht – die technische Minimierung des Acrylamidgehaltes in Lebensmitteln im Vordergrund stehen. Im Sinne einer offenen Risikokommunikation wäre es wünschenswert, interessierten Verbrauchern Informationen über die Acrylamidbelastung einzelner Produkte zugänglich zu machen. Auch können die Empfehlungen für eine gesunde Ernährung sowie für die Lebensmittelzubereitung im privaten Bereich (vergolden statt verkohlen) verfeinert werden, um die Belastung mit Acrylamid zu minimieren.

## Literatur

1. European Commission, Joint Research Centre (2002) Risk Assessment Report, Acrylamide. 1st Priority List, Volume 24. <http://ecb.jrc.it/Documents/Existing-chemicals/Risk-Assessment/Report>
2. FAO/WHO (2002) Consultation on the Health Implications of Acrylamide in Food. Geneva, 25–27 June 2002. <http://www.who.int/fsf/Acrylamide/>
3. Opinion of the Scientific Committee on Food on new findings regarding the presence of acrylamide in food (expressed on 3 July 2002). EC, Health & Consumer Protection Directorate-General, Document SCF/CS/CNTM/CONT/4 Final, [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index\\_en.html](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index_en.html)
4. Chemikalien-Verbotsverordnung (1994). Richtlinie 94/60EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Dezember 1994 zur vierzehnten Änderung der Richtlinie 76/769/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedsstaaten für Beschränkungen des Inverkehrbringens und der Verwendung gewisser gefährlicher Stoffe und Zubereitungen. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften vom 31.12.94 Nr. L 365
5. Sumner S, MacNeela J, Fennell T (1992) Characterisation and quantitation of urinary metabolites of [1,2,3-<sup>13</sup>C]acrylamide in rats and mice using <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chem Res Toxicol* 5:81–89
6. Bergmark E, Calleman CJ, He F, Costa LG (1993) Determination of hemoglobin adducts in humans occupationally exposed to acrylamide. *Toxicol Appl Pharmacol* 120:45–54
7. Bergmark E (1997) Hemoglobin adducts of acrylamide and acrylonitrile in laboratory workers, smokers, and nonsmokers. *Chem Res Toxicol* 10:78–84
8. Hagmar L, Törnqvist M, Nordander C et al. (2001) Health effects of occupational exposure to acrylamide using hemoglobin adducts as biomarkers of internal dose. *Scand J Work Environ Health* 27:219–226

9. Schettgen T, Broding HC, Angerer J, Drexler H (2002) Hemoglobin adducts of ethylene oxide, propylene oxide, acrylonitrile and acrylamide-biomarkers in occupational and environmental medicine. *Toxicol Lett* 134:65–70
10. Tyl RW, Friedman MA (2003) Effects of acrylamide on rodent reproductive performance. *Reproductive Toxicol* 17:1–13
11. Godin AC, Bengtsson, B, Niskanen R et al. (2002) Acrylamide and N-methyloacrylamide poisoning in a herd of Charolais crossbreed cattle. *Vet Rec* 151:724–728
12. Johnson K, Gorzinski S, Bodner K et al. (1986) Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated in the drinking water of Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 85:154–168
13. Friedman MA, Dulak LH, Stedham AM (1995) A lifetime oncogenicity study in rats with acrylamide. *Fund Appl Toxicol* 27:95–105
14. Burek J, Albee R, Beyer J et al. (1980) Subchronic toxicity of acrylamide administered to rats in the drinking water followed by up to 144 days of recovery. *J Environ Pathol Toxicol* 4:157–182
15. Abou-Donia MB, Ibrahim SM, Corcoran JJ et al. (1993) Neurotoxicity of glycidamide, an acrylamide metabolite, following intraperitoneal injections in rats. *J Toxicol Environ Health* 39:447–467
16. Abramsso-Zetterberg L (2003) The dose-response relationship at very low doses of acrylamide is linear in the flow cytometer-based mouse micronucleus assay. *Mutation Res* 535:215–222
17. Paulsson B, Kotova N, Grawe J et al. (2003) Induction of micronuclei in mouse and rat by glycidamide, genotoxic metabolite of acrylamide. *Mutation Res* 535:15–24
18. Sega GA, Generoso EE, Brimer PA (1990) Acrylamide exposure induces a delayed unscheduled DNA synthesis in germ cells of male mice that is correlated with the temporal pattern of adduct formation in testis DNA. *Environ Molec Mutagen* 16:137–142
19. Segerbäck D, Callemann J, Schroeder JL et al. (1995) Formation of N-7-(2-carbamoyl-2-hydroxyethyl)guanine in DNA of the mouse and the rat following intraperitoneal administration of [<sup>14</sup>C]acrylamide. *Carcinogenesis* 16:1161–1165
20. Paulsson B, Grawé J, Törnqvist M (2002) Hemoglobin adducts and micronucleus frequencies in mouse and rat after acrylamide or N-methylolachrylamide treatment. *Mutation Res* 516:101–111
21. Tareke E, Rydberg P, Karlsson P et al. (2000) Acrylamide: a cooking carcinogen? *Chem Res Toxicol* 13:517–522
22. Collins J, Swain G, Marsh G et al. (1989) Mortality patterns among workers exposed to acrylamide. *J Occup Med* 31:614–617
23. Sobel W, Bond G, Parsons T, Brenner F (1986) Acrylamide cohort mortality study. *Br J Ind Med* 43:785–788
24. SCCNFP (1999) Opinion of the Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-food Products intended for Consumers concerning Acrylamide Residues in Cosmetics. SCCNFP/0011/98. [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out95\\_en.html](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out95_en.html)
25. Smith CJ, Perfetti TA, Rumble MA et al. (2000) „IARC Group 2A carcinogens“ reported in cigarette mainstream smoke. *Food Chem Toxicol* 38:371–383
26. Schettgen T, Drexler H, Angerer J (2002) Acrylamid in der deutschen Allgemeinbevölkerung – eine Abschätzung der täglichen Aufnahme. *Umweltmed Forsch Prax* 7:331–336
27. Nationale Verzehrsstudie: Ergebnisse der Basisauswertung (1991) Forschung im Dienste der Gesundheit (Projekträger) Bonn: Materialien zur Gesundheitsforschung
28. Sommerfeld C (2003) Auswertung des „Public Use Files“ der Nationalen Verzehrsstudie. Persönliche Mitteilung
29. BAG (2002) Assessment of acrylamide intake by duplicate diet study, Preliminary communication. <http://www.bag.admin.ch/verbrau/aktuell/d/DDS?acrylamide?preliminary?communication.pdf>
30. Gedrich K, Karg G (2000) Nationale Verzehrsstudien als Datengrundlage einer zukunftsfähigen Ernährungsberichterstattung. In: Köhler BM, Oltersdorf U, Papastefanou G (Hrsg) Ernährungsberichterstattung in der Bundesrepublik Deutschland. S 84–98
31. DONALD-News (2001) Welche Lebensmittel pflanzlicher Herkunft verzehren Kinder und Jugendliche? *Ernährungs Umschau* 48:165–166
32. Kurth BM (2002) Kurzbeschreibung Kinder-Jugend-Gesundheit21.de – Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Robert Koch-Institut, Abteilung für Epidemiologie, 10/06.2002 ([www.rki.de](http://www.rki.de))
33. Madle S, Hude W, von der, Broschinski L, Jänig GR (2000) Threshold effects in genetic toxicology: perspective of chemicals regulation in Germany. *Mutation Res* 464:117–121
34. WHO (1996) Acrylamide. In: Guidelines for drinking-water quality, second edition, volume 2: Health criteria and other supporting information. International Programme on Chemical Safety, WHO, Geneva, pp 541–547
35. Sanner T, Dybing E, Willems MI, Kroese ED (2001) A simple method for quantitative risk assessment of non-threshold carcinogens based on the dose descriptor T25. *Pharmacol Toxicol* 88:331–341
36. Granath FN, Vaca CE, Ehrenberg LG, Törnqvist MA (1999) Cancer risk estimation of genotoxic chemicals based on target dose and a multiplicative model. *Risk Anal* 19:309–320
37. EPA (1993) Integrated risk Information system (IRIS). <http://ecb.jrc.it/existing-chemicals/>
38. Mucci LA, Dickman PW, Steineck G et al. (2003) Dietary acrylamide and cancer of the large bowel, kidney, and bladder: absence of an association in a population-based study in Sweden. *Br J Cancer* 88:84–89
39. BfR Pressemitteilung 01/2003 (2003) Acrylamid in Lebensmitteln: Kein Anlass für Entwarnung nach neuer schwedischer Studie. 30.01.2003. [http://www.bfr.bund.de/cms/detail.php?template=internet\\_de\\_index\\_js](http://www.bfr.bund.de/cms/detail.php?template=internet_de_index_js)
40. Eisenbrand G, Dayan AD, Elias PS et al. (??) Deutsche Forschungsgemeinschaft, „Carcinogenic and anticarcinogenic factors in food, Symposium“. Wiley-VCH, Weinheim