



HITZEBEDINGTE KONTAMINANTEN

Behutsamer Brutzeln

Riskante Stoffe aus Pfanne, Fritteuse und Backofen: Werden rohe, unverarbeitete Lebensmittel oder Zutaten erhitzt, verändern sich ihre Inhaltsstoffe. Sie werden bekömmlicher und schmecken besser. Doch es entstehen auch unerwünschte chemische Verbindungen. Sind sie ein Problem für die Gesundheit?

Die ersten gesundheitsschädlichen chemischen Verbindungen, die durch die Zubereitung bei hohen Temperaturen entstehen, wurden in den 1970er-Jahren in gegrilltem Fisch und Fleisch nachgewiesen: polyzyklische und heterozyklische aromatische Kohlenwasserstoffe. Seither ist das Wissen über potenziell gefährliche Inhaltsstoffe erhitzter Lebensmittel sprunghaft gewachsen. Mehrere Hundert dieser erhitzungsbedingten Kontaminanten wurden inzwischen identifiziert. Die bekanntesten, Acrylamid, Furan, Monochlorpropandiol und Glycidol, werden auf den Folgeseiten erklärt.

Nur vier von vielen

Die „Fatal Four“ sind nur ein Bruchteil der unerwünschten Stoffe, die bei der Erhitzung in Lebensmitteln entstehen. Über das Gefährdungspotenzial für die Gesundheit ist bei vielen anderen noch nichts oder nur sehr wenig bekannt. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des BfR wollen deshalb die Erkenntnislücken mithilfe neuartiger computergestützter toxikologischer Methoden weiter schließen (siehe Interview Seite 12). Es geht darum, weitere Verbindungen zu identifizieren, von denen ein besonders hohes und vor allem schwer zu beherrschendes Risiko für die Gesundheit ausgehen könnte, um dem Risikomanagement Vorschläge zu unterbreiten, welche Stoffe vorrangig reguliert werden sollten. Ein anderer Schwerpunkt ist die Aufklärung der toxischen Wirkmechanismen bereits bekannter unerwünschter Substanzen. Außerdem sollen Methoden entwickelt werden, um die tatsächliche Exposition des Menschen gegenüber diesen Verbindungen genauer zu ermitteln (siehe Infokasten). Sie werden helfen, die Bewertung des gesundheitlichen Risikos dieser unerwünschten Verbindungen weiter zu verbessern.



© Cornelius M. Braun



© Cornelius M. Braun

Was wirklich im Körper ankommt

Welche Menge erhitzungsbedingter Kontaminanten wird tatsächlich aus Lebensmitteln über den Darm aufgenommen? Das BfR zeigte in einem Forschungsprojekt am Beispiel der Glycidylfettsäureester, dass die Bestimmung von Addukten im Blut eine geeignete Methode ist, um die tatsächlich im Körper vorhandene Menge von Kontaminanten – die interne Exposition – genauer zu bestimmen. Addukte sind zusammengesetzte Moleküle. Im Körper wird von den Glycidylfettsäureestern Glycidol abgespalten. Dieses verbindet sich mit dem Blutprotein Hämoglobin zu einem Glycidol-Addukt. Bei der BfR-Untersuchung aßen Probanden über vier Wochen täglich eine bestimmte Menge eines handelsüblichen Palmfettes, dessen Gehalt an Glycidylfettsäureestern bekannt war. Innerhalb dieser Zeit erhöhte sich die Menge des Glycidol-Adduktes im Blut der Probanden fast um das Vierfache des Ausgangswertes, der durch die alltägliche Aufnahme bestimmt wird. Aus den Daten lässt sich errechnen, wie hoch diese alltägliche Aufnahme gegenwärtig ist.

Acrylamid: Das Monomer aus der Küche

Acrylamid in Lebensmitteln wurde zufällig entdeckt. Es ist eigentlich ein Baustein, ein Monomer, des Kunststoffes Polyacrylamid. Dann aber stieß man in Schweden nicht nur im Blut von Arbeitern, die bei einem Arbeitsunfall mit dem synthetisch hergestellten Kunststoffbaustein belastet worden waren, auf Acrylamid. Auch das Blut unbeteiligter Personen enthielt die chemische Verbindung. Bei der Suche nach der Ursache dieser Belastung machte die Wissenschaft 2002 eine folgenreiche Entdeckung: Lebensmittel wie Knäckebrot, getoastetes Brot, Pommes frites, Kartoffelchips, Bratkartoffeln, geröstete Cerealien und Kaffee enthalten ebenfalls beträchtliche Mengen an Acrylamid. Doch wie kommt der Kunststoffbaustein in Kartoffel und Brot?



Verbrauchertipp

Bei der Zubereitung von Lebensmitteln wie Bratkartoffeln, Keksen, Toastbrot und Pommes frites diese nicht zu stark bräunen: Vergolden statt Verkohlen ist die Grundlage der Acrylamid-Minimierung in der eigenen Küche.

Der Acrylamidrechner des BfR ermittelt, wie viel Acrylamid man täglich über Lebensmittel aufnimmt: www.bfr.bund.de/cm/343/acrylamidrechner.xls

Acrylamid ist ein Produkt der Maillard-Reaktion – eine chemische Reaktion, die abläuft, wenn wir rohe Lebensmittel backen, rösten, braten oder frittieren, also auf über 120 Grad Celsius erhitzen. Eine Folge ist die Braunfärbung und eine geschmackliche Veränderung. Acrylamid entsteht bei diesem Prozess dann, wenn Stärke, Zucker und bestimmte Eiweißbausteine (Aminosäuren) unter Abwesenheit von Wasser miteinander reagieren. Je dunkler ein Produkt durch das Erhitzen wird, desto höher ist sein Acrylamidgehalt.

Untersuchungen zur Wirkung der Substanz im Körper, toxikologische Untersuchungen, ergaben: Acrylamid wirkt erbgutverändernd (gentoxisch) und löst in hoher Dosierung bei Nagetieren Krebs in verschiedenen Organen und Geweben aus (kanzerogene Wirkung). Diese Effekte werden nicht nur durch die Muttersubstanz Acrylamid, sondern vor allem durch die Folgesubstanz Glycidamid verursacht, zu der Acrylamid im Körper verstoffwechselt wird.

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des BfR haben seit dem ersten Nachweis das gesundheitliche Risiko acrylamidhaltiger Lebensmittel bewertet. Das Problem: Für diese erhitzungsbedingte Kontaminante kann aufgrund ihrer gentoxisch-kanzerogenen Eigenschaften keine sichere Aufnahmemenge abgeleitet werden. Deshalb gibt es seit Jahren Bestrebungen, die Acrylamidgehalte in Lebensmitteln nach dem ALARA-Prinzip zu senken. Die Abkürzung ALARA steht für As Low as Reasonably Achievable. Es bedeutet, dass verzehrfertige Lebensmittel so wenig Acrylamid aufweisen sollten, wie unter technisch vernünftigem Aufwand erreichbar ist. Auf Basis einer Risikobewertung des BfR wurde in Deutschland ab 2004 von den Behörden des Risikomanagements ein Signalwert-Konzept entwickelt. Es führte dazu, dass die Gehalte in industriell gefertigten Lebensmitteln deutlich sanken. Was nach dem heutigen Stand der Technik erreichbar ist, wurde 2018 in der Acrylamid-Verordnung der Europäischen Union als Richtwerte für verschiedene Lebensmittelgruppen verbindlich festgeschrieben. Diese Werte müssen von der Lebensmittelindustrie und der Gastronomie eingehalten werden.



Furan: Der Stoff aus der Konserve

Furan, eine leichtflüchtige chemische Verbindung, ist vor allem in geröstetem Kaffee, Konserven, Säuglingsbeikost in Gläschen sowie in Fertiggerichten enthalten. Sie entsteht in erheblichen Mengen, wenn Kohlenhydrate, Aminosäuren, Ascorbinsäure (Vitamin C) und ungesättigte Fettsäuren beim Rösten und beim Erhitzen in geschlossenen Gefäßen miteinander reagieren.

Tierstudien mit Ratten und Mäusen zeigen, dass Furan bei hoher Dosierung gutartige Tumoren, Leukämie sowie Leber- und Hodenkrebs verursacht. Allerdings sind die zugrunde liegenden Mechanismen bisher noch nicht aufgeklärt. Es ist deshalb unklar, ob und in welchem Umfang diese Effekte für den Menschen relevant sind. Zwar stammen nach einer Abschätzung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) immerhin 90 Prozent des Furans, das Erwachsene in Europa aufneh-

men, aus Kaffee. Doch epidemiologische Studien zeigen, dass Kaffeetrinker keine höhere Krebsrate aufweisen als Kaffeeabstinenzler. Die großen Datenlücken, die sowohl die Wirkung auf die menschliche Gesundheit als auch die Exposition betreffen, erlauben es nicht, das gesundheitliche Risiko abschließend zu bewerten.

Angesichts dieser Unsicherheiten ist es ratsam, die Furanaufnahme so weit wie möglich zu minimieren. Eine Arbeitsgruppe des BfR hat in einem Forschungsprojekt untersucht, wie die Art der Kaffeezubereitung oder des Erwärmens von Fertiggerichten den Furangehalt in der Mahlzeit auf dem Teller verringern kann. Ergebnis: Werden Dosensuppen in offenen Töpfen oder Schüsseln erwärmt, sinkt der Furangehalt um bis zu 66 Prozent. Bei wasserarmen Fertiggerichten mit einer festen Textur bleibt das Furan jedoch enthalten. Espresso aus der Maschine enthielt deutlich mehr Furan als konventioneller Filterkaffee, obwohl das Kaffeepulver als Rohstoff die gleichen Furangehalte aufwies.

Verbrauchertipp

Mahlzeiten und Babynahrung aus frischen Rohprodukten selbst zubereiten. Fertiggerichte (Dosensuppen) und Gläschen-Babynahrung im Topf, ohne Deckel, unter Umrühren erwärmen. Kaffee in Maßen, nach Möglichkeit gefiltert, trinken.



Monochlorpropandiol und Glycidol: Gefährliche Nebenprodukte der Speiseöl-Verarbeitung

3-Monochlorpropandiol (3-MCPD) war bis 2007 nur in Sojasoße oder Brot nachgewiesen worden. Bei Untersuchungen von Überwachungsbehörden der Bundesländer gab es im Jahr 2007 jedoch einen Paukenschlag: Das Grundnahrungsmittel für nicht gestillte Säuglinge, industriell gefertigte Säuglingsanfangsnahrung, enthielt 3-MCPD-Fettsäureester. Quelle dieser erhitzenbedingten Kontaminante sind vor allem raffinierte Öle und Fette aus der Ölpalme. Sie entstehen, wenn die rohen Öle aus der Pflanze bei der Raffination mit Heißdampf behandelt werden, um Bitterstoffe und andere unerwünschte Aroma- und Schwebstoffe zu entfernen (Desodorieren). Aus Langzeitstudien ist bekannt, dass freies 3-MCPD in hoher Dosierung bei Ratten Tumoren in Nieren und Hoden sowie den Brustdrüsen männlicher Tiere verursacht. Der Mechanismus der Tumorbildung ist derzeit noch nicht ganz aufgeklärt, aber man geht davon aus, dass die Verbindung nicht erbgutschädigend

wirkt. Somit konnte ein Wert ermittelt werden, bei dem nach derzeitigem Stand des Wissens keine krebserzeugende Wirkung zu erwarten ist. Das BfR leitete auf dieser Basis eine täglich duldbare Aufnahmemenge (TDI-Wert) von 2 Mikrogramm 3-MCPD je Kilogramm Körpergewicht ab. Dieser ist inzwischen von anderen Behörden wie der EFSA in eigenen Bewertungen bestätigt worden.

Unklar war bis vor Kurzem, ob diese toxische Wirkung auch bei den Fettsäureestern von 3-MCPD und dem chemisch verwandten 2-MCPD zu erwarten ist. Bei diesen Verbindungen ist das 2- oder 3-MCPD fest an Fettsäuren gebunden. In zwei Studien konnte das BfR zeigen, dass die Verbindung durch die Verdauung im Magen-Darm-Trakt gespalten wird. Es entsteht freies 2-MCPD und 3-MCPD. Damit ist davon auszugehen, dass die Aufnahme dieser Fettsäureester das gleiche gesundheitliche Risiko birgt wie die der freien Substanzen.

Anders ist die Situation beim Glycidol und seinen Fettsäureestern. Glycidol und Glycidylfettsäureester entstehen ebenfalls im Raffinationsprozess von pflanzlichen Ölen. Es ist folglich in daraus gewonnenen Fetten und Speiseölen enthalten. Freies Glycidol schädigt das Erbgut. Wird dem Futter von Ratten Glycidol in hoher Dosierung über einen längeren Zeitraum zugesetzt, entwickeln die Tiere Tumoren. Wegen der genotoxisch-karzinogenen Eigenschaften kann keine sichere Aufnahmemenge abgeleitet werden. Wie beim Acrylamid sollten deshalb Lebensmittel so wenig wie möglich dieser chemischen Verbindung enthalten. Das gilt auch für Glycidylfettsäureester, aus denen im Magen-Darm-Trakt freies Glycidol freigesetzt wird und die deshalb toxikologisch gleich zu bewerten sind wie Glycidol.

In bereits verarbeiteten Lebensmitteln und in Lebensmittelzutaten wie Öl und Fett können Verbraucherinnen und Verbraucher den Gehalt von 2- und 3-MCPD-Glycidylfettsäureestern nicht beeinflussen. Allein die Hersteller von raffinierten pflanzlichen Fetten und Ölen sind in der Lage, durch geeignete Maßnahmen bei der Gewinnung und Verarbeitung von Palmölen und beim Desodorieren die Gehalte dieser Kontaminanten in ihren Produkten zu verringern. Werden allerdings pflanzliche Öle oder Fette beim Braten in der heimischen Küche erhitzt und kommen mit gesalzenen Lebensmitteln in Kontakt, dann können auch hier 2- und 3-Monochlorpropandiol- und Glycidylfettsäureester entstehen. ■

Blockade des Oxidationschilts

3- und 2-MCPD schädigen im Tierexperiment Nieren sowie Hoden und können Krebs auslösen. Das BfR hat einen neuen Mechanismus auf der molekularen Ebene der Zellen entdeckt, der diese Wirkung erklärt: In einer „Proteomic“-Studie, in der die Veränderungen von Proteinen umfassend analysiert werden können, hat das BfR gemeinsam mit dem Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin Ratten mit den Substanzen behandelt. Mit modernen biochemischen Methoden wurde an Zellen von Leber, Niere und Hoden der Tiere untersucht, wie sie unter dem Einfluss von 3-MCPD und 2-MCPD Proteine bilden, verändern und regulieren. Ergebnis: Das Protein DJ-1, von dem bekannt ist, dass es in der Zelle antioxidativ wirkt, wird von den Substanzen inaktiviert. Normalerweise unterbindet DJ-1 im Prozess der Proteinbildung unerwünschte und die Zellfunktion störende Einflüsse reaktionsfreudiger Sauerstoffmoleküle. Das BfR hat gezeigt, dass 3-MCPD und 2-MCPD das DJ-1-Protein durch eine Verbindung mit Sauerstoff dauerhaft verändern – es verliert seine Schutzfunktion. Die Zelle wird oxidativem Stress ausgesetzt; neue Proteine werden falsch gebildet. Oxidativer Stress ist nach dem derzeitigen Stand des Wissens an verschiedenen Erkrankungen beteiligt, darunter Krebs und Parkinson.

Verbrauchertipp

Gemüse, Fisch und Fleisch erst nach dem Braten salzen bzw. ungesalzene Marinaden verwenden.

Professor Dr. Dr. Alfonso Lampen studierte Biologie und Biochemie in Göttingen sowie Tiermedizin mit dem Schwerpunkt Pharmakologie und Toxikologie in Hannover. Sein Forschungsschwerpunkt ist die Untersuchung toxischer Mechanismen auf der molekularen Ebene in der Zelle. An der Tierärztlichen Hochschule Hannover lehrt er das Fach Lebensmitteltoxikologie.



„Mit Computermodellen können wir herausfinden, ob ein Stoff das Erbgut schädigt“

Toxikologie 4.0: Computergestützte Methoden helfen in der regulativen Toxikologie zunehmend bei der Aufklärung toxischer Eigenschaften von Stoffen. Professor Dr. Dr. Alfonso Lampen, Leiter der Abteilung Lebensmittelsicherheit am BfR, über den Einsatz der „Computer Assisted Toxicology“ in der Forschung zur Lebensmittelsicherheit.

Herr Professor Lampen, in der Pharmakologie werden computergestützte Systeme schon lange zur Identifikation chemischer Verbindungen verwendet, die sich als Wirkstoffe für Arzneimittel eignen. Sie gehen den umgekehrten Weg. Was genau macht das BfR?

Wir beschäftigen uns mit dem Nutzen dieser als *In-silico*-Modelle bezeichneten Computersysteme für die Vorhersage gesundheitsschädlicher Eigenschaften hitzebedingter Kontaminanten und anderer unerwünschter Stoffe. Mithilfe dieser Methoden wollen wir aus der Fülle unerwünschter Stoffe diejenigen herausfiltern, die potenziell mutagen oder kanzerogen sein könnten. Die Modellierungen und Simulationen helfen bei der Priorisierung experimenteller Untersuchungen.

Worauf beruhen diese *In-silico*-Modelle?

Wir vergleichen chemische Strukturen – genauer gesagt: Strukturaktivitäten, also die Interaktion von bestimmten Molekülstrukturen mit biologischen Systemen. Bei *In-silico*-Modellen sind in Datenbanken solche chemischen Strukturen hinterlegt, von denen aus Experimenten bekannt ist, dass sie bestimmte zellschädigende Eigenschaften aufweisen. Zum Beispiel solche, die die Erbsubstanz verändern und somit mutagen wirken oder die auf andere Weise in die biochemischen Prozesse der Zelle eingreifen und Krebs auslösen. Wir vergleichen die bekannten, definierten Strukturen mit den Strukturen der einzelnen Stoffe, von denen wir noch nicht wissen, wie sie wirken. So erhalten wir über ihre Struktur Hinweise, ob sie diese toxischen Eigenschaften haben könnten.

Was ist das Besondere in der Art, wie die *In-silico*-Modelle am BfR verwendet werden?

Es gibt andere Forschungsgruppen, die mit diesen Methoden arbeiten. Das Neue an unserem Ansatz ist aber, dass wir die vorhandenen verschiedenen Methoden und Modelle kombinieren, um so zu verlässlicheren Aussagen zu kommen. Bei der Gentoxizität, also der Veränderung des Erbgutes, haben wir fünf verschiedene Software-Werkzeuge kombiniert, für den Kanzerogenitätstest waren es drei.

Welche Kontaminanten haben Sie untersucht?

In einem Forschungsprojekt haben wir uns zunächst den bisher nicht untersuchten erhitzenbedingten Kontaminanten zugewandt. Es gibt mehr als 800 Substanzen, die beim Erhitzen von Lebensmitteln und ihren Rohstoffen entstehen können. Das Projekt sollte herausfinden, ob und inwieweit *In-silico*-Methoden dafür geeignet sind, vorherzusagen, ob ein Stoff gentoxisch oder kanzerogen wirkt. Das wurde von den Softwaretools auf einer Skala von 0 bis 1 angezeigt. Werte von 0,66 bis 1 bedeuteten eine hohe Wahrscheinlichkeit für die Eigenschaft gentoxisch oder kanzerogen. Werte darunter gaben keine eindeutigen Hinweise.

Was war das Ergebnis?

Mit den kombinierten *In-silico*-Methoden konnten wir von mehr als 800 erhitzenbedingten Kontaminanten 24 identifizieren, die auf Basis ihrer Struktur oder von Komponenten ihrer Struktur mit großer Wahrscheinlichkeit gentoxisch wirken können. Sie stehen damit auf der Prioritätenliste für weitere experimentelle Untersuchungen ganz oben.

War das Ergebnis für Sie überraschend?

Es gab natürlich einige Stoffe und Strukturen, deren gentoxische Wirkung aufgrund experimenteller Untersuchungen schon bekannt war, Aldehyde etwa. Aber es wurden auch Stoffgruppen als mit hoher Wahrscheinlichkeit gentoxisch identifiziert, für die es bisher noch keine experimentellen Daten gibt – Thiazole zum Beispiel. Die Untersuchung zeigte, dass die Modelle für die Identifikation der Gentoxizität gut geeignet sind, weil wir mit nachfolgenden experimentellen Untersuchungen die Vorhersagen der Modelle bestätigen konnten. Computermodelle helfen uns also, herauszufinden, ob ein Stoff das Erbgut schädigen kann.

Und wie ist das Bild bei den Kanzerogenitätstests?

Hier ist die Vorhersagekraft der Modelle noch nicht so gut, was aber in der Natur der Sache liegt. Die Krebsentstehung ist ein sehr komplexer Prozess. Chemische Verbindungen können an der Entstehung eines Tumors beteiligt sein, sie können das Tumorentstehung fördern oder Zellen durch Entzündungen verändern und so eine Tumorentstehung fördern. Aus diesem Grund ist der toxikologische Endpunkt Kanzerogenität nur schwer zu modellieren. Es ist offen, ob geeignete *In-silico*-Modelle hierfür überhaupt entwickelt werden können.

Was sind die nächsten Schritte in der Anwendung dieser Systeme im BfR?

Wichtig ist, auch den Umbau von hitzebedingten Kontaminanten im Körper zu berücksichtigen und Parameter dazu in die Computermodelle einzubauen. Aus experimentellen Untersuchungen in der Zelle oder am Tier wissen wir, dass nicht gentoxisch-kanzerogene Muttersubstanzen zu Metaboliten umgebaut werden können, die gentoxisch oder kanzerogen wirken, weil sie eine ganz bestimmte Struktur aufweisen. Die Entstehung neuer chemischer Strukturen im Stoffwechselprozess zu simulieren, ist heute schon mit *In-silico*-Methoden möglich. Diese mit den *In-silico*-Methoden der toxikologischen Prüfung zu kombinieren, ist deshalb unser nächstes Ziel.

Herr Lampen, vielen Dank für das Gespräch. ▀