

Aspekte der gesundheitlichen Beurteilung von Fremd- und Inhaltsstoffen in Lebensmitteln

JÜRIG A. ZARN*, BARBARA E. ENGELI*



Lebensmittel, die bei uns auf den Markt kommen, können neben ihren natürlichen Inhaltsstoffen auch Substanzen enthalten, die bei den verschiedenen Produktionsschritten in oder auf die Lebensmittel gelangen oder aus der Umwelt stammen. Lebensmittel spiegeln deshalb Umwelt und Technologien wider, in der beziehungsweise mit denen sie produziert werden. Um gesundheitlich sichere Lebensmittel anbieten zu können, muss der Bauer über einwandfreie Anbauflächen verfügen und sorgfältig geprüfte Hilfsstoffe wie Pestizide und Dünger einsetzen können. Nachfolgend müssen aber auch das weiterverarbeitende Gewerbe, die Verpackungs- und Transportindustrie sowie der Handel über geeignete Technologien verfügen, damit ursprünglich sichere Lebensmittel nicht nachträglich unnötigerweise mit Fremdstoffen belastet werden. Entlang dieser Lebensmittelkette vom Produzenten zum Konsumenten beurteilen kantonale und Bundesbehörden Technologien und eingesetzte Stoffe, kontrollieren die Sicherheit der Lebensmittel sowie die Einhaltung relevanter Vorschriften und beraten involvierte Kreise auf jeder Stufe.

Stoffe in Lebensmitteln

Prinzipiell lassen sich Stoffe in Lebensmitteln grob in Inhaltsstoffe und Fremdstoffe unterteilen. Inhaltsstoffe sind natürliche Bestandteile der Lebensmittel und können dosisabhängig erwünschte (z.B. Vitamine und Mineralstoffe) oder unerwünschte (z.B. Furocumarine, biogene Amine, cyanogene Glykoside) gesundheitliche Effekte haben.

Die Fremdstoffe lassen sich weiter unterteilen in:

- Rückstände aus beabsichtigter Anwendung von Stoffen zur Lebensmittelproduktion (z.B. Pestizide, Tierarzneimittel)
- Zusatzstoffe zur Beeinflussung der Eigenschaften von Lebensmitteln (z.B. Süßungsmittel, Farbstoffe)
- Prozessnebenprodukte als unbeabsichtigte Folge der Lebensmittelverarbeitung (z.B. beim Erhitzen entstehende

Stoffe wie Acrylamid, Furan, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe)

- Migranzen: aus Verpackungsmaterial migrierende Stoffe (z.B. Bisphenol A, Mineralöle)
- Kontaminanten aus der Umwelt anthropogenen Ursprungs (z.B. Dioxine/PCB, bromierte Flammenschutzmittel) und natürlichen Ursprungs (z.B. Mykotoxine, gewisse Schwermetalle).

Diese Einteilung orientiert sich vor allem an der Herkunft der Stoffe und sagt zunächst – ebenso wie deren Entstehung (natürlich oder synthetisch) – nichts über ihre chemischen, biologischen und toxikologischen Eigenschaften aus. Neben synthetischen Pestiziden gibt es auch einige, die zu den natürlichen Pflanzeninhaltsstoffen gehören (z.B. alpha-Pinen, d-Carvon, Gibberelline).

Zusatzstoffe sind oft natürliche Stoffe wie E100 (Kurkumin), E960 (Steviolglykosid) oder E210 (Benzoesäure) (1). Prozessnebenprodukte müssen nicht nur uner-

wünschte Stoffe sein. Beim Erhitzen von Lebensmitteln können sich durch die vielgestaltigen Maillard-Reaktionen auch sehr aromatische Stoffe ergeben, die erst das geschmacklich Typische eines Lebensmittels ausmachen (z.B. Aroma von gebratenem Fleisch, Brot usw.).

Die enorme Vielfalt der chemischen Stoffe in unseren Lebensmitteln (wohl mehrere Zehntausend) lässt eine lückenlose ge-

Abkürzungen

ADI, Acceptable Daily Intake; ALARA, As Low as Reasonably Achievable; ARfD, Acute Reference Dose; BMD, Benchmark Dose; BMDL, Benchmark Dose Lower Confidence Interval; BMDU, Benchmark Dose Upper Confidence Interval; HBGV, Health Based Guidance Value; LOAEL, Lowest Observed Adverse Effect Level; MOE, Margin of Exposure; NOAEL, No Observed Adverse Effect Level; POD, Point of Departure; SF, Safety Factor; TDI, Tolerable Daily Intake; TTC, Threshold of Toxicological Concern.

*Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen, Bern

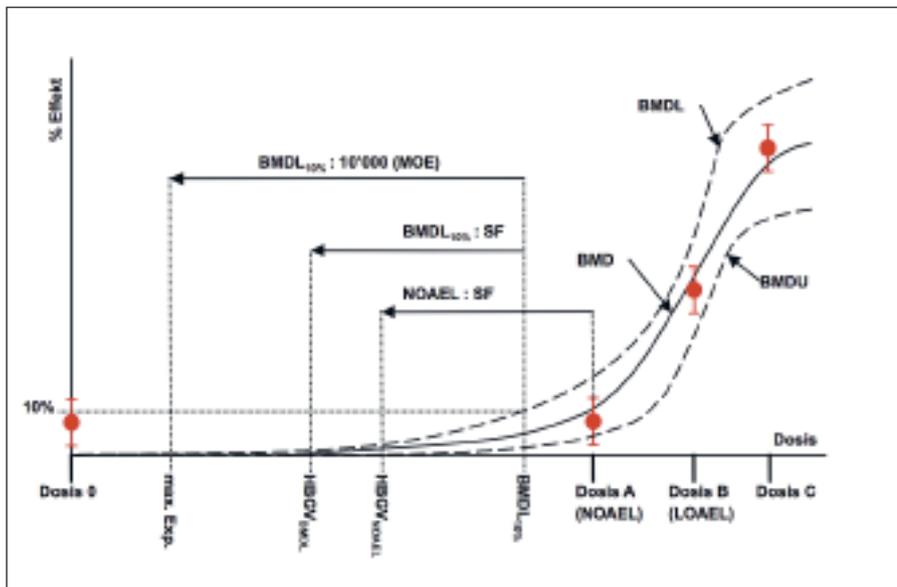


Abbildung 1: Dosis-Wirkungs-Beziehung, NOAEL-, BMD- und MOE Konzept. Punkte stellen die mittleren Messergebnisse (mit zugehöriger Standardabweichung) einer virtuellen Tierstudie mit vier Dosen dar. Die ausgezogene Linie stellt das am besten passende mathematische Modell (BMD) für die Messergebnisse dar, die gestrichelte Linie die dazugehörigen unteren (BMDL) und oberen (BMDU) Vertrauensintervalle. Der NOAEL stellt die Dosis dar, die statistisch nicht unterscheidbar ist von der Kontrollgruppe (0 mg/kg Körpergewicht), und LOAEL die tiefste Dosis, bei der der Effekt statistisch signifikant unterschiedlich ist zur Kontrollgruppe. 10% ist die vorgegebene Wirkstärke, für die aus der BMDL-Kurve die Dosis (BMDL10%) ermittelt wird, die zur Effektstärke 10% führt. Durch Division des NOAEL oder der BMDL10% mit einem Sicherheitsfaktor (SF, typischerweise 100) wird die für den Menschen als akzeptabel angesehene Dosis (HBGV) ermittelt. Im Falle von erbgutschädigenden Substanzen muss die Exposition des Menschen mindestens um einen Faktor von 10 000 (MOE) kleiner sein als der BMDL10%.

sundheitliche Prüfung aller Stoffe nicht zu. Deshalb fokussieren sich die Behörden – gemeinsam mit der Industrie – vor allem auf Stoffe, die neu synthetisiert oder isoliert wurden und mit Lebensmitteln in Kontakt kommen können. Dies bedeutet, dass Fremdstoffanteile (mit Ausnahmen) toxikologisch verhältnismässig gut abgeklärt sind, während für sehr viele Inhaltsstoffe nur sehr rudimentäre oder gar keine Daten zur gesundheitlichen Wirkung vorliegen.

Prinzipien der chemischen Risikobewertung

Das Ziel einer chemischen Risikobewertung ist es festzustellen, wie hoch die Exposition gegenüber einem Stoff beziehungsweise die Aufnahme eines Stoffes im Verhältnis zu seiner toxischen Wirkstärke ist. Ist die Exposition relativ zur toxischen Wirkstärke klein, wird die Exposition durch das betroffene Lebensmittel als akzeptabel bewertet. Die Prinzipien der chemischen Risikobewertung sind weltweit weitgehend harmonisiert (2) und werden sowohl von nationalen Behörden

als auch von der Europäischen Lebensmittelsicherheitsbehörde (EFSA) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) verwendet.

Herleitung gesundheitsbasierter Referenzwerte

Für die toxikologische Stoffprüfung der Behörden wird von mehreren Annahmen ausgegangen. Zum einen davon, dass für Stoffe spezifische, mehrheitlich monoton wachsende Dosis-Wirkungs-Beziehungen bestehen, dass also Effekte bei höheren Dosen stärker sind als bei tieferen. Zum andern davon, dass diese Dosis-Wirkungs-Beziehungen im Prinzip mit Labortierstudien (stellvertretend für den Menschen) erfasst werden können, indem mehreren Gruppen von Labortieren steigende Dosen des zu untersuchenden Stoffes verabreicht werden. Dies setzt voraus, dass Labortier und Mensch ähnlich reagieren, also bei ähnlicher Dosis in ähnlichem Ausmass ähnliche Effekte hervorgerufen werden. Weiter wird angenommen, dass für die allermeisten Stoffe eine toxikologische Schwellendosis existiert,

Kasten 1: Grundgleichung zur Herleitung eines HBGV (2):

HBGV (ADI, ARfD, TDI und weitere) =
POD (NOAEL oder Wert aus BMD): SF

tiert, unter der keine Effekte zu erwarten sind. Die Richtigkeit dieser Annahmen lässt sich biologisch allerdings nicht beweisen. Die jahrzehntelange Durchführung von Stoffprüfungen unter Anwendung dieser Grundannahmen hat jedoch eine grosse Datenmenge erzeugt, die retrospektiv die Evidenz dafür liefert, dass die Annahmen im Wesentlichen zutreffen. Zudem ist es plausibel anzunehmen und wurde teilweise auch experimentell gezeigt, dass körpereigene Schutzmechanismen jegliche gesundheitliche Folgen sehr niedriger Dosen verhindern können. Die Leber mit ihren Entgiftungsenzymen spielt hier eine zentrale Rolle.

Gute Datenlage: NOAEL/ADI- oder BMD-Konzept

Unter der Annahme der Existenz einer toxikologischen Schwellendosis lässt sich so im Tierversuch für jede Substanz die höchste Dosis ohne statistisch signifikanten negativen Effekt identifizieren, genannt NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) (Abbildung 1). Die nächsthöhere Dosis, die einen statistisch signifikanten Effekt hervorruft, wird als LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) bezeichnet. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung lässt sich auch anhand der experimentellen Daten mathematisch modellieren. Diese Vorgehensweise wird als Benchmark-Dose-Model-(BMD-)Konzept zusammengefasst (3). Dabei wird eine mathematische Funktion (mit Konfidenzintervallen) gesucht, die sich möglichst gut an die experimentellen Daten angleicht (BMD). Aus dieser modellierten Dosis-Wirkungs-Beziehung (oder vorzugsweise deren unterem Konfidenzintervall; BMDL) lässt sich dann die Dosis ableiten, die eine vorbestimmte Effektstärke (oft wird 10% Effektstärke als Standard vorgegeben) hervorruft. Sowohl das NOAEL- als auch das BMD-Konzept liefert eine Dosis, die sich als Ausgangspunkt

(point of departure, POD) für die Herleitung einer für den Menschen als akzeptabel erachteten Dosis (Health Based Guidance Value, HBGV) eignet. Bei der Herleitung des HBGV werden Unsicherheiten/Variabilitäten bei der Sensitivität des im Versuch verwendeten Tierstamms im Vergleich zum Menschen und Unsicherheiten/Variabilitäten bei der Sensitivität innerhalb der menschlichen Population berücksichtigt (Kasten 1). Für beide Aspekte wird ein Faktor von je 10 eingerechnet, was zusammen einen typischen Sicherheitsfaktor (SF) von 100 ergibt. Es existieren experimentelle Daten, die zeigen, dass dieser Faktor genügend protektiv ist, also einen sehr grossen Teil der Bevölkerung schützt (4). In bestimmten Situationen, beispielsweise bei unsicherer Datenlage oder sehr schweren Effekten beim LOAEL, wird der SF erhöht.

In den verschiedenen Bereichen der Fremd- und Inhaltsstoffe werden die HBGV teilweise unterschiedlich bezeichnet. Für Rückstände, Zusatzstoffe und Inhaltsstoffe wird der HBGV, der den Menschen bei lebenslänglicher Exposition vor gesundheitsschädlichen Auswirkungen schützt, als akzeptierbare tägliche Aufnahmemenge (Acceptable Daily Intake; ADI) bezeichnet. Der HBGV, bei dem bei kurzzeitiger Exposition keine negativen gesundheitlichen Effekte zu erwarten sind, wird als akute Referenzdosis (Acute Reference Dose; ARfD) bezeichnet. Der ADI wird typischerweise aus Langzeitstudien und die ARfD aus Kurzzeitstudien an Tieren abgeleitet. Im Bereich der Kontaminanten hat sich der Begriff der tolerierbaren täglichen Aufnahmemenge (Tolerable Daily Intake; TDI) anstelle des ADI eingebürgert (5). Die oben beschriebene Vorgehensweise wird angewendet, wenn die toxikologische Datenlage gut ist, die Ableitung eines HBGV also mit geringen Unsicherheiten verbunden ist.

Bekannte chemische Struktur ohne Toxizitätsdaten: TTC

Sind zur Beurteilung eines Stoffs nur wenige oder gar keine toxikologischen Daten vorhanden, mindestens aber dessen chemische Struktur bekannt, so wird zur Beurteilung das auf Strukturähnlich-

keiten basierende TTC-Konzept (Toxicological Threshold Concern) angewendet (6, 7). Dabei wird davon ausgegangen, dass Substanzen mit ähnlichen Strukturen bei vergleichbaren Dosen auch ähnliche Effekte hervorrufen. Beim Aufbau dieses Konzepts wurden von Substanzklassen mit ähnlicher chemischer Struktur und bekannter Toxizität NOAEL-Verteilungen analysiert und so toxikologische Schwellenwerte für ganze Substanzklassen (TTC-Werte) abgeleitet. Mit dieser Methode wird für eine Substanz unbekannter Toxizität, aber bekannter chemischer Struktur, nach Einteilung in eine sinnvolle Substanzklasse der substanzklassenspezifische TTC-Wert als maximal akzeptable Dosis festgelegt. Dabei wird angenommen, dass der experimentelle NOAEL mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit noch tiefer liegen würde. Dieser Ansatz ermöglicht ein pragmatisches und sicheres Vorgehen für Behörden – auch in Abwesenheit toxikologischer Daten (8). Dieses Konzept wird jedoch im Zulassungsprozess von Stoffen in Europa nicht angewendet, denn hier ist die anmeldende Firma in der Pflicht, die zur Beurteilung notwendigen Daten zu liefern. Zur Anwendung kommt das Konzept, wenn eine bestehende Belastung – beispielsweise des Trinkwassers – zu beurteilen ist.

Erbgutschädigende Substanzen

Einen Spezialfall der chemischen Risikobewertung stellen Stoffe dar, die erbgutschädigend (genotoxisch) sind und über diesen Effekt Krebs auslösen können. Bei solchen Stoffen wird davon ausgegangen, dass es keine Dosis ohne Wirkung gibt, jedes einzelne Molekül also potenziell schädlich sein kann. Diese nicht beweisbare, aber plausible Annahme beruht auf der Tatsache, dass jede chemische Veränderung am Erbmateriale, falls sie von zellulären Schutzmechanismen nicht erkannt und repariert wird, das Potenzial hat, nach der Zellteilung durch die Tochterzellen weitergegeben zu werden. Betrifft die Veränderung einen sensiblen Bereich des Erbmateriale, der für die Krebsentstehung kritisch ist, erfolgt theoretisch der erste Schritt zur Krebserkran-

kung durch die Wirkung eines einzigen Moleküls. Deshalb ist für genotoxische Substanzen prinzipiell keine Schwellendosis ohne Effekt ableitbar. Da Risiken durch solche Stoffe oft nicht vollständig vermieden werden können (z.B. Mykotoxine aus Schimmelpilzen oder Nebenprodukte beim Erhitzen von Lebensmitteln), wird zumindest versucht, die Risiken durch möglichst geringe Gehalte solcher Stoffe in Lebensmitteln so tief wie möglich zu halten (As Low As Reasonably Achievable, ALARA). Alternativ wird geprüft, ob die Exposition des Menschen mindestens 10 000-fach tiefer liegt (Margin Of Exposure, MOE) (9, 10) als die Dosis, bei der 10 Prozent der Tiere in entsprechenden Tierstudien einen Tumor entwickelt haben. Ginge man, um die Bedeutung dieses MOE-Wertes quantitativ einzuordnen, von einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung aus (Tumorinzidenz steigt proportional zur Dosis), läge das Risiko bei 10^{-5} (10%/10 000). Rein rechnerisch würde das bedeuten, dass maximal 10 Personen pro 1 Million durch diese Substanz einen Tumor entwickeln würden.

Exposition

Zur Risikobewertung muss neben dem HBGV (der toxikologischen Referenzgrösse, hergeleitet aus Tierstudien) auch die erwartete Exposition (also die konsumierte Menge des Stoffs pro Zeiteinheit) des Menschen geschätzt werden. Theoretisch ist diese im Lebensmittelbereich einfach zu ermitteln: Die Konzentration eines Stoffes im Lebensmittel, multipliziert mit dessen Verzehr, ergibt die Exposition pro Person.

Bei der Berechnung der Exposition kann sich die Entscheidung, welche Konzentration eines Stoffes in Lebensmitteln verwendet werden soll, allerdings oftmals als schwierig erweisen. So könnten möglicherweise – bedingt durch die Spritztechnik – nicht alle Äpfel eines Baumes dieselbe Rückstandsmenge aufweisen (Variabilität). Zudem kann die Konzentration eines Stoffes in Lebensmitteln nur mit einem gewissen analytischen Fehler (zufällige Messfehler und systematische Fehler) ermittelt werden (Unsicherheit). Daraus ergibt sich, dass Konzentrations-

angaben immer Näherungswerte sind, die mit Unsicherheiten und Variabilitäten behaftet sind, unabhängig davon, ob es sich bei den analysierten Substanzen um Nährstoffe oder Kontaminanten handelt. Ebenso verhält es sich mit den Verzehrannahmen für Lebensmittel. Nicht alle Personen in der Bevölkerung essen beispielsweise vergleichbar häufig Äpfel, und wenn sie Äpfel essen vermutlich auch in unterschiedlichen Mengen. Aus den Verteilungen der Verzehrshäufigkeit und den Verzehrsmengen lassen sich zwar verschiedenste Expositionsszenarien ableiten. In der Praxis beschränkt man sich jedoch meistens zum einen auf häufige, hohe Verzehrsmengen und zum andern auf über die Bevölkerung gemittelte Verzehrsmengen.

Risikobewertung

Nach der Herleitung eines HBGV und der Schätzung der Exposition erfolgt die Risi-

Kasten 2: Grundgleichung der Risikobewertung (2):

$$\frac{\text{HBGV} \left[\frac{\text{mg}}{(\text{kg Körpergewicht})} \right]}{\text{Verzehr des Lebensmittels} \left[\frac{\text{kg}}{(\text{kg Körpergewicht})} \right] \times \text{Konzentration des Stoffes} \left[\frac{\text{mg}}{(\text{kg})} \right]}$$

kobewertung. Ist der Quotient aus HBGV und Exposition grösser als 1, ist kein inakzeptables Risiko unter den getroffenen Annahmen zu erwarten. Ist er kleiner als 1, übersteigt also die Exposition den HBGV, ist die Sicherheit des betroffenen Lebensmittels nicht mehr gewährleistet. Die Risikobewertung ermöglicht durch den Vergleich des HBGV mit der Exposition eine klare quantitative Aussage, ob gefundene Fremdstoffkonzentrationen problematisch sind oder nicht. Obige Ausführungen zeigen aber auch, dass diese Aussage immer nur unter den getroffenen, Unsicherheiten enthaltenden Annahmen gilt.

Risikowahrnehmung

Die Akzeptanz von Risiken unterschiedlicher Herkunft kann stark variieren. Es scheint bei Konsumentinnen und Konsumenten eine Tendenz zu geben, Risiken durch natürlich vorkommende Stoffe in Lebensmitteln und eigenes Konsumverhalten als gering und solche durch synthetische Stoffe als besonders problematisch einzuschätzen (11). Dies mag daher rühren, dass «natürlich» mehrheitlich mit positiven Eigenschaften verbunden wird, während «synthetisch» eher negativ besetzt ist. Dies ist vielleicht die Folge davon, dass die Gesellschaft erst seit etwa 100 Jahren gelernt hat, mit synthetischen

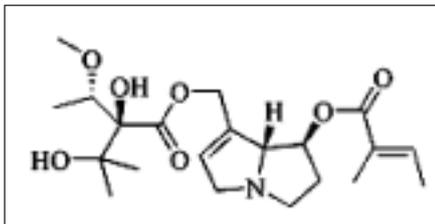


Abbildung 2: Chemische Struktur von Lasiocarpin, einem Pyrrolizidinalkaloid aus Heliotropium-Arten

Stoffen in grösserem Stil umzugehen, Probleme zu erkennen, sie zu beurteilen und geeignete Massnahmen zum Schutz des Menschen und der Umwelt zu entwickeln. Gerade diese unterschiedliche Risikowahrnehmung zwischen synthetischen und natürlichen Stoffen hat aber auch dazu geführt, dass die regulatorischen Anforderungen an Sicherheitsprüfungen zwischen synthetischen (beispielsweise Pestizide) und natürlichen Stoffen weit auseinanderklaffen. Als Folge davon ist die Basis toxikologischer Daten zu synthetischen Stoffen sehr viel besser und detaillierter als die der natürlichen Stoffe. Und dies wiederum lässt synthetische Stoffe per se als problematischer erscheinen als natürliche, über die man toxikologisch oft wenig weiss. In diesem Sinne widerspiegelt der regulatorische Umgang mit den Stoffkategorien «natürlich» und «synthetisch» die gesellschaftliche Risikowahrnehmung, was im Einzelfall gesundheitlich nicht immer gerechtfertigt ist.

Höchstwertfestlegung

Eine wichtige regulatorische Massnahme zur Gewährleistung der Lebensmittelsicherheit ist die Festlegung von Höchstkonzentrationen der Stoffe in Lebensmitteln. Diese Massnahme ist toxikologisch gerechtfertigt, da, wie oben gezeigt, für viele Stoffe angenommen werden darf, dass es einen Schwellenwert gibt, unterhalb dessen keine negativen Effekte zu erwarten sind.

Bei Rückständen absichtlich eingesetzter Stoffe wie Pestizide wird der Höchstwert so tief wie möglich festgelegt. Es darf maximal nur so viel Rückstand nachweisbar sein, wie bei guter landwirtschaftlicher Praxis entstehen kann. Dies kann mehrere Grössenordnungen tiefer sein, als aus gesundheitlicher Sicht erforderlich wäre.

Eine Überschreitung eines Höchstwerts bringt also nicht automatisch eine Gesundheitsgefährdung mit sich, sondern verletzt primär eine gesetzliche Norm. Bei Kontaminanten, die in der Umwelt vorhanden sind (z.B. Dioxine) oder in Lebensmitteln entstehen (z.B. Mykotoxine), können Höchstkonzentrationen gelegentlich nicht so festgelegt werden, dass die Sicherheit in allen Expositionsszenarien absolut garantiert werden kann. Würde man das Ziel der absoluten Sicherheit durch Festlegung sehr tiefer Höchstkonzentrationen verfolgen, wäre bei verschiedenen Lebensmitteln die Versorgung nicht garantiert, da es häufig zu Höchstwertüberschreitungen kommen würde und die betroffenen Lebensmittel rechtlich nicht mehr verkehrsfähig wären. Hier wird mit dem Höchstwert versucht, die maximal belasteten Chargen vom Markt fernzuhalten und der Bevölkerung so einen möglichst optimalen Schutz zu bieten.

Risikobewertung: Beispiele

Pestizide

In der Schweiz sind gegenwärtig 3271 Pflanzenschutzmittelprodukte zugelassen (12), die mit 334 unterschiedlichen Pflanzenschutzmittelwirkstoffen (13) formuliert wurden. Für Erntegüter, für die diese Wirkstoffe zugelassen sind, gibt es zirka 3000 gesetzlich bindende Höchstkonzentrationen (14). Wie oben beschrieben, wurde jede dieser Höchstkonzentrationen so tief festgelegt, wie gemäss guter landwirtschaftlicher Praxis möglich ist, aber maximal so, dass sie gesundheitlich unbedenklich sind.

Die Firmen sind entsprechend der Pflanzenschutzmittelverordnung verpflichtet, den Behörden ein umfangreiches Dossier mit zahlreichen toxikologischen und Umweltstudien vorzulegen, um eine Zulassung zu erhalten. Dazu gehören Studien zur Abbauprodukte im Körper, zur akuten Toxizität, zur möglichen Reizung von Haut und Augen, zur möglichen allergischen Wirkung, zur allgemeinen Toxizität bei bis zu lebenslänglicher Exposition, zur möglichen Krebsentwicklung, Schädigung von Föten, Fruchtbarkeitsstörungen, Neurotoxizität und Erbgutschädigung. Zudem müssen gegebenenfalls

Toxizitätsstudien zu Abbauprodukten in Erntegütern vorgelegt werden.

Diese umfangreichen Studien ermöglichen eingehende Risikobewertungen, wie sie sonst im Chemikalienbereich – ausser bei Pharmaka – nur für ganz wenige Substanzen machbar sind. Pflanzenschutzmittel gehören somit zu den am besten untersuchten und regulierten Substanzen überhaupt.

Zwar können Pflanzenschutzmittel bezüglich ihrer Rolle in der Landwirtschaft regulatorisch als eine einheitliche Gruppe gesehen werden. Biologisch und damit toxikologisch sind sie das jedoch nicht. Sie werden gezielt entwickelt, um unerwünschte Lebewesen abzutöten oder von den Erntegütern fernzuhalten. So unterschiedlich die Zielorganismen sind, gegen die Pestizide eingesetzt werden (Insekten, Pflanzen und Pilze), so unterschiedlich sind auch die biochemischen Mechanismen, über die solche Pestizide wirken. Falls der durch das Pestizid angesteuerte biochemische Mechanismus im Menschen nicht vorhanden ist, reagiert er diesem Pestizid gegenüber auch weniger sensitiv. Dies gilt vor allem für Herbizide (Pestizide gegen Pflanzen) und Fungizide (Pestizide gegen Pilze). Bei Herbiziden wird beispielsweise angestrebt, in unerwünschten Pflanzen die mit der Photosynthese in Zusammenhang stehenden biochemischen Mechanismen zu schädigen (Harnstoffderivate und Triazine). Da der Mensch keine Photosynthese betreibt, ist dieser herbizide Mechanismus für ihn toxikologisch irrelevant. Andere Stoffe wie Glyphosat hemmen für Pflanzen wichtige Aminosäuresynthesewege, die es beim Menschen nicht gibt. Je spezifischer also der Wirkmechanismus für den Zielorganismus ist, desto weniger relevant ist er für den Menschen. Die vereinfachende Darstellung, dass Pestizide besonders toxisch für den Menschen sein müssen, da sie zur Schädigung von Organismen entwickelt werden, stimmt bei genauerer Betrachtung also nicht generell.

Es gibt jedoch Beispiele von Stoffgruppen, bei denen die angestrebten Auswirkungen im Zielorganismus auch zu toxischen Effekten beim Menschen führen. So können beispielsweise Fungizide aus der

Azolklasse beim Säugetier die Sexualhormone beeinflussen (15), mit negativen Folgen für die Entwicklung der Sexualorgane. Bei Insektiziden aus der Gruppe der Organophosphate und Carbamate gibt es ebenfalls eine gewisse Überlappung zwischen angestrebtem Wirkmechanismus im Insekt und toxikologischem Mechanismus beim Menschen. Organophosphate und Carbamate zielen beim Insekt auf die Acetylcholinesterase, die bei Mensch und Insekt gleichermaßen eine zentrale Rolle im Nervensystem spielen. Diese Stoffe sind innerhalb der Pestizide die toxischsten und haben deshalb durchschnittlich tiefere ADI als Herbizide und Fungizide. Ausführliche Zusammenfassungen zur Toxikologie einzelner Pflanzenschutzmittelwirkstoffe stehen unter anderem bei der EFSA und der WHO zur Verfügung (16, 17). Pestizide können zwar als Rückstände in Lebensmitteln vorkommen, sie sind aber toxikologisch sehr gut untersucht.

Höchstkonzentrationen werden meist sehr viel tiefer festgelegt, als toxikologisch nötig wäre, und die Einhaltung gesetzlicher Höchstwerte wird kontinuierlich geprüft. Aus diesen Gründen werden Pestizidrückstände als gesundheitlich unbedenklich eingestuft, wenn die Pflanzenschutzmittel vorschriftsgemäss eingesetzt werden.

Naturstoffe und Prozessnebenprodukte
Pflanzen bilden neben Kohlenhydraten, Proteinen, Fetten und Vitaminen sogenannte sekundäre Pflanzenstoffe, die ihnen als Frassschutz gegen Insekten und mikrobielle Angriffe, als Farb- und Duftstoff, zur Anlockung von bestäubenden Insekten oder als Schutz vor UV-Licht dienen. Typische Vertreter sind Alkaloide, ätherische Öle, Flavonoide und viele weitere. Sie kommen zwar oft in geringen Mengen vor, sind aber teilweise biologisch sehr wirksame Stoffe und werden

vom Menschen natürlicherweise mit der Nahrung aufgenommen. Einige Vertreter werden zur Aromatisierung von Speisen genutzt oder zur angeblichen Förderung der Gesundheit (z.B. Flavonoide als Antioxidanzien, Phytosterine/Phytostanole zur Aufrechterhaltung eines normalen Blut-Cholesterin-Spiegels). Andere führen hingegen beim Menschen bereits in geringen Mengen zu Vergiftungen (z.B. Blausäure, Nikotin, Pyrrolizidinalkaloide) oder sind – in hohen Mengen verabreicht – im Tierversuch krebserregend (z.B. Estragol und Methyleugenol in Basilikum, Estragol in Fenchelsamen, Pyrrolizidinalkaloide). Nachfolgend soll als Auswahl aus einer grossen Fülle möglicher Beispiele kurz das toxische Potenzial von Estragol und von Pyrrolizidinalkaloiden zusammengefasst werden.

Für das in Fenchelsamen vorkommende erbgutschädigende und krebsauslösende Estragol beträgt der Margin of Exposure

(MOE), bei Annahme eines Konsums von 3 Tassen Fencheltee pro Tag, nur 34 bis 1000 (18). Damit liegt der kritische MOE-Wert tiefer als der für erbgutschädigende Substanzen im Minimum geforderte Wert von 10 000, bei der 10 Prozent der Tiere in Tierstudien einen Tumor entwickelt haben (9, 10). Deshalb sollte vorsorglich auf den regelmässigen Verzehr von Fencheltee über längere Zeiträume verzichtet werden, insbesondere bei Kleinkindern, denen er häufig gegen Blähungen verabreicht wird.

Es sind mehr als 500 Pyrrolizidinalkaloide und deren Oxide in rund 6000 Pflanzenarten bekannt. Sie kommen unter anderem in Honig, Pollenprodukten, Kräutertee und Tee vor. Die Konzentration im Honig hängt massgeblich davon ab, welche Pflanzen von Bienen besucht werden, und damit, aus welcher geografischen Region der Honig stammt. Schweizer Honig enthält in der Regel nur wenige Mikrogramm Pyrrolizidinalkaloide/kg (19). Die Mehrheit der Pyrrolizidinalkaloide sind potente Toxine, die bei Nutztieren und beim Menschen zu Vergiftungen (Leberschäden) führen können. Zudem wurde für einige Vertreter wie beispielsweise das in Heliotropium-Arten vorkommende Lasiocarpin (*Abbildung 2*) gezeigt, dass sie das Erbgut schädigen und im Tierversuch krebserregend sind (BMDL10% von 70 µg/kg Körpergewicht und Tag für Leberkrebs bei Ratten) (20, 21). Es wird vermutet, dass eine grosse Gruppe der Pyrrolizidinalkaloide dieselben negativen Wirkungen aufweist.

Einige Inhaltsstoffe werden auch gezielt wegen ihrer angeblich positiven Wirkungen aus Pflanzen isoliert, angereichert und in Form von Kapseln oder Tabletten als Nahrungsergänzungsmittel angeboten, so zum Beispiel die auch als Phytoöstrogene bekannten Isoflavone aus Soja, Katechine aus Grüntee oder Synephrin aus Bitterorangen. Durch die Aufkonzentrierung und das Fehlen der natürlichen Lebensmittelmatrix ist für eine Risikobewertung ein direkter Vergleich mit dem traditionellen Konsum der Pflanze (z.B. Grünteeaufguss) nicht ohne Weiteres möglich. Je nach Dosierung, insbesondere bei Bolusgabe auf nüchternen Magen,

muss bei gewissen Produkten mit toxischen oder pharmakologischen Wirkungen gerechnet werden, so etwa beschrieben für gewisse Grünteeextrakte mit hohem Epigallocatechin-3-gallat-Gehalten (22–24). Nahrungsergänzungsmittel sind jedoch gemäss Schweizerischer Lebensmittelgesetzgebung Lebensmittel und dürfen deshalb pharmakologisch nicht wirksam sein. Sie werden jedoch oft über den Internethandel vertrieben, sind deshalb schwierig kontrollierbar und bewegen sich teilweise im gesetzlichen Graubereich zwischen Lebens- und Arzneimitteln.

Viele pflanzliche Sekundärstoffe sind biologisch sehr aktiv, toxikologisch jedoch schlecht untersucht, und die Kenntnisse zur Exposition sind oft ebenfalls mangelhaft. In der Wahrnehmung der Konsumenten und in den Medien wird den möglichen toxischen Eigenschaften von Naturstoffen im Vergleich zu synthetischen Substanzen wenig Beachtung geschenkt.

Auch die Zubereitung von Speisen hat eine Auswirkung auf die Verträglichkeit pflanzlicher Lebensmittel. So werden gewisse im unreifen oder rohen Zustand ungeniessbare Pflanzen erst durch Reifung (Tomatin in grünen Tomaten), Kochen (Zerstörung des Eiweisses Phasin, ein Lektin) oder durch Entfernen (Solanin in durch Belichtung grün verfärbten Aussenschichten, Augen und Keimen der Kartoffelknolle) zum Verzehr geeignet. Andere toxische Stoffe entstehen hingegen erst bei der Zubereitung von Lebensmitteln, so kann zum Beispiel beim Braten von Kartoffeln das erbgutschädigende und krebserregende Acrylamid entstehen (aus der Aminosäure Asparagin, wobei gewisse Zucker die Bildung fördern). Hingegen entwickeln sich aber bei hohen Temperaturen durch die Maillard-Reaktion auch eine Vielzahl aromatischer Substanzen. Da diese Zubereitungsarten einhergehen mit besserer Verdaubarkeit, Neutralisierung unverträglicher Inhaltsstoffe und der Bildung von Aromen und Krusten, ist immer ein Abwägen zwischen Risiko, Nutzen und Genuss im Spiel. Diese Beispiele zeigen, dass eine Ernährung ganz ohne gesundheitliche Risiken nicht

erreichbar ist. Mit einer abwechslungsreichen Ernährung erhöht man die Wahrscheinlichkeit, alle notwendigen Stoffe aufzunehmen. Gleichzeitig lässt sich so die Aufnahme einzelner gesundheitlich bedenklicher Stoffe aus einzelnen Lebensmitteln minimieren.

Schlussfolgerungen

Das Wissen über die gesundheitliche Beurteilung von Fremd- und Inhaltsstoffen in Lebensmitteln wächst kontinuierlich, sowohl was Beurteilungskonzepte als auch die Charakterisierung einzelner Stoffe betrifft. Gelegentlich ist jedoch die Expositionsschätzung die Quelle der grössten Unsicherheit und nicht die Toxikologie, da gute Daten zum Gehalt eines Stoffs in Lebensmitteln fehlen können und somit über den Verzehr des betroffenen Lebensmittels Annahmen getroffen werden müssen.

Auffällig ist die unterschiedliche öffentliche Risikowahrnehmung – die oft auf Informationen aus den Medien beruht – zwischen synthetischen Stoffen (z.B. Pestizide) und natürlichen Stoffen. Tendenziell werden natürliche Stoffe offensichtlich als unproblematisch wahrgenommen, auch wenn das Gegenteil belegt ist und kommuniziert wird. Hingegen werden sehr gut untersuchte synthetische Stoffe häufig als hoch problematisch dargestellt, auch wenn eine transparente Risikobewertung nach dem besten Stand des gegenwärtigen Wissens ein vernachlässigbares Risiko aufzeigt. Es scheint, dass fundiertes Wissen bei einem synthetischen Stoff zu Verunsicherung führt, während geringe Kenntnisse bei einem natürlich vorkommenden Stoff relativ gut akzeptiert und nicht als beunruhigend empfunden werden.

Korrespondenzadresse:

Dr. Jürg Zarn
Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV
Stauffacherstrasse 101
8004 Zürich
Tel. 058-322 21 93, Fax 058-322 21 99
E-Mail: juerg.zarn@blv.admin.ch

Literatur:

1. EDI, 2014a. Verordnung des EDI über die in Lebensmitteln zulässigen Zusatzstoffe (SR 817.022.31, Stand 01.01.2014). www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20121974/index.html
2. FAO/WHO, 2009. Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food. www.who.int/foodsafety/chem/principles/en/index1.html (accessed 12.6.2014).
3. Sand S, Victorin K, Filipsson AF. The current state of knowledge on the use of the benchmark dose concept in risk assessment. *J. Appl. Toxicol* 2008. 28: 405–421.
4. Dorne JL, Walton K, Renwick AG. Human variability in xenobiotic metabolism and pathway-related uncertainty factors for chemical risk assessment: a review. *Food Chem. Toxicol* 2005. 43: 203–216.
5. Herrman JL, Younes M. Background to the ADI/TDI/PTWI. *Regul Toxicol Pharmacol* 1999. 30: 109–113.
6. EFSA, 2012a. Opinion on Exploring options for providing advice about possible human health risks based on the concept of Threshold of Toxicological Concern (TTC). www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2750.htm
7. Kroes RA et al. Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Food Chem Toxicol* 2004. 42: 65–83.
8. Brüscheweiler BJ. The TTC approach in practice and its impact on risk assessment and risk management in food safety. A regulatory toxicologist's perspective. *CHIMIA* 2014. (accepted manuscript).
9. EFSA, 2005. Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a harmonized approach for risk assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic. www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/282.htm
10. EFSA, 2012b. Statement on the applicability of the Margin of Exposure approach for the safety assessment of impurities which are both genotoxic and carcinogenic in substances added to food/feed. www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/2578.htm
11. EFSA, 2010. 2010 Eurobarometer survey report on risk perception in the EU. www.efsa.europa.eu/en/riskcommunication/riskperception.htm (accessed 15.8.2014).
12. BLW, 2014. Pflanzenschutzmittelverzeichnis (ISSN 2235-171X) des Bundesamts für Landwirtschaft BLW. www.blw.admin.ch/themen/00011/00075/00294/index.html?lang=de (accessed 14.6.2014).
13. WBF, 2013. Verordnung über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln (SR 916.161, Stand 01.02.2013). www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20100203/index.html (accessed 14.6.2014).
14. EDI, 1-1-2014b. Verordnung des EDI über Fremd- und Inhaltsstoffe in Lebensmitteln (SR 817.021.23, Stand 01.01.2014). www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/19950193/index.html (accessed 14.6.2014b).
15. Zarn JA, et al. Azole fungicides affect mammalian steroidogenesis by inhibiting sterol 14 alpha-demethylase and aromatase. *Environ Health Perspect* 2003. 111: 255–261.
16. EFSA, 2014. Rapporteur Member State assessment reports submitted for the EU peer review of active substances used in plant protection products. <http://dar.efsa.europa.eu/dar-web/provision> (accessed 14.6.2014).
17. WHO, 2011. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR) publications. www.who.int/ipcs/publications/jmpr/en/ (accessed 27.4.11 A.D.).
18. EFSA, 2009. EFSA Scientific Cooperation (ESCO) Working Group on Botanicals and Botanical Preparations; Advice on the EFSA guidance document for the safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as food supplements, based on real case studies, on request by EFSA. *EFSA Journal* 7.
19. Kast C et al. Analysis of Swiss honeys for pyrrolizidine alkaloids. *Journal of Apicultural Research* 2014. 53: 75–83.
20. BfR, 2013. Pyrrolizidinalkaloide in Kräutertees und Tees. BfR-Stellungnahme.
21. EFSA, 2011. Scientific opinion on pyrrolizidine alkaloids in food and feed. *EFSA Journal* 9: 2406.
22. Abdel-Rahman A et al. The safety and regulation of natural products used as foods and food ingredients. *Toxicol Sci* 2011. 123: 333–348.
23. Pittler M et al. Adverse events of herbal food supplements for body weight reduction: systematic review. *Obes Rev* 2005. 6: 93–111.
24. Stickel F et al. Review of liver injury associated with dietary supplements. *Liver Int* 2011. 31: 595–605.