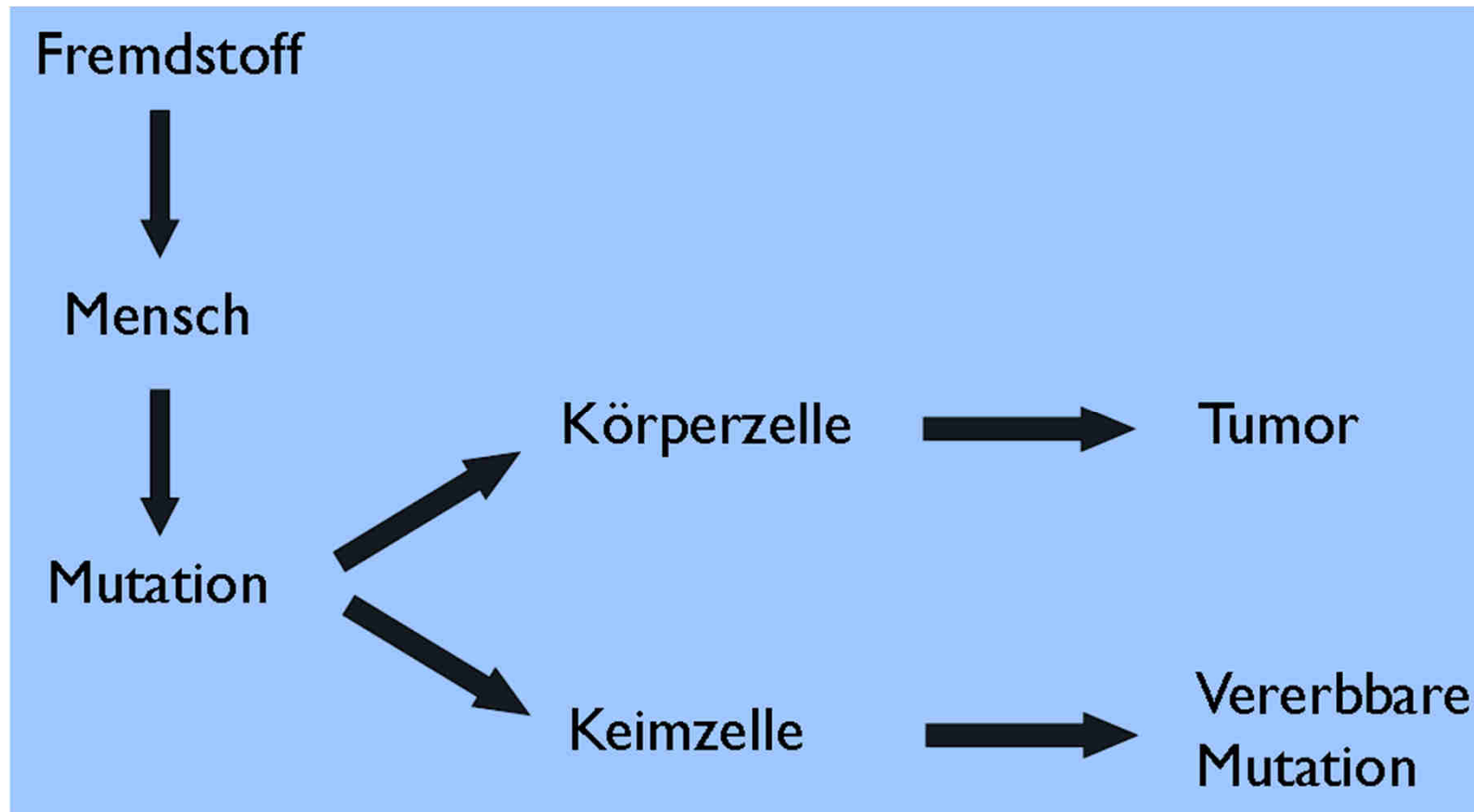
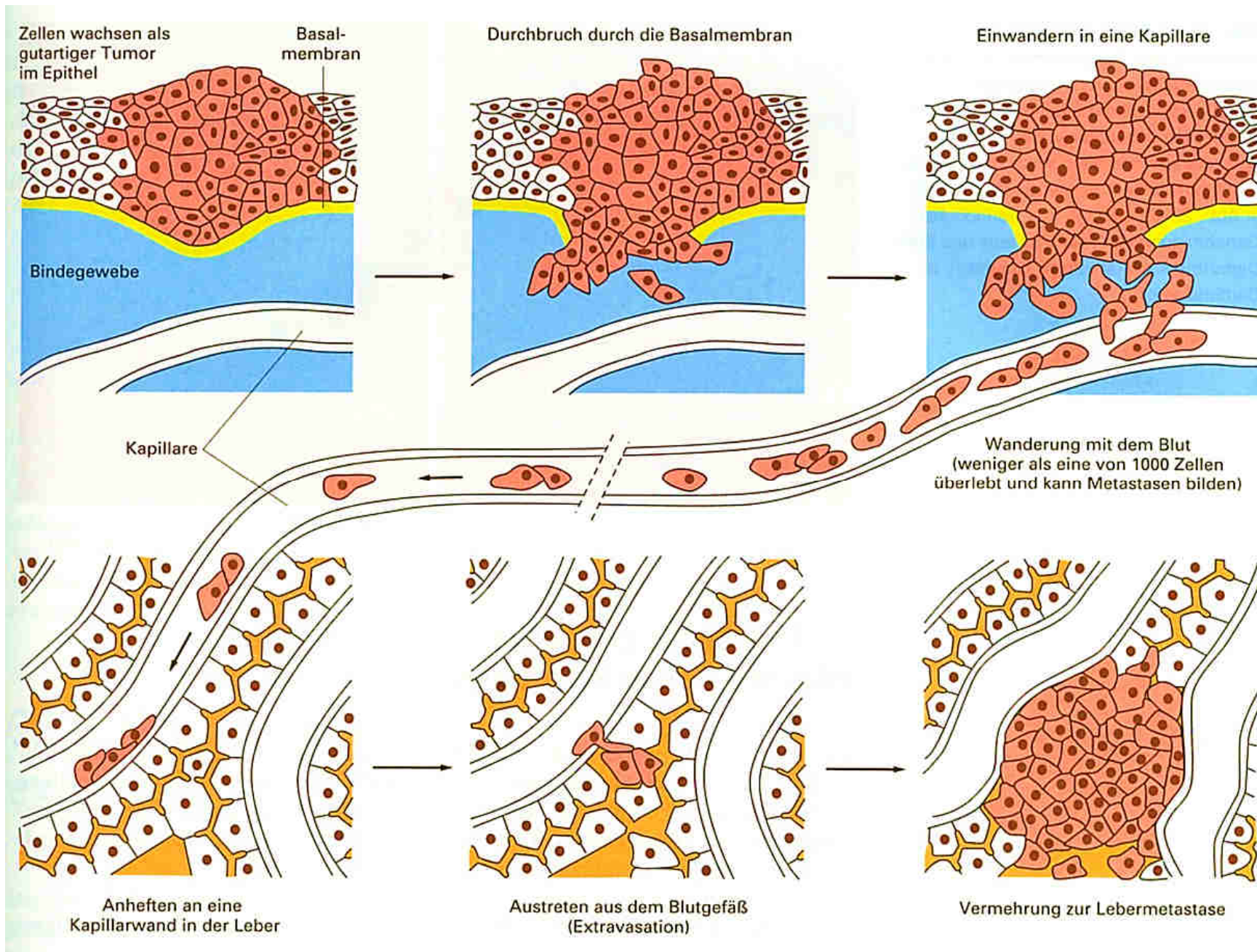


Fig. 1. Continuum of events in the multistage process of cancer.



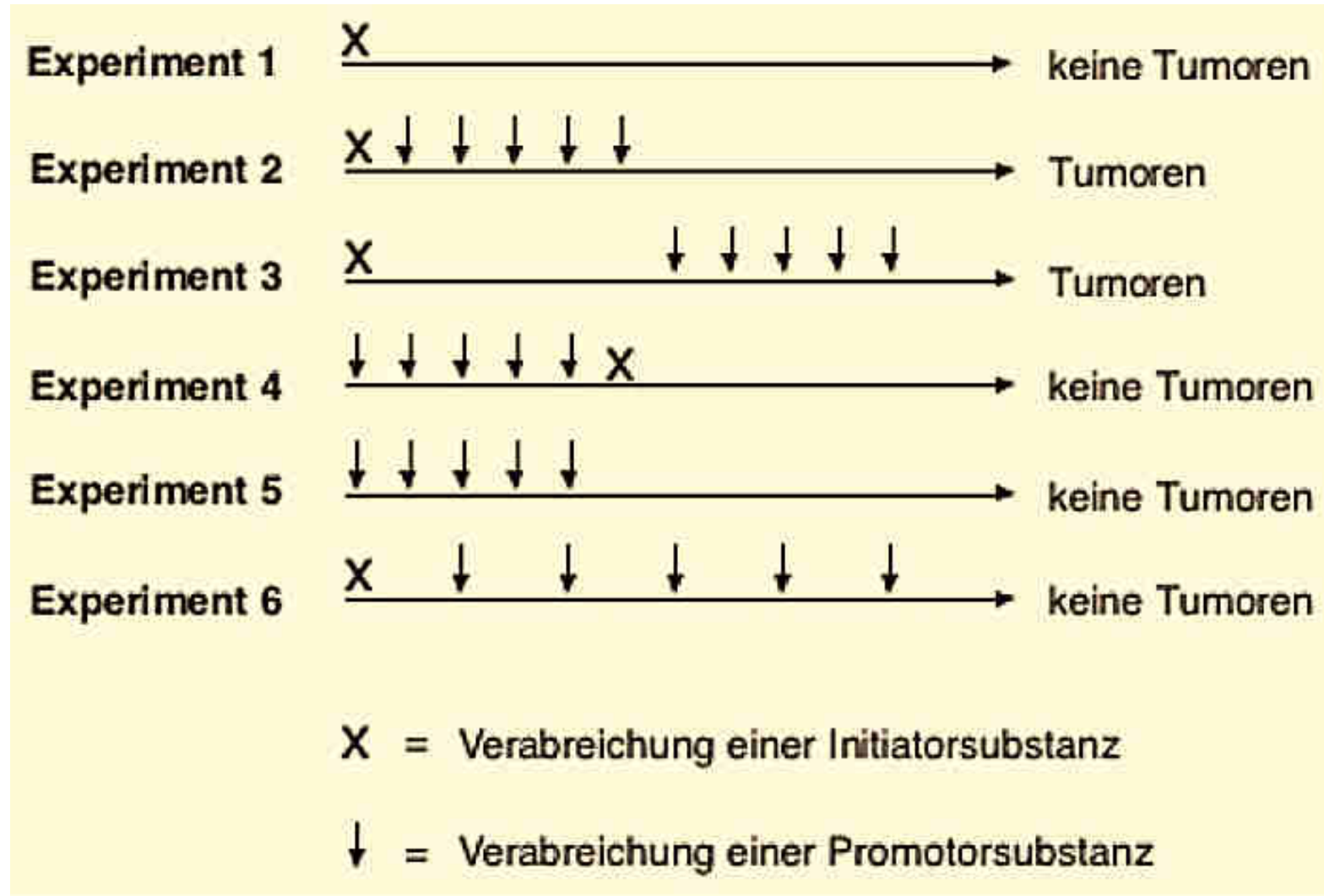


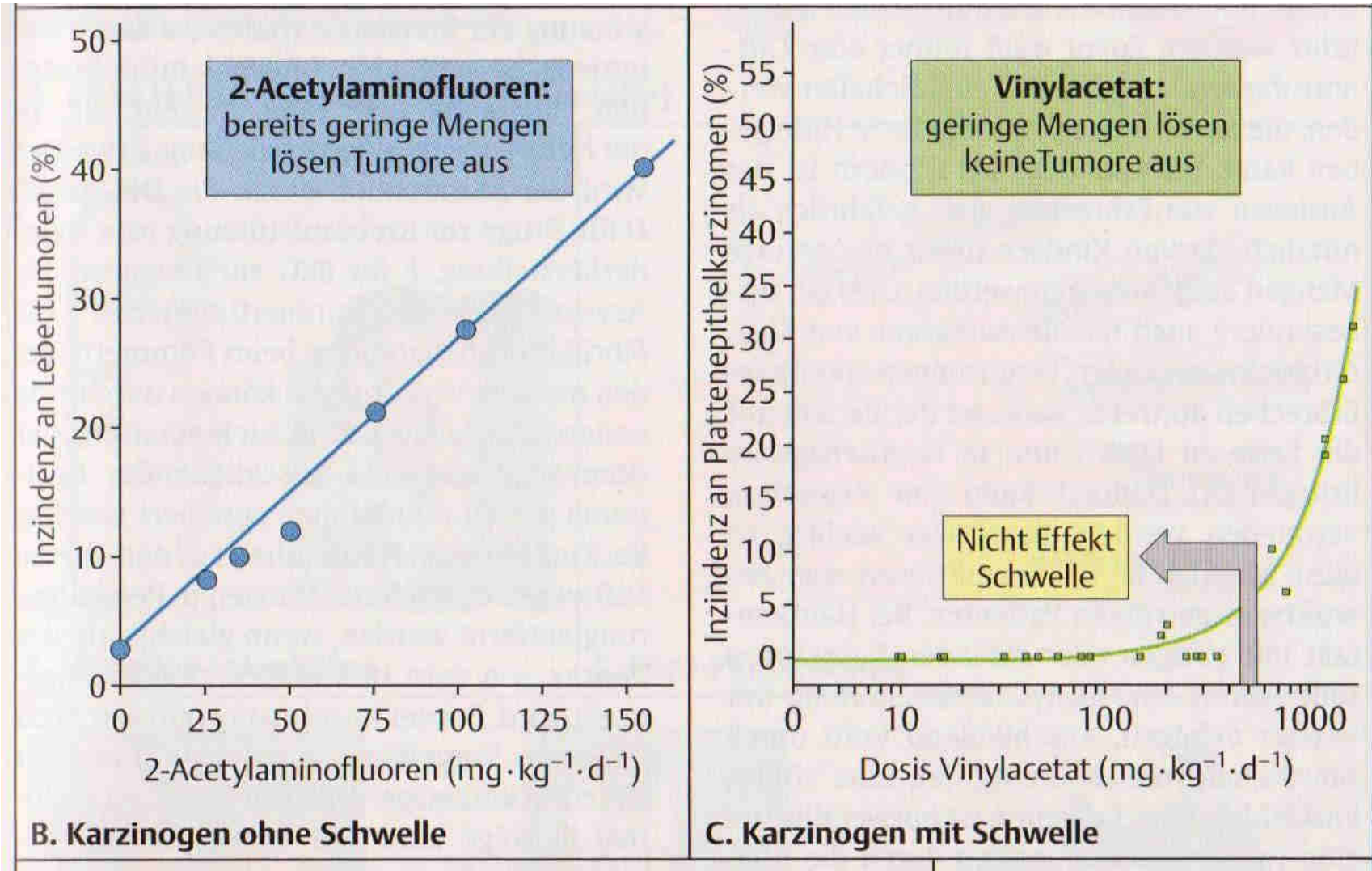
Tab. 4.5 Kriterien für die IARC-Einstufung und Beispiele für nahrungsrelevante Chemikalien.

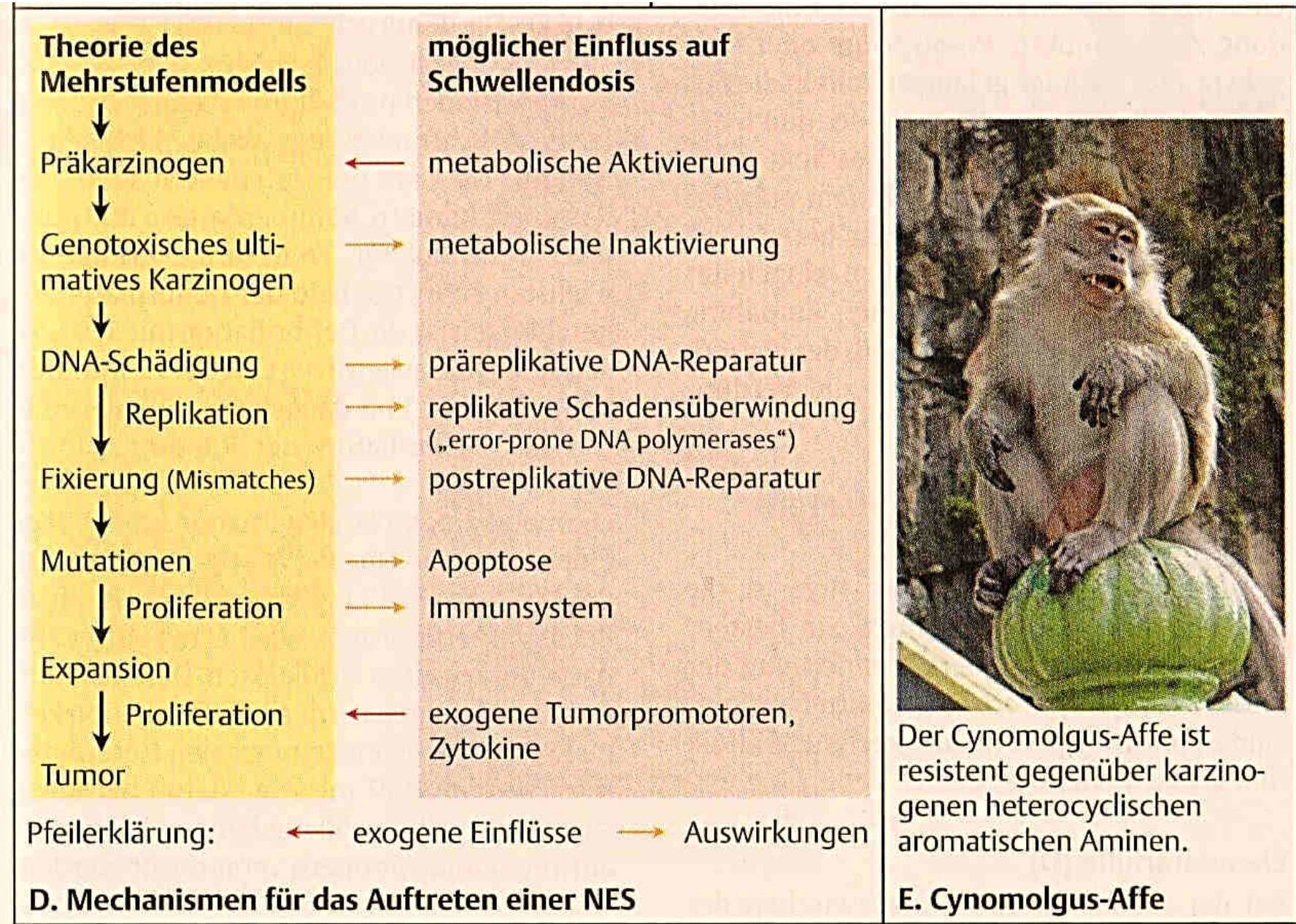
Gruppe	Definition	Kriterien der Einstufung	Beispiele
1	kanzerogen für den Menschen	eindeutige Datenlage, Beweise aus Humanstudien ausreichend	Arekanüsse, Aflatoxin B ₁ , 3,4,5,3',4'-Pentachlorobiphenyl (PCB-126), alkoholische Getränke, Aristolochiasäure, Arsen und arsenhaltige Verbindungen, Benzo(a)pyren, Kautabak
2A	wahrscheinlich kanzerogen für den Menschen	beschränkte Evidenz aus Humanstudien, aber ausreichende Evidenz aus Tierexperimenten	Acrylamid, Bibenz[a,h]anthrazen, Dibenz[a,l]pyren, 2-Amino-3-methylimidazo[4,5-f]chinolin (IQ), N-Nitrosodiethylamin, polychlorierte Biphenyle
2B	möglicherweise kanzerogen für den Menschen	ungenügende Hinweise aus Humanstudien, Hinweise aus Tierstudien, die aber nicht ausreichen	Afatoxin M ₁ , Kaffeesäure, Cycasin, Safrol
3	nicht klassifizierbar	zu wenige Daten, um eine Einstufung zu ermöglichen	Amaranth, Acrolein, Agaritin, Koffein, Cumarin, Quercetin, Saccharin, Gerbsäure
4	nicht kanzerogen für den Menschen	nachgewiesenermaßen nicht kanzerogen aufgrund von Ergebnissen aus Tier- und Humanstudien	zurzeit nur eine Verbindung in dieser Kategorie, nämlich Caprolactam

Karzinogene haben (zumindest theoretisch) keine Schwellendosis!
Eine „kaputte“ Zelle kann prinzipiell Krebs auslösen.

Analogie zu ???







Wurde die gesamte DNA gedoppelt?

Sind die Umweltbedingungen günstig?

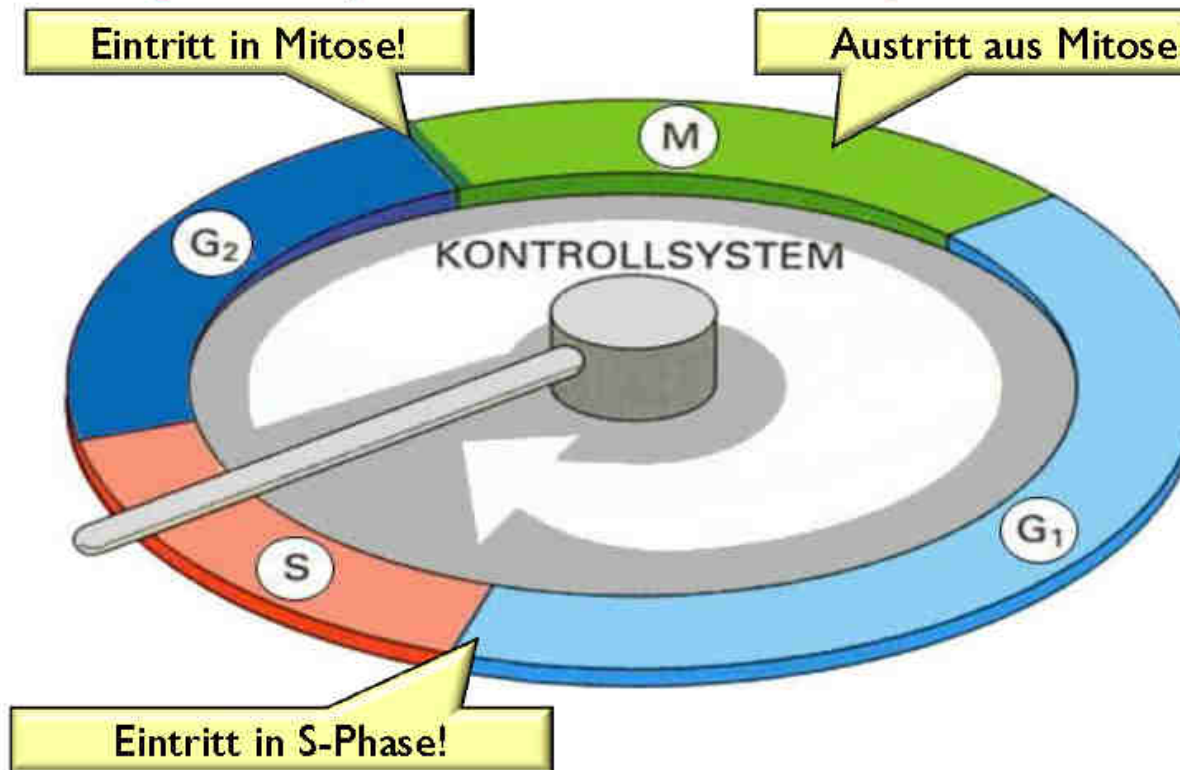
Sind alle Chromosomen an
der Spindel angeheftet?

G₂-Kontrollpunkt

Eintritt in Mitose!

Metaphase-Kontrollpunkt

Austritt aus Mitose!



Eintritt in S-Phase!

G₁-Kontrollpunkt

Ist die DNA intakt? Sind die
Umweltbedingungen günstig?

Initiation

- Genotoxischer Vorgang: Mutationen in Proto-Onkogenen und Tumorsuppressor-Genen
- irreversibel
- lineare Dosis-Wirkungsbeziehung
- Beispiel: Benzo[a]Pyren

Promotion

- nicht-genotoxischer Vorgang: rezeptorvermittelte Förderung des Zellwachstums
- reversibel
- Schwellendosis
- Beispiele: 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin (TCDD, „Dioxin“); Phorbol ester

i.d.Z. Begriff - > „Endokrine Disruptoren“

Es handelt sich dabei um Substanzen, die das Hormonsystem auf verschiedenen Wegen beeinflussen und Wirkung, Synthese, Abbau oder auch Transport von hormonalen Botenstoffen stören können. Sie werden mit Krankheiten wie Unfruchtbarkeit oder Brust- und Hodenkrebs in Verbindung gebracht (z.B. Bisphenole, Phytohormone, Dioxine, PCBs).

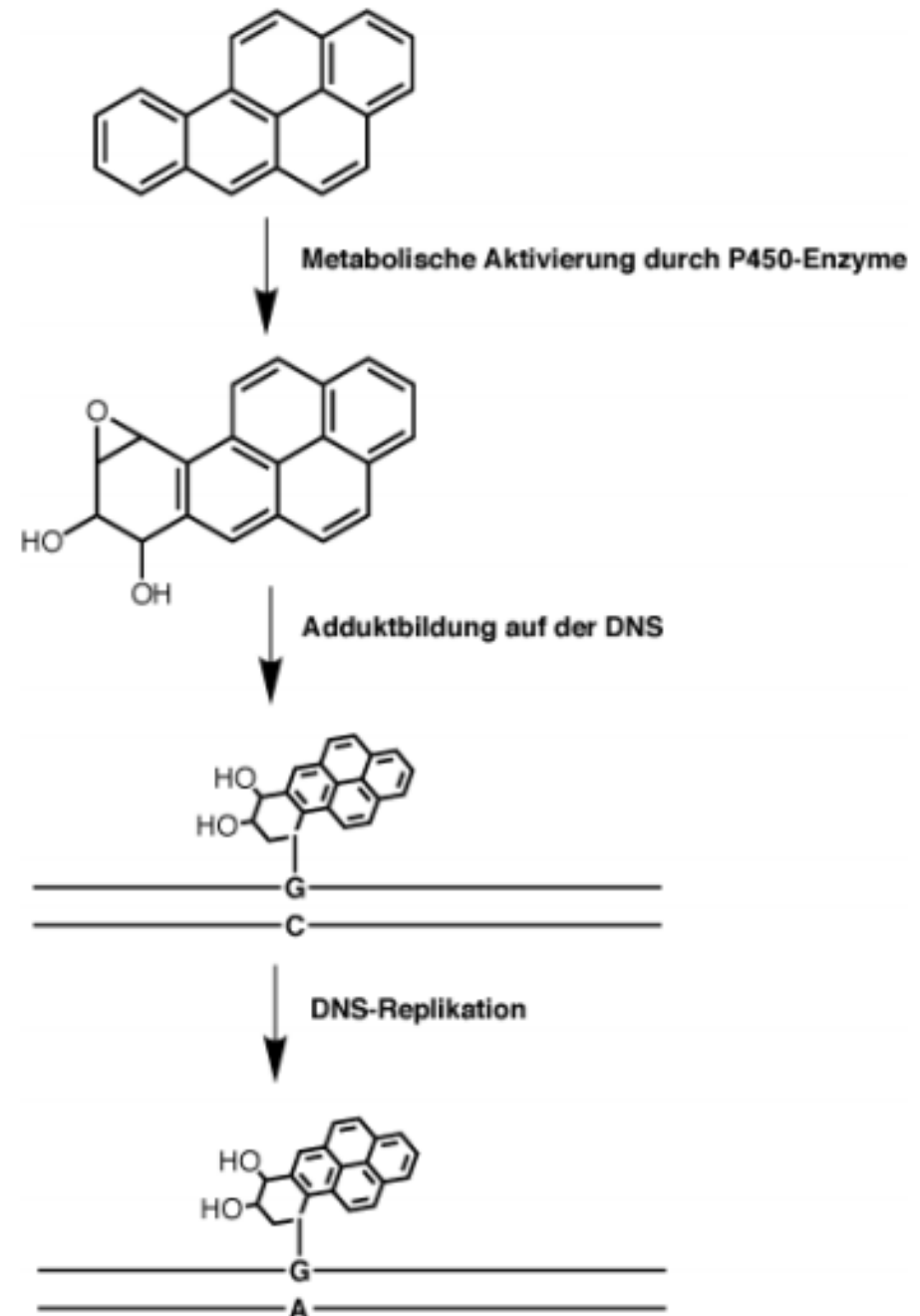
=> „Endokrine Disruptoren“ können als Promotoren agieren.

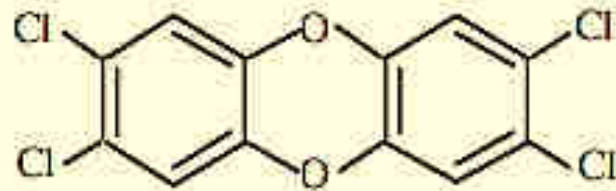
Genotoxische Wirkung	Epigenetische Wirkung
Effekt ist irreversibel Mutation der DNA Einmalige Dosis ausreichend (INITIATION)	Effekt ist reversibel Stimulierung der Proliferation (über Protoonkogene) Wiederholte Zufuhr erforderlich (PROMOTION)
NOEL nicht ableitbar	NOEL ableitbar
Polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe z.B. Benzo(a)pyren Aflatoxin B1 Nitrosamine	Polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe z.B. Benzo(a)pyren Hormonell wirksame Substanzen – Östrogene – Androgene – Gestagene – Xenohormone – Phytohormone

Welche chemischen
Substanzeigenschaften hat
Benzo[a]pyren?

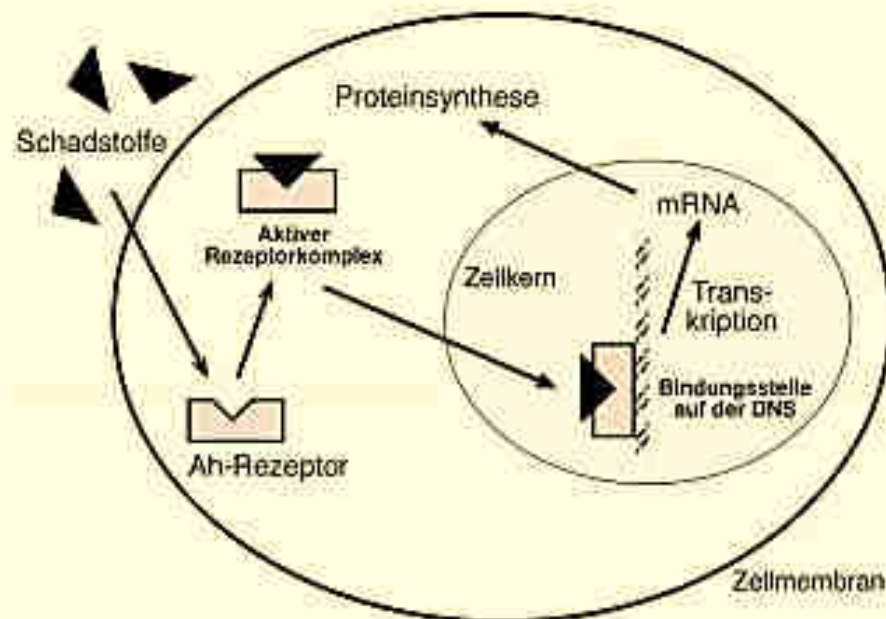


Welche toxikokinetischen
Eigenschaften können daraus
abgeleitet werden?





TCDD



Wirkungsmechanismus Dioxin (und dioxin-like PCBs):

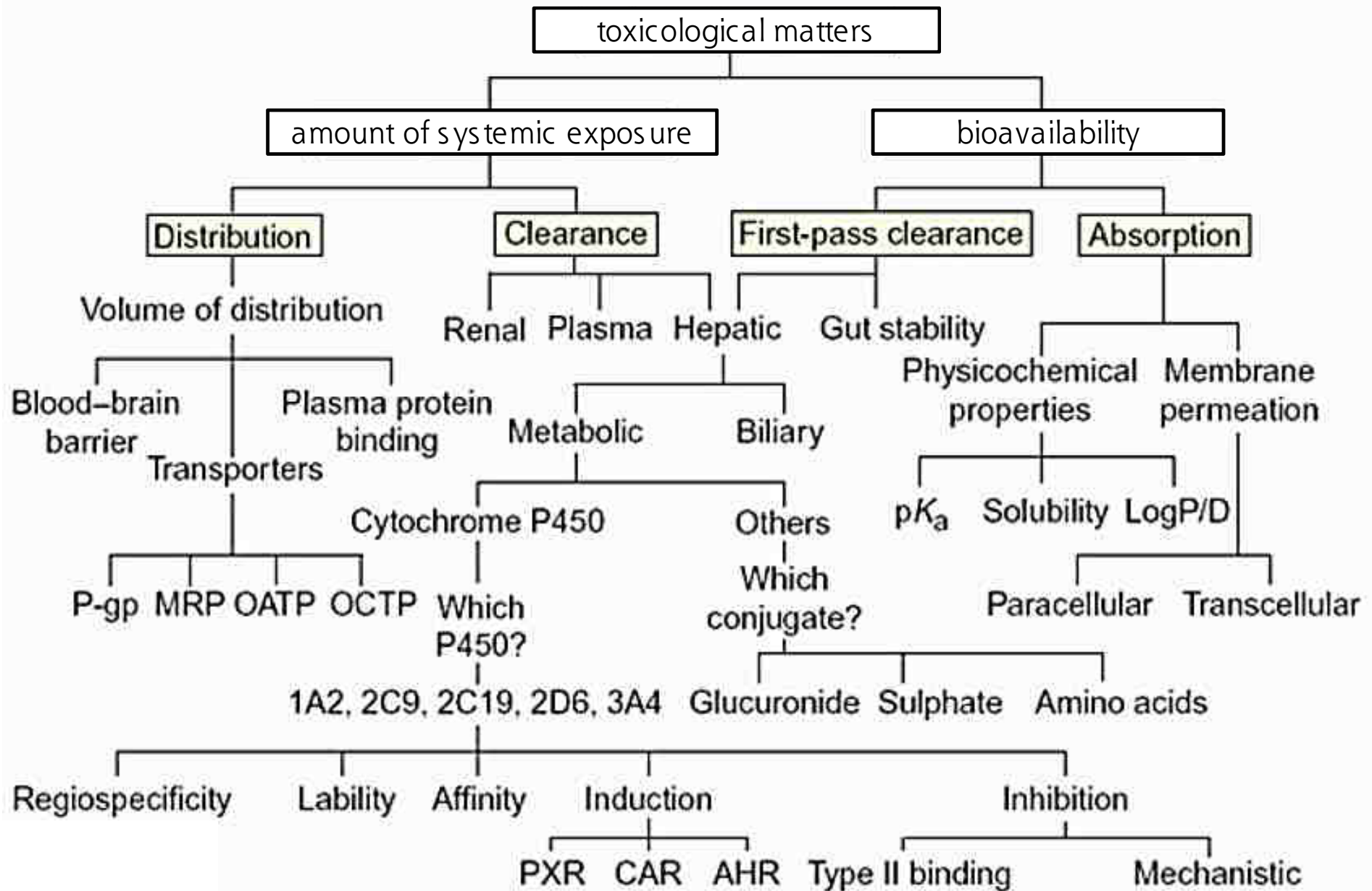
- reversible Bindung an sog. Ah-Rezeptor

=> Stimulation der Genexpression

=> Überproduktion von bestimmten Proteinen (u.a. Induktion von P-450 Isoenzym 1A1)

EFS A hat die Definition der WHO befürwortet, wonach ein Stoff prinzipiell drei Kriterien erfüllen muss, um als „Endokriner Disruptor“ zu gelten:

- (1) klinisch messbare schädliche Wirkung
- (2) Nachweis einer endokrinen Aktivität in niedriger Dosis
- (3) plausibler, ursächlicher Zusammenhang zwischen beiden



Methoden:

- epidemiologische Studien
- in vitro Methoden
- in vivo Methoden

Endpunkte:

Auswirkungen auf den Körper: Veränderungen

am Stoffwechsel (z.B. hormonell)
an den Organen
am Verhalten

Allgemeine Toxizität, Akute Giftigkeit,
Reizung von Haut und Augen

Cytotoxisch

Cardiatische Toxizität (hERG)

Hepatotoxizität (PXR, CAR)

Nephrotoxizität

Immunogenizität (Sensibilisierung, Allergen)

Neurotoxizität (Rezeptorbindung)

Drug-Drug Wechselwirkungen (Cytochrom P450)

Genotoxisch

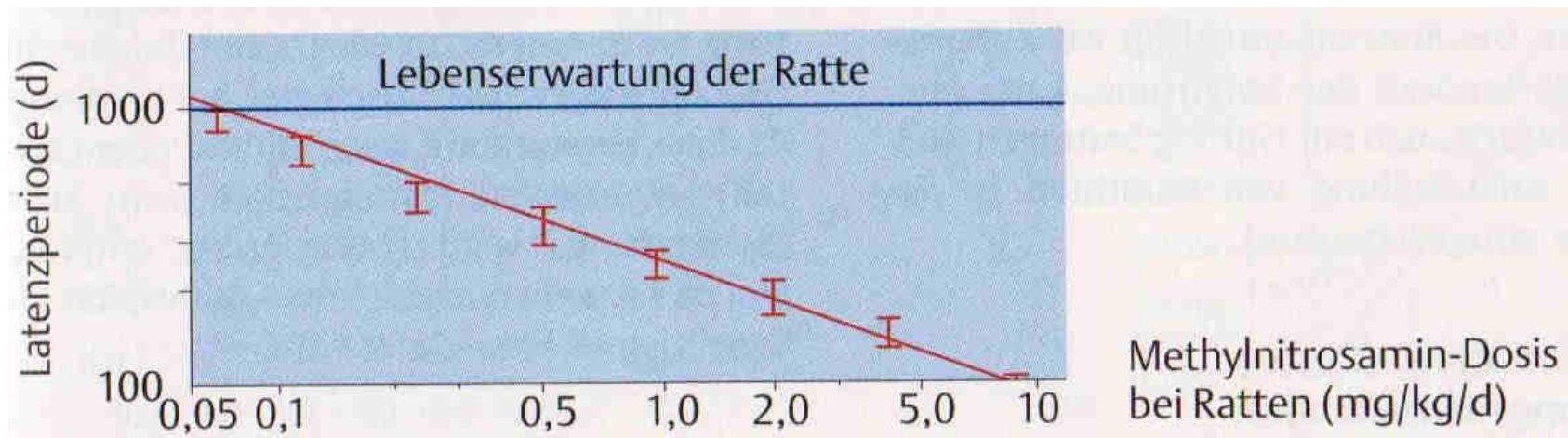
Canerogen / Mutagen

Teratogen

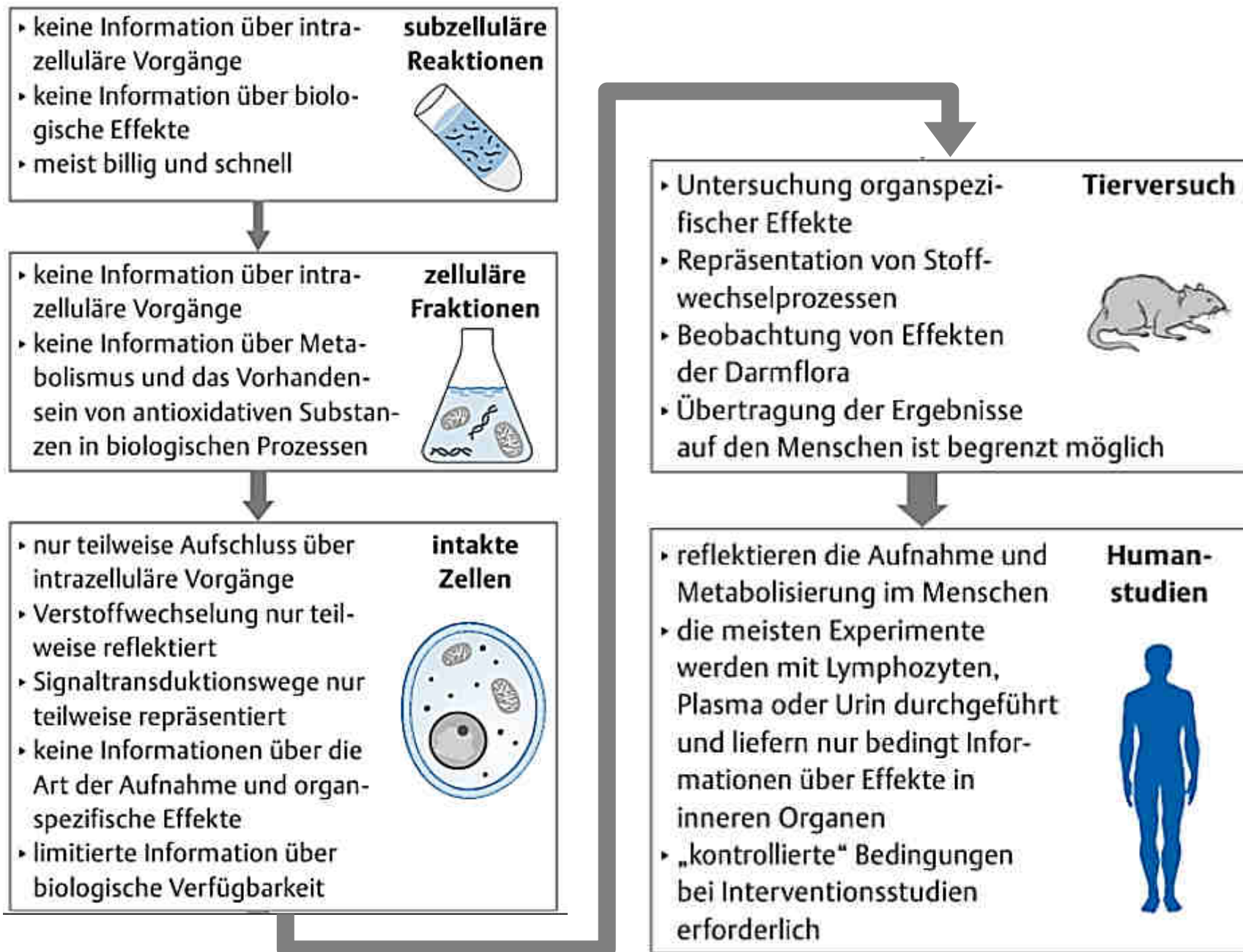
Prüfung auf	Dosis	Dauer	Beispiel	Endpunkt
akute Toxizität	einmal	24 h – 14 d	LD ₅₀ -Test Draize-Test	Tod Reizzustände Organschäden
subakute Toxizität	mehrfach	<1 m		
subchronische Toxizität	mehrfach	<10% LE*	no observed effect level (NOEL)	
chronische Toxizität	mehrfach	>10% LE*	Kanzerogenitätstest	Neoplasien

*LE = Lebenserwartung

- für eine bestimmte Dosis kann toxische Wirkung sofort aber auch verzögert eintreten
- Zeit zwischen Giftexposition und klinischer Manifestation der Intoxikation = Latenzzeit
- Latenzzeit kann insb. bei Kanzerogenen Jahrzehnte betragen
- Problem: Lebensalter der Testspezies ist kleiner als Latenzzeit => Toxizität bleibt unerkannt

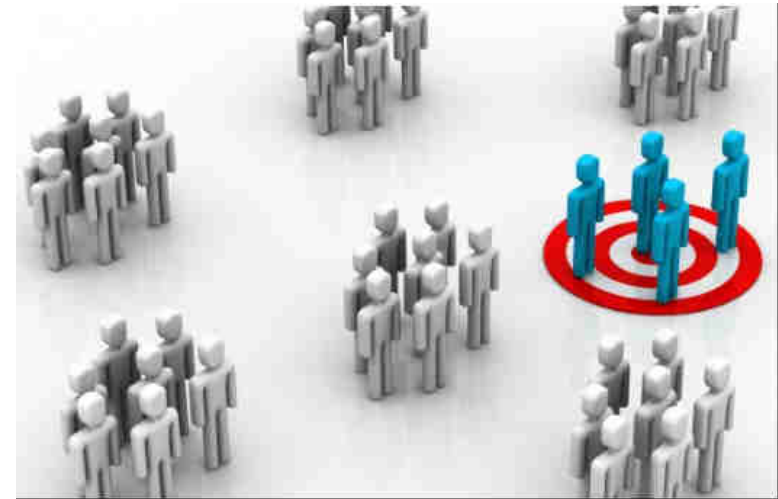


- Studien zur akuten Toxizität (LD_{50} , meist Ratte, 90 Tage)
 - Studien zur Aufnahme, Verteilung im Körper, Metabolismus und Ausscheidung des Stoffes
 - Studien zur subchronischen Toxizität (Ratte, Maus, 2 Jahre)
 - Kanzerogenese (Maus, Ratte, 2 Jahre)
 - Reproduktionstoxizität, Mehrgenerationensstudien (meist Ratte)
 - Genotoxizität
 - Spezialuntersuchungen (pharmakolog. Wirkungen, kardiovaskuläre Effekte, neuronale Effekte ...).
- Problem: Überempfindlichkeitsreaktionen, (selten, dosisunabhängig)



Möglichkeiten:

- Nachweis eines Zusammenhangs zwischen Schadstoffbelastung einerseits und dem Auftreten von Krankheiten andererseits unter Einbeziehung von Umwelt- und Arbeitsplatzbedingungen
- hohe Relevanz der Ergebnisse



Nachteile:

- Krankheiten sind bereits aufgetreten
- lange Latenzzeiten (oft mehrere Jahrzehnte)
- Zusammenhang oft nicht oder nur schwer rekonstruierbar
- Ausnahme: gehäuftes Auftreten seltener Krankheiten (Vinylchlorid -> Leberkrebs; Azofarbstoffe -> Blasenkrebs)



Vorteile:

- intakter Organismus, d.h. Metabolisierungsvorgänge werden mit berücksichtigt
- Identifizierung von besonders stark belasteten Organen möglich

Nachteile:

- relativ hohe Anzahl an Versuchstieren notwendig
- teilweise starke Speziesabhängigkeit
- vergleichsweise lange Versuchsdauer
- vergleichsweise kostenintensiv
- für einige Substanzgruppen keine gute Übertragbarkeit auf den Menschen



negativer Test

keine erkennbare Reizwirkung

C. Draize-Test am Kaninchenauge



positiver Test

Bindehautentzündung am Auge



Draize Test: Identifikation von Reizstoffen

Kanzerogenitätsprüfung im Tier

hohe Dosen

regelmäßige, häufige Exposition

Einzelsubstanz, daher keine Wechselwirkungen

homogene Population



Exposition des Menschen gegenüber Kanzerogenen

niedrige Dosen

meistens unregelmäßige bis seltene Exposition

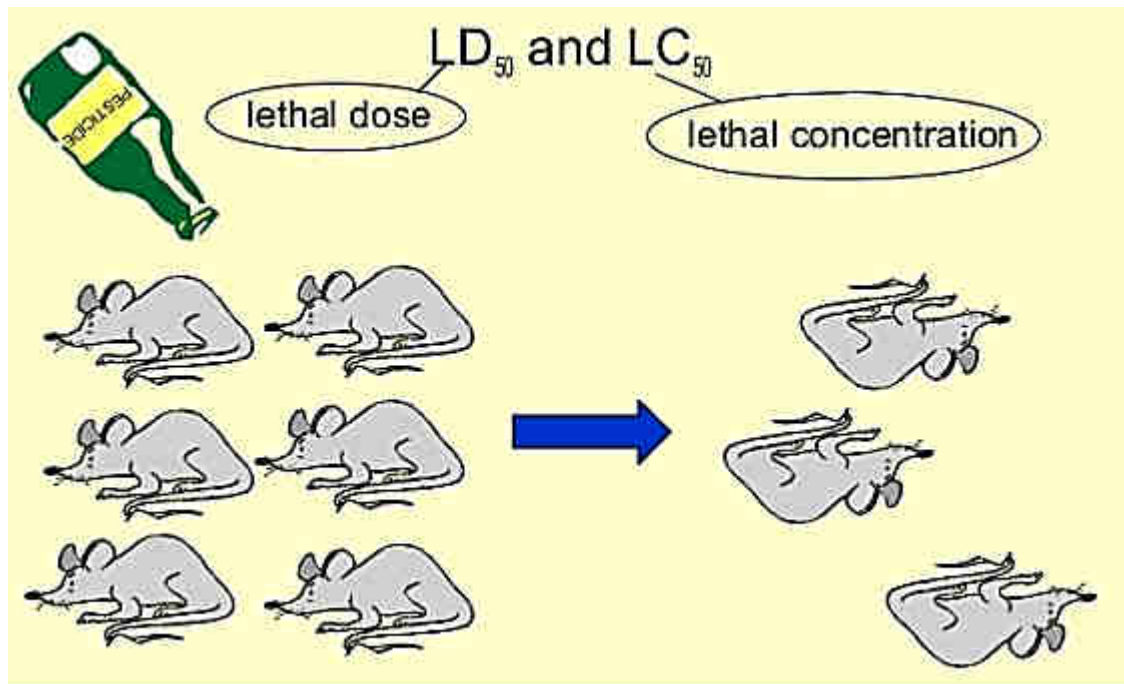
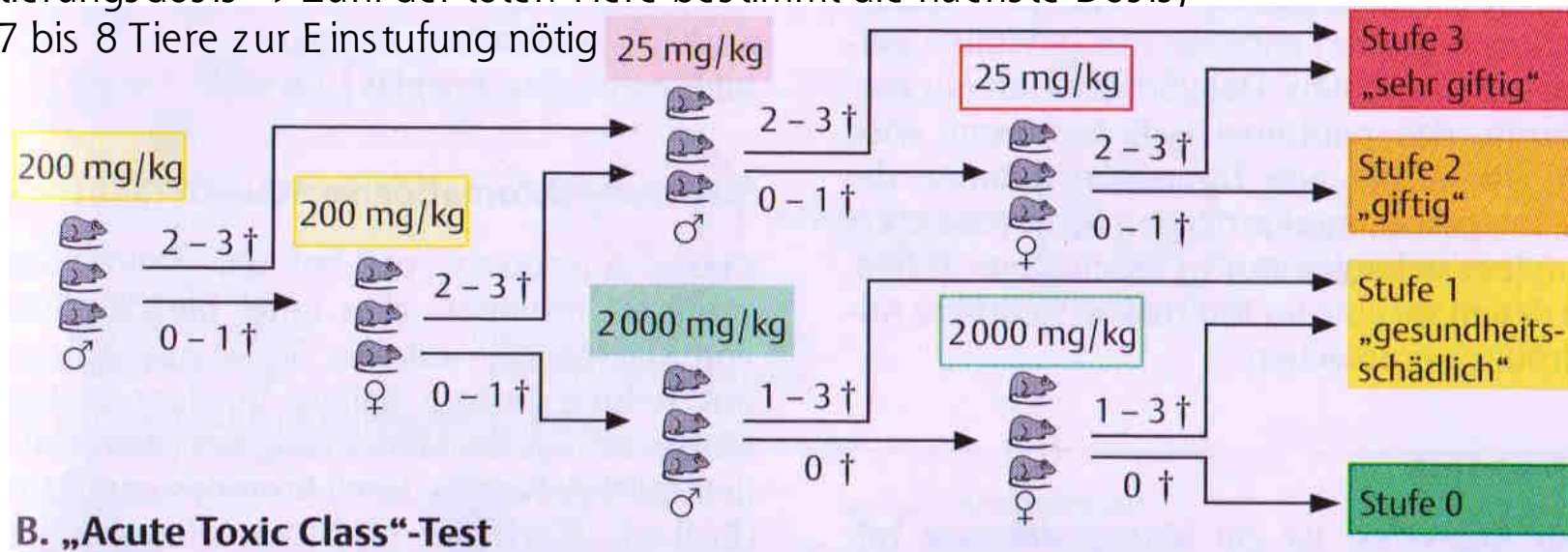
mehrere Substanzen beziehungsweise Substanzgemische, Wechselwirkungen möglich beziehungsweise wahrscheinlich

heterogene Population



Untersuchungselement	Richtlinien
Spezies	Ratte, Maus
Kontrollgruppe	negativ
Dosierung	mindestens drei Dosen – maximal tolerierte Dosis (MTD) – mittlere Dosis – nichttoxische Dosis
Art der Applikation	– meistens tägliche Verabreichung einer Lösung der Testsubstanz per Schlundsonde in den Magen – seltener Verabreichung mit dem Trinkwasser (zum Beispiel bei Lebensmittelzusatzstoffen) oder Inhalationsversuche (sehr aufwendig)
Wahl der Versuchstiere	definierte Inzuchtstämme, deren Spontantumorraten hinreichend bekannt ist: Ratten: Sprague Dawley, Fischer 344, Wistar Mäuse: CD-1, B6C3F1
Tierzahl pro Geschlecht	50 pro Gruppe für Kanzerogenität 10 bis 20 für zusätzliche Studien
Alter bei Beginn	frisch entwöhnte Tiere, vier bis sechs Wochen alt
Versuchsdauer	24 Monate
toxikologische Pathologie	Inspektion und Bestimmung des Gewichts aller wichtigen Organe Färbung von repräsentativen Schnitten und histopathologische Auswertung der Schnitte durch zwei unabhängige Personen

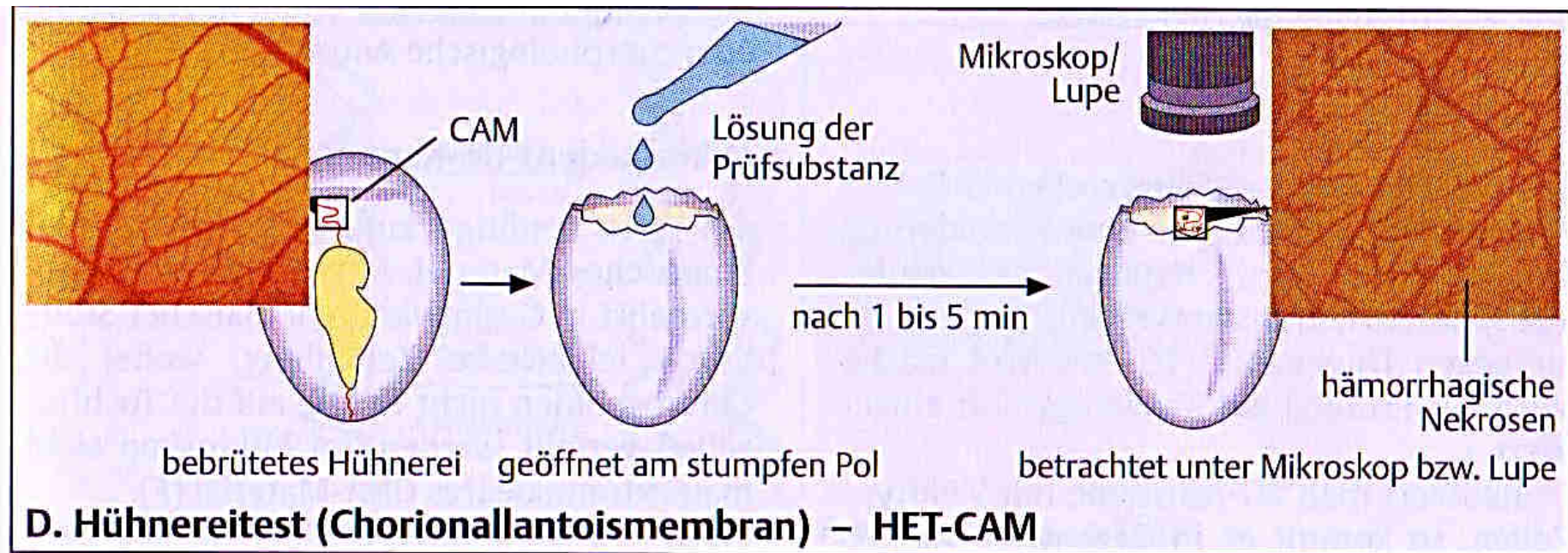
Orientierungsdosis - >Zahl der toten Tiere bestimmt die nächste Dosis;
 „nur“ 7 bis 8 Tiere zur Einstufung nötig



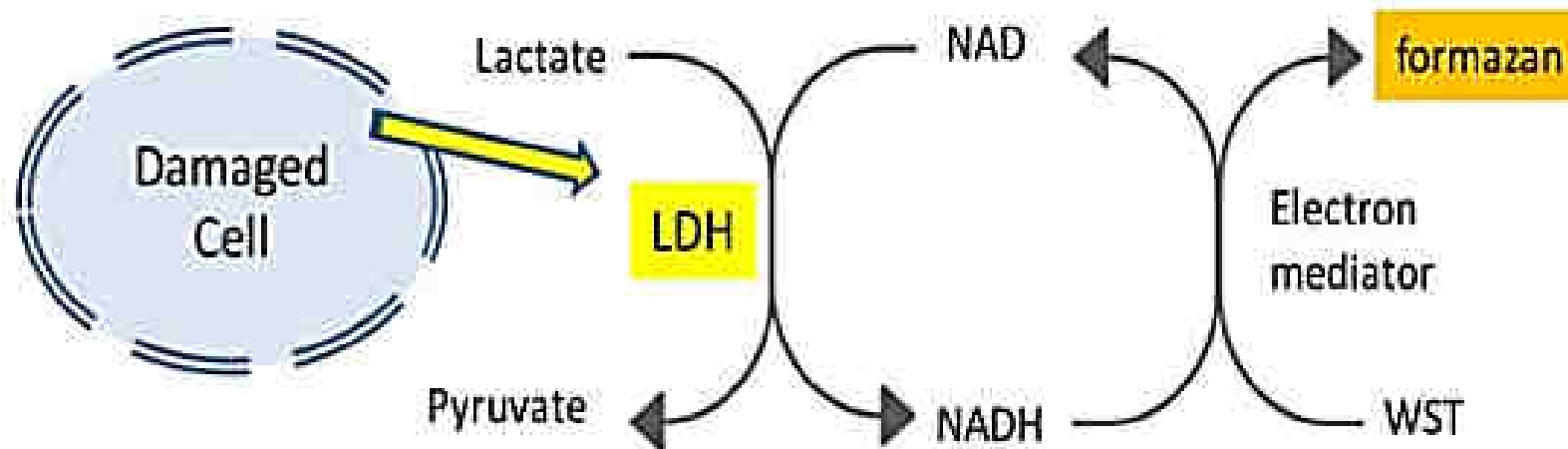
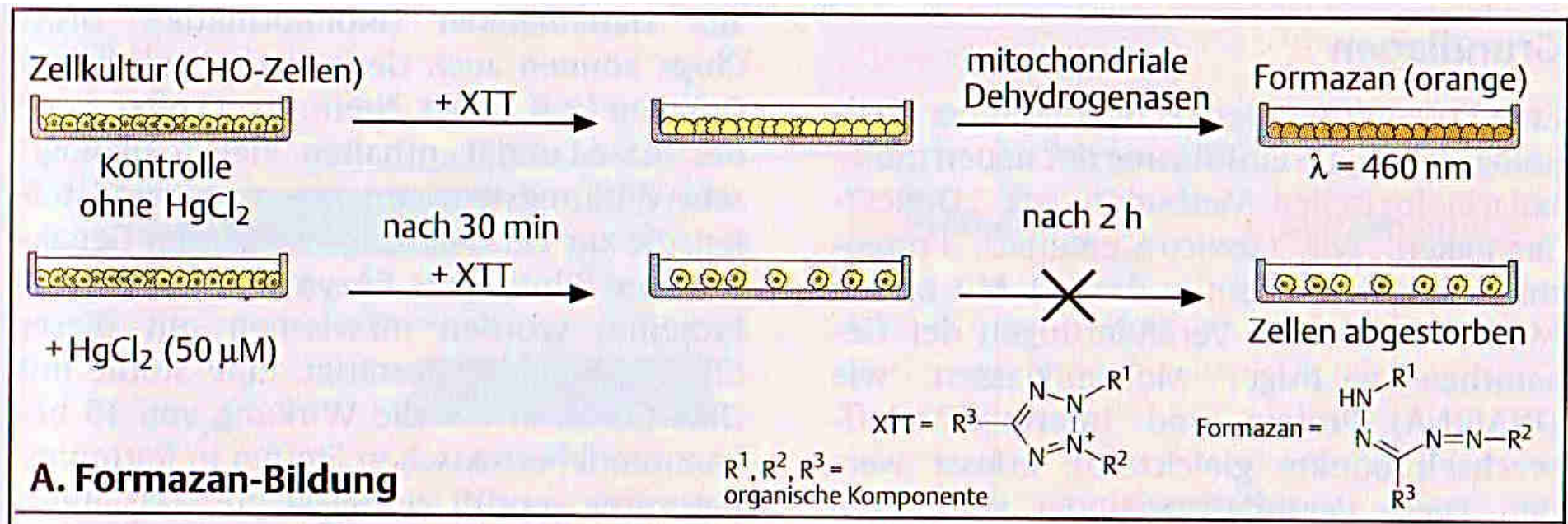
-> Für statistisch sichere Aussage häufig mehr als 400 Tiere notwendig bei einer Unsicherheit von +/- 20% des erhaltenen Wertes !

HET-CAM Test:

-> Testsubstanz auf Chorionallantoismembran aufgebracht
=> nach wenigen Minuten können Gefäßveränderungen, Hämorrhagien, Nekrosen etc. mikroskopisch erkannt werden



- zelluläre Dehydrogenasen bilden Formazan
- Testsysteme mit und ohne zellgängigem Farbstoff



I.f. – 1.11

Methoden Mutagenitätsbestimmung: Ames Test (reverse mutation test)

Testobjekte: *Salmonella typhimurium*: Histidin-Auxotrophie (benötigen Histidin)

- > Histidin Mangelmutanten

Escherichia coli: Tryptophan-Auxotrophie (benötigen Tryptophan)

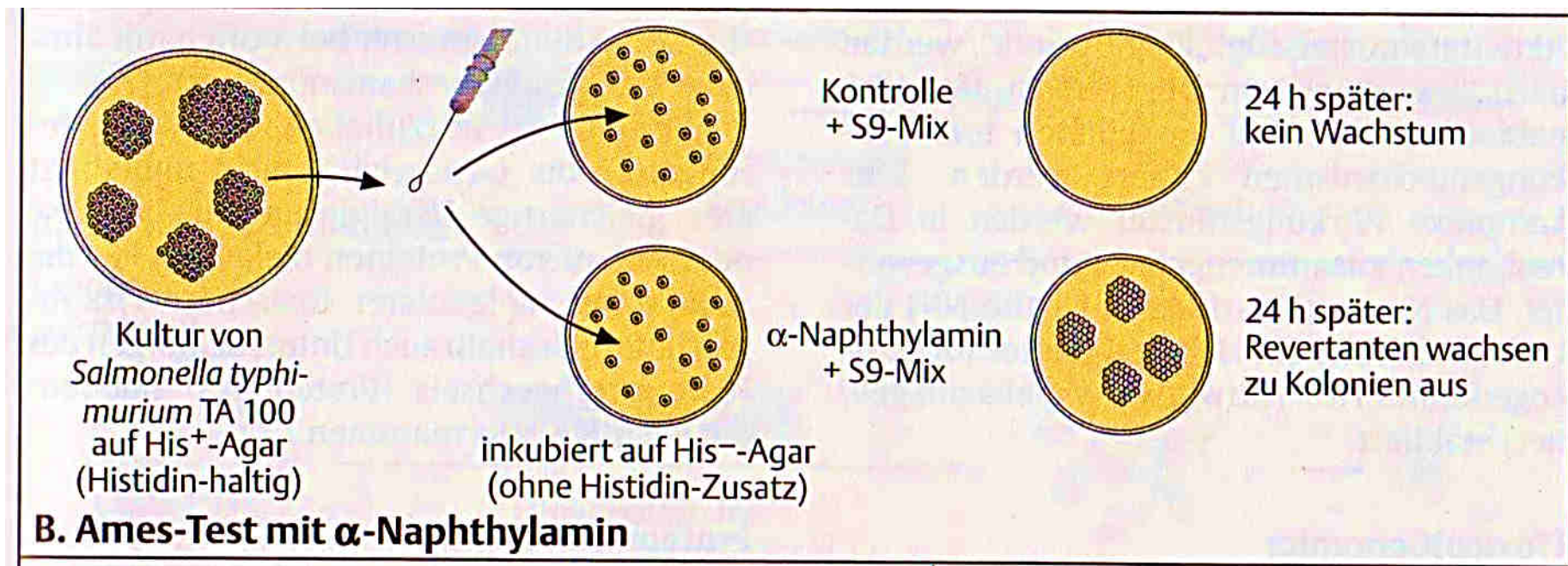
- > Tryptophan Mangelmutanten

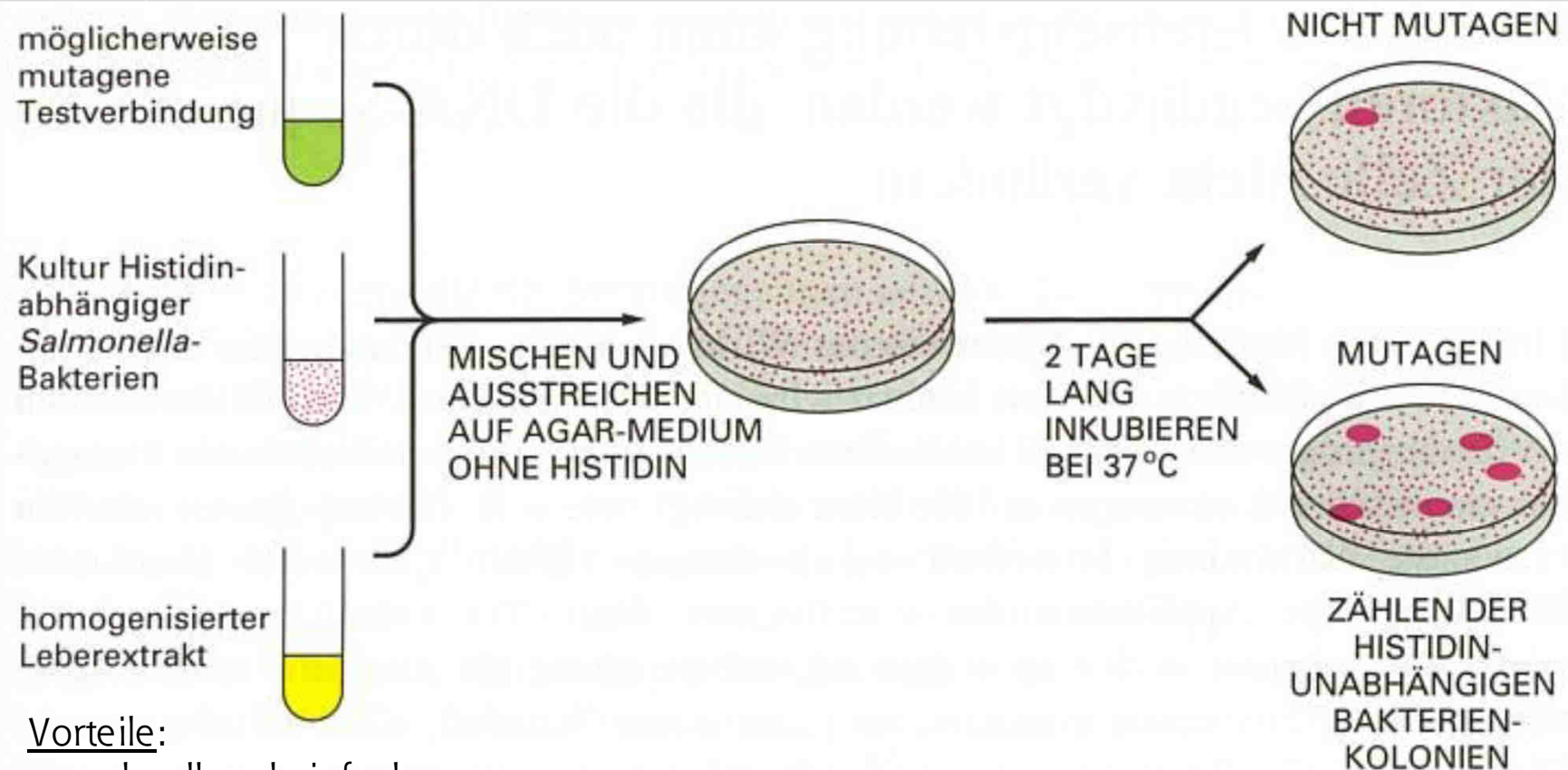
Prinzip: Behandlung mit Mutagen

Punktmutationen machen die Auxotrophie rückgängig - > Revertanten

Revertanten können Aminosäuren selbst synthetisieren - > Wachstum ohne die vom Elternstamm benötigte Aminosäure

Durch eine von der Testsubstanz ausgelöste Rückmutation (vom gleichen Typ) kann die Mutation im Gen der Histidin-Biosynthese (funktionell) rückgängig gemacht werden, die Bakterien werden wieder Histidin-prototroph.

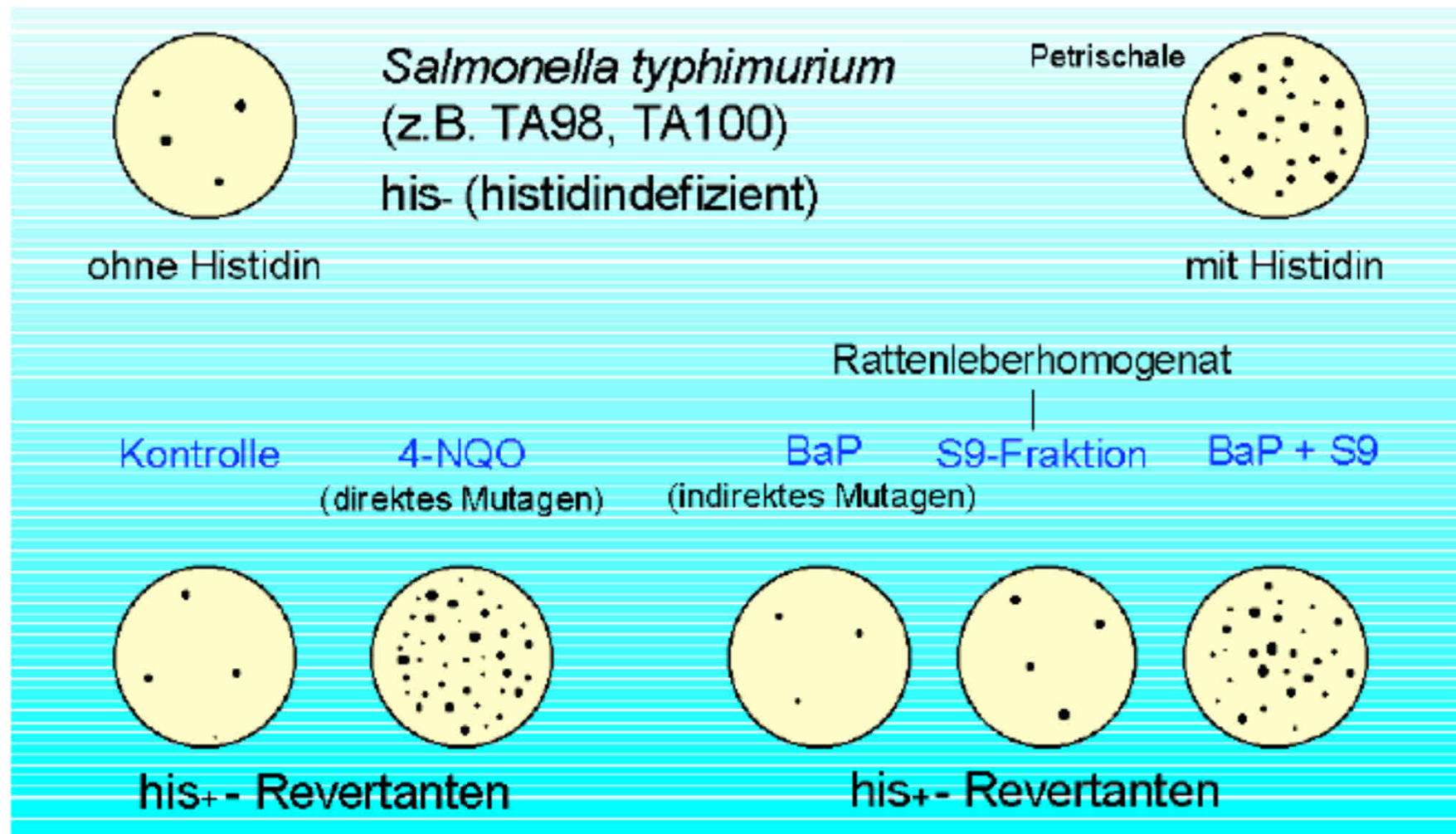


Vorteile:

- schnell und einfach
- relevanter Endpunkt
- sensitiv, gute Aussagekraft über mögliche Karzinogene
- erlaubt nicht nur die Erkennung des mutagenen Potentials einer Testsubstanz, sondern auch die Art der Mutation
- am häufigsten benutztes Testsystem in der genetischen Toxikologie

Nachteile:

- manche Substanzklassen werden nicht erfasst (z.B. genotoxische Metallverbindungen)
- => erfordert ggf. ein exogenes Metabolisierungssystem



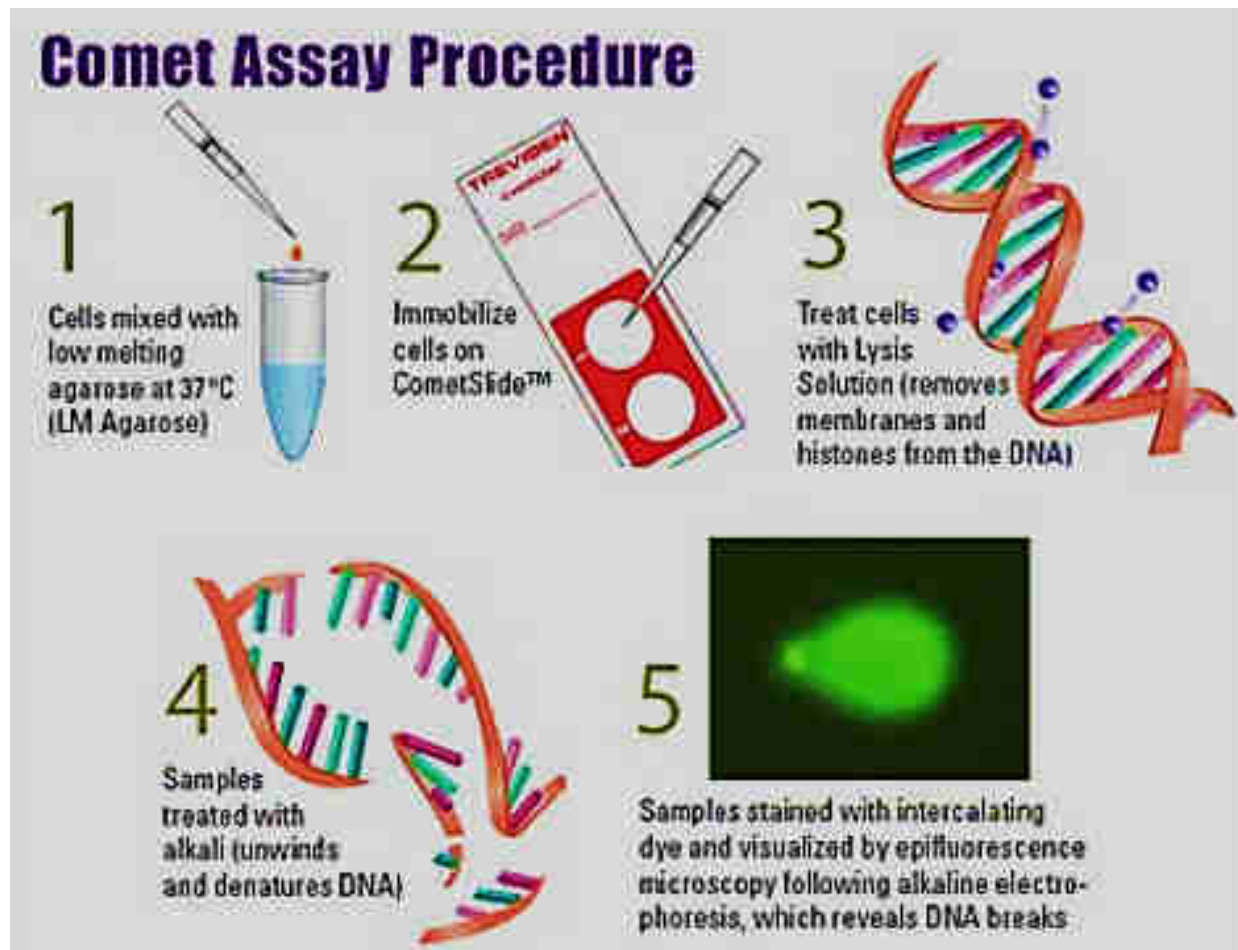
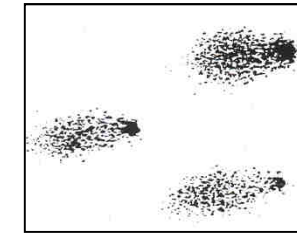
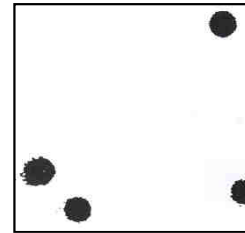
BaP: Benz[a]pyren

S9: Mikrosomenfraktion

= fremdstoffmetabolisierende Enzymsysteme, insb. Cyt P450-abh. Oxigenasen (CYP)

Nachweis von DNA-Strangbrüchen durch Einzelzell-Gelelektrophorese („Comet-Assay“)

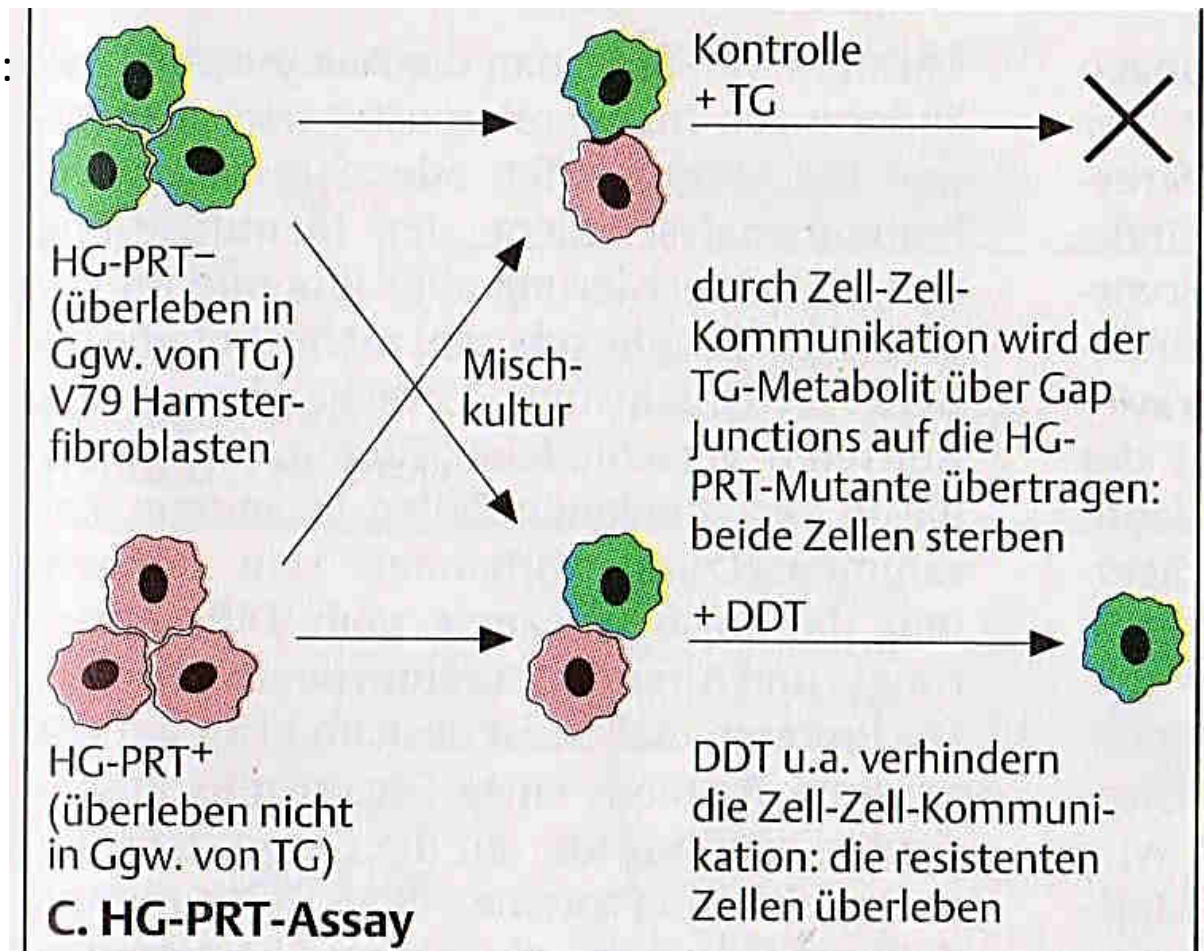
- Behandlung der Zellen mit der Testsubstanz; Einbringung in Agarose-Gel
- Lyse in Detergenz; Elektrophorese in alkalischem Puffer
- ungeschädigte hochmolekulare DNA bleibt zusammen, während aus DNA mit S-Strangbrüchen oder alkali-labilen Stellen DNA-Fragmente zur Anode wandern und nach Anfärben sichtbar werden

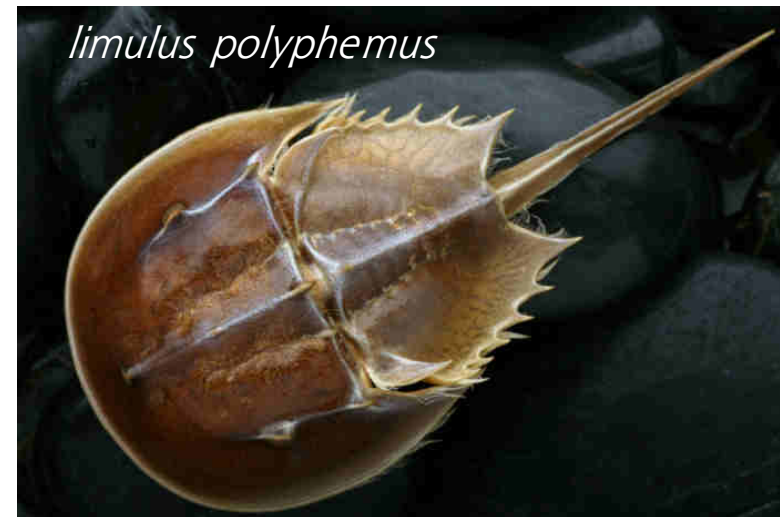
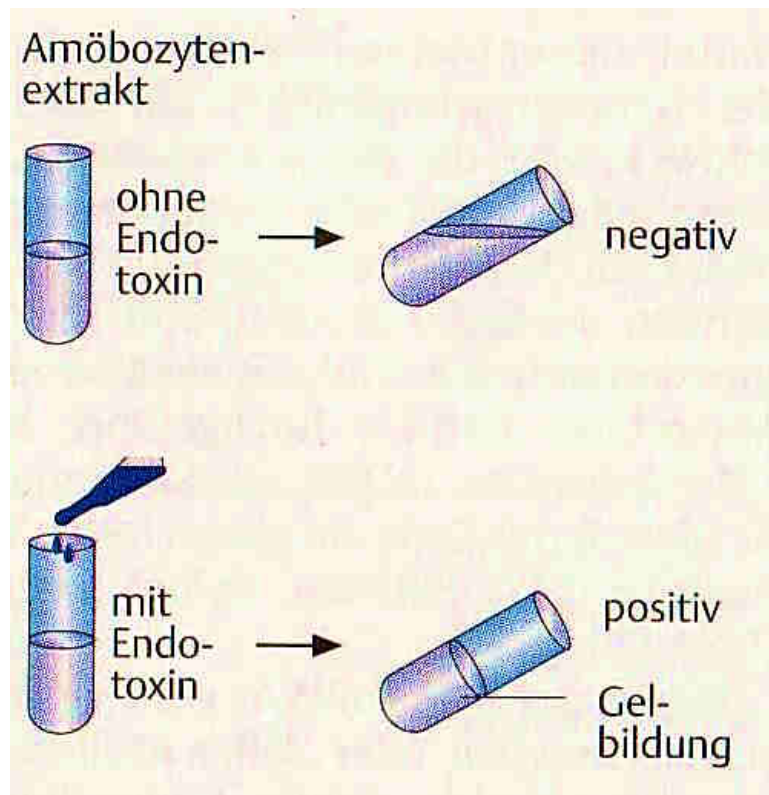


- Prinzip: HPRTase (Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-transferase) wandelt abgebaute DNA- und RNA-Basen in Nucleotide um
- wandelt aber auch toxische Metabolite wie 6-Thioguanin oder 8-Azaguanin in Nucleotide um => „normale“ Zelle stirbt
- Tumorpromotoren unterdrücken die Zell-Zell-Kommunikation => Zellen überleben

-> Schäden die erkannt werden:

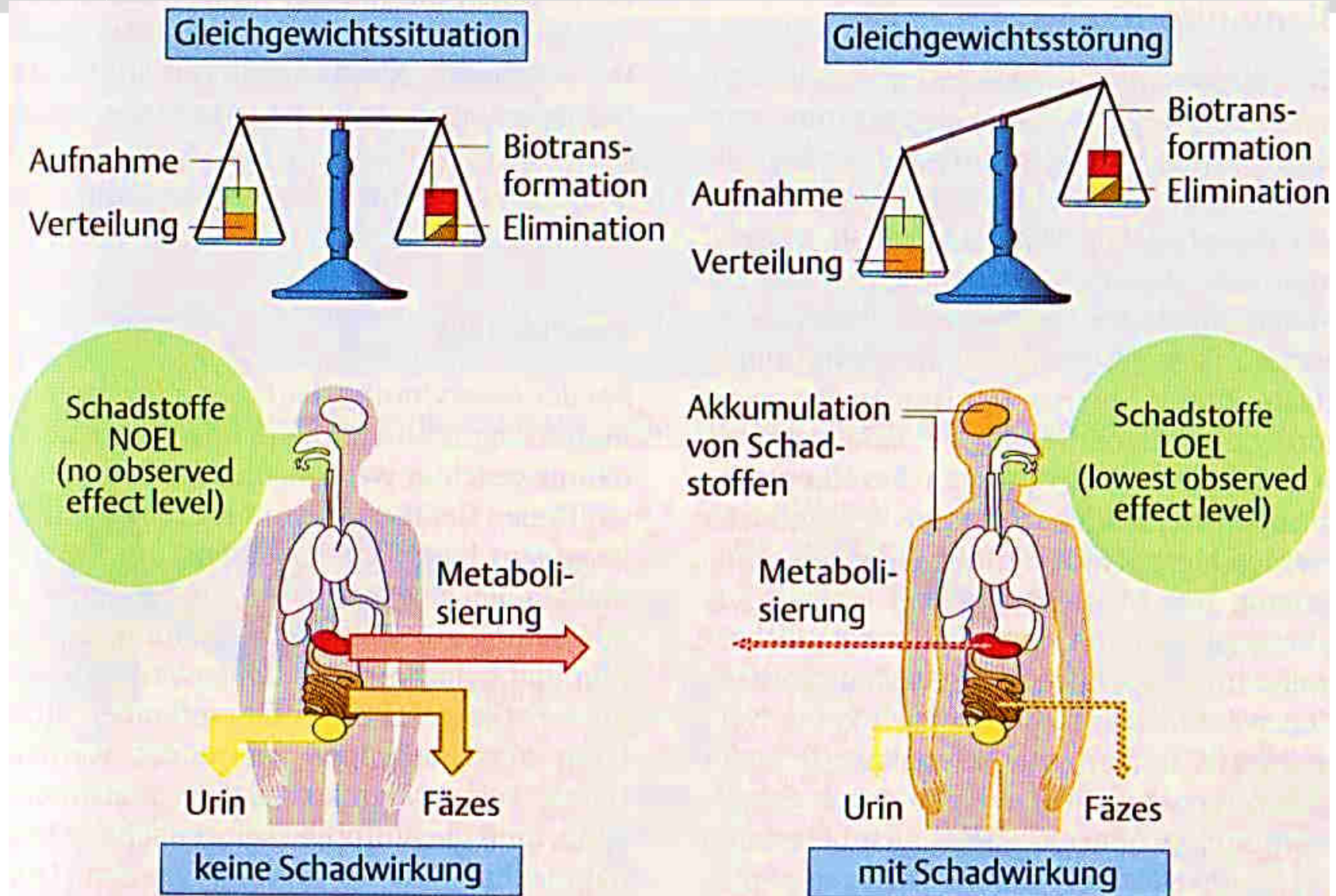
- Punktmutationen
- Leserastermutationen
- kleinere und größere Deletionen



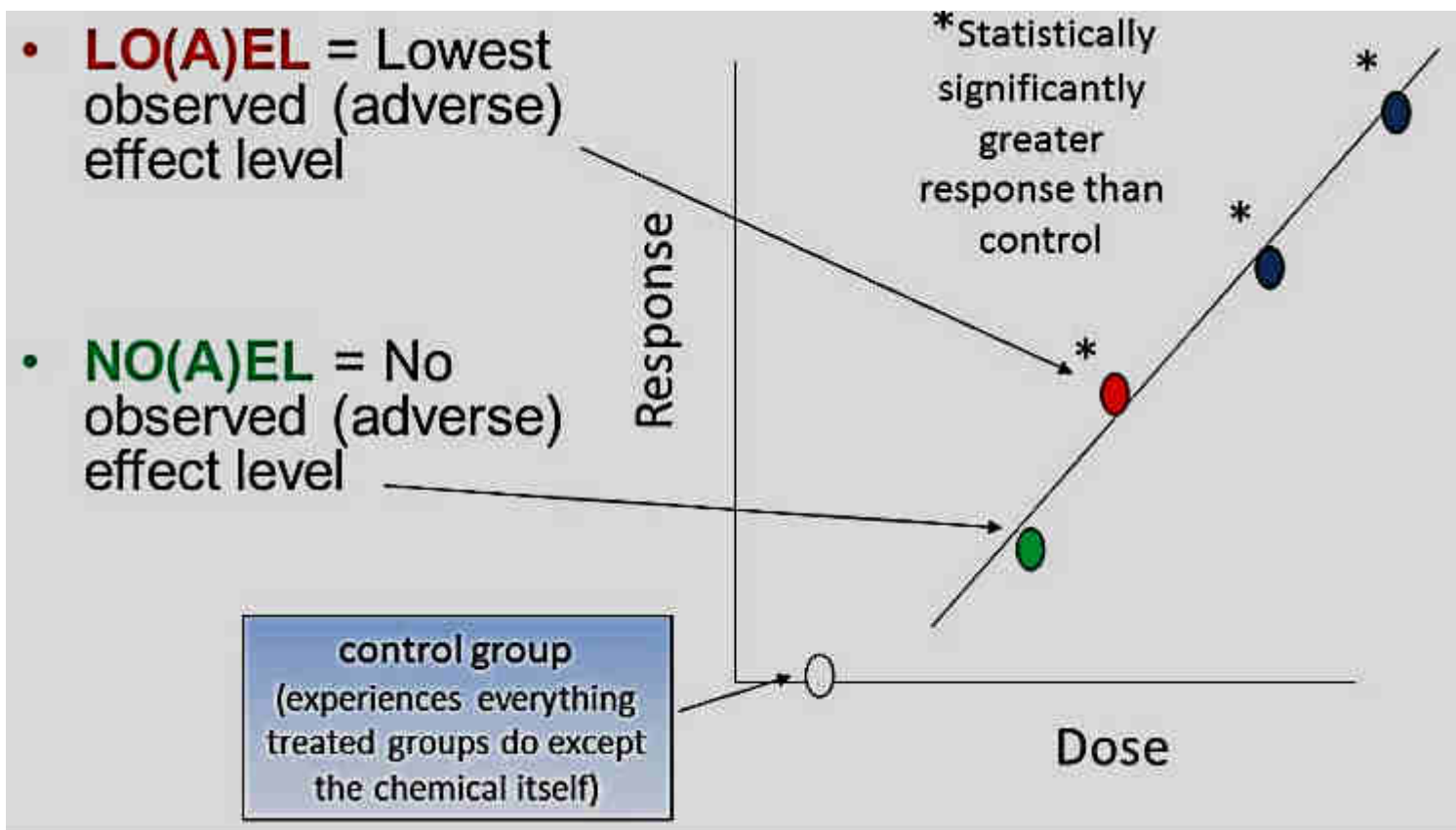


- ◆ *Limulus amoebocyte lysate* test.
- ◆ to measure the concentration of endotoxins of gram-negative bacterial origin
- ◆ reagent: amoebocyte lysate from horseshoe crab, *Limulus polyphemus*
- „Parenteraler Quality control“





Nicht jede Anwesenheit von Toxinen bedingt eine messbare Intoxikation bzw. Wirkung. Schadstoffe sind bis zu einem gewissen Anteil durch den Körper „tolerierbar“. Bei Akkumulation oder sehr hoher Affinität zu bestimmten Strukturen kann es jedoch zu Intoxikationen kommen. Diese Schwellenwerte lassen sich durch den „LOEL“ und „NOEL“ beschreiben.

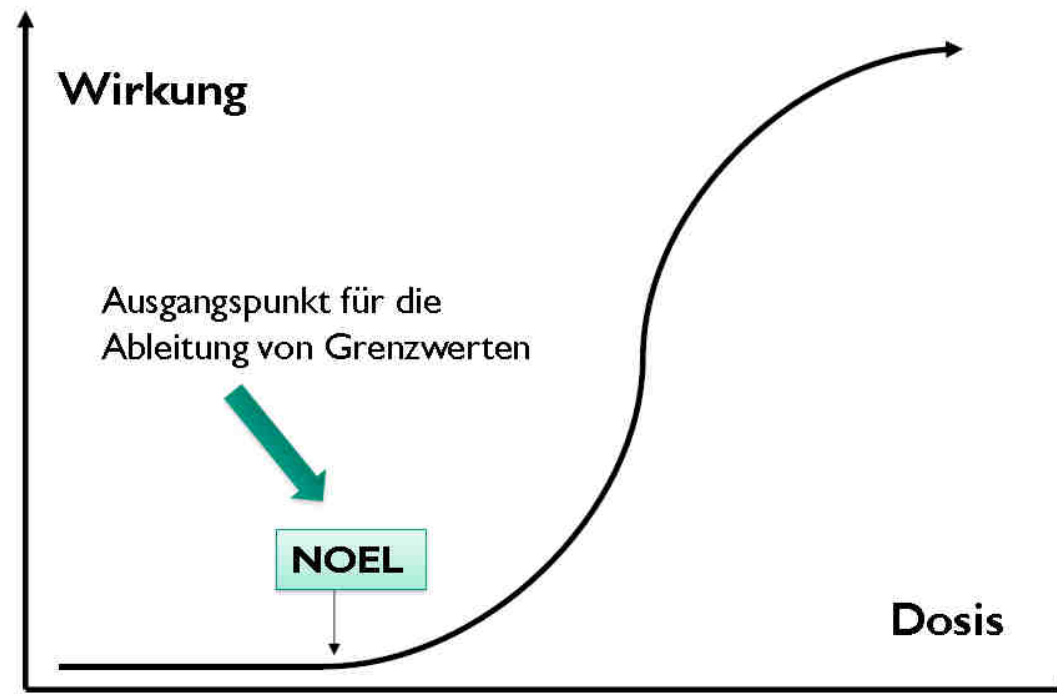


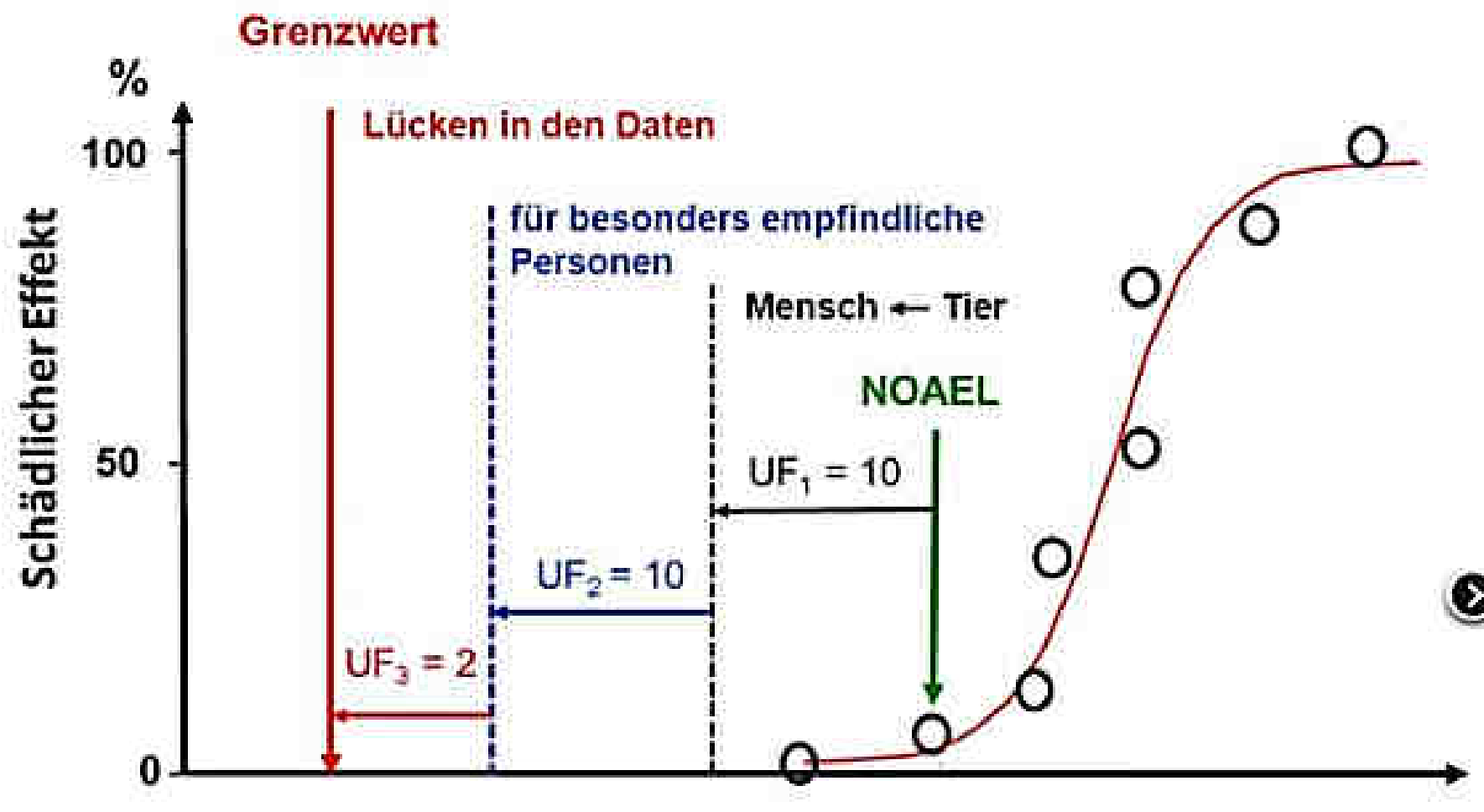
Methodisch bedingte Unsicherheiten des NOAEL:

- Extrapolation vom Tier zum Menschen
- Unterschiede zwischen den Spezies
- Unterschiede zwischen den Menschen
- keine Berücksichtigung von genetischer Prädisposition, Alter, Gesundheitsstatus etc.

NOAEL (No-observed-adverse-effect level)

-> Greatest concentration or amount of a substance, found by experiment or observation, that causes no adverse alteration of morphology, functional capacity, growth, development or lifespan of the target organism *distinguishable from those observed in normal (control) organisms of the same species and strain under the same defined conditions of exposure.*

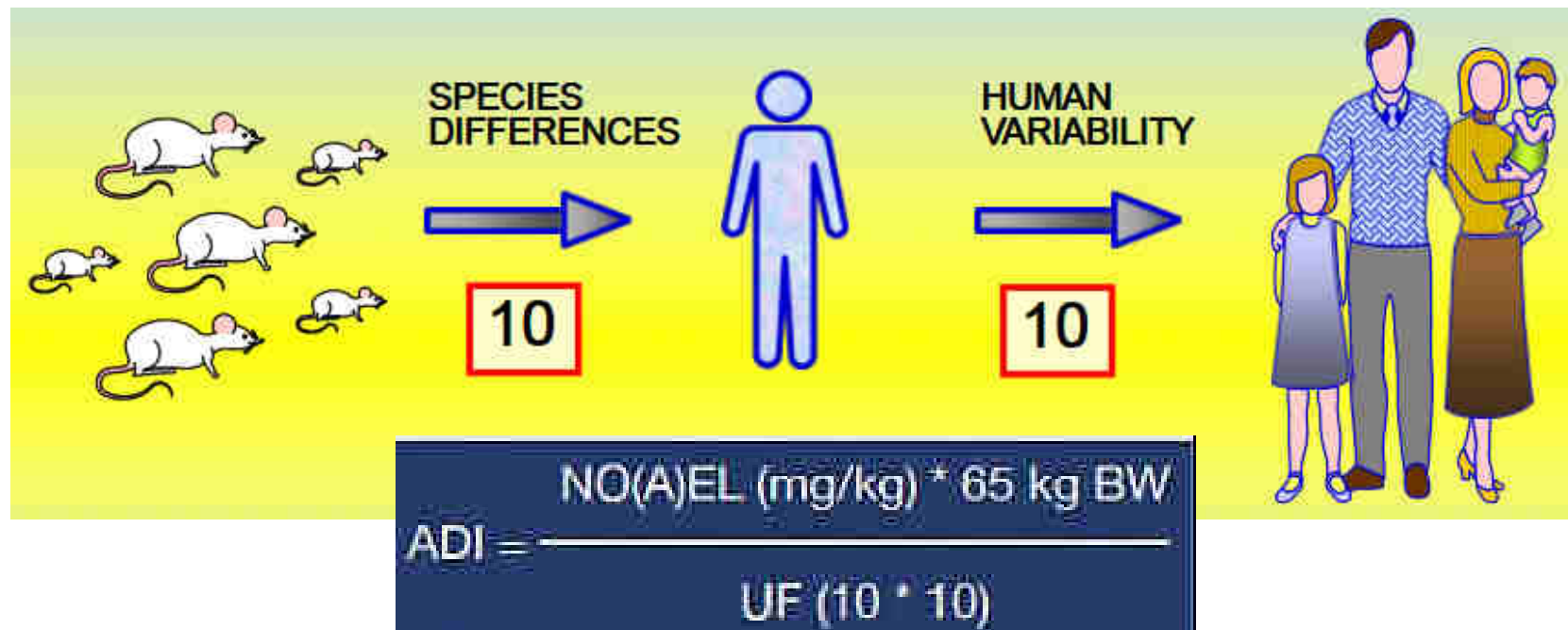




! Grenzwerte geben keine absolute Unbedenklichkeitsgarantie

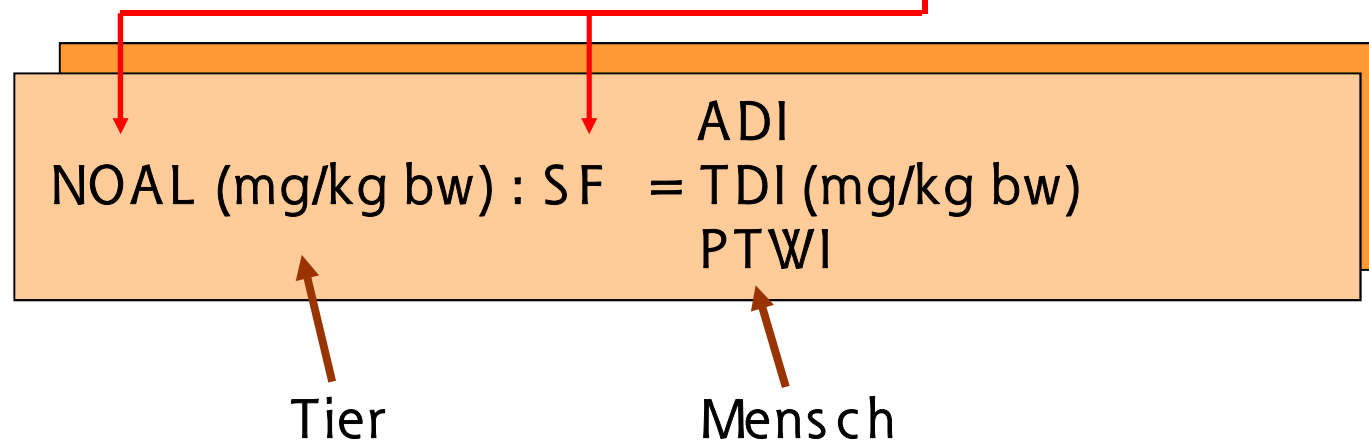
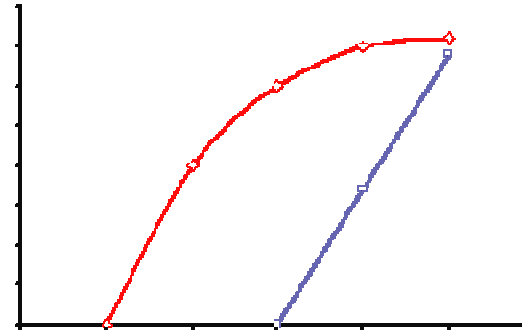
I.g. – 1.4**Typische Grenzwerte für gesundheitlich annehmbare Expositionen mit Schwellendosis**

- ADI/TDI = "Acceptable or Tolerable Daily Intake" (annehmbare oder duldbare tägliche Aufnahmemenge)
- Menge eines Stoffes, z. B. eines Lebensmittelzusatzstoffes, Pflanzenschutzmittelwirkstoffes o. ä., die Verbraucher täglich und ein Leben lang ohne erkennbares Gesundheitsrisiko aufnehmen können.
- ADI/TDI ist Grenzwert für die Langzeit-Exposition von Verbrauchern
- Einheit: mg/kg KG
- wenn Aufnahme von kumulierenden Stoffen (z.B. Schwermetallen) von Tag zu Tag schwankt => Verwendung dem ADI analogen „Provisional Tolerable Weekly Intake“ (PTWI)
- PTWI: vorläufig duldbare wöchentliche Aufnahmemenge von Kontaminanten oder Rückständen in Lebensmitteln in mg/kg KG



Extrapolation vom Tier auf den Menschen:

- tiefster NOAL
- sensibelste Spezies
- Sicherheitsfaktor (SF)
(üblich: 100)

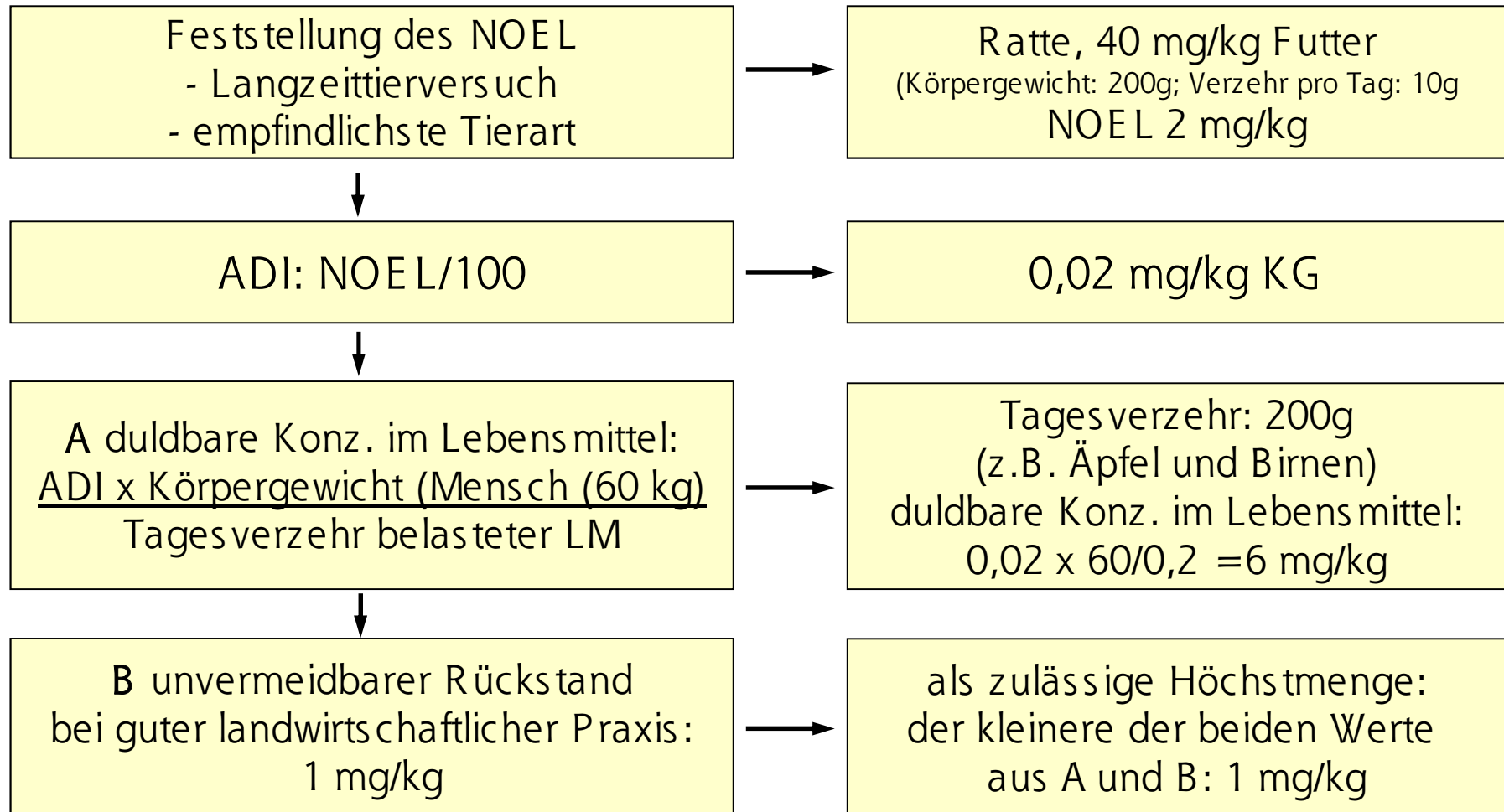
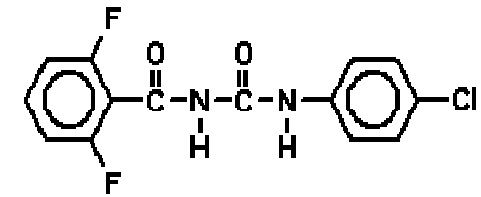


ADI (acceptable daily intake): absichtlich eingesetzte Stoffe

TDI (tolerable daily intake), PTWI (Provisional tolerable weekly intake): Kontaminanten

I.g. – 1.6

Ermittlung des ADI-Wertes am Beispiel Diflubenzuron (Insektizid vom Phenyharnstoff-Typ)

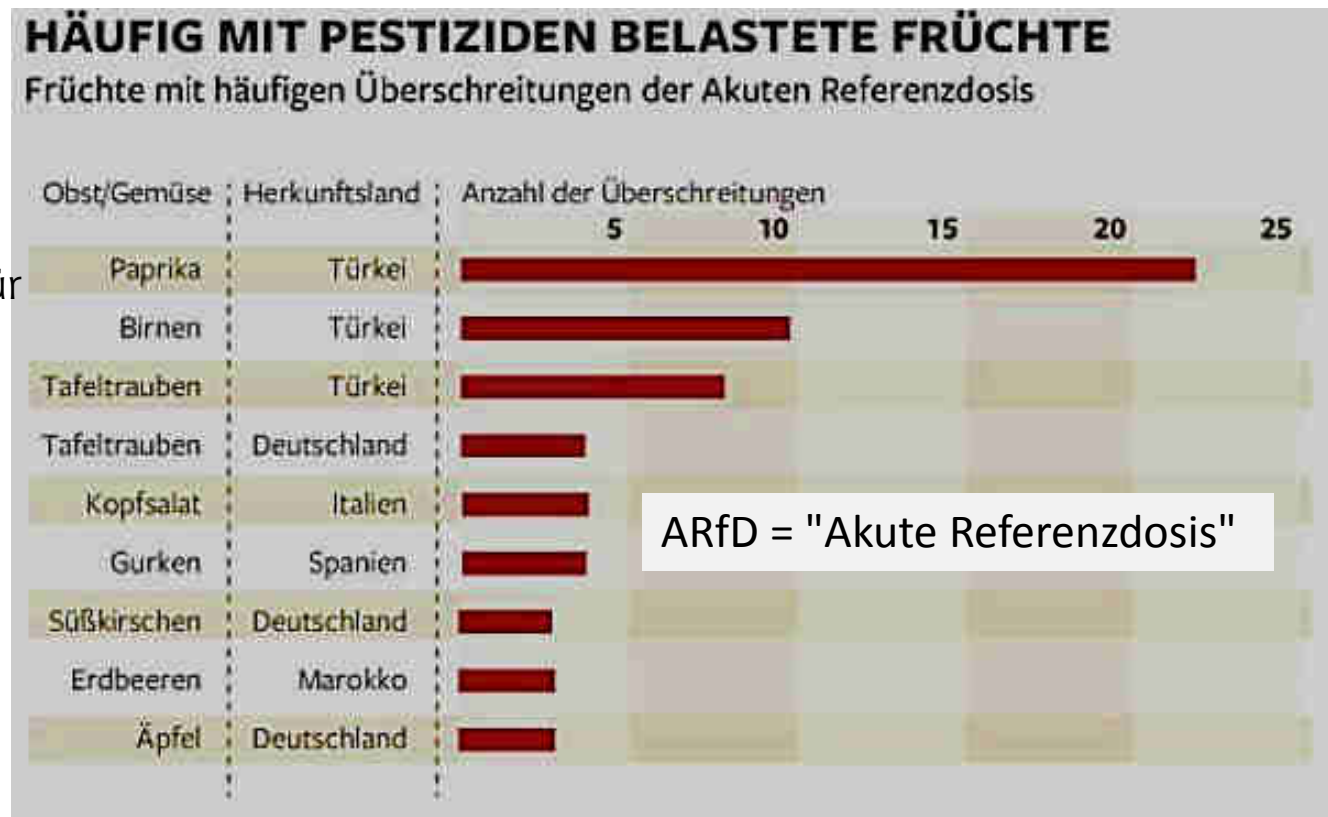


I.g.- 1.7**Typische Grenzwerte für gesundheitlich annehmbare Expositionen mit Schwellendosis**

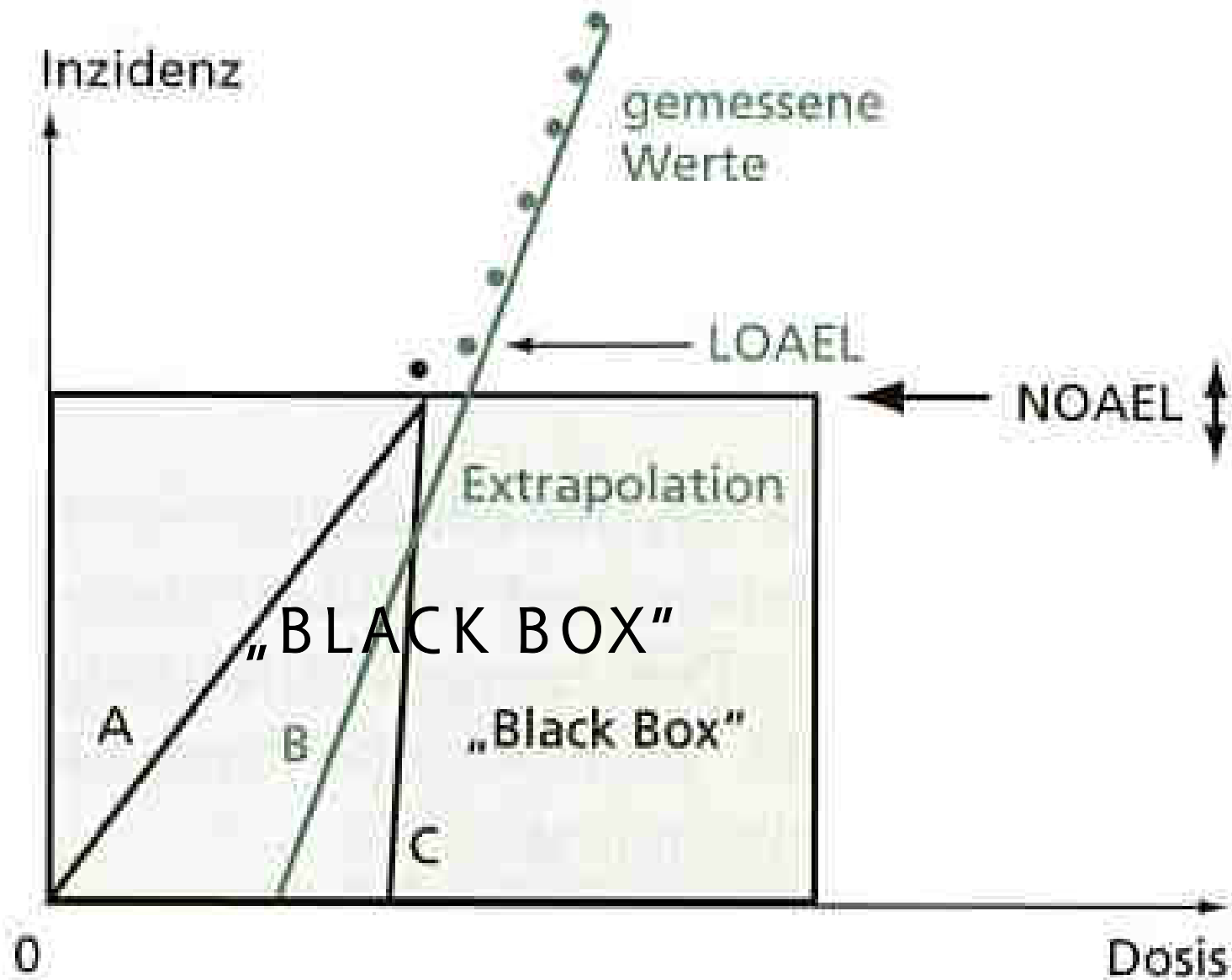
- Definition: Menge eines Stoffes, die Verbraucher bei einer Mahlzeit oder mehreren Mahlzeiten über einen Tag ohne klinisches Gesundheitsrisiko mit der Nahrung aufnehmen können
- für Rückstände oder Kontaminanten in Lebensmitteln ist die ARfD diejenige Substanzmenge, die mit der Nahrung innerhalb von 24 Stunden oder einer kürzeren Zeitspanne ohne merkliches Gesundheitsrisiko aufgenommen werden kann
- Mögliche erhöhte Empfindlichkeiten von Säuglingen, Stillenden, Schwangeren bzw. Ungeborenen, Kranken oder alten Menschen im Sicherheitsfaktor berücksichtigt

=>ARfD Grenzwert für die Kurzzeit-Exposition von Verbrauchern

=>ARfD-Werte werden nur für Stoffe festgelegt, die laut den Kriterien der zuständigen Gremien in ausreichender Menge geeignet sind, die Gesundheit schon bei einmaliger Exposition zu schädigen







Merke: Grenzwerte dürfen grundsätzlich nicht als absolute Unbedenklichkeitsgarantien angesehen werden, die sie nicht sind. Die Festlegung von rechtlich verbindlichen Grenzwerten bietet keine absolute Sicherheit sondern ist vielmehr eine politische Entscheidung unter Berücksichtigung naturwissenschaftlicher Erkenntnisse, aber auch anderer Belange (Wirtschaft etc.).

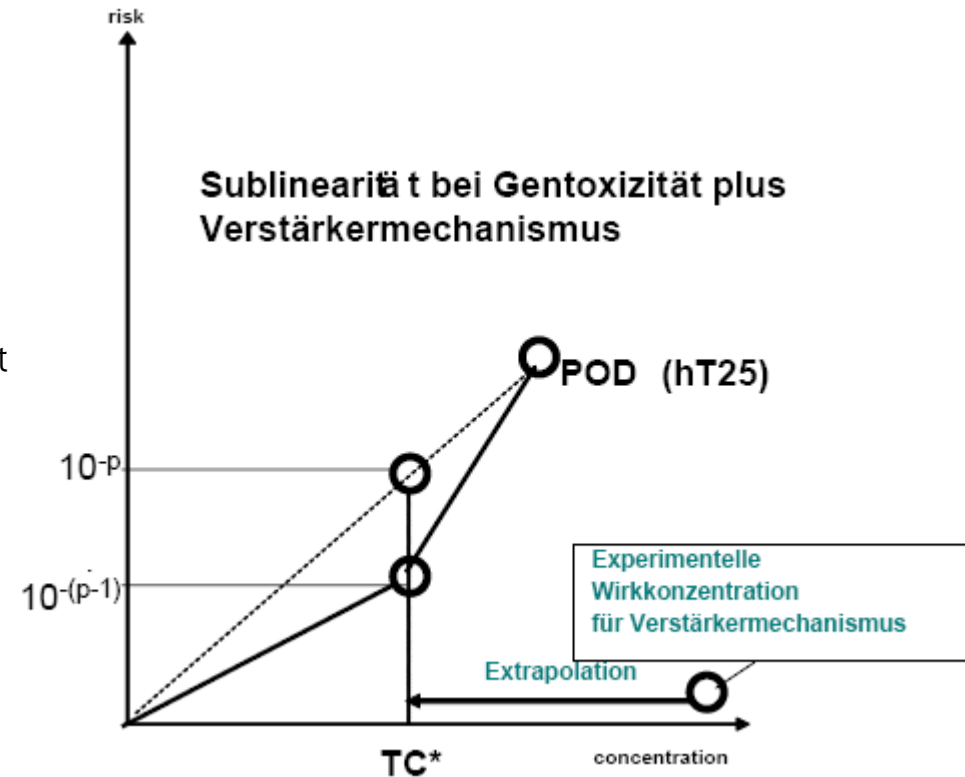
I.g. – 1.9

Stoffe ohne Schwellendosis: Prinzip der Ableitung eines Grenzwertes für Kanzerogene

Der **HT₂₅-Wert** ist die auf den Menschen umgerechnete chronische tägliche Dosis in mg/kg Körpergewicht, bei der im Tierversuch 25 % der Tiere einen Tumor entwickeln.

Methode (H)T25-Verfahren:

- einfaches Risikoabschätzungsverfahren, das von der Europäischen Kommission zur Ableitung von Grenzwerten für Zubereitungen mit krebserzeugenden Stoffen empfohlen wurde
- ausgehend von einer Konzentration mit signifikant erhöhter Tumorinzidenz wird durch lineare Interpolation unter Berücksichtigung der Hintergrundinzidenz, gegebenenfalls unter Korrektur einer nicht lebenslangen Versuchsdauer, und unter Annahme einer vollständigen Resorption eine Dosis ermittelt, bei der die Inzidenz für diesen Tumor im Tierversuch 25 % bei lebenslanger Exposition beträgt
- T25-Wert kann (ggf. nach Umwandlung in eine humanäquivalente Konzentration als hT25) als "point of departure" (Ausgangspunkt) bezeichnet und verwendet werden, um in den Niedrigdosisbereich das Risiko für geringere Dosierungen abzuschätzen
- => hilfreich zur Risikobewertung, ob Grenzwert aus der Sicht der Risikobewertung hinreichend ist -> dazu werden die errechneten „hypothetischen Risiken“ bzgl. der Grenzbereiche bzw. Risiken eingeschätzt, die üblicherweise als tolerabel eingestuft werden



- MOE = Tool zur Abwägung möglicher Sicherheitsbedenken in Bezug auf potentiell genotoxische und kanzerogene Substanzen in Lebens- und Futtermitteln
- MOE ist eine Art "Sicherheitsabstand" -> Das Verhältnis aus Dosis, bei der erstmals eine kleine, jedoch messbare schädliche Wirkung beobachtet wird, und dem Expositionsniveau gegenüber der betrachteten Substanz für eine gegebene Population
- es wird ein BMDL₁₀-Wert (benchmark dose for 10% response) $\times \mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht/Tag statistisch abgeleitet.
- der MOE ergibt sich aus der menschlichen Exposition mit einem Stoff im Verhältnis zu der im Tierversuch festgestellten oder berechneten („geringst“) wirksamen Dosis BMDL₁₀ für eine vorgegebene Tumorfrequenz
- =>es wird davon ausgegangen, dass für genotoxische krebserzeugende Substanzen ein MOE-Wert von 10.000 oder höher gesundheitlich wenig bedenklich ist. („10.000mal mehr, um in den Dosisbereich zu gelangen, der im Tierversuch wirksam war“)

MOE =

$$\frac{\text{NOAEL oder BMDL (mg/kg/Tag)}}{\text{Exposition des Menschen (mg/kg/Tag)}}$$

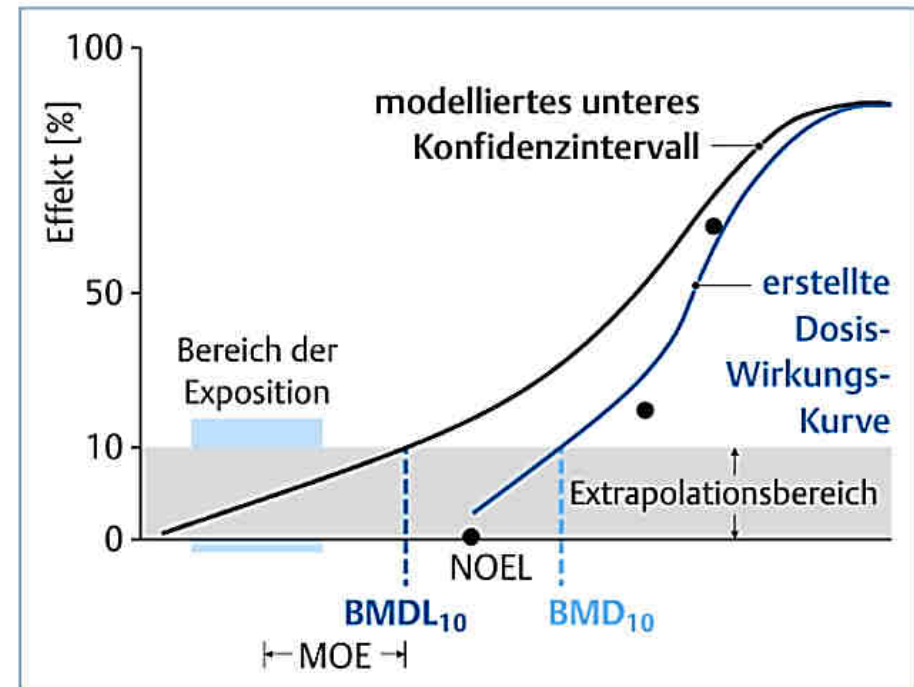


Abb. 4.33 Berechnung des BMDL₁₀-Wertes. BMD₁₀: Benchmark Dose, BMDL₁₀: Benchmark Dose lower Limit (Quelle: [29]).

I.g. – 2.1

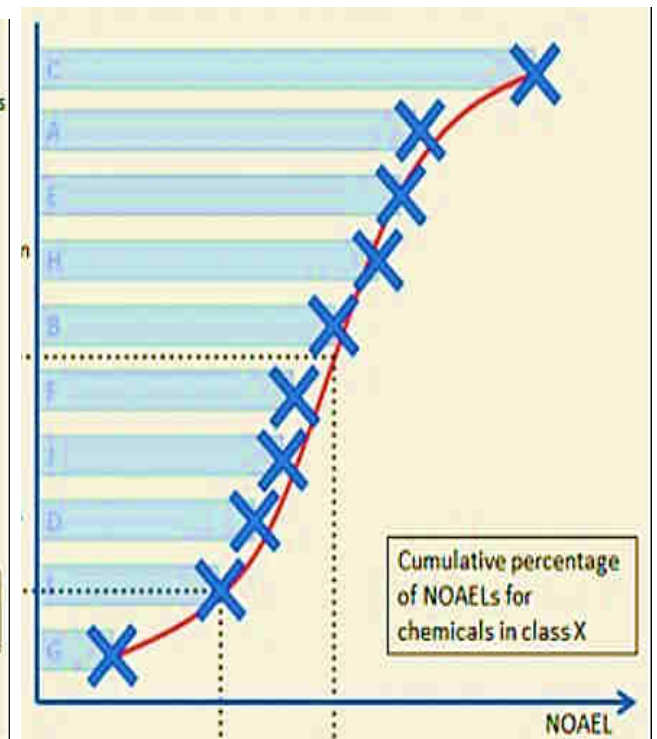
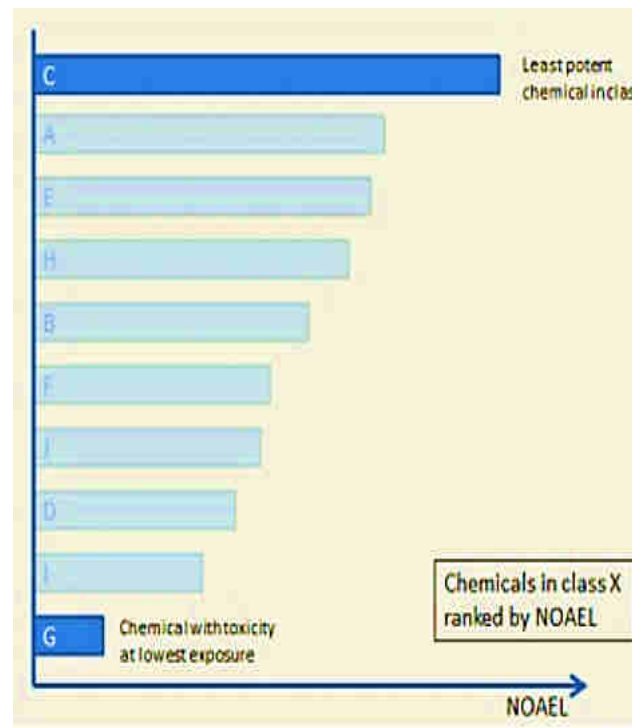
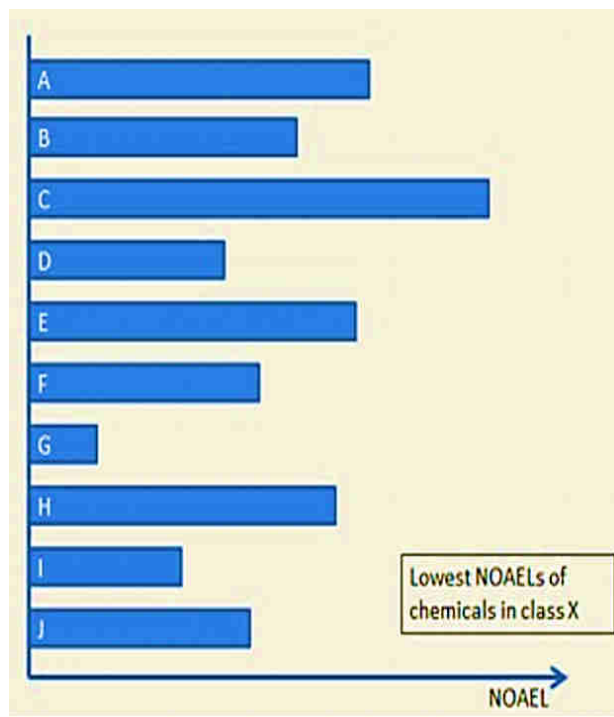
Übersicht verschiedener MOEs (Margin of Exposure)

Substanz	Endpunkt und BMDL-Wert	Geschätzte tägliche Aufnahme (mg/kg KG)	Anmerkungen/Probleme	MOE-Wert
Acrylamid	Brusttumoren, 0,16 (♀ Ratte)	0,01	von vielen Ländern existieren nur ungenaue Expositionsdaten	200
Aflatoxin B ₁	Lebertumoren, 0,00025 (♂ Ratte)	0,0000004	EU-Exposition ist nicht typisch für andere Gebiete; Beeinflussung durch andere Faktoren (HIV etc.)	600
Methyleugenol	Lebertumoren, 7,9 (♂ Ratte)	0,01	Induktion der „eigenen“ Aktivierung bei hohen Dosen, Resultate von Tierexperimenten daher möglicherweise nicht relevant, Daten sehr mangelhaft	800
Furan	Adenome/Karzinome in der Leber, 1,28 (♂ Ratte)	0,003	Fehleinschätzung der Belastungen durch Flüchtigkeit der Substanz; Cholangiosarkome für MOE-Berechnung nicht verwendbar	4.000
B(a)P in PAK-Gemischen	Tumoren in diversen Organen, 0,12 (Maus)	0,000008	Beitrag anderer PAK zur Tumorauslösung unklar; gute Expositionsabschätzung für Menschen	20.000
Ethylcarbammat	Adenome/Karzinome in der Lunge, 0,25 (Maus, ♂/♀ kombiniert)	0,000015	Expositionsabschätzung über Konsum alkoholischer Getränke schwierig	20.000
PhIP	Prostatatumoren, 0,48 (♂ Ratte)	0,000006	relativ kleine Gruppengröße bei Experimenten mit Prostatatumoren; Expositionsabschätzung schwierig, von Grilltemperatur abhängig	80.000
	Brusttumoren, 0,74 (♀ Ratte)	0,000006		100.000
1,3-Dichlor-2-propanol	Adenome/Karzinome 9,6 (♂ Ratte)	0,00009	Exposition durch Fleischprodukte ungenau, Mechanismen der Krebsauslösung unbekannt	100.000

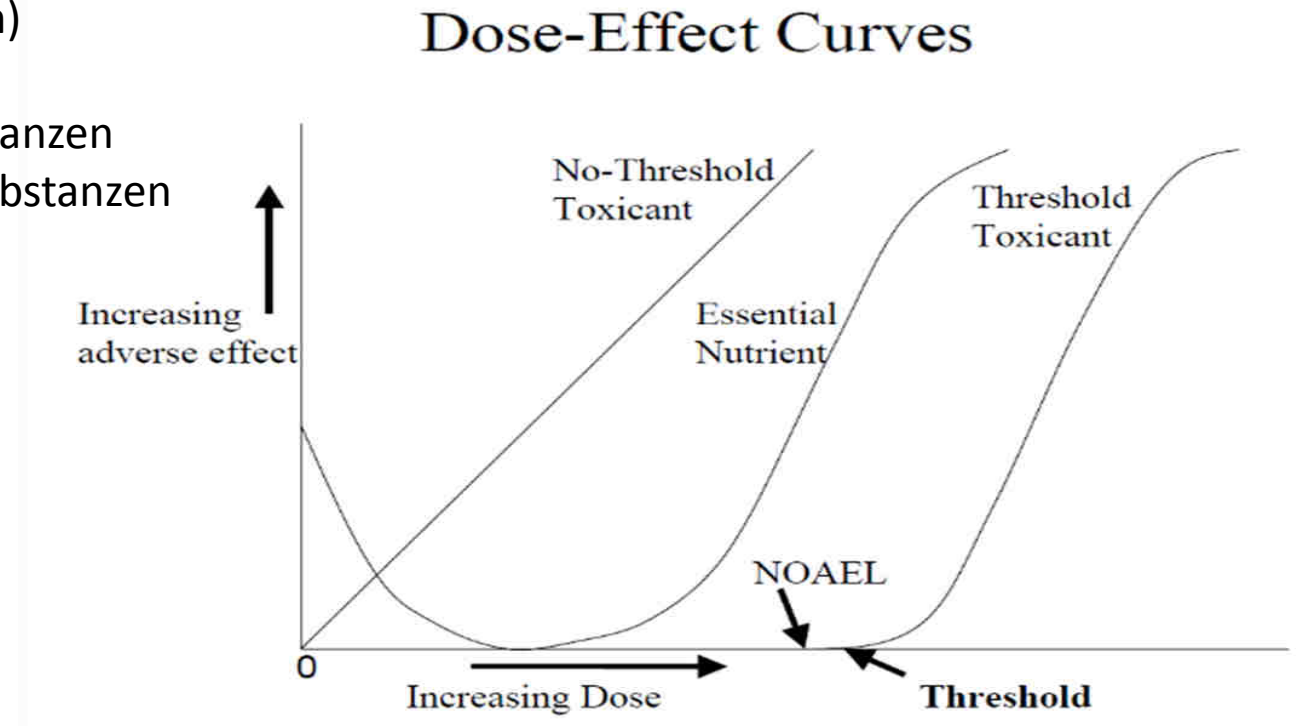
- Problem: Nachweis von Substanzen in sehr niedrigen Konzentrationen in Lebens- und Futtermitteln durch Fortentwicklung von Analyseverfahren
- wenige oder gar keine toxikologischen Daten über derartige Substanzen
- => Konzept: „Threshold of Toxicological Concern – TTC“ („Grenzwert der toxikologischen Bedeutung“)
- System zur Erkennung möglicher qualitativer Toxizitäten von Substanzen
- anhand chemischer Struktur einer Substanz wird ein „wahrscheinliches“ gesundheitliches Risiko anhand generischer Schwellenwerte für die menschliche Exposition („TTC-Werte“) festgelegt
- TTC wird dadurch ermöglicht, dass Chemikalien derselben Kategorie und mit ähnlicher Struktur eine ähnliche Toxizitätswirkung im Körper hervorrufen (führen bei der gleichen Aufnahmemenge zu ähnlichen toxischen Reaktionen)
- Analysen von toxikologischen Datenbanken haben ergeben, dass zwischen drei allgemeinen Kategorien („Cramer-Klassen I-III“) an chemischen Strukturklassen unterschieden werden kann
- => für jede Substanz kann ein generischer Schwellenwert für die Toxizität errechnet werden, unter dem voraussichtlich keine Gesundheitsgefährdung auftritt
- dieser Schwellenwert wird als TTC bezeichnet

Kategorie	Beschreibung	TTC mg/Person/Tag
1. Geringe Toxizität	Substanzen mit einfachen Strukturen, die der Körper effizient abbauen kann	1.8
2. Mittlere Toxizität	Substanzen, die gefährlicher als die der Kategorie 1 sind, die aber nicht auf eine Toxizität hinweisen	0.54
3. Hohe Toxizität	Substanzen, die auf eine erhebliche Toxizität hinweisen oder über reaktive Funktionsgruppen verfügen	0.09

- Bei Menschen, die einer Substanz unterhalb des TTC-Wertes ausgesetzt sind, wird davon ausgegangen, dass die Wahrscheinlichkeit negativer Auswirkungen sehr niedrig ist.
- Für die Verwendung von TTC muss eine verlässliche Bemessung der Aufnahmemenge der Substanz möglich sein. Die Aufnahmemenge wird dann mit dem jeweiligen Schwellenwert für die Toxizität verglichen, und es kann eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob weitere toxikologische Untersuchungen nötig sind
- EFSA verwendet derzeit TTC-Ansatz z.B. bei Beurteilung von Aromastoffen sowie von Pestizidmetaboliten im Grundwasser, FDA bei neuen LM-Zusatzstoffen



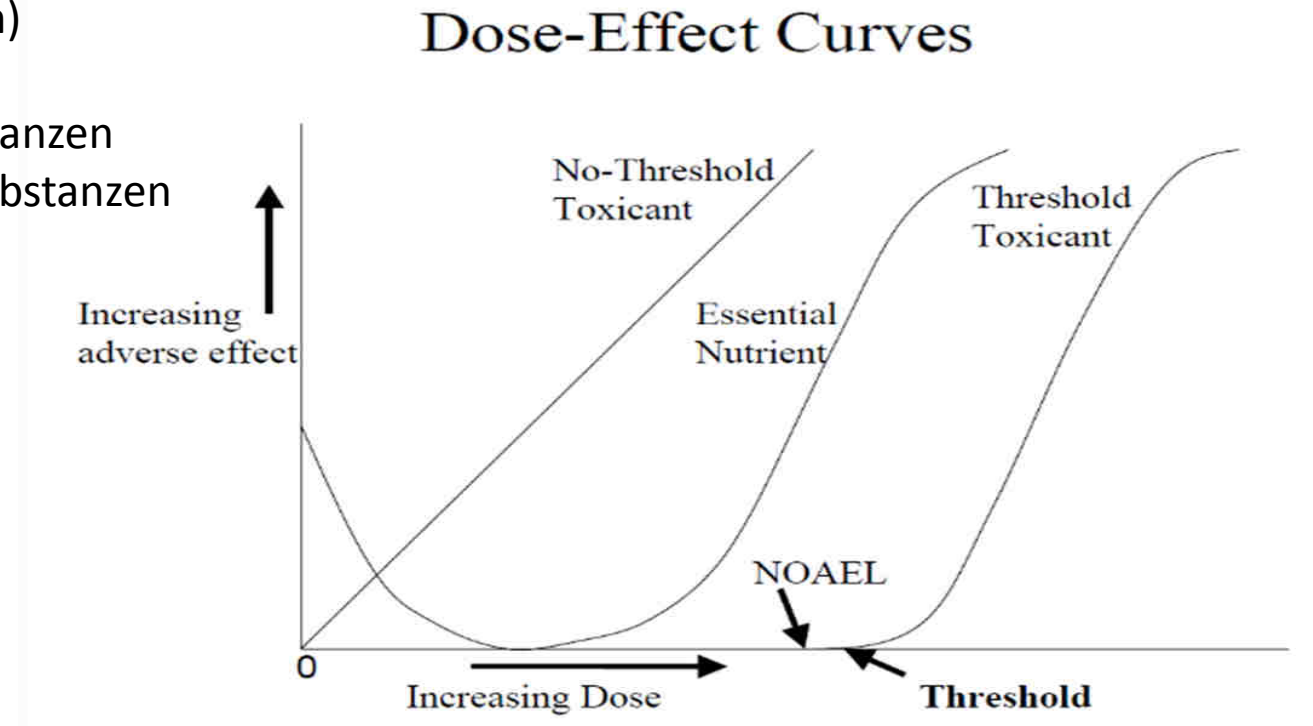
- Einige Stoffkategorien sind nicht bewertbar
 - hochwirksame Kanzerogene (z.B. Aflatoxine)
 - anorganische Substanzen (z.B. Metalle und Organometalle)
 - Proteine, Steroide und Substanzen, die sich voraussichtlich anreichern (bioakkumulieren)
 - Nanomaterialien
 - radioaktive Substanzen
 - Gemische von Substanzen



- TTC-Ansatz ist ein wichtiges Hilfsmittel für Risikoprüfer, Risikomanager und die Industrie => Auswirkungen eines geringen Ausgesetztseins gegenüber neuen Substanzen können schnell ermittelt werden

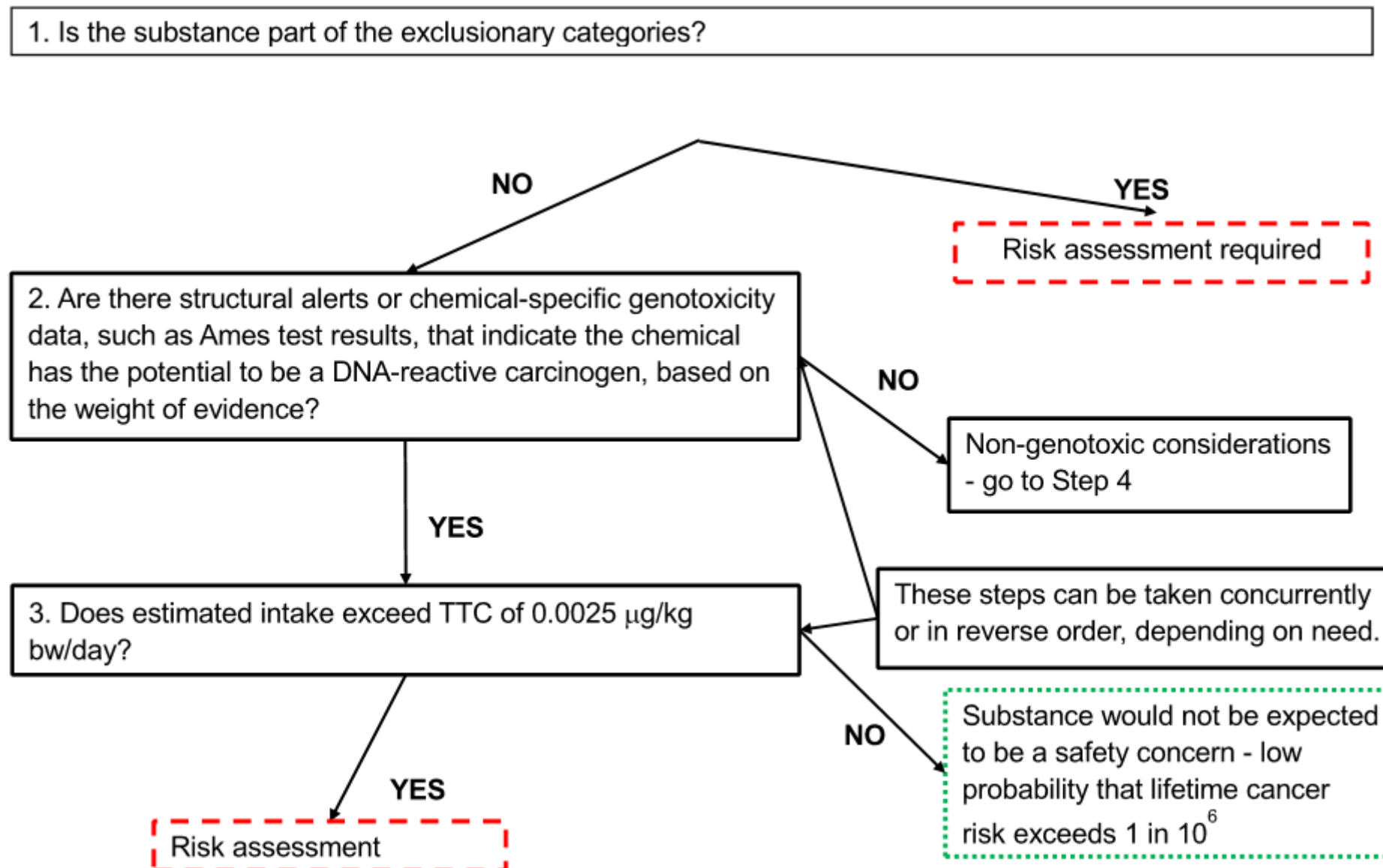
Merke: TTC dient der Bestimmung von Substanzen mit bekannter chemischer Struktur, die in Nahrungsmitteln in geringen Konzentrationen vorhanden sind und für die keine ausreichenden Toxizitätsdaten vorliegen.

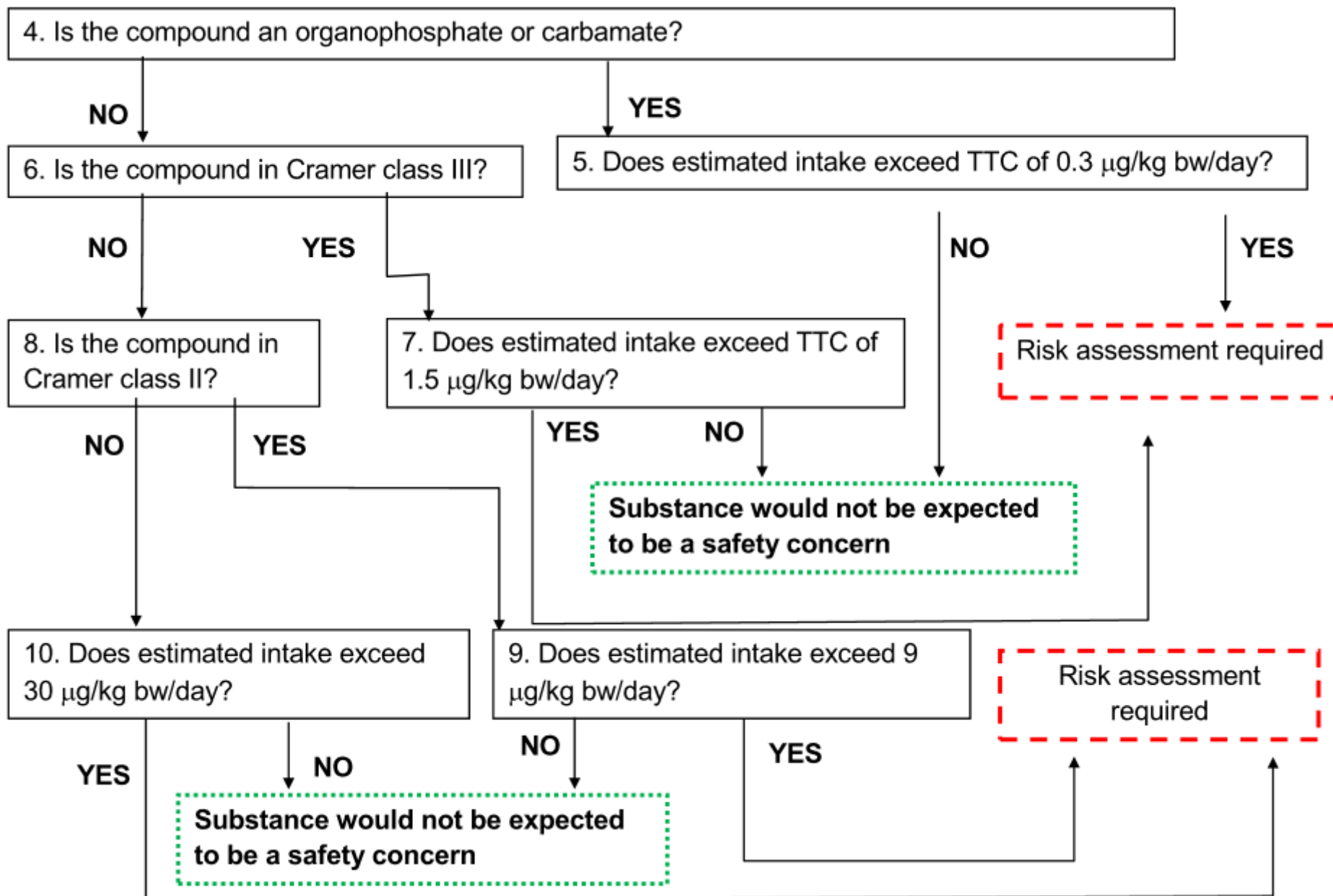
- einige Stoffkategorien sind nicht bewertbar
 - hochwirksame Kanzerogene (z.B. Aflatoxine)
 - anorganische Substanzen (z.B. Metalle und Organometalle)
 - Proteine, Steroide und Substanzen, die sich voraussichtlich anreichern (bioakkumulieren)
 - Nanomaterialien
 - radioaktive Substanzen
 - Gemische von Substanzen



- TTC-Ansatz ist ein wichtiges Hilfsmittel für Risikoprüfer, Risikomanager und die Industrie => Auswirkungen eines geringen Ausgesetztseins gegenüber neuen Substanzen können schnell ermittelt werden

Merke: TTC dient der Bestimmung von Substanzen mit bekannter chemischer Struktur, die in Nahrungsmitteln in geringen Konzentrationen vorhanden sind und für die keine ausreichenden Toxizitätsdaten vorliegen.

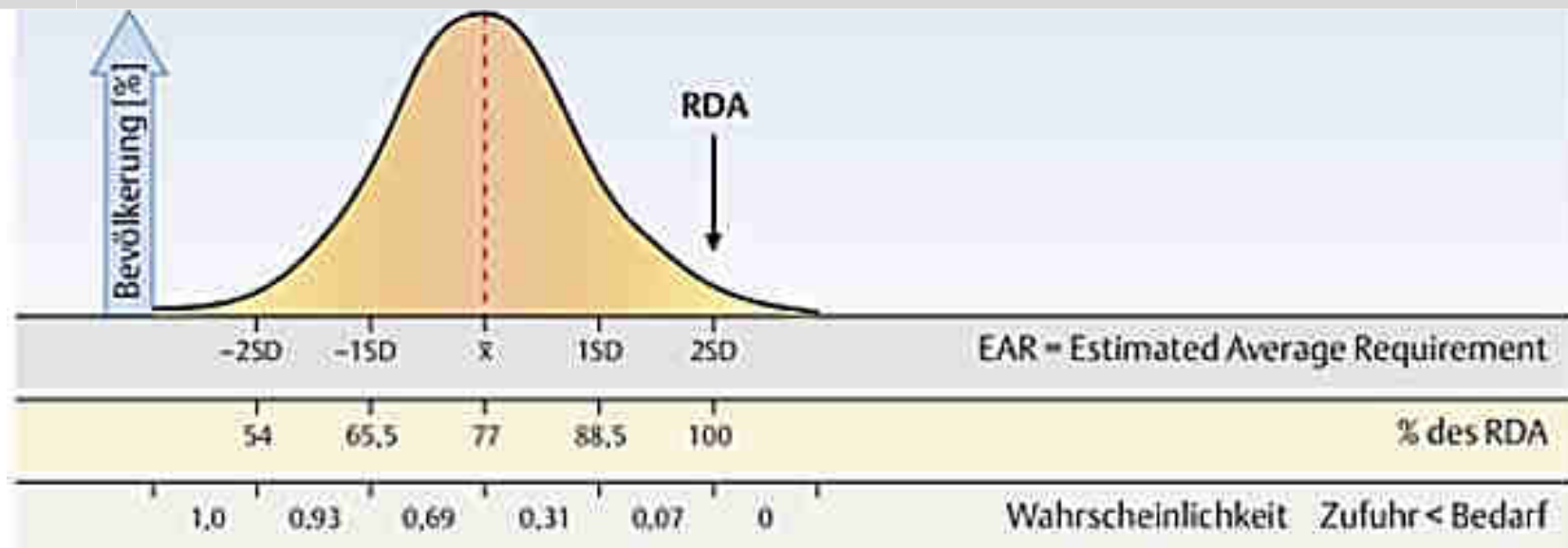




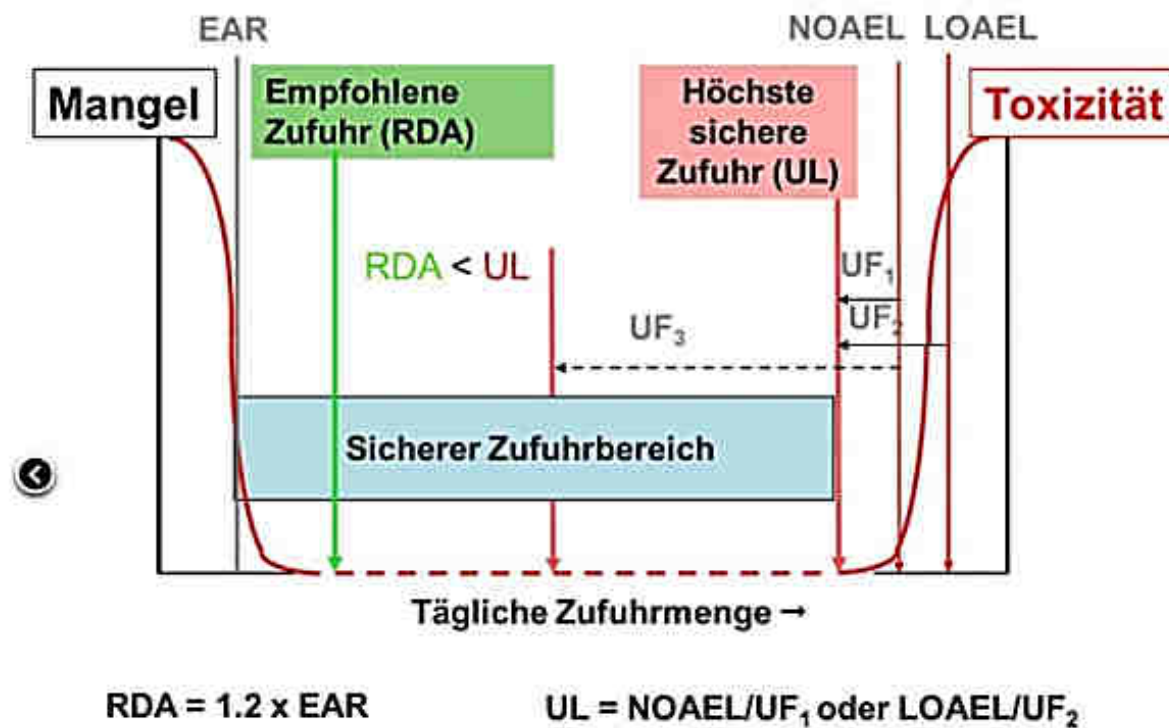
Tolerable Upper Intake Level für Erwachsene			
Vitamine		Mineralstoffe	
Vitamin A	3 mg	Fluor	7 mg
Vitamin D	0,1mg	Jod	0,6 mg
Vitamin E	300 mg	Kupfer	5 mg
Niacin: Nicotinsäure	10 mg	Molybdän	0,6 mg
Nicotinamid	900 mg	Selen*	0,3 mg
Vitamin B6	25 mg	Zink	25 mg
Folsäure	1 mg	Calcium	2500 mg
		Magnesium**	250 mg

* gilt für Selenate, Selenite und Selen aus Lebensmitteln
 ** gilt für fertig lösliche Magnesiumsalze in Nahrungsergänzungsmitteln, Wasser und angereicherten Lebensmitteln

- RDA = Recommended Dietary Allowances: Mengen von essentiellen Nährstoffen, die nach dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand für ausreichend angesehen werden, den täglichen Bedarf nahezu jedes gesunden Menschen zu decken
- alle 5 Jahre aktualisiert
- Grundlagen der Aktualisierung sind weltweite und nationale Empfehlungen




- Ermittlung der RDA: Ausgangspunkt mittlere Menge eines bestimmten Nährstoffs in *repräsentativen Teil der Bevölkerung ohne Mangelsymptome* (\neq EAR)
- unter Annahme Normalverteilung wird der mittleren Nährstoffaufnahme die zweifache Standardabweichungen hinzugefügt ($=$ RDA).
- man geht davon aus, beim RDA 97,5 % der Bevölkerung keine Mangelerscheinungen entwickelt werden und alle gesund bleiben
- RDA enthalten also Sicherheitsreserve, da die größte Zahl dieser Population mit 77 % des RDA auskommt
- unterhalb RDA steigt das Risiko einer Unterversorgung kontinuierlich, oberhalb wird (je nach Nährstoff) ein sehr breiter „sicherer“ Bereich angenommen
- Schwierigkeiten: Festlegung repräsentativen Bevölkerungsgruppe (individuelle Variabilität wie z. B. Alter, Ernährungszustand, Suchtmittel etc. berücksichtigt?)
- gegebene Zufuhr sagt demnach nichts darüber aus, ob diese verbesserungswürdig ist
- RDA ist nicht zwangsläufig geeignet einen optimalen Gesundheitszustand zu sichern
- RDA demnach nur Anhaltspunkte für („zurzeit“) gesunde unbelastete Individuen



- Mehrfachverwendung von Nahrungsergänzungen erfordert die Festlegung von oberen Grenzwerten
- =>EFSA Tolerable Upper Intake Level (UL) = „obere Grenzwerte“ erarbeitet
- höchste sichere Dosis (NOAEL) oder die niedrigste unsichere Dosis (LOAEL) wird ermittelt und um einen Unsicherheitsfaktor U_f verkleinert
- UL's gelten für langfristige Aufnahme und für „nahezu die gesamte Bevölkerungsgruppe“.
- Sind keine klassischen Toxizitätsgrenzen - sollen vielmehr das Auftreten „unerwünschter Effekte“ verhindern (Magnesium - osmotische Diarrhoe).

I.i. -1.3

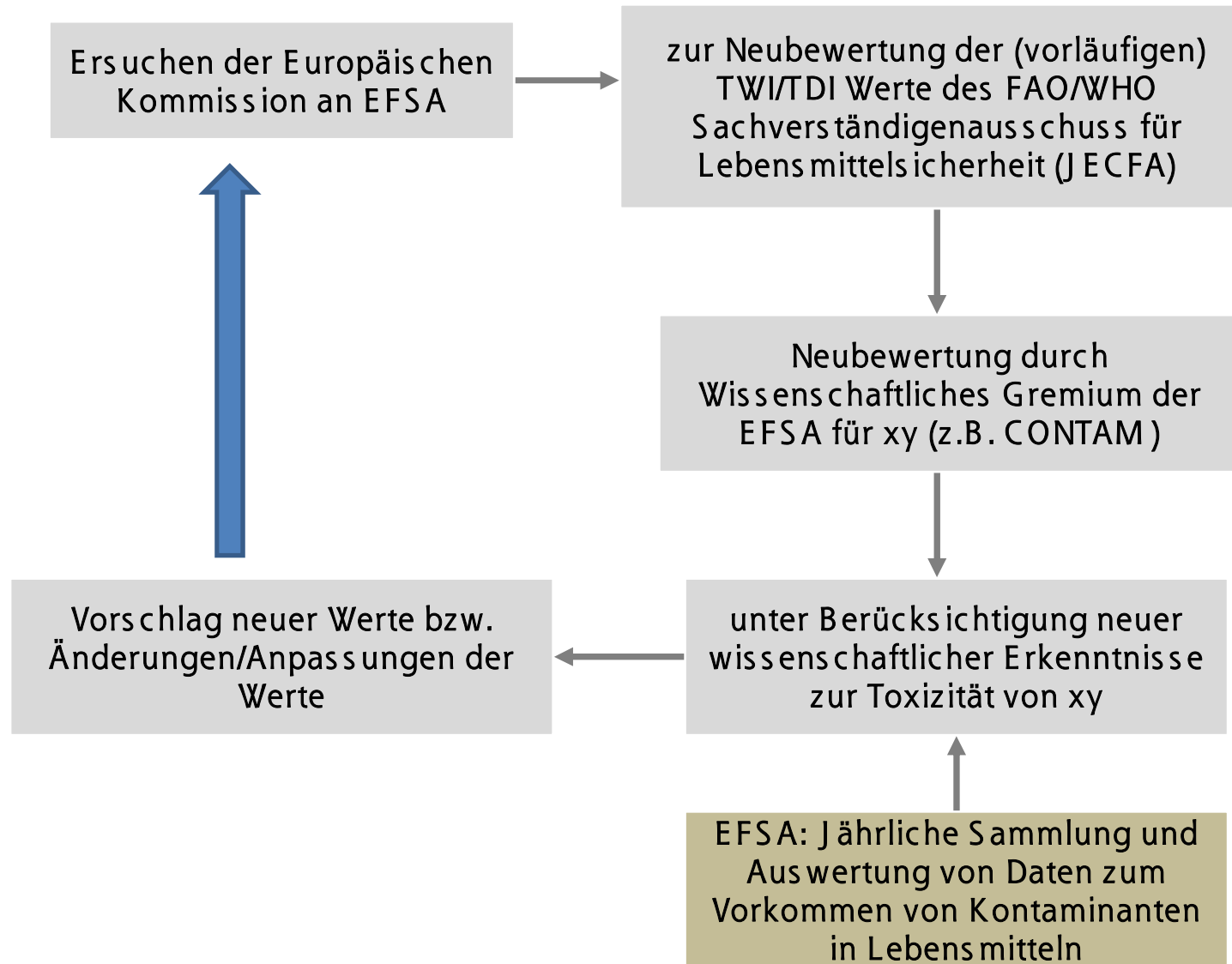
essentielle (toxische) Stoffe: nationale Unterschiede in den Tolerable Upper Intake Level (UL)

Nährstoffe	Einheit	UL (SCF/EFSA)	EF	UL (IOM)	UF
Selen	µg	300	3	400	2
Molybdän	µg	600	100	2000	30
Magnesium	mg	250	1	350	1
Eisen	mg	-	-	45	1,5
 Jod	µg	600	3	1100	1,5
Zink	mg	25	2	40	1,5
Kupfer	mg	5	2	10	1
Calcium	mg	2500	1	2500	2

I.

Grenzwerte und Grenzwertfestlegung auf politischer Ebene

Ein Ablauf-Beispiel:



Ende Teil I der Vorlesung

Fragen ?

