

# Acrylamid in Lebensmitteln

JSch

---

wie gross ist das  
gesundheitliche Risiko?



- Beurteilungskonzepte
- Neurotoxizität
- Kanzerogenität
- Epidemiologische Daten
- Vergleich mit anderen Kanzerogenen

# B

## Stoffe in Lebensmitteln

JSch

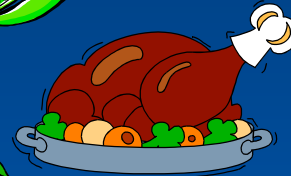


Naturstoffe

Pestizide

Tierarzneimittel

Lebensmittel-  
verarbeitung

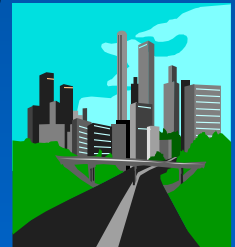


Verpackungs-  
materialien

Biotech-  
nologie

Umwelt-  
kontaminanten

Überfluss,  
Mangel



# B

## Lebensmitteltoxikologie Risikoanalyse

JSch

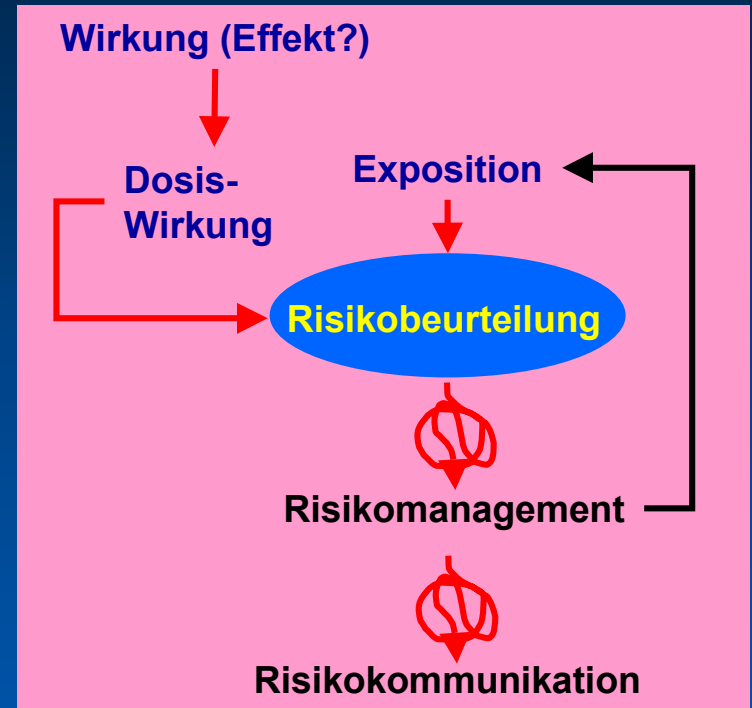
### Risikobeurteilung

- Identifikation des Gefahrenpotentials (Hazard)
- Dosis-Wirkungsbeziehung
- Expositionsabschätzung

→ Risiko Charakterisierung

### Risikomanagement

### Risikokommunikation



# **B**                      **Übliche toxikologische Untersuchungen**

JSch

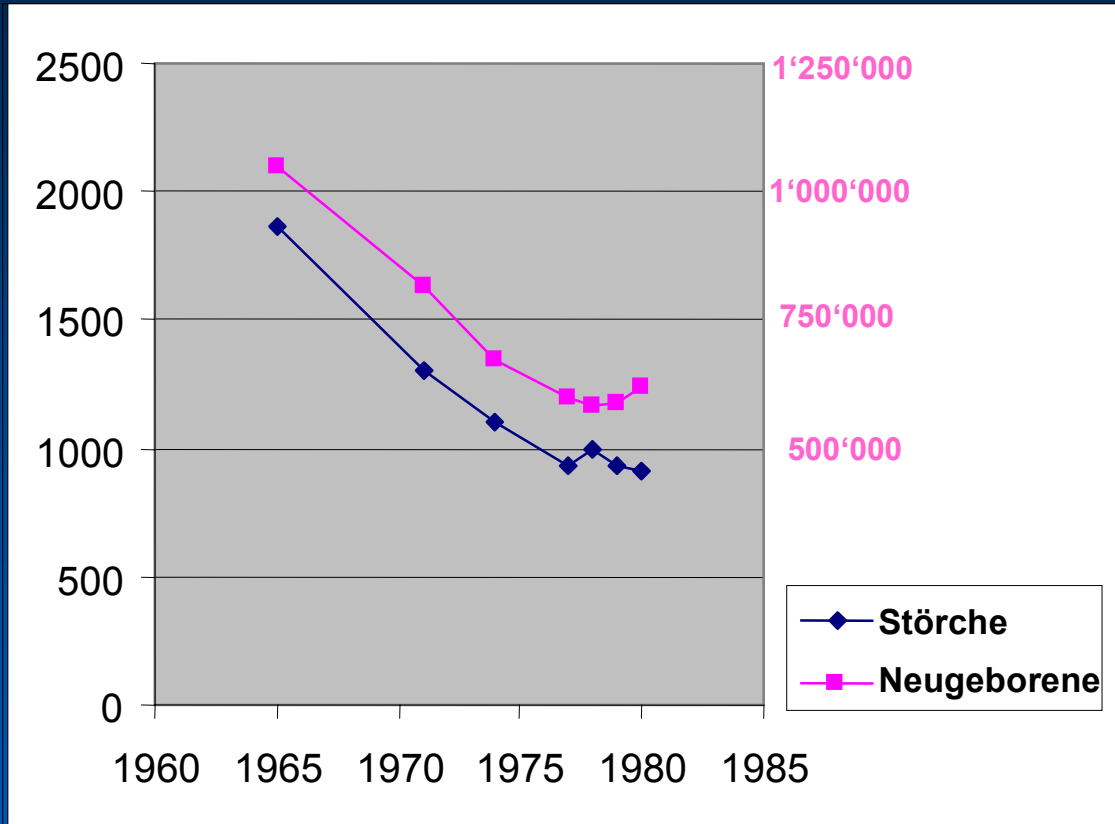
---

- **Studien zur Aufnahme, Verteilung im Körper, Metabolismus und Ausscheidung des Stoffes (ADME)**
- **Studien zur akuten Toxizität (LD<sub>50</sub>, meist Ratte, Maus)**
- **Studien zur subchronischen Toxizität (meist Ratte, 90 Tage)**
- **Studien zur chronischen Toxizität (Ratte, Maus, 2 Jahre)**
- **Kanzerogenese (Maus, Ratte, 2 Jahre)**
- **Reproduktionstoxizität, Mehrgenerationenstudien (meist Ratte)**
- **Genotoxizität**
- **Spezialuntersuchungen (pharmakolog. Wirkungen, kardiovaskuläre Effekte, neuronale Effekte...).**

# B

## Korrelation und Kausalität

JSch



**Brütende Störche**

**vs**

**Neugeborene in  
Freiburg, BRD**

**Korrelationskoeffizient:  
 $r=0.982$**

Naturwiss. Rundsch. 42 (4), 1989

**Hohe Korrelation  $\neq$  ursächlicher Zusammenhang !**

# B

## Irreversible toxische Effekte

JSch

---

- **ZNS Schädigung des zentralen Nervensystems**
- **Katarakte**
- **Missbildungen (Zelltod während Organbildung)**
- **Kanzerogenität** (Erbgutschädigung, Störung der Zell-Zell Kommunikation)
- **Mutagenität (Erbgutschädigung)**

**Für die meisten Wirkungen gibt es eine Schwelle**

**→ Existenz einer Dosis ohne nennenswerte Wirkung**

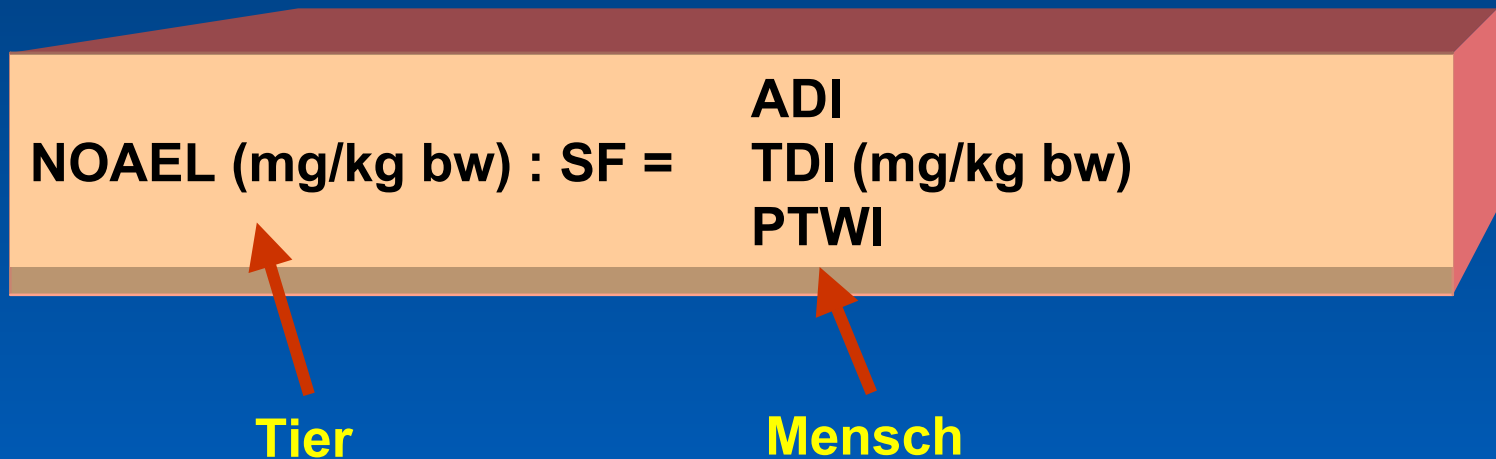
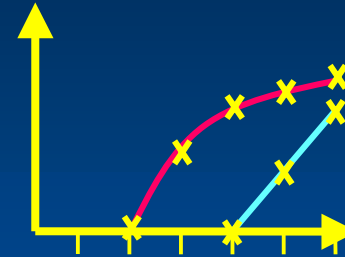
# B

## Das ADI / TDI Konzept der WHO (WHO 1961)

JSch

### Extrapolation vom Tier auf den Menschen:

- Tiefster NOAEL
- Sensibelste Spezies
- Sicherheitsfaktor (SF)  
(üblich: 100)



**ADI: absichtlich eingesetzte Stoffe**  
**TDI, PTWI: Kontaminanten**

# Acrylamid in Lebensmitteln

JSch

---

wie gross ist das  
gesundheitliche Risiko?



- Beurteilungskonzepte
- Neurotoxizität
- Kanzerogenität
- Epidemiologische Daten
- Vergleich mit anderen Kanzerogenen



# B

## Acrylamid

JSch

---

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

# B

## Acrylamid: weitere Effekte

JSch

---

- **Einmalige neurotox. Dosis:**  
 **$\geq 100$  mg/kg KG (Konvulsionen)**
  
- **Verminderte Fruchtbarkeit  
& Effekte auf Geschlechtsorgane:**  
**wiederholt 10-15 mg/kg KG**  
**NOAEL 2 mg/kg KG**

# Acrylamid

**NOEL Neurotoxizität 500  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$**

- tägliche mittlere Aufnahme 0.3-0.8  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$
- kurzzeitig 0.8-3  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$
- akut 25  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$  (300g LM; 3 mg/kg; 40 kg KG)
- Extremfall 50  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$  (400g LM; 4 mg/kg; 30 kg KG)

**→ Abstand Aufnahme - NOEL mindestens etwa 10**

# B

## NOAEL - Tägl. Aufnahmemenge

JSch

Stoff	benötigt [mg/Person]	toxische Dosis [mg/Person]	Sicherheits- faktor
<b>Kochsalz</b>	<b>5'000</b>	<b>10'000</b>	<b>2</b>
Selen	1	10	10
Vitamin D	0.01	0.05	5

### Dioxin (2,3,7,8-TCDD)

	NOAEL	„tolerierbare Dosis“	Faktor
U.S. EPA:	1 ng/kg KG	6 fg/kg KG & Tag	150'000 (Ratte, Tu)
SCF:	10* pg/kg KG	14 pg/kg KG (TWI)	5 (Entw.tox)

\* umgerechnet auf Human-Dosis, Basis NOAEL Ratte 12.5 ng/kg KG, 1x

Ethanol: <20g/Tg Frau  
<60g/Tg Mann

150'000x

0.13 mg/Tg Frau  
0.4 mg/Tg Mann

- ⇔ 3 dl Bier      alle 316 resp. 103 Jahre bei Frau resp. Mann
- ⇔ 2dl Wein      alle 508 resp. 164 Jahre bei Frau resp. Mann
- ⇔ 1l Saft      alle 10 resp. 3.5 Jahre bei Frau resp. Mann

# Acrylamid in Lebensmitteln

JSch

---

wie gross ist das  
gesundheitliche Risiko?

- Beurteilungskonzepte
- Neurotoxizität
- Kanzerogenität
- Epidemiologische Daten
- Vergleich mit anderen Kanzerogenen



# B

## Acrylamid

JSch

---

- 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)
- 
- verursacht Chromosomenbrüche *in vivo* & *in vitro*
  - verursacht Genmutationen *in vivo* & *in vitro* (somatische- & Keim-Zellen)
  - ist genotoxisch (Erbgut schädigend)
  - erhöht Kebsrate bei Ratten bei Dosen von 1-2 mg/kg KG
  - IARC Klasse 2A ("probably a human carcinogen")

# B

## Acrylamide : Metabolismus

JSch

---

- Bindung von Acrylamid & Glycidamide an Hb (N-terminal Valin) ist direkt proportional Ratte - Mensch
- Verhältnis G:A Adukte beim Menschen = 0.3 (~ 1/2 Ratte)
- Acrylamid reagiert sehr langsam mit DNA *in vitro*
- Eliminationsrate >5x langsamer beim Menschen gegenüber der Ratte

### Mechanismus:

Bindung an Erbmateriale via Epoxid (?)

Hormonelle Wirkung ((??))

Neurotoxizität (((???)

# B

## Acrylamid: Kanzerogenität

JSch

Tumore in folgenden Organen:

mg/kg	Johnsson 1986			Friedman 1995		
	2 m	2 w	0 m/w	2 m	1 w	0 w
<b>Brust</b>	-	<b>38%</b> [23/61]	<b>-/0%</b>	-	<b>22%</b> [21/94]	<b>11%</b>
<b>Schilddrüse</b>	<b>12%</b> [7/59]	<b>8%</b> [5/60]	<b>2/0%</b>	<b>23%</b> [17/75]	<b>10%</b> [10/100]	<b>2%</b>
<b>Hoden</b>	<b>17%</b> [10/60]	-	<b>5/-%</b>	<b>17%</b> [13/75]	-	-
<b>ZNS</b>	<b>13%</b> [8/60]	<b>15%</b> [9/61]	<b>8/2%</b>	<b>4%</b> [3/75]	<b>2%</b> [2/100]	<b>0%</b>



# B

## Kanzerogene Stoffe

JSch

---

**Annahmen:**

**Keine Dosis ohne Wirkung**

**lineare Dosis-Wirkungsbeziehung  
(Linie durch den Nullpunkt)**

**The Delaney amendment (the USA 1959) ... no additive shall be deemed to be safe if it is found to induce cancer when ingested by man or animal, or if it is found, after tests which are appropriate for the evaluation of the safety of food additives, to induce cancer in man or animal...**

(1991)

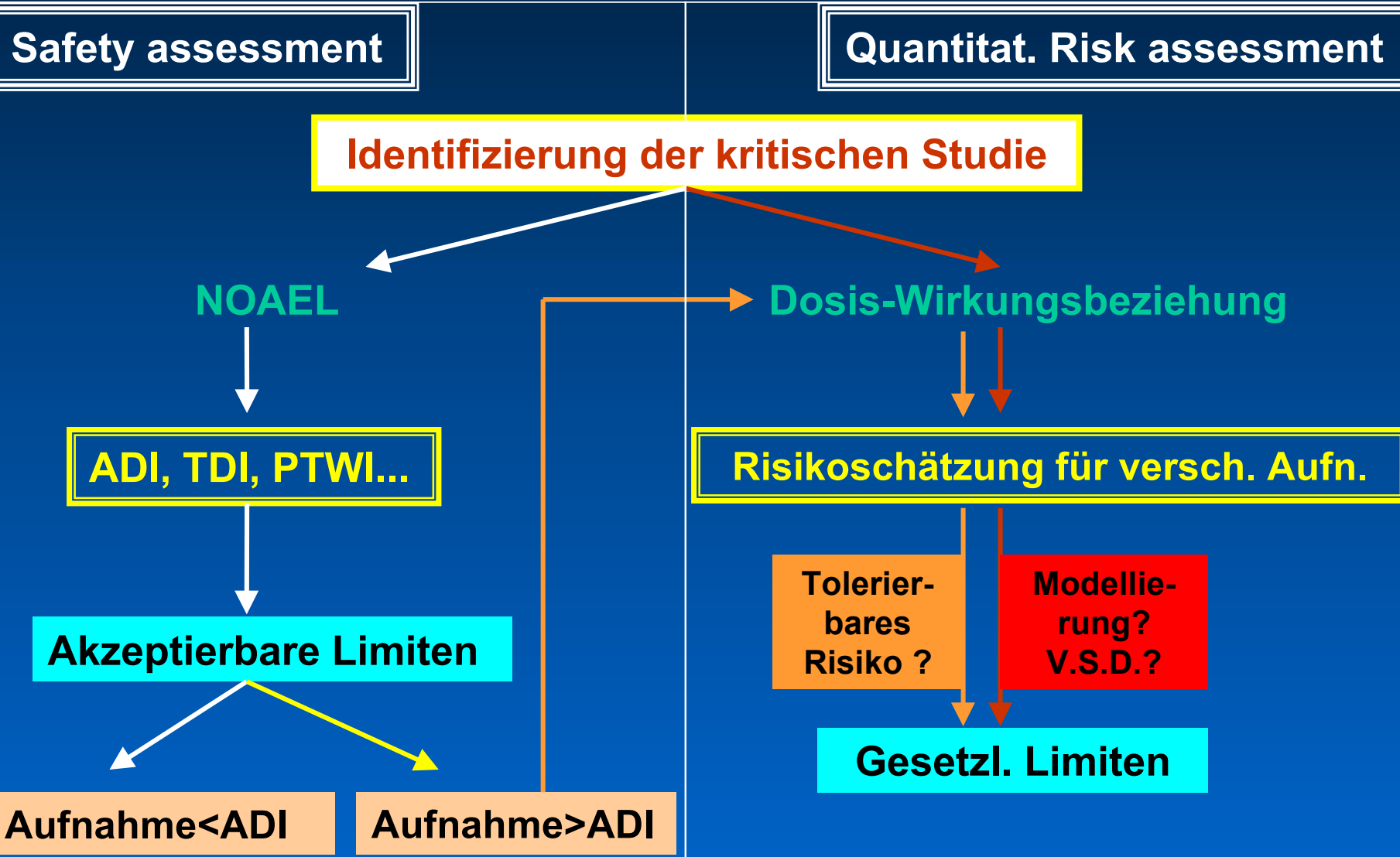
Stöhrer Arch Toxicol

# B

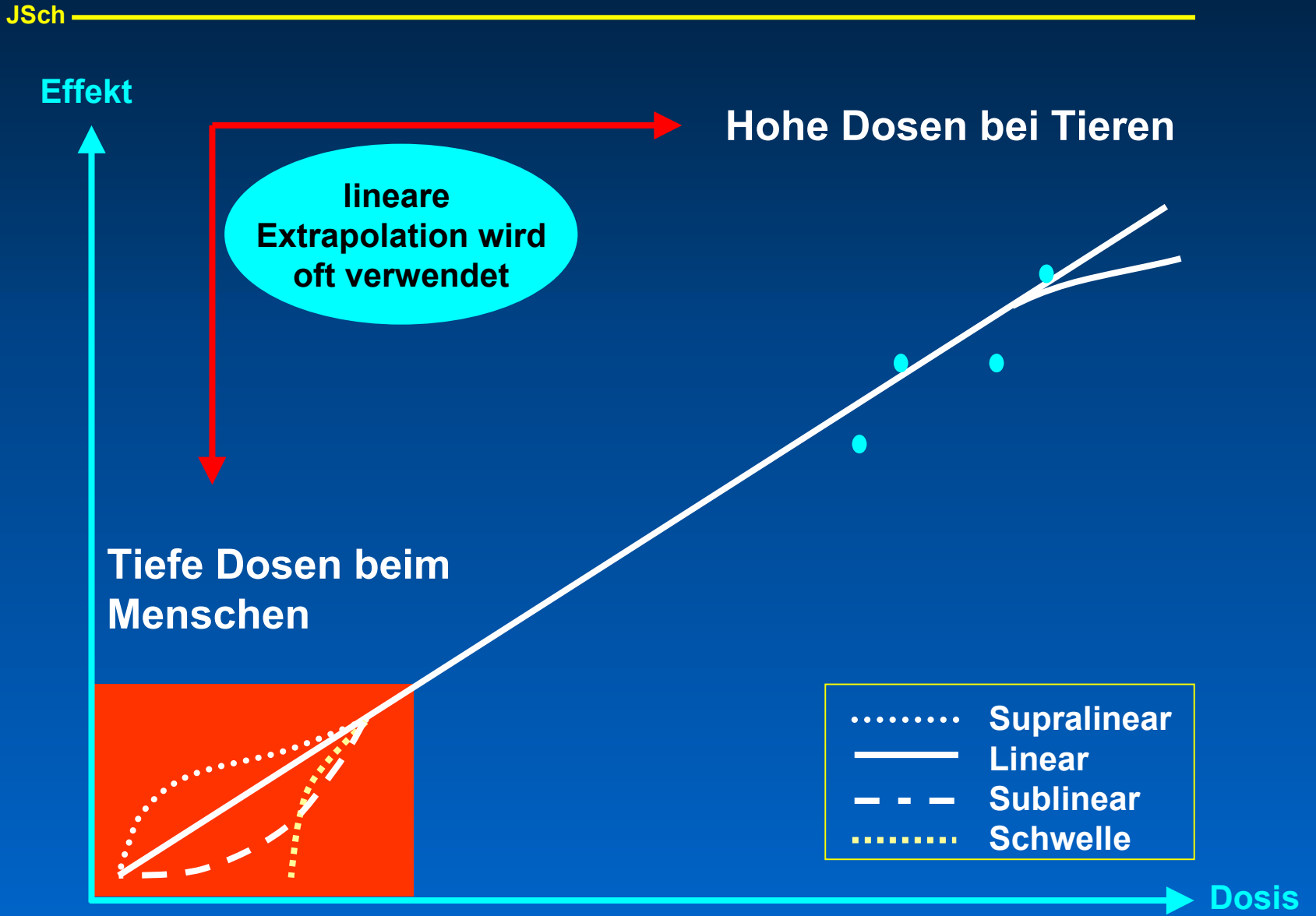
## Safety vs Risk Assessment

[Adapted from Becking 1998]

JSch



# B Dosis Extrapolation



# B

## Acrylamid: berechnetes Lebenszeit-Krebsrisiko

---

JSch

Risiko bei 1  $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{Tag}$ :

U.S. EPA: 4'500 /  $10^6$

WHO: 700 /  $10^6$

Granath et al. 1999 (S) 10'000 /  $10^6$

Sanner et al. 2001 (N) 5'000 /  $10^6$

**Schlatter 2002** 50-100 /  $10^6$

V.S.D 10-20 ng/kg bw (10-20% Tumorinzidenz bei 2 mg/kg bw)

Abstand Aufnahme - Dosis Tumore (MOE) etwa 1000

# Acrylamid in Lebensmitteln

JSch

---

wie gross ist das  
gesundheitliche Risiko?

- Beurteilungskonzepte
- Neurotoxizität
- Kanzerogenität
- Epidemiologische Daten
- Vergleich mit anderen Kanzerogenen



# B Epidemiologie & Krebs

JSch

---

## 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
<b>Ernährung</b>	<b>10-70</b>	Medizin. Behandlung	0.5-3
Zusatzstoffe	~5-2	geophysikal. Einflüsse	2-4
Reproduktions- gekoppelt	1-13	Infektionen	1-?
Arbeitsplatz	2-8		

# B Ernährung & Krebs

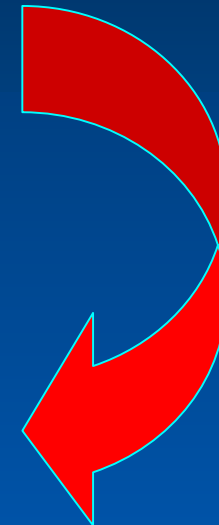
JSch

---

Ernährung 10-70 % → 1/3 aller Krebsfälle

→ 80'000 pro 10<sup>6</sup>

EPA	5.6 %
WHO (TW)	0.9 %
Schweden	12.5 %
Norwegen	6.3 %
CH	0.13 %



?

# B

## Acrylamid: Epidemiologie

JSch

---

**Kohortenstudie, 371 Arbeiter (6 Frauen):  
29 Todesfälle vs 38 erwartete (11 durch Krebs: SMR 139)**

**Kohortenstudie, 8854 Männer in 4 Betrieben:**

**alle Todesfälle SMR 81**

- \* Pankreas-Krebs SMR 203 (8 Fälle)**
- \* Hodgkin's disease SMR 129 (5 Fälle)**
- \* kein Trend bei Krebsmortalität mit steigender kumulativer Exposition**

**Limitierte  
statistische Aussagekraft  
<9% alle Krebse**



# Acrylamid in Lebensmitteln

JSch

---

**wie gross ist das  
gesundheitliche Risiko?**

- **Beurteilungskonzepte**
- **Neurotoxizität**
- **Kanzerogenität**
- **Epidemiologische Daten**
- **Vergleich mit anderen Kanzerogenen**



# B Dosis Extrapolation

JSch

Effekt

Hohe Dosen bei Tieren

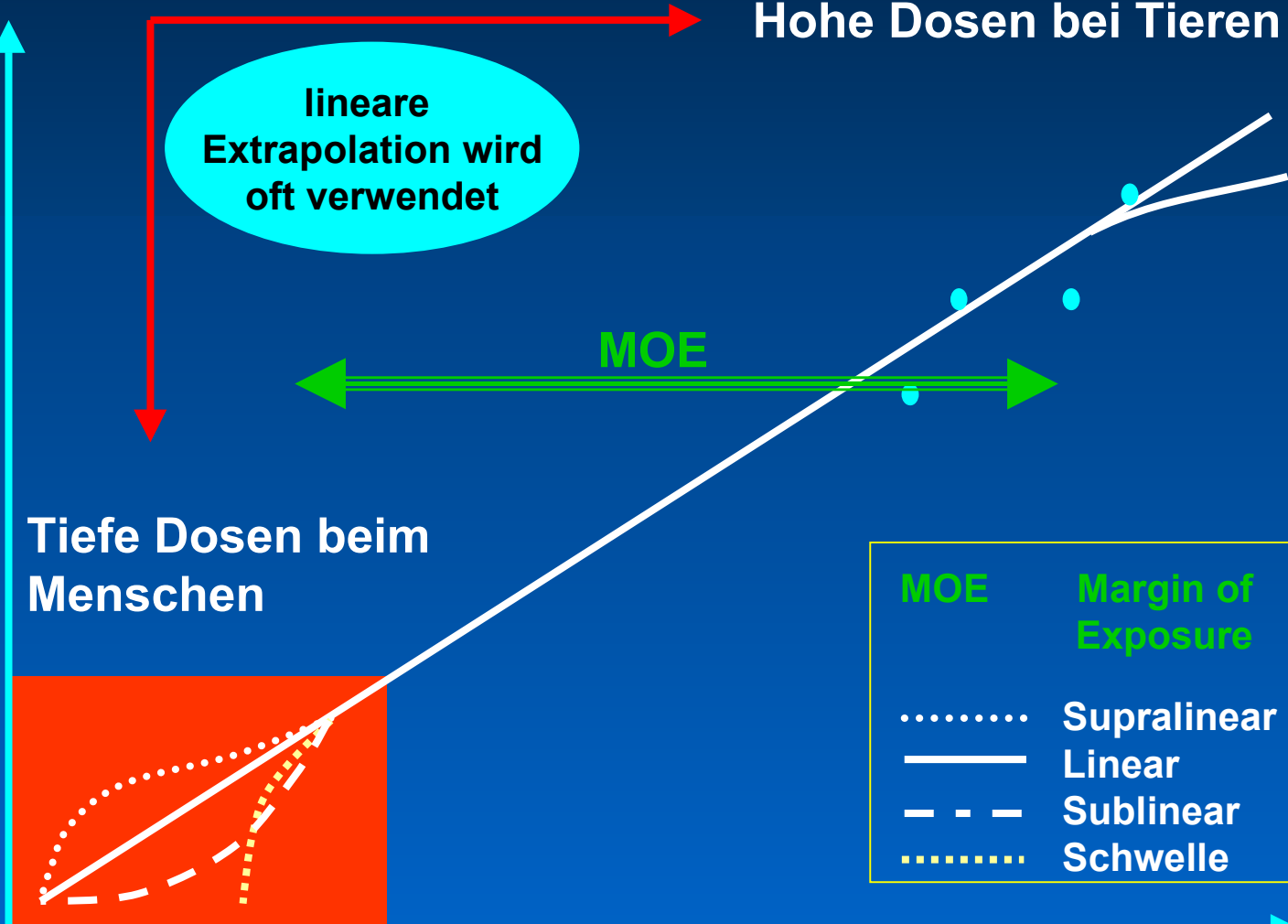
lineare Extrapolation wird oft verwendet

MOE

Tiefe Dosen beim Menschen

- | MOE     | Margin of Exposure |
|---------|--------------------|
| .....   | Supralinear        |
| ————    | Linear             |
| - - - - | Sublinear          |
| .....   | Schwelle           |

Dosis



# B

## MOE: Vergleich zu anderen Substanzen (Grobe Schätzung!)

JSch

---

$$\text{MOE} = \frac{\text{Dosis, die bei Tieren zu Tumoren führt}}{\text{Aufnahmemenge Mensch}}$$

Acrylamid		1'000
Aflatoxine		100'000
Nitrosamine (flüchtige)		100'000
Benzo[a]pyren		1'000'000
Nitrofurane (Grenzwert 1 µg/ kg)		250'000
Methyleugenol	Zusatz als Aroma	1'000'000
	Lebensmittel allgem.	200'000
	“Pesto-Esser”	30'000
Ethylcarbamat		
	Hintergrundbelastung Brot usw.	1'000'000
	tägl. 1 Glas (40ml) Steinobstdestillat	50'000

# B

## Schlussfolgerung

JSch

---

**Vorhandene Datenbasis gibt Anlass zur Besorgnis**

**WHO: ...“recognized the presence of acrylamide in food as a major concern in humans,....”**

**Es scheint angezeigt,  
mit Nachdruck zu versuchen,  
die Belastung des Menschen  
mit Acrylamid via Lebensmittel  
zu senken.**

**Bildungsweise klären**

**Ausgangssubstanzen**

**(Wirkungsmech. Krebserzeugung)**