

DFG Senatskommission  
zur gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln

**SKLM**



## **Thermisch induzierte/prozessbedingte Kontaminanten: Das Beispiel Acrolein und der Vergleich zu Acrylamid**

Endfassung vom 19.11.2012

## Mitglieder und Gäste der DFG Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln 2011-13

### **Mitglieder:**

Prof. Dr. Gerhard Eisenbrand (Vorsitzender), Prof. Dr. Patrick Diel, Prof. Dr. Karl-Heinz Engel, Prof. Dr. Johanna Fink-Gremmels, Prof. Dr. Jan G. Hengstler, Prof. Dr. Hans-Ulrich Humpf, Prof. Dr. Hans-Georg Joost, Prof. Dr. Dietrich Knorr, Prof. Dr. Doris Marko, Prof. Dr. I.M.C.M. Ivonne Rietjens, Prof. Dr. Pablo Steinberg

### **Ständige Gäste:**

PD Dr. Christian Hertel, Prof. Dr. Sabine Kulling, Prof. Dr. Alfonso Lampen, Prof. Dr. Gerhard Rechkemmer, Dr. Richard H. Stadler, Prof. Dr. Stefan Vieths

Die Kommission dankt der Arbeitsgruppe „Lebensmittelinhaltsstoffe“:

Prof. Dr. Pablo Steinberg (AG Vorsitzender), Dr. Klaus E. Appel, Dr. Matthias Baum, Prof. Dr. Hubertus E. Brunn, Prof. Dr. Patrick Diel, Prof. Dr. Gerhard Eisenbrand, Barbara Engeli, Prof. Dr. Jan G. Hengstler, Prof. Dr. Hans-Ulrich Humpf, Dr. Dirk Lachenmeier, Prof. Dr. Doris Marko, Prof. Dr. Peter Winterhalter für die Erarbeitung der Stellungnahme und dem SKLM Kommissionssekretariat vertreten durch Dr. Sabine Guth, Dr. Michael Habermeyer und Dr. Angelika Roth für die Unterstützung.

### **SKLM Kommissionssekretariat**

Lebensmittelchemie und Toxikologie, Technische Universität Kaiserslautern,  
Erwin-Schrödinger-Straße 52, 67663 Kaiserslautern

E-Mail: [sklm@rhrk.uni-kl.de](mailto:sklm@rhrk.uni-kl.de) • Tel.: +49 631 2054200 • Fax: +49 631 2054005

*$\alpha,\beta$ -ungesättigte aliphatische Carbonylverbindungen sind in Lebensmitteln natürlicherweise weit verbreitet, entstehen darüber hinaus aber auch bei der thermischen Behandlung von Lebensmitteln. Dies betrifft z.B. das genotoxische Kanzerogen Acrylamid, aber auch Stoffe wie Acrolein, die einfachste  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindung. Orientierende Befunde deuten darauf hin, dass die Humanexposition mit Acrolein (AC) höher sein könnte als die Exposition mit Acrylamid (AA). Aus diesem Grund hat die DFG-Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln (SKLM) in einer Stellungnahme vom 19.11.2012 die Datenlage zu Acrolein und Acrylamid vergleichend diskutiert und dabei den Kenntnisstand zu Entstehung und Vorkommen, Exposition, Metabolisierung, biologischen Wirkungen, Toxizität und Kanzerogenität zusammengefasst und Kenntnislücken und Forschungsbedarf definiert.*

## **Thermisch induzierte/prozessbedingte Kontaminanten: Das Beispiel Acrolein und der Vergleich zu Acrylamid**

### **1. Einleitung**

Die SKLM hat  $\alpha,\beta$ -ungesättigte aliphatische Carbonylverbindungen bereits am 18./19. April 2002 hinsichtlich ihrer gesundheitlichen Unbedenklichkeit in Lebensmitteln bewertet [1]. Solche Stoffe sind in Lebensmitteln natürlicherweise weit verbreitet, werden Lebensmitteln aber auch als Aromastoffe zugesetzt wie z.B. 2-Hexenal oder 2,4-Nonadienal. Darüber hinaus entstehen sie auch bei der thermischen Behandlung von Lebensmitteln. Dies betrifft das als genotoxisches Kanzerogen eingestufte Acrylamid (Propensäureamid, 2-Propenamid, Acrylsäureamid, CAS Nr. 79-06-1), aber auch Stoffe wie Acrolein (2-Propenal, CAS Nr. 107-02-8), die einfachste  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindung.

Orientierende Befunde aus Studien mit Expositionsbiomarkern deuten darauf hin, dass die Humanexposition mit Acrolein (AC) höher sein könnte als diejenige mit Acrylamid (AA). Als Biomarker der Exposition werden Mercaptursäuren im Urin erfasst, die aus der Kopplung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden an Glutathion resultieren. Die Menge an Mercaptursäuren im Urin erlaubt eine Aussage über die Exposition der letzten 48 Stunden. In einer Pilotstudie, bei der Spoturinproben von beruflich nicht exponierten Nichtrauchern (n = 14, [2]) auf Mercaptursäure-Gehalte untersucht wurden, zeigte sich, dass die Ausscheidung von N-Acetyl-S-(3-hydroxypropyl)-L-cystein (3-HPMA), eines Biomarkers für Acrolein-Exposition,

mindestens dreimal höher als die Ausscheidung des Biomarkers für Acrylamid-Exposition *N*-Acetyl-S-(2-carbamoylethyl)-L-cystein (AAMA) lag.

Ähnliche Ergebnisse wurden in einer weiteren Pilot-Humanstudie an 13 freiwilligen Probanden erhalten. Hier wurde nach einer definierten Testmahlzeit von Kartoffelchips, die experimentell hergestellt worden waren um eine hohe AA-Aufnahme von 1 mg pro Person zu erzielen, eine deutlich höhere Ausscheidung von 3-HPMA als von Acrylamid-bezogenen Mercaptursäuren beobachtet. Auf der Basis der Flächenwerte unter den Ausscheidungskurven („area under the curve“, AUC) lag die Acrolein-assoziierte Mercaptursäureausscheidung nach 72 Stunden um den Faktor 15 höher im Vergleich zur Ausscheidung von Acrylamid- und Glycidamid-bezogenen Mercaptursäuren. Glycidamid (2,3-Epoxypropanamid, GA) ist der genotoxische Metabolit von Acrylamid [3, 4].

Die Expositionshöhe ist ein wesentliches Kriterium zur Beurteilung eines potenziellen gesundheitlichen Risikos durch Aufnahme solcher prozessbedingter Verbindungen. Die Entstehung, das Vorkommen und die thermische Bildung von Acrylamid sowie die Exposition über die Nahrung sind bereits gut untersucht. Für Acrolein sind die Daten zum Vorkommen in Lebensmitteln nicht ausreichend für eine zuverlässige Expositionsabschätzung. Es ist zu erwarten, dass thermische Verfahren der Lebensmittelbehandlung, die zur Bildung von Acrylamid führen, ebenso die Bildung von Acrolein induzieren können, auch wenn unterschiedliche Vorläufer und Bildungsmechanismen zugrunde liegen. Die vorliegende Mitteilung fasst die Datenlage zusammen und zeigt Kenntnislücken und Forschungsbedarf auf.

## **2. Zusammenfassung der Datenlage**

### **2.1. Entstehung und Vorkommen**

#### **2.1.1. Atemluft**

##### **Acrolein**

Acrolein entsteht bei Verbrennungsprozessen, besonders der unvollständigen Verbrennung von Kraftstoffen, Holz oder Kunststoffen. In den Abgasen von Motoren wurden 0.05 – 27.7 mg/m<sup>3</sup> Acrolein nachgewiesen [5]. Gewerbliche Großküchen, in denen Speiseöl beim Braten/Frittieren auf Temperaturen über 180 °C erhitzt wird, sind eine nennenswerte Quelle für inhalative Acroleinexposition am Arbeitsplatz. Pro

Kilogramm eingesetzten Öls können in Abhängigkeit von den Bedingungen (z.B. Ölsorte, Temperatur, Zeit) 5 bis 250 mg Acrolein in die Raumluft gelangen [6-8]. In der Raumluft von Küchen wurden beim Erhitzen von Frittierfett Konzentrationen bis zu 0,55 mg/m<sup>3</sup> Luft nachgewiesen [9]. Schätzungen aus Hong Kong beziffern die verkehrsbedingte Belastung der Atemluft mit etwa 1,8 t Acrolein pro Jahr, jene durch gewerbliche Küchen hingegen mit 7,7 t/Jahr [10].

Tabakrauch kann ebenfalls zur inhalativen Acrolein-Aufnahme beitragen. Die Acrolein-Gehalte in Zigarettenrauch liegen bei ca. 3-220 µg/Zigarette [5]. Im Hauptstromrauch von Zigaretten wurden 56-118 µg Acrolein pro Zigarette nachgewiesen. Die Acrolein-Bildung erhöht sich mit steigendem Glycerol- und Zuckergehalt des Tabaks [11-13].

US EPA schätzt den AC-Gehalt der Atmosphäre auf durchschnittlich etwa 14,3 µg pro m<sup>3</sup> [14]. Allerdings ist die Persistenz von Acrolein in der Umwelt und der Austausch zwischen verschiedenen Umweltkompartimenten ist aufgrund der hohen Reaktivität gering [15].

Tabelle 1 (Anhang I) fasst Daten zu Acrolein-Gehalten in der Umwelt zusammen.

## **Acrylamid**

Das Vorkommen von Acrylamid in der Umwelt ist bislang wenig untersucht. Normalerweise findet ein signifikanter Eintrag von Acrylamid in die Umwelt aus anthropogenen Quellen nicht statt, natürliche Quellen sind bislang nicht bekannt. 1997 wurde bei einem Tunnelbau in Schweden ein Dichtungsmittel auf Acrylamidbasis eingesetzt. Durch fehlerhafte Anwendung gelangten größere Mengen Acrylamid in die Umwelt [16, 17].

Der Grenzwert für Acrylamid im Trinkwasser liegt nach der Trinkwasserverordnung bei 0,1 µg/l. Bei Einhaltung des Grenzwertes ist somit keine nennenswerte Acrylamid-Exposition durch Trinkwasser zu erwarten.

Im Hauptstromrauch einer Zigarette sind 1-2 µg Acrylamid nachgewiesen worden [18, 19]. Somit stellt Tabakrauch ebenfalls eine Expositionsquelle dar.

## 2.1.2. Lebensmittel

### Acrolein

Acrolein kann beim Erhitzen von Lebensmitteln aus Fetten, Aminosäuren und Kohlenhydraten gebildet werden [13, 20]. Hitzeinduzierte Bildung aus Glyceriden bzw. Glycerol in der Fettphase von Lebensmitteln [21], thermische Zersetzung von Aminosäuren wie Methionin [22] und Threonin [23] oder Erhitzen von kohlenhydrathaltigen Lebensmitteln [24, 25] kann ebenfalls zur Bildung von Acrolein führen.

Zum Vorkommen von Acrolein in frischen, unbehandelten Lebensmitteln sind kaum Daten vorhanden. Diese wenigen Daten weisen darauf hin, dass Acrolein in kleinen Mengen in Früchten und Gemüsen [26], aber auch in tierischen Lebensmitteln wie Fisch [27] und Käse [28] vorkommen kann. Auch in verarbeiteten Lebensmitteln, Produkten mit erhitzten tierischen Fetten und pflanzlichen Ölen, sowie in den flüchtigen Komponenten bestimmter Lebensmittel wie Fisch, Brot, Geflügel und Rindfleisch ist Acrolein nachgewiesen worden [15]. Daten zu Gehalten in erhitzten Lebensmitteln fehlen jedoch weitgehend. Es ist aber anzunehmen, dass thermisch behandelte Lebensmittel je nach Art der thermischen Behandlung erhebliche Gehalte an Acrolein aufweisen können.

Die Acrolein-Bildung beim Erhitzen von Ölen hängt von der Fettsäurezusammensetzung, der Erhitzungszeit und der Temperatur ab [29]. Für Öle oder Fette, die keine Erhitzungsprozesse nach der Raffination durchlaufen haben, wurden Gehalte im unteren Spurenbereich (1-20 µg/kg) bestimmt [30]. Gebrauchte Frittierfette hingegen zeigten stark erhöhte Acroleingehalte im Bereich von 0,2 – 1,4 mg/kg (ppm) [9, 30, 31].

Bei der Herstellung von Spirituosen kann Acrolein während der Destillation durch Dehydratation von Glycerin unter ungünstigen Umständen gebildet werden. Weiterhin können bestimmte Mikroorganismen wie heterofermentative Lactobacillen und Enterobakterien in ihrem Stoffwechsel 3-Hydroxypropionaldehyd (3-HPA) bilden, aus dem bei der Destillation unter Wasserabspaltung Acrolein entstehen kann [32].

Auch andere alkoholische Getränke, z.B. Rotwein und Lagerbier, können nach den vorliegenden Daten Acrolein in meist geringen Mengen enthalten [5, 26, 30, 33].

Zuverlässige analytische Methoden zur Bestimmung von Acrolein sind derzeit nur für wenige Lebensmittelgruppen vorhanden. Die gaschromatographische Bestimmung erfasst in der Regel den flüchtigen Anteil an AC über dem Probenkopfraum (Headspace) [4, 34, 35]. Ergebnisse aus Biomarker Studien lassen aber vermuten, dass erhebliche Anteile an Acrolein in einer Form an Lebensmittelbestandteile gebunden vorliegen könnte, die über die Headspace-Analytik nicht erfassbar sind, aus denen es aber im Magen-Darmtrakt freigesetzt werden kann.

Daten zum Vorkommen von Acrolein in Trinkwasser sind sehr limitiert, weisen aber darauf hin, dass in Trinkwasser keine nennenswerten Mengen an Acrolein zu erwarten sind [15].

Tabelle 2 (Anhang I) fasst Daten zu Acrolein-Gehalten in Lebensmitteln zusammen.

## **Acrylamid**

Verschiedene Mechanismen der Bildung von Acrylamid im Lebensmittel werden diskutiert [22, 36, 37]. Die Reaktion von reduzierenden Kohlenhydraten mit Aminosäuren, insbesondere Asparagin, im Verlauf der Maillard-Reaktion stellt den quantitativ bedeutendsten Mechanismus für die Bildung von Acrylamid in Lebensmitteln dar.

Acrylamid wird vor allem in kohlenhydratreichen, stark erhitzten Lebensmitteln gebildet [17]. Lebensmittel, die Acrylamid in bedeutenden Mengen enthalten, sind beispielsweise Pommes frites, Kartoffelchips und Kaffee [38, 39].

Eine Zusammenstellung zu Acrylamid-Gehalten in Lebensmitteln findet sich in den Tabellen 3 und 4 (Anhang I).

### **2.1.3. Endogene Entstehung**

2-Alkenale können endogen beim Lipidstoffwechsel als Folge der Lipidperoxidation gebildet werden. Eine endogene Hintergrundexposition des Organismus mit 2-Alkenalen kann von der Ernährung und der physiologischen Situation (akute, chronische Infekte, Inflammation) beeinflusst werden [40-42].

## **Acrolein**

Zur endogenen Exposition des Organismus mit Acrolein gibt es bisher keine Daten. Es ist aber beschrieben, dass Acrolein als Nebenprodukt bestimmter Stoffwechselwege, z.B. während des Lipidstoffwechsels, der Glykolyse, des Aminosäureumsatzes oder durch oxidative Desaminierung von Polyaminen, gebildet werden kann [13]. Beispielsweise kann die Aminosäure Threonin unter oxidativem Stress (Infektionen, Entzündungszustände) bzw. enzymatisch durch die Myeloperoxidase zu 2-Hydroxypropanal oxidiert werden, aus dem unter Wasserabspaltung Acrolein entstehen kann. Weiterhin kann der Abbau von Polyaminen wie Spermin und Spermidin durch Kupfer-abhängige Amin-Oxidasen zu 3-Aminopropanal führen, das durch Elimination von Ammoniak Acrolein freisetzen kann.

## **Acrylamid**

Der mögliche Beitrag einer endogenen Bildung von Acrylamid zur Gesamtexposition des Menschen ist bisher noch nicht untersucht worden. Es ist aber zu vermuten, dass die endogene Acrylamidbildung bei nicht beruflich exponierten Personen im Vergleich zur exogenen Exposition über die Nahrung eher gering ist, da nach 48-stündigem Fasten eine Verringerung der Acrylamid-Mercaptursäureausscheidung um ca. 90 % beobachtet wurde [43].

Allerdings wurde bei Ratten, die Acrylamid-frei ernährt wurden, eine Mercaptursäureausscheidung im Urin beobachtet, die deutlich höher lag, als es der geschätzten (sehr geringen) Acrylamid-Aufnahme entsprach. Dies wurde als Hinweis auf endogene Acrylamidbildung (im Bereich von etwa 0,5 µg/kg KG/Tag) interpretiert [44]. Auch aus anderen Arbeiten ergaben sich Hinweise auf eine mögliche endogene Acrylamidbildung [45, 46].

## **2.2 Exposition**

### **Acrolein**

Aufgrund der limitierten Datenlage zu Acrolein-Gehalten in Lebensmitteln ist derzeit keine zuverlässige Abschätzung der Acrolein-Exposition über Lebensmittel möglich. Eine Expositionsabschätzung unter Annahme maximaler Acrolein-Gehalte in allen

Lebensmitteln käme auf knapp 1 mg pro Person (ca. 17 µg/kg KG/Tag, siehe Anhang I, Tabelle 5).

Eine zuverlässigere Expositionsabschätzung erscheint eher erreichbar auf der Basis validierter Biomarker, beispielsweise über die Erfassung Acrolein-assoziiertes Mercaptursäuren im Urin wie 3-HPMA und 2-Carboxyethyl-mercaptursäure (CEMA). Hierzu ist zu klären, welcher Anteil an oral aufgenommenem Acrolein als Mercaptursäuren im Urin ausgeschieden wird. Da Daten am Menschen bisher fehlen, kann dies bisher nur auf der Basis von Ergebnissen aus Tierversuchen abgeschätzt werden.

Nach oraler Verabreichung von <sup>14</sup>C-radiomarkiertem Acrolein an Ratten (Einzeldosis, 2,5 mg/kg KG) wurden 59 % der verabreichten Aktivität im 24 h-Urin ausgeschieden. Nach Vorbehandlung der Tiere mit 2,5 mg/kg Acrolein über 14 Tage, gefolgt von einer Einzeldosis von 2,5 mg/kg <sup>14</sup>C-Acrolein, war die 24 h-Ausscheidung im Urin praktisch unverändert (53 %). Ungefähr 60 % der verabreichten Radioaktivität wurden somit im Urin ausgeschieden, davon etwa ein Drittel (ca. 30% der Dosis) als 3-HPMA [47, 48]. Folglich werden bei Ratten etwa 20 % der verabreichten Gesamtdosis als 3-HPMA ausgeschieden.

In Spoturinproben von Nichtrauchern lag die 3-HPMA Konzentration im Fall von 14 bzw. 54 Probanden im Median bei 155 µg/l [2] bzw. 179 µg/l [49]. Bei einem Tagesurinvolumen von 1,5 l und unter der Annahme, dass beim Menschen etwa 50 % des aufgenommenen Acroleins als 3-HPMA ausgeschieden wird, ergab sich eine angenommene Acroleinexposition von 124 – 143 µg/Tag entsprechend 2,1 – 2,4 µg/kg KG/Tag. Legt man nicht den Median, sondern Maximalwerte im Urin zugrunde, läge die geschätzte Exposition bei etwa 30 µg/kg KG/Tag [50].

Weitere Angaben in der Literatur zur 3-HPMA-Ausscheidung im 24 h-Urin von Nichtrauchern bzw. nach längerem Rauchverzicht divergieren beträchtlich über einen Bereich von 200-300 µg bis 800–1000 µg 3-HPMA/24 h-Urin (Tabelle 6, Anhang I). Unter der Annahme, dass analog zur Ratte etwa 20 % der aufgenommenen Acroleindosis als 3-HPMA ausgeschieden wird, ergibt die Abschätzung eine Acrolein-Exposition von etwa 300-1400 µg/Tag bzw. 5-24 µg/kg KG/Tag.

## **Acrylamid**

Die Exposition gegenüber Acrylamid kann durch individuelle Verzehrsgewohnheiten und unterschiedliche Gehalte einzelner Lebensmittelgruppen stark variieren. Den Hauptbeitrag zur Acrylamidexposition bei Erwachsenen leisten erhitzte Kartoffelprodukte (nicht gekocht), Brot und Röstkaffee [38]. Aktuelle Abschätzungen zur durchschnittlichen, täglichen Acrylamidaufnahme von Erwachsenen ermitteln Werte von 1 µg/kg KG/Tag [51, 52] bzw. 0,31 – 1,1 µg/kg KG/Tag [38]. Die maximale Exposition über Lebensmittel wird auf bis zu 4 µg/kg KG/Tag [51, 52] bzw. 0,58 – 2,3 µg/kg KG/Tag (95. Percentile; [38]) geschätzt.

### **2.2.1. Weitere Expositionsquellen**

#### **Acrolein**

Die umweltbedingte Acrolein-Exposition des Menschen erfolgt im Wesentlichen auf inhalativem Weg. Ausgehend von durchschnittlichen Acrolein-Konzentrationen in der Atmosphäre von ca. 14,3 µg/m<sup>3</sup> (6,2 ppb) und einem mittleren Atemvolumen des Menschen von ca. 20 m<sup>3</sup>/24 Stunden [53] kann die Acrolein-Exposition über die Atmosphäre auf 286 µg/Tag geschätzt werden.

Bei Rauchern (ca. 20 Zigaretten/Tag) ist mit einer zusätzlichen Exposition (50-100 µg/Zigarette) von bis zu 2 mg entsprechend 0,03 µg/kg KG pro Tag zu rechnen. Einer Studie zufolge haben Raucher doppelt so hohe Spiegel des Acrolein-Hauptmetaboliten 3-HPMA im Urin als Nichtraucher. Nach 4 Wochen Tabakverzicht nimmt der 3-HPMA Spiegel im Urin um ca. 78 % im Median ab [54].

#### **Acrylamid**

Tabakrauch ist auch eine Expositionsquelle für Acrylamid. Starke Raucher (ca. 20 Zigaretten/Tag) könnten bis zu 40 µg Acrylamid/Tag über Tabakrauch aufnehmen. Im Urin von Rauchern finden sich vierfach höhere Gehalte an Acrylamid-Metaboliten als bei Nichtrauchern [55].

Der Beitrag einer Acrolein- oder Acrylamid-Exposition durch Tabakrauch lässt sich aus der Exposition gegenüber Acrylnitril, einem tabakspezifischen Michael-Adduktbildner, z.B. als Hämoglobin-Addukt aus N-terminalem Valin, gut abschätzen [56].

## 2.3. Metabolismus

### Acrolein

Die Metabolisierung von Acrolein ist bisher noch nicht hinreichend bekannt. Der derzeitige Wissensstand ist in Anhang II zusammengefasst. Ein Hauptmetabolisierungsweg verläuft vermutlich über die Bildung eines Glutathionadduktes mit Abbau zur Mercaptursäure unter reduktiver/oxidativer Metabolisierung zu den Urin-Metaboliten 3-HPMA bzw. 2-Carboxyethylmercaptursäure (CEMA) [54, 57, 58]. Eine oxidative Metabolisierung zur Acrylsäure ist aber ebenso nicht auszuschließen. Dafür spricht die nachgewiesene Ausscheidung von CEMA. Eine Epoxidierung von Acrolein zu dem instabilen Metaboliten Glycidaldehyd ist bisher nicht beschrieben, wird aber diskutiert.

### Acrylamid

Der Metabolismus von Acrylamid ist vergleichsweise gut untersucht. Eine detaillierte Beschreibung der Metabolisierungswege findet sich in Anhang II. Für die genotoxische Wirkung und Kanzerogenität von Acrylamid gilt die metabolische Epoxidierung zu Glycidamid, hauptsächlich vermittelt über Cytochrom P450 2E1, als wesentlich [59, 60]. Glycidamid bildet DNA-Addukte, wobei das *N*<sup>7</sup>-Guanin-Addukt bei Weitem überwiegt [59].

Analog zu Acrolein werden auch Acrylamid und Glycidamid an Glutathion gebunden und im weiteren Verlauf des Phase-II-Metabolismus als Acrylamidmercaptursäure (AAMA) und Glycidamidmercaptursäure (GAMA) ausgeschieden [61].

## 2.4. Reaktivität und biologische Wirkung

$\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen und Acrylsäurederivate weisen eine konjugierte Struktur mit elektrophilem Charakter auf, die mit Nucleophilen wie SH-Gruppen oder primären und sekundären Aminstrukturen in Aminosäuren oder Proteinen in einer Michael-Additionsreaktion reagieren kann. Sie bilden bevorzugt Addukte mit SH-Gruppen von Cysteinresten [62-65]. Freie SH-Gruppen können als Thiol bzw. Thiolat vorliegen. Das hochnucleophile Thiolat gilt als die bevorzugte Zielstruktur für  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen [64, 65].

Eine Adduktbildung mit Lysin- und Histidin-Resten, die härtere Nukleophile darstellen, scheint hingegen vorwiegend erst im höheren Dosisbereich oder im Endstadium chronischer Erkrankungen aufzutreten, wenn der Cystein-Thiolat-Pool gesättigt ist [66].

Quantenmechanische Kalkulationen weisen darauf hin, dass die relative „Weichheit“ bzw. „Härte“, der Elektrophilie-Index und das Energieniveau des niedrigsten unbesetzten Molekülorbitals (LUMO) mit der Reaktionsfreudigkeit gegenüber Cystein, aber auch der biologischen Wirkung wie z.B. dem Ausmaß der synaptosomalen Neurotoxizität korrelieren [64, 66]. Nach diesen Berechnungen [65] ist Acrolein bedeutend reaktiver als Acrylamid. Als wesentlich stärkerer Michael-Adduktbildner reagiert AC rascher als AA durch kovalente Bindung an Makromoleküle und Glutathion. Dies könnte dazu führen, dass Acrolein weitgehend abgefangen wird bevor DNA oder andere kritische zelluläre Ziele erreicht werden. Die geringere Reaktivität von Acrylamid trägt vermutlich dazu bei, dass die Epoxidierung zum genotoxischen Glycidamid - zumindest in der Leber - in signifikantem Ausmaß stattfinden kann.

Die zelluläre Toxizität von Acrolein aber auch von Acrylamid in hohen Konzentrationen lässt sich zumindest zum Teil auf die Depletion von zellulärem Glutathion zurückführen [67]. Weiterhin kann es durch die irreversible Bildung von 1,4-Michael-Addukten mit Thiolat-Gruppen von Cysteinresten zu einer Inaktivierung zahlreicher Signaltransduktionswege kommen. So ist die Interaktion von Acrolein mit „antioxidant response elements/electrophile response elements“ [68, 69] oder der Mitogen-aktivierten Protein Kinase im MAP-Kinase-Signaltransduktionsweg beschrieben. Berichtet wird auch über Wechselwirkungen mit Transkriptionsfaktoren wie NF- $\kappa$ B [70, 71] oder Nrf-2 [72, 73], mit dem Tumorsuppressorgen *p53* [74], mit DNA-Reparaturenzymen [74, 75] sowie mit dem Thioredoxin-Reduktase/Thioredoxin-System [76]. Weiterhin ist die Auslösung von Apoptose [77, 78], in höheren Konzentrationen (in-vitro > 10-25 $\mu$ M) auch von Nekrose [14, 79] *in vitro* beschrieben worden.

#### **2.4.1. Neurotoxizität**

Für Acrylamid und das verwandte Acrylnitril sind neurotoxische Wirkungen in Versuchstieren und beim Menschen beschrieben [80-82]. Die akute Exposition mit

Acrylamid führte beim Menschen zu Ataxie, Tremor, Verwirrheitszuständen sowie Sprach- und Reflexstörungen [83]. Schwedische Tunnelarbeiter, die einem acrylamidhaltigen Gemisch ausgesetzt waren, wiesen reversible periphere Nervenfunktionsstörungen auf [84]. Nach wiederholter Acrylamid-Aufnahme wurden auch bei Ratten, Mäusen, Katzen, Hunden und Affen neurotoxische Effekte beobachtet [85, 86]. Die Tiere entwickelten periphere Neuropathien, Tremor, Unkoordiniertheit, motorische Dysfunktionen, neuromuskuläre Schwäche und reduzierte Nervenleitgeschwindigkeit [85, 86]. Für die Neurotoxizität (Endpunkt: morphologische Veränderungen im Nervensystem) von Acrylamid an Ratten wurde ein „no observed adverse effect level“ (NOAEL) von 0,2 mg/kg KG/Tag abgeleitet [52]. Während höhere Acrylamid-Dosierungen (20-50 mg/kg KG/d) im Tierversuch vor allem das zentrale Nervensystem beeinträchtigen [87-90], scheint bei niedrigerer Dosierung (2-20 mg/kg KG/d) das periphere Nervensystem betroffen zu sein [91-93].

Verschiedene Mechanismen der neurotoxischen Wirkung von Acrylamid werden diskutiert. [94]. Es gibt Hinweise dafür, dass Acrylamid und Glycidamid mit Proteinen, die am axonalen Transport beteiligt sind, reagieren wie Mikrotubuli-assoziierten Proteinen und den Motorproteinen Dynein und Kinesin [94-96]. Dies führt in der Folge zur Hemmung des axonalen Transports [97, 98]. Auch die Hemmung der Aufnahme von Neurotransmittern über die Membran und deren Speicherung in Vesikeln, scheint eine Rolle zu spielen [99, 100]. Diskutiert wird weiterhin, dass die zeitabhängige Depletion von Glutathion in den Neuronen zur neurotoxischen Wirkung von Acrylamid beitragen könnte [101].

*In vitro*-Struktur-Aktivitätsuntersuchungen weisen darauf hin, dass auch andere konjugierte  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde zu einer konzentrationsabhängigen Hemmung der Neurotransmitter (Dopamin)-Freisetzung, -Aufnahme und -Speicherung in Vesikeln führen können [64, 102], wobei dies mit der Abnahme freier Sulfhydrylgruppen korrelierte. Der  $IC_{50}$ -Wert für die Hemmung des Dopamin-Transports in Synaptosomen der Ratte lag für Acrylamid im mM-Bereich (438 mM), für Acrolein hingegen im  $\mu$ M-Bereich (53  $\mu$ M). Die Neurotoxizität der 2-Alkenale *in vitro* scheint daher vor allem mit Michael-Adduktbildung an Sulfhydrylgruppen presynaptischer Proteine zu korrelieren [62, 64, 102, 103].

Aktuelle Untersuchungen bringen Acrolein und andere Produkte der Lipidperoxidation mit verschiedenen, neurodegenerativen Erkrankungen wie z.B.

Alzheimer-, Parkinson-Krankheit und amyotrophische Lateralsklerose (ALS) in Verbindung [104-107]. Die endogenen Acroleinspiegel im Gehirn und in der Medulla von Patienten scheinen erhöht zu sein. Dass dies aber mit einer oralen Acroleinaufnahme zusammenhängen könnte, wird als wenig wahrscheinlich angesehen, da Acrolein im Organismus schnell verstoffwechselt wird und aufgrund seiner hohen Reaktivität rasch mit Makromolekülen reagiert. Es ist somit wenig wahrscheinlich, dass oral aufgenommenes Acrolein das Gehirn erreicht [50].

## **2.5. Toxizität**

### **Acrolein**

Die Effekte von Acrolein nach inhalativer Exposition sind bereits gut untersucht, hingegen gibt es nur wenige Studien zu den Effekten von Acrolein nach oraler Exposition.

Acrolein bewirkt im wesentlichen Reizung und Entzündung exponierter Schleimhäute [14]. Bei inhalativer Exposition werden Entzündungen und Nekrosen des Lungengewebes beobachtet, bei oraler Gabe Entzündung und Nekrose im Vormagen von Ratten. In einigen Tierstudien wurde eine Depletion von GSH beobachtet, die sich nach 24 Stunden als reversibel erwies [108-111]. Die oralen LD<sub>50</sub> Werte nach einmaliger Applikation liegen für Ratten, Mäuse und Hamster zwischen 7 und 46 mg/kg KG [15].

In einer 14-Wochenstudie (90 Tage) zur oralen, subchronischen Toxizität wurden an Ratten per Schlundsonde 0, 0.75, 1.25, 2.5, 5 und 10 mg Acrolein/kg KG/Tag gegeben (gelöst in 0.5 % Methylcellulose; 5 Tage/Woche). An Mäuse wurden 0, 1.25, 2.5, 5, 10 und 20 mg Acrolein/kg KG/Tag (gelöst in 0.5 % Methylcellulose; 5 Tage/Woche) per Schlundsonde verabreicht [112]. In den höheren Dosisgruppen (10 mg/KG bei männlichen und weiblichen Ratten und 20 mg/kg KG bei weiblichen Mäusen) wurden Läsionen des Drüsen- und Vormagens beobachtet. Das Auftreten von Hyperplasien im Epithel des Vormagens war der empfindlichste Parameter. Die Inzidenz war signifikant erhöht in männlichen Ratten bei Dosierungen von 5 und 10 mg/kg KG, in weiblichen Ratten bei Dosierungen von  $\geq 2.5$  mg/kg KG sowie in männlichen und weiblichen Mäusen bei Dosierungen von 2.5, 5, und 10 mg/kg KG. Auf der Basis des Auftretens von Hyperplasien im Vormagen wurde ein NOAEL-Wert

von 1.25 mg/kg KG/Tag für weibliche Mäuse und männliche Ratten und ein NOAEL-Wert von 0.75 mg/kg KG/Tag für weibliche Ratten abgeleitet [15, 50]. Bei männlichen Mäusen zeigte sich bereits bei der niedrigsten Dosierung ein Anstieg der epithelialen Hyperplasien im Vormagen, so dass hier keine Dosis ohne Wirkung bestimmt werden konnte.

In einer Zweigenerationenstudie an Ratten wurden bei einer Dosis von 3 mg/kg KG/Tag Hyperplasien des Vor- und Drüsenmagens, Ulcera und Hämorrhagien des Drüsenmagens beobachtet [113].

Bei Hunden wurde nach wiederholter Verabreichung von 0.1, 0.5 und 1.5 mg Acrolein/kg KG/Tag in Gelatinekapseln Erbrechen beobachtet. Die Dosis von 1.5 mg/kg KG/Tag wurde nach 4 Wochen auf 2 mg/kg KG/Tag erhöht. Bei dieser Dosis traten Änderungen der biochemischen Parameter im Serum auf [114].

## **Acrylamid**

Die Datenlage zur akuten und chronischen Toxizität von Acrylamid wurde von JECFA [115] und MAK [96] zusammengefasst.

Nach einmaliger Aufnahme höherer Acrylamid-Konzentrationen traten bei Ratten, Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen und Katzen Tremor, Ataxie, Konvulsion, Muskelschwäche, Kreislaufkollaps sowie Gewichtsverlust auf [86]. Für Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen liegen orale LD50-Werte bei 150 –200 mg/kg KG [96]. Nach subchronischer (wiederholter) Aufnahme wurden neurotoxische Effekte, wie im Kapitel 2.4.1 (Neurotoxizität) beschrieben, beobachtet.

Studien zur Kanzerogenität sind in Kapitel 2.6. dargestellt.

Neue Ansätze der molekularen Epidemiologie versuchen Expositionsbiomarker mit Effekten beim Menschen zu korrelieren. So wurde in einer Human-Pilotstudie über erhöhte Bildung reaktiver Sauerstoffradikale in Leukozyten, verbunden mit erhöhtem Plasmaspiegel an C-reaktivem Protein nach vierwöchige Verzehr von Kartoffelchips mit 157 µg Acrylamid/Person berichtet [116]. Ebenso wurde über eine Assoziation zwischen Hämoglobin-Addukten in Nabelschnurblut bei Neugeborenen als Biomarkern der Exposition mit Acrylamid während des letzten Trimenons der Schwangerschaft und Effekten wie reduziertem Geburtsgewicht berichtet [117].

Weitere Untersuchungen sind erforderlich um diese vorläufigen Hinweise zu erhärten bzw. zu bewerten.

## 2.6. Genotoxizität und Mutagenität

### Acrolein

Für Acrolein ist die Bildung von DNA-Addukten (*in-vitro* und *in-vivo*), hauptsächlich mit Guaninresten, beschrieben [118-120]. Das Haupt-DNA-Addukt *in vitro* ist  $\gamma$ -Hydroxypropanodeoxyguanosin ( $\gamma$ -OH-PdG), als Nebenaddukt tritt  $\alpha$ -Hydroxypropanodeoxyguanosin ( $\alpha$ -OH-PdG) auf. Beide Addukte induzieren einen Basenaustausch (G $\rightarrow$ T, G $\rightarrow$ A) [121-123]. Die Mutagenität des  $\alpha$ -OH-PdG ist gut belegt, die Relevanz des  $\gamma$ -OH-PdG wird derzeit noch diskutiert [122, 124-126]. Acrolein-DNA-Addukte wurden auch in unbehandelten Ratten und Mäusen sowie in Humanproben (Blut, Leber, Brustdrüse) nachgewiesen [119, 127]. In Humanproben ist das  $N^7$ -Addukt 7-(2'-Carboxyethyl)guanin in erheblich höheren Konzentrationen als die cyclischen Acroleinaddukte nachgewiesen worden. Ob dies direkt in Zusammenhang mit einer Acroleinexposition steht, ist offen [128]. Dieses Addukt könnte z.B. auf die Bildung von Acrylsäure aus Acrolein und deren Reaktion mit der  $N^7$ -Position des Guanins in der DNA zurückzuführen sein.

Die Datenlage zur Mutagenität/Genotoxizität von Acrolein ist nicht eindeutig, jedoch wurde *in vitro* über genotoxische/mutagene Effekte bei noch nicht zytotoxischen Konzentrationen berichtet [14].

Testsysteme in Bakterien zeigten je nach verwendetem Stamm und Aktivierungsbedingungen sowohl positive, als auch negative Ergebnisse [112, 129].

In Säugerzellen ergibt sich ebenfalls ein uneinheitliches Bild. In Abhängigkeit von den experimentellen Parametern wurden in einigen Fällen HPRT-Mutationen beobachtet [129]. In V79 Zellen war Acrolein im mM-Konzentrationsbereich mutagen [130]. In HepG2 Zellen verursachte Acrolein in geringeren Konzentrationen (12.5 und 25  $\mu$ M) DNA Strangbrüche und in höheren Konzentrationen (50-100  $\mu$ M) DNA-Protein-Crosslinks [131]. Schwesterchromatidaustausch und chromosomale Anomalien wurden im  $\mu$ M-Konzentrationsbereich u.a. in CHO Zellen beobachtet [129]. In humanen und murinen Fibroblasten war Acrolein hingegen unabhängig von der Kapazität der DNA-Reparatur nicht mutagen [132]. Auch in weiteren Studien in

verschiedenen Säugerzellen wurde mit und ohne Aktivierungssystem keine mutagene Wirkung beobachtet [112, 133].

Die Evidenz aus in vivo Studien zur genotoxischen/mutagenen Wirkung von Acrolein ist limitiert, zeigt aber bisher negative Ergebnisse [15, 50, 112].

## **Acrylamid**

Während bei Acrolein die direkte Reaktion mit der DNA nachgewiesen worden ist, ist bei Acrylamid eine DNA-schädigende Wirkung erst nach metabolischer Aktivierung zum Glycidamid zu erwarten [134, 135]. Haupt-DNA-Addukt *in vivo* ist das Glycidamid-*N*<sup>7</sup>-Guanin-Addukt (N7-GA-Gua), Nebenaddukt (2 Größenordnungen niedriger) ist das Glycidamid-Adenosin-Addukt (N3-GA-Ade) [59, 136]. Im niedrigen Dosisbereich (0.1-100 µg/kg KG), der für eine ernährungsbedingte Humanexposition relevant ist, wurde keine Dosisabhängigkeit für N7-GA-Gua-Adduktbildung bei Ratten beobachtet. Bei höheren Dosen (>100 µg/kg KG) wurde das N7-GA-Gua-Addukt dosisabhängig in verschiedenen Organen von Ratten in einer Frequenz von > 2 Addukten pro 10<sup>8</sup> DNA Basen (2 x 10<sup>-8</sup>) nachgewiesen. Vergleicht man dies mit Hintergrund-Levels an DNA-Addukten in der Leber beim Menschen, die durch Einwirkung elektrophiler, genotoxischer Verbindungen unterschiedlichen Ursprungs zustande kommen, so liegt dies an der untersten Grenze dieses Hintergrundbereiches bei Nichtrauchern [44].

Hinweise auf mögliche Interaktion mit chromatinassoziierten Proteinen wie Protamin in Keimzellen (Spermatiden) sowie Kinesin-abhängige Proteine wurden beschrieben. Solche Reaktionen können ebenfalls zur genotoxischen Wirkung von Acrylamid beitragen [96].

Das mutagene Potenzial von Glycidamid erwies sich als vergleichsweise gering [137-140]. Beispielsweise induzierte GA eine mutagene Wirkung im HPRT-Mutagenitätssassay in Säugerzellen erst bei einer um mehrere Größenordnungen höheren Konzentration als aktivierte Formen von *N*-Nitrosoverbindungen oder von polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen [138].

## **2.7. Kanzerogenität**

### **Acrolein**

Zur chronischen Toxizität/Kanzerogenität von Acrolein nach oraler Exposition liegen derzeit Studien an Ratten [141], Mäusen [142] und Beagle-Hunden [114] vor. Weiterhin gibt es eine nicht-repräsentative Studie in männlichen Ratten, bei der lediglich Mortalität und Histopathologie in ausgewählten Geweben untersucht wurden [143]. In den umfassenderen Studien verursachten die höchsten Dosen von 2.5 mg/kg KG bei Ratten und 4.5 mg/kg KG bei Mäusen über 2 Jahre keine substanzinduzierten Läsionen. Es ergaben sich keine Hinweise auf erhöhte Tumorraten, die Mortalität hingegen war bei Ratten und Mäusen aus ungeklärten Gründen erhöht [141, 142]. Acrolein wurde in diesen Studien in Wasser gelöst verabreicht.

Verschiedene Gremien stuften die Kanzerogenität von Acrolein wie folgt ein:

- IARC Kategorie 3 (not classifiable as to its carcinogenicity to humans, based on inadequate evidence in humans and in experimental animals for the carcinogenicity of acrolein) [5]
- MAK Kommission der DFG: Kategorie 3B (begründeter Verdacht) [129]
- US EPA: „data are inadequate for an assessment of human carcinogenic potential by either the inhalation or oral routes of exposure.“ [14]

### **Acrylamid**

In Langzeitstudien an Ratten wurde nach Gabe von Acrylamid über das Trinkwasser in Dosen von 0.5 bis 2 mg/kg KG/ Tag bei männlichen Tieren bzw. von bis zu 3 mg/kg KG/ Tag bei weiblichen Tieren ein krebserzeugendes Potenzial festgestellt [92, 93]. Berichtet wurde über ein gehäuftes Auftreten bestimmter Tumoren wie Mesotheliomen der Tunica vaginalis testis, Fibroadenomen der Mamma und Schilddrüsentumoren (follikuläre Adenome) [96, 115]. In einer NTP-Langzeitstudie über 2 Jahre bestätigte sich das kanzerogene Potential von Acrylamid [144]. Nach Gabe von Acrylamid in Dosen von 0.33, 0.66, 1.32 und 2.71 mg /kg KG an männliche Ratten, 0.44, 0.88, 1.84 und 4.02 mg/kg KG an weibliche Ratten sowie 1.04, 2.20, 4.11 und 8.93 mg/kg KG an männliche Mäuse und 1.10, 2.23, 4.65 und 9.96 mg/kg

KG an weibliche Mäuse zeigte sich eine Reduktion des Körpergewichtes bei der Ratte sowie eine Reduktion der Überlebensrate bei der Maus. In beiden Spezies traten Tumoren in verschiedenen Organen auf, einige bereits bei der niedrigsten Acrylamiddosierung, so dass kein Schwellenwert aus der Studie abgeleitet werden konnte [144, 145]. Insgesamt scheinen Mäuse in Bezug auf die Tumor-Induktion durch Acrylamid empfindlicher als Ratten zu sein; weibliche Ratten entwickelten eine größere Vielfalt an Krebsformen als männliche Ratten [144, 146].

Die Kanzerogenität von Acrylamid wird wie folgt eingestuft:

- IARC: Kategorie 2A (probably carcinogenic to humans) [146]
- MAK Kommission der DFG: Kategorie 2 (als krebserzeugend beim Menschen anzusehen) [96]
- US EPA: "likely to be carcinogenic to humans" [147]

## **2.8. Risikobewertungen anderer Gremien**

### **Acrolein**

Die umfassendste Studie zur Beurteilung der Effekte von Acrolein nach oraler Applikation ist eine subchronische NTP-Studie an Ratten, bei der das Auftreten von Hyperplasien im Epithel des Vormagens der empfindlichste Parameter war [112]. Auf der Grundlage eines NOAEL-Wertes von 0.75 mg/kg KG/Tag und bei Anwendung eines Sicherheitsfaktors von 100 lässt sich eine duldbare, tägliche Aufnahmemenge („tolerable daily intake“, TDI) von 7.5 µg/kg KG/Tag ableiten [15, 50].

Die US Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) leitete für Acrolein auf der Basis der subchronischen NTP-Studie einen oralen „Minimal Risk Level“ (MRL) von 4 µg/kg KG/ Tag für eine mittlere Expositionsdauer (15 – 364 Tage) ab [148]. Die Ableitung erfolgte ausgehend vom unteren 95% Konfidenzintervall der Benchmark-Dosis für ein 10% zusätzliches Risiko (BMDL10) des Auftretens epithelialer Hyperplasien im Vormagen von Mäusen unter Berücksichtigung eines Sicherheitsfaktors von 100 [148]. Der MRL basiert auf nicht-kanzerogenen Effekten.

### **Acrylamid**

Der NOAEL-Wert für morphologische Veränderungen im Nervensystem lag bei 0.2 mg/kg KG/Tag. Auf der Basis dieses NOAEL-Wertes wurde ein „Margin of Exposure“

(MOE) von 200 bei durchschnittlichen Verzehrsmengen von 1 µg/kg KG/Tag und von 50 bei maximalen Verzehrsmengen von 4 µg/kg KG/Tag kalkuliert [51, 52]. Nach einer Einschätzung von JECFA sind neurotoxische Effekte bei den abgeschätzten durchschnittlichen Aufnahmemengen unwahrscheinlich. Für hoch exponierte Individuen wurden morphologische Veränderungen in den Nerven hingegen nicht ausgeschlossen [51, 52].

Wird die Exposition mit dem BMDL<sub>10</sub> (benchmark dose lower confidence limit für 10% zusätzliches Tumorrisiko) verglichen, liegen die MOE Werte in einem ähnlichen Größenordnungsbereich. Auf der Basis eines BMDL<sub>10</sub> von 0,31 mg/kg KG/Tag für die Induktion von Mammatumoren bei Ratten liegen die kalkulierten MOE Werte bei 310 für eine durchschnittliche bzw. 78 für eine hohe Exposition. Für Tumoren in den Harder'schen Drüsen bei Mäusen ist der BMDL<sub>10</sub> 0,18 mg/kg KG/Tag und die MOE Werte liegen bei 180 bzw. 45 für eine durchschnittliche bzw. hohe Exposition [51, 52].

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat auf der Basis der BMDL<sub>10</sub> Werte 0,30 mg/kg KG/Tag (Mammatumoren bei Ratten) bzw. 0,16 mg/kg KG/Tag (Tumoren in den Harder'schen Drüsen bei Mäusen) und einer mittleren Aufnahme für Erwachsene von 0,34 µg/kg KG/Tag bzw. dem 95. Perzentil von 0,83 µg/kg KG/Tag (jeweils „upper bound“, [38]) MOE Werte von 471 und 882 bzw. 193 und 361 berechnet [145].

### **3. Schlussfolgerungen und Empfehlungen**

Die SKLM hat bereits im Jahr 2002 eine erste Stellungnahme zu  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen veröffentlicht [1]. Die Grundaussagen dieser Stellungnahme gelten nach Ansicht der Kommission weiterhin:

*„2-Alkenale sind wie andere  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen besonders reaktionsfähige Substanzen. Sie reagieren einerseits leicht mit Proteinen und DNA, was zu cytotoxischen und genotoxischen Wirkungen führen kann, werden aber andererseits schnell durch Oxidation oder Reduktion sowie Glutathion-Konjugation detoxifiziert. Darin sind sie mit vielen anderen Naturstoffen vergleichbar, denen der Mensch seit jeher ausgesetzt ist und für die in vielen Fällen effiziente Entgiftungsmechanismen existieren. Die bisher vorliegenden Daten sind für eine vollständige Risikobeurteilung unzureichend. Sie deuten aber darauf hin, dass nur*

*dann, wenn bei genügend hohen Dosen solche Entgiftungsmechanismen überlastet sind, mit Toxizität und unter Umständen mit Genotoxizität zu rechnen ist. Allerdings muß davon ausgegangen werden, dass Dosen, die zu einer solchen Überlastung führen, nicht nur von Substanz zu Substanz, sondern auch zelltyp- und gewebeabhängig variieren.“*

Neuere Studienergebnisse weisen darauf hin, dass die ernährungsbezogene Exposition mit Acrolein oder dessen Vorläufern in Lebensmitteln, gemessen über die Ausscheidung der Mercaptursäuren im Urin, vermutlich deutlich höher ist als jene mit Acrylamid. Es gibt außerdem Hinweise auf eine endogene Bildung von Acrolein und Acrylamid im intermediären Stoffwechsel. Inwieweit diese zur Gesamtexposition beiträgt, ist nicht bekannt. Die Frage, wie eine exogene Exposition mit toxikologisch bedenklichen Stoffen vor dem Hintergrund einer möglicherweise substantiellen endogenen Bildung dieser Stoffe zu beurteilen ist, bleibt vorerst offen.

Für eine gesundheitliche Bewertung von prozessbedingt in Lebensmitteln gebildeten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen ist die Erfassung der Exposition mit diesen Stoffen von besonderer Bedeutung. Für Acrolein ist dabei nicht auszuschließen, dass die bisherigen Analyseverfahren nur einen Teil der Acrolein-„Expositionsäquivalente“ erfassen.

Die Höhe der Exposition gegenüber Acrolein (bzw. Acrolein-Expositionsäquivalenten) und dessen Quellen sind derzeit unzureichend untersucht. Zu Acrolein-Gehalten in erhitzten Lebensmitteln liegen bisher nur wenige Daten vor. Es ist aber zu vermuten, dass thermisch behandelte Lebensmittel substantiell zur Acroleinaufnahme beitragen könnten. Eine Abschätzung der Expositionssituation über Lebensmittel ist aufgrund der limitierten Datenlage zu Acrolein-Gehalten in Lebensmitteln derzeit nicht möglich. Ein grober Überschlag der täglichen Acrolein-Aufnahmemenge, basierend auf hohen Kontaminationsgehalten und hohem Verzehr, kommt im ungünstigsten Fall auf ca. 17  $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{Tag}$  (siehe Annex I).

Die Abschätzung einer oralen Acrolein-Exposition über die Ausscheidung des Acrolein-Metaboliten 3-Hydroxypropylmercaptursäure (3-HPMA) im Urin ist derzeit ebenfalls noch mit Unsicherheiten behaftet. So ist das Ausmaß der Metabolisierung zu 3-HPMA und/oder CEMA und deren Ausscheidung im Urin beim Menschen bisher nicht bekannt. Ein möglicher Beitrag einer endogenen Bildung von Acrolein bzw. Acrylamid im Organismus sowie die Höhe einer inhalativen Exposition über

Küchendunst, Verkehr oder Passivrauchen sind derzeit nicht zuverlässig abzuschätzen.

Auf der Basis von Spoturinproben von Nichtrauchern wurde die Acroleinexposition auf durchschnittlich 2,1 – 2,4 µg/kg KG/Tag bzw. maximal 30 µg/kg KG/Tag eingeschätzt [50]. Auf ähnliche Werte kommt eine Abschätzung auf der Basis der 3-HPMA-Ausscheidung über 24 Stunden im Urin mit einer unteren Expositionshöhe von ca. 5-7 und einer oberen von ca. 24 µg/kg KG/Tag.

Die derzeit vorhandenen Abschätzungen der Acroleinexposition weisen auf eine ungefähre Expositionshöhe zwischen ca. 2 und 30 µg/kg KG/Tag hin. Damit läge die Acroleinexposition über Lebensmittel nahe am oder sogar über dem TDI-Wert von 7.5 µg/kg KG/Tag, der sich auf eine lebenslange Exposition bezieht. Weitere Daten zur zuverlässigen Erfassung der lebensmittelbezogenen Exposition und der Vergleich mit der Ausscheidung von Expositionsbiomarkern im Urin sind erforderlich.

#### **4. Forschungsbedarf**

Zur Bewertung der Acrolein-Aufnahme über Lebensmittel fehlen zuverlässige Daten zum Vorkommen in unverarbeiteten bzw. verzehrfertigen Lebensmitteln sowie zum Einfluss von Verarbeitungs- und Zubereitungsprozessen (wie Braten oder Frittieren). Die Hauptexpositionsquellen von Acrolein sind derzeit nicht bekannt.

Zusätzlich zur Entwicklung einer zuverlässigen Analytik zur Erfassung von Acrolein in Lebensmitteln empfiehlt die SKLM, die Exposition über Lebensmittel vergleichend zu Acrylamid mittels entsprechend validierter Biomarker wie der entsprechenden Mercaptursäuren im Urin oder Hämoglobin-Addukten im Blut zu erfassen. Zu klären ist, in welchem Ausmaß Expositionen aus endogenen und exogenen Quellen zur Gesamtexposition beitragen. Auch sind die Ursachen für die beobachtete Diskrepanz zwischen bisher erfassten analytischen Messwerten zur Ausscheidung von Expositionsbiomarkern im Urin zu klären.

Analog zum Biomarker einer Langzeitexposition bei Acrylamid-Exposition, nämlich der Bildung von Hämoglobin-Addukten über die Lebensdauer des Erythrozyten, ist auch zu prüfen, ob für eine Exposition gegenüber Acrolein ein entsprechender Langzeitbiomarker entwickelt werden kann.

Forschungsbedarf besteht weiterhin zu den Bildungsmechanismen von Acrolein in Lebensmitteln, insbesondere im Zuge der thermischen Prozessierung oder mikrobiellen Fermentation. Von Interesse sind in diesem Zusammenhang auch der Vergleich zur Acrylamidbildung und eine Analyse von möglichen Gemeinsamkeiten bzw. Unterschieden der Bildungswege. Aus epidemiologischen Studien lässt sich bisher kein Zusammenhang von AA Exposition mit Tumorinzidenz ablesen. Diese Studien haben aber die zu vermutende wesentlich höhere Exposition mit AC außer Betracht gelassen. Studien, die begleitend Expositionsbiomarker von AA und AC erfassen, könnten von Nutzen sein, z.B. in Bezug auf andere nicht übertragbare Erkrankungen (wie z.B. Diabetes, neurologische Erkrankungen) oder andere vermutete Effekte (wie z.B. reduziertes Geburtsgewicht).

Um eine adäquate Sicherheitsbewertung von Acrolein durchführen zu können, sind zusätzlich zur Erfassung der Exposition ergänzende Studien zur Genotoxizität (*in vitro* und *in vivo*) und Mutagenität (*in vitro* und *in vivo*) erforderlich. Studien zur Biokinetik von Acrolein nach oraler Exposition sollten durchgeführt werden, um zu klären, ob oral aufgenommenes Acrolein systemisch soweit verfügbar ist, dass DNA-Addukte in verschiedenen Organen gebildet werden. Eine Dosis-Wirkungs-Studie zur DNA-Addukt-Bildung könnte wesentliche zusätzliche Informationen für die Risikobewertung liefern. Ergänzend könnten *in vitro*-Versuche an primären Hepatozyten mechanistische Informationen, z.B. zur Geschwindigkeit der Gluthathion-Addukt-Bildung im Vergleich zur DNA-Addukt-Bildung liefern. Des Weiteren sollte die in experimentellen Testsystemen gemessene dosisabhängige Bildung von DNA-Addukten mit der in Humanproben gemessenen Hintergrundrate an DNA-Schäden verglichen werden. Schließlich ist die Frage zu untersuchen, ob eine gemeinsame Exposition mit AA und AC die biologische Wirkung der jeweiligen Einzelsubstanzen beeinflusst.

## Literatur

- [1] SKLM, *Deutsche Forschungsgemeinschaft, Senatskommission zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln, Gerhard Eisenbrand (Vorsitzender). Toxikologische Beurteilung  $\alpha,\beta$ -ungesättigter aliphatischer Aldehyde in Lebensmitteln, Lebensmittel und Gesundheit II, Sammlung der Beschlüsse und Stellungnahmen/Opinions (1997-2004)*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 2005.
- [2] Schettgen, T., Musiol, A., Kraus, T., Simultaneous determination of mercapturic acids derived from ethylene oxide (HEMA), propylene oxide (2-HPMA), acrolein (3-HPMA), acrylamide (AAMA) and N,N-dimethylformamide (AMCC) in human urine using liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid communications in mass spectrometry : RCM* 2008, 22, 2629-2638.
- [3] Watzek, N., Baum, M., Berger, F., Eisenbrand, G., *et al.*, Exposure to acrolein exceeds that to acrylamide: Monitoring mercapturic acids in human urine after consumption of potato crisps *Toxicology Letters* 2011, 205 S77.
- [4] Watzek, N., Scherbl, D., Feld, J., Berger, F., *et al.*, Profiling of mercapturic acids of acrolein and acrylamide in human urine after consumption of potato crisps. *Molecular nutrition & food research* 2012, 56, 1825-1837.
- [5] IARC, International Agency for Research on Cancer: Dry Cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* 1995, 63, 337-372.
- [6] Umamo, K., Shibamoto, T., Analysis of acrolein from heated cooking oils and beef fat. *Journal of agricultural and food chemistry* 1987, 35, 909-912.
- [7] Fullana, A., Carbonell-Barrachina, A. A., Sidhu, S., Comparison of volatile aldehydes present in the cooking fumes of extra virgin olive, olive, and canola oils. *Journal of agricultural and food chemistry* 2004, 52, 5207-5214.
- [8] Li, C. M., Kimura, F., Endo, Y., Maruyama, C., Fujimoto, K., Deterioration of diacylglycerol- and triacylglycerol-rich oils during frying of potatoes. *Eur J Lipid Sci Tech* 2005, 107, 173-179.
- [9] Schuh, C., Dissertation: Entwicklung eines Meßverfahrens zur Bestimmung kurzkettiger aliphatischer Aldehyde in Küchendämpfen und Expositionsmessungen in Küchen. Kaiserslautern. 1992.
- [10] Ho, S. S., Yu, J. Z., Chu, K. W., Yeung, L. L., Carbonyl emissions from commercial cooking sources in Hong Kong. *J Air Waste Manag Assoc* 2006, 56, 1091-1098.
- [11] Carmines, E. L., Gaworski, C. L., Toxicological evaluation of glycerin as a cigarette ingredient. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 2005, 43, 1521-1539.
- [12] Talhout, R., Opperhuizen, A., van Amsterdam, J. G., Sugars as tobacco ingredient: Effects on mainstream smoke composition. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 2006, 44, 1789-1798.
- [13] Stevens, J. F., Maier, C. S., Acrolein: sources, metabolism, and biomolecular interactions relevant to human health and disease. *Molecular nutrition & food research* 2008, 52, 7-25.
- [14] EPA, Environmental Protection Agency, Toxicological Review of acrolein, 2003. <http://www.epa.gov/ncea/iris/toxreviews/0364tr.pdf>.
- [15] WHO, Acrolein; Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) 43. 2002. <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad43.htm>.
- [16] Tareke, E., Rydberg, P., Karlsson, P., Eriksson, S., Tornqvist, M., Acrylamide: a cooking carcinogen? *Chemical research in toxicology* 2000, 13, 517-522.

- [17] Tareke, E., Rydberg, P., Karlsson, P., Eriksson, S., Tornqvist, M., Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. *Journal of agricultural and food chemistry* 2002, *50*, 4998-5006.
- [18] White, E. L., Uhrig, M. S., Johnson, T. J., Gordon, B. M., *et al.*, Quantitative determination of selected compounds in a Kentucky 1R4F reference cigarette smoke by multidimensional gas chromatography and selected ion monitoring-mass spectrometry. *Journal of chromatographic science* 1990, *28*, 393-399.
- [19] Smith, C. J., Perfetti, T. A., Rumble, M. A., Rodgman, A., Doolittle, D. J., "IARC group 2A Carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 2000, *38*, 371-383.
- [20] Shibamoto, T., *Acrolein*, in: *Process-Induced Food Toxicants: Occurrence, Formation, Mitigation, and Health Risks*. Stadler, R. H.; Lineback, D. R. (eds), Wiley, New Jersey 2009, 51-74.
- [21] Esterbauer, H., Schaur, R. J., Zollner, H., Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free radical biology & medicine* 1991, *11*, 81-128.
- [22] Mottram, D. S., Wedzicha, B. L., Dodson, A. T., Acrylamide is formed in the Maillard reaction. *Nature* 2002, *419*, 448-449.
- [23] Li, J., Ho, C. T., Generation of aldehydes from Maillard reactions of glucose and amino acids. *Special Publication-Royal Society of Chemistry* 2005, *300*, 213-218.
- [24] Yaylayan, V. A., Harty-Majors, S., Ismail, A. A., Monitoring carbonyl-amine reaction and enolization of 1-hydroxy-2-propanone (Acetol) by FTIR spectroscopy. *Journal of agricultural and food chemistry* 1999, *47*, 2335-2340.
- [25] Yaylayan, V. A., Keyhani, A., Origin of carbohydrate degradation products in L-Alanine/D-[(13)C]glucose model systems. *Journal of agricultural and food chemistry* 2000, *48*, 2415-2419.
- [26] Feron, V. J., Til, H. P., de Vrijer, F., Woutersen, R. A., *et al.*, Aldehydes: occurrence, carcinogenic potential, mechanism of action and risk assessment. *Mutation research* 1991, *259*, 363-385.
- [27] Lane, R. H., Smathers, J. L., Monitoring aldehyde production during frying by reversed-phase liquid chromatography. *Journal - Association of Official Analytical Chemists* 1991, *74*, 957-960.
- [28] Collin, S., Osman, M., Delcambre, S., El-Zayat, A. I., Dufour, J. P., Investigation of volatile flavor compounds in fresh and ripened Domiati cheeses. *Journal of agricultural and food chemistry* 1993, *41*, 1659-1663.
- [29] Ewert, A., Granvogl, M., Schieberle, P., Development of two stable isotope dilution assays for the quantitation of acrolein in heat-processed fats. *Journal of agricultural and food chemistry* 2011, *59*, 3582-3589.
- [30] Kuballa, T., Lachenmeier, D.W., Gary, M. , Deutscher Lebensmittelchemikertag in Halle : Analytik, Acrolein in Spirituosen und Fetten/Ölen. *Lebensmittelchemie* 2012, *66*, 17-19.
- [31] Ghilarducci, D. P., Tjeerdema, R. S., Fate and effects of acrolein. *Reviews of environmental contamination and toxicology* 1995, *144*, 95-146.
- [32] Bauer-Christoph, C., Christoph, N., Rupp, M., Schäfer, N., Spirituosenanalytik; Stichworte und Methoden von A-Z. 2009, Behr; Auflage: 1.
- [33] Saison, D., De Schutter, D. P., Delvaux, F., Delvaux, F. R., Determination of carbonyl compounds in beer by derivatisation and headspace solid-phase microextraction in combination with gas chromatography and mass spectrometry. *J Chromatogr* 2009, *1216*, 5061-5068.

- [34] Watzek, N., Scherbl, D., Berger, F., Feld, J., *et al.*, Acrolein and acrylamide: excretion of mercapturic acids after consumption of potato chips. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 2012 *Volume 385, Supplement 1* S101-102.
- [35] Eisenbrand, G. S., D.; Watzek, N.; Fuhr, U.; Tomalik-Scharte, D.; Richling, E., Mercapturic acid excretion in human urine indicators higher exposure to acrolein than acrylamide after ingestion of potato chips *The Toxicologist Suppl to Toxicological Sciences, Abstract final ID 2856* 2012.
- [36] Zyzak, D. V., Sanders, R. A., Stojanovic, M., Tallmadge, D. H., *et al.*, Acrylamide formation mechanism in heated foods. *Journal of agricultural and food chemistry* 2003, *51*, 4782-4787.
- [37] Yaylayan, V. A., Stadler, R. H., Acrylamide formation in food: a mechanistic perspective. *Journal of AOAC International* 2005, *88*, 262-267.
- [38] EFSA, European Food Safety Authority, Scientific report of EFSA: Results on acrylamide levels in food from Monitoring years 2007-2009 and exposure assessment. *EFSA Journal* 2011, *9 (4)*, 2133.
- [39] BVL, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Ergebnisse der 8. Signalwert-Berechnung mit statistischen Kennzahlen. 2010. [http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01\\_Lebensmittel/acrylamid/8te\\_SW\\_Berechnung/8te\\_SWB\\_Ergebnisse.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01_Lebensmittel/acrylamid/8te_SW_Berechnung/8te_SWB_Ergebnisse.pdf?__blob=publicationFile&v=3).
- [40] el Ghissassi, F., Barbin, A., Nair, J., Bartsch, H., Formation of 1,N6-ethenoadenine and 3,N4-ethenocytosine by lipid peroxidation products and nucleic acid bases. *Chemical research in toxicology* 1995, *8*, 278-283.
- [41] Bartsch, H., Keynote address: exocyclic adducts as new risk markers for DNA damage in man. *IARC scientific publications* 1999, 1-16.
- [42] Bartsch, H., Nair, J., New DNA-based biomarkers for oxidative stress and cancer chemoprevention studies. *European Journal of Cancer* 2000, *36 (10)*, 1229-1234.
- [43] Boettcher, M. I., Bolt, H. M., Angerer, J., Acrylamide exposure via the diet: influence of fasting on urinary mercapturic acid metabolite excretion in humans. *Archives of toxicology* 2006, *80*, 817-819.
- [44] Watzek, N., Bohm, N., Feld, J., Scherbl, D., *et al.*, N7-glycidamide-guanine DNA adduct formation by orally ingested acrylamide in rats: a dose-response study encompassing human diet-related exposure levels. *Chemical research in toxicology* 2012, *25*, 381-390.
- [45] Tareke, E., Lyn-Cook, B., Robinson, B., Ali, S. F., Acrylamide: a dietary carcinogen formed in vivo? *Journal of agricultural and food chemistry* 2008, *56*, 6020-6023.
- [46] Tareke, E., Heinze, T. M., Gamboa da Costa, G., Ali, S., Acrylamide formed at physiological temperature as a result of asparagine oxidation. *Journal of agricultural and food chemistry* 2009, *57*, 9730-9733.
- [47] Parent, R. A., Caravello, H. E., Sharp, D. E., Metabolism and distribution of [2,3-14C]acrolein in Sprague-Dawley rats. *Journal of applied toxicology : JAT* 1996, *16*, 449-457.
- [48] Parent, R. A., Paust, D. E., Schrimpf, M. K., Talaat, R. E., *et al.*, Metabolism and distribution of [2,3-14C]acrolein in Sprague-Dawley rats. II. Identification of urinary and fecal metabolites. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 1998, *43*, 110-120.
- [49] Eckert, E., Schmid, K., Schaller, B., Hiddemann-Koca, K., *et al.*, Mercapturic acids as metabolites of alkylating substances in urine samples of German inhabitants. *International journal of hygiene and environmental health* 2011, *214*, 196-204.
- [50] Abraham, K., Andres, S., Palavinskas, R., Berg, K., *et al.*, Toxicology and risk assessment of acrolein in food. *Molecular nutrition & food research* 2011, *55*, 1277-1290.

- [51] JECFA, Joint FAO/WHO expert committee on food additives, 72. meeting. 2010. [http://www.who.int/foodsafety/chem/summary72\\_rev.pdf](http://www.who.int/foodsafety/chem/summary72_rev.pdf).
- [52] FAO/WHO, prepared by the Seventy-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Safety evaluation of certain contaminants in food. *WHO food additives series 63; FAO JECFA monographs 8; 2011.* [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241660631\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241660631_eng.pdf).
- [53] ECHA, Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. 2010. [http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information\\_requirements\\_r8\\_en.pdf](http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf).
- [54] Carmella, S. G., Chen, M., Zhang, Y., Zhang, S., *et al.*, Quantitation of acrolein-derived (3-hydroxypropyl)mercapturic acid in human urine by liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry: effects of cigarette smoking. *Chemical research in toxicology* 2007, 20, 986-990.
- [55] Boettcher, M. I., Schettgen, T., Kutting, B., Pischetsrieder, M., Angerer, J., Mercapturic acids of acrylamide and glycidamide as biomarkers of the internal exposure to acrylamide in the general population. *Mutation research* 2005, 580, 167-176.
- [56] Bergmark, E., Hemoglobin adducts of acrylamide and acrylonitrile in laboratory workers, smokers and nonsmokers. *Chemical research in toxicology* 1997, 10, 78-84.
- [57] Kaye, C. M., Biosynthesis of mercapturic acids from allyl alcohol, allyl esters and acrolein. *The Biochemical journal* 1973, 134, 1093-1101.
- [58] Linhart, I., Frantik, E., Vodickova, L., Vosmanska, M., *et al.*, Biotransformation of acrolein in rat: excretion of mercapturic acids after inhalation and intraperitoneal injection. *Toxicology and applied pharmacology* 1996, 136, 155-160.
- [59] Gamboa da Costa, G., Churchwell, M. I., Hamilton, L. P., Von Tungeln, L. S., *et al.*, DNA adduct formation from acrylamide via conversion to glycidamide in adult and neonatal mice. *Chemical research in toxicology* 2003, 16, 1328-1337.
- [60] Besaratinia, A., Pfeifer, G. P., DNA adduction and mutagenic properties of acrylamide. *Mutation research* 2005, 580, 31-40.
- [61] Fuhr, U., Boettcher, M. I., Kinzig-Schippers, M., Weyer, A., *et al.*, Toxicokinetics of acrylamide in humans after ingestion of a defined dose in a test meal to improve risk assessment for acrylamide carcinogenicity. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2006, 15, 266-271.
- [62] Barber, D. S., LoPachin, R. M., Proteomic analysis of acrylamide-protein adduct formation in rat brain synaptosomes. *Toxicology and applied pharmacology* 2004, 201, 120-136.
- [63] LoPachin, R. M., Barber, D. S., Synaptic cysteine sulfhydryl groups as targets of electrophilic neurotoxicants. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 2006, 94, 240-255.
- [64] LoPachin, R. M., Gavin, T., Geohagen, B. C., Das, S., Neurotoxic mechanisms of electrophilic type-2 alkenes: soft soft interactions described by quantum mechanical parameters. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 2007, 98, 561-570.
- [65] Lopachin, R. M., Gavin, T., Decaprio, A., Barber, D. S., Application of the Hard and Soft, Acids and Bases (HSAB) theory to toxicant--target interactions. *Chemical research in toxicology* 2012, 25, 239-251.
- [66] LoPachin, R. M., Gavin, T., Petersen, D. R., Barber, D. S., Molecular mechanisms of 4-hydroxy-2-nonenal and acrolein toxicity: nucleophilic targets and adduct formation. *Chemical research in toxicology* 2009, 22, 1499-1508.

- [67] Kehrer, J. P., Biswal, S. S., The molecular effects of acrolein. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 2000, *57*, 6-15.
- [68] Tjalkens, R. B., Luckey, S. W., Kroll, D. J., Petersen, D. R., Alpha,beta-unsaturated aldehydes increase glutathione S-transferase mRNA and protein: correlation with activation of the antioxidant response element. *Archives of biochemistry and biophysics* 1998, *359*, 42-50.
- [69] Kwak, M. K., Kensler, T. W., Casero, R. A., Jr., Induction of phase 2 enzymes by serum oxidized polyamines through activation of Nrf2: effect of the polyamine metabolite acrolein. *Biochemical and biophysical research communications* 2003, *305*, 662-670.
- [70] Lambert, C., McCue, J., Portas, M., Ouyang, Y., *et al.*, Acrolein in cigarette smoke inhibits T-cell responses. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2005, *116*, 916-922.
- [71] Lambert, C., Li, J., Jonscher, K., Yang, T. C., *et al.*, Acrolein inhibits cytokine gene expression by alkylating cysteine and arginine residues in the NF-kappaB1 DNA binding domain. *The Journal of biological chemistry* 2007, *282*, 19666-19675.
- [72] Tirumalai, R., Rajesh Kumar, T., Mai, K. H., Biswal, S., Acrolein causes transcriptional induction of phase II genes by activation of Nrf2 in human lung type II epithelial (A549) cells. *Toxicology Letters* 2002, *132*, 27-36.
- [73] Wu, C. C., Hsieh, C. W., Lai, P. H., Lin, J. B., *et al.*, Upregulation of endothelial heme oxygenase-1 expression through the activation of the JNK pathway by sublethal concentrations of acrolein. *Toxicology and applied pharmacology* 2006, *214*, 244-252.
- [74] Feng, Z., Hu, W., Hu, Y., Tang, M. S., Acrolein is a major cigarette-related lung cancer agent: Preferential binding at p53 mutational hotspots and inhibition of DNA repair. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2006, *103*, 15404-15409.
- [75] Hecht, S. S., Smoking and lung cancer--a new role for an old toxicant? *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2006, *103*, 15725-15726.
- [76] Myers, C. R., Myers, J. M., Kufahl, T. D., Forbes, R., Szadkowski, A., The effects of acrolein on the thioredoxin system: implications for redox-sensitive signaling. *Molecular nutrition & food research* 2011, *55*, 1361-1374.
- [77] Tanel, A., Averill-Bates, D. A., The aldehyde acrolein induces apoptosis via activation of the mitochondrial pathway. *Biochimica et biophysica acta* 2005, *1743*, 255-267.
- [78] Tanel, A., Averill-Bates, D. A., Activation of the death receptor pathway of apoptosis by the aldehyde acrolein. *Free radical biology & medicine* 2007, *42*, 798-810.
- [79] Kern, J. C., Kehrer, J. P., Acrolein-induced cell death: a caspase-influenced decision between apoptosis and oncosis/necrosis. *Chemico-biological interactions* 2002, *139*, 79-95.
- [80] LoPachin, R. M., Ross, J. F., Reid, M. L., Das, S., *et al.*, Neurological evaluation of toxic axonopathies in rats: acrylamide and 2,5-hexanedione. *Neurotoxicology* 2002, *23*, 95-110.
- [81] LoPachin, R. M., Balaban, C. D., Ross, J. F., Acrylamide axonopathy revisited. *Toxicology and applied pharmacology* 2003, *188*, 135-153.
- [82] Gagnaire, F., Marignac, B., Bonnet, P., Relative neurotoxicological properties of five unsaturated aliphatic nitriles in rats. *Journal of applied toxicology : JAT* 1998, *18*, 25-31.
- [83] Auld, R. B., Bedwell, S. F., Peripheral neuropathy with sympathetic overactivity from industrial contact with acrylamide. *Canadian Medical Association journal* 1967, *96*, 652-654.

- [84] Hagmar, L., Tornqvist, M., Nordander, C., Rosen, I., *et al.*, Health effects of occupational exposure to acrylamide using hemoglobin adducts as biomarkers of internal dose. *Scandinavian journal of work, environment & health* 2001, 27, 219-226.
- [85] JIFSAN, Joint Institute for Food Safety and Applied Nutrition, Overview of acrylamide toxicity and metabolism. *Acrylamide in food workshop: scientific issues, uncertainties, and research strategies* 2002.
- [86] WHO, World Health Organization, Acrylamide. *IPCS - Environmental health criteria* 1985, 49, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc49.htm>.
- [87] IPCS, International Programme on Chemical Safety, Acrylamide. *Poisons Information Monograph* 1999, 652, <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim652.htm>.
- [88] McCollister, D. D., Oyen, F., Rowe, V. K., Toxicology of Acrylamide. *Therapie der Gegenwart* 1964, 103, 172-181.
- [89] Thomann, P., Koella, W. P., Krinke, G., Petermann, H., *et al.*, The assessment of peripheral neurotoxicity in dogs: comparative studies with acrylamide and cloquinoxal. *Agents Actions* 1974, 4, 47 - 53.
- [90] Hopkins, A., The effect of acrylamide on the peripheral nervous system of the baboon. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1970, 33, 805-816.
- [91] Burek, J. D., Albee, R. R., Beyer, J. E., Bell, T. J., *et al.*, Subchronic toxicity of acrylamide administered to rats in the drinking water followed by up to 144 days of recovery. *Journal of environmental pathology and toxicology* 1980, 4, 157-182.
- [92] Johnson, K. A., Gorzinski, S. J., Bodner, K. M., Campbell, R. A., *et al.*, Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated in the drinking water of Fischer 344 rats. *Toxicology and applied pharmacology* 1986, 85, 154-168.
- [93] Friedman, M. A., Dulak, L. H., Stedham, M. A., A lifetime oncogenicity study in rats with acrylamide. *Fundamental and applied toxicology : official journal of the Society of Toxicology* 1995, 27, 95-105.
- [94] Friedman, M. A., Chemistry, biochemistry, and safety of acrylamide - a review. *Journal of agricultural and food chemistry* 2003, 51, 4504 - 4526.
- [95] WHO, FAO/WHO consultation on the health implications of acrylamide in food. 2002. [http://www.who.int/foodsafety/publications/chem/en/acrylamide\\_full.pdf](http://www.who.int/foodsafety/publications/chem/en/acrylamide_full.pdf)
- [96] MAK, DFG Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Acrylamid. 2007. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb7906d0043/pdf>.
- [97] Sickles, D. W., Stone, J. D., Friedman, M. A., Fast axonal transport: a site of acrylamide neurotoxicity? *Neurotoxicology* 2002, 23, 223-251.
- [98] LoPachin, R. M., Ross, J. F., Lehning, E. J., Nerve terminals as the primary site of acrylamide action: a hypothesis. *Neurotoxicology* 2002, 23, 43-59.
- [99] LoPachin, R. M., Schwarcz, A. I., Gaughan, C. L., Mansukhani, S., Das, S., In vivo and in vitro effects of acrylamide on synaptosomal neurotransmitter uptake and release. *Neurotoxicology* 2004, 25, 349-363.
- [100] LoPachin, R. M., Barber, D. S., He, D., Das, S., Acrylamide inhibits dopamine uptake in rat striatal synaptic vesicles. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 2006, 89, 224-234.
- [101] Zhu, Y. J., Zeng, T., Zhu, Y. B., Yu, S. F., *et al.*, Effects of acrylamide on the nervous tissue antioxidant system and sciatic nerve electrophysiology in the rat. *Neurochemical research* 2008, 33, 2310-2317.
- [102] Lopachin, R. M., Barber, D. S., Geohagen, B. C., Gavin, T., *et al.*, Structure-toxicity analysis of type-2 alkenes: in vitro neurotoxicity. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 2007, 95, 136-146.

- [103] LoPachin, R. M., The changing view of acrylamide neurotoxicity. *Neurotoxicology* 2004, 25, 617-630.
- [104] Shamoto-Nagai, M., Maruyama, W., Hashizume, Y., Yoshida, M., *et al.*, In parkinsonian substantia nigra, alpha-synuclein is modified by acrolein, a lipid-peroxidation product, and accumulates in the dopamine neurons with inhibition of proteasome activity. *Journal of Neural Transmission* 2007, 114, 1559-1567.
- [105] Butterfield, D. A., Bader Lange, M. L., Sultana, R., Involvements of the lipid peroxidation product, HNE, in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease. *Biochimica et biophysica acta* 2010, 1801, 924-929.
- [106] Singh, M., Dang, T. N., Arseneault, M., Ramassamy, C., Role of by-products of lipid oxidation in Alzheimer's disease brain: a focus on acrolein. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2010, 21, 741-756.
- [107] Dang, T. N., Arseneault, M., Ramassamy, C., Regulation of redox-sensitive signaling pathways in rat primary astrocytes following acrolein exposure. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2011, 25, 263-277.
- [108] Witz, G., Biological interactions of alpha,beta-unsaturated aldehydes. *Free radical biology & medicine* 1989, 7, 333-349.
- [109] Walk, R., Haussmann, H. , *In: Proceedings of the Organization for Applied Scientific Research (TNO)-CIVO/NYU Nose Symposium*, Veldoven 1989, pp. 134-139.
- [110] Arumugam, N., Sivakumar, V., Thanislass, J., Devaraj, H., Effects of acrolein on rat liver antioxidant defense system. *Indian journal of experimental biology* 1997, 35, 1373-1374.
- [111] Arumugam, N., Thanislass, J., Rangunath, K., Niranjali Devaraj, S., Devaraj, H., Acrolein-induced toxicity--defective mitochondrial function as a possible mechanism. *Archives of environmental contamination and toxicology* 1999, 36, 373-376.
- [112] Irwin, R. D., NTP Technical Report on the comparative toxicity studies of allyl acetate (CAS No. 591-87-7), allyl alcohol (CAS No. 107-18-6) and acrolein (CAS No. 107-02-8) administered by gavage to F344/N rats and B6C3F1 mice. *Toxicity report series* 2006, 1-73, A71-H10.
- [113] Parent, R. A., Caravello, H. E., Hoberman, A. M., Reproductive study of acrolein on two generations of rats. *Fundamental and applied toxicology : official journal of the Society of Toxicology* 1992, 19, 228-237.
- [114] Parent, R. A., Caravello, H. E., Balmer, M. F., Shellenberger, T. E., Long, J. E., One-year toxicity of orally administered acrolein to the beagle dog. *Journal of applied toxicology : JAT* 1992, 12, 311-316.
- [115] WHO, World Health Organization. Evaluation of certain food contaminants, Sixty-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *WHO Technical Report Series* 2006, 930.
- [116] Naruszewicz, M., Zapolska-Downar, D., Kosmider, A., Nowicka, G., *et al.*, Chronic intake of potato chips in humans increases the production of reactive oxygen radicals by leukocytes and increases plasma C-reactive protein: a pilot study. *The American journal of clinical nutrition* 2009, 89, 773-777.
- [117] Pedersen, M., von Stedingk, H., Botsivali, M., Agramunt, S., *et al.*, Birth weight, head circumference, and prenatal exposure to acrylamide from maternal diet: the European prospective mother-child study (NewGeneris). *Environmental health perspectives* 2012, 120, 1739-1745.
- [118] Chung, F. L., Young, R., Hecht, S. S., Formation of cyclic 1,N2-propanodeoxyguanosine adducts in DNA upon reaction with acrolein or crotonaldehyde. *Cancer research* 1984, 44, 990-995.

- [119] Nath, R. G., Chung, F. L., Detection of exocyclic 1,N2-propanodeoxyguanosine adducts as common DNA lesions in rodents and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1994, *91*, 7491-7495.
- [120] Zhang, S., Villalta, P. W., Wang, M., Hecht, S. S., Detection and quantitation of acrolein-derived 1,N2-propanodeoxyguanosine adducts in human lung by liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry. *Chemical research in toxicology* 2007, *20*, 565-571.
- [121] Yang, I. Y., Chan, G., Miller, H., Huang, Y., *et al.*, Mutagenesis by acrolein-derived propanodeoxyguanosine adducts in human cells. *Biochemistry* 2002, *41*, 13826-13832.
- [122] Wang, H. T., Zhang, S., Hu, Y., Tang, M. S., Mutagenicity and sequence specificity of acrolein-DNA adducts. *Chemical research in toxicology* 2009, *22*, 511-517.
- [123] Minko, I. G., Kozekov, I. D., Harris, T. M., Rizzo, C. J., *et al.*, Chemistry and biology of DNA containing 1,N(2)-deoxyguanosine adducts of the alpha,beta-unsaturated aldehydes acrolein, crotonaldehyde, and 4-hydroxynonenal. *Chemical research in toxicology* 2009, *22*, 759-778.
- [124] VanderVeen, L. A., Hashim, M. F., Nechev, L. V., Harris, T. M., *et al.*, Evaluation of the mutagenic potential of the principal DNA adduct of acrolein. *The Journal of biological chemistry* 2001, *276*, 9066-9070.
- [125] Sanchez, A. M., Minko, I. G., Kurtz, A. J., Kanuri, M., *et al.*, Comparative evaluation of the bioreactivity and mutagenic spectra of acrolein-derived alpha-HOPdG and gamma-HOPdG regioisomeric deoxyguanosine adducts. *Chemical research in toxicology* 2003, *16*, 1019-1028.
- [126] Liu, X. Y., Zhu, M. X., Xie, J. P., Mutagenicity of acrolein and acrolein-induced DNA adducts. *Toxicology mechanisms and methods* 2010, *20*, 36-44.
- [127] Nath, R. G., Ocando, J. E., Chung, F. L., Detection of 1, N2-propanodeoxyguanosine adducts as potential endogenous DNA lesions in rodent and human tissues. *Cancer research* 1996, *56*, 452-456.
- [128] Cheng, G., Wang, M., Villalta, P. W., Hecht, S. S., Detection of 7-(2'-carboxyethyl)guanine but not 7-carboxymethylguanine in human liver DNA. *Chemical research in toxicology* 2010, *23*, 1089-1096.
- [129] MAK, DFG Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. 2-Propenal (Acrolein). 1997.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb10702d0025/pdf>.
- [130] Smith, R. A., Cohen, S. M., Lawson, T. A., Acrolein mutagenicity in the V79 assay. *Carcinogenesis* 1990, *11*, 497-498.
- [131] Li, L., Jiang, L., Geng, C., Cao, J., Zhong, L., The role of oxidative stress in acrolein-induced DNA damage in HepG2 cells. *Free radical research* 2008, *42*, 354-361.
- [132] Kim, S. I., Pfeifer, G. P., Besaratinia, A., Lack of mutagenicity of acrolein-induced DNA adducts in mouse and human cells. *Cancer research* 2007, *67*, 11640-11647.
- [133] Parent, R. A., Caravello, H. E., Harbell, J. W., Gene mutation assay of acrolein in the CHO/HGPRT test system. *Journal of applied toxicology : JAT* 1991, *11*, 91-95.
- [134] Adler, I. D., Baumgartner, A., Gonda, H., Friedman, M. A., Skerhut, M., 1-Aminobenzotriazole inhibits acrylamide-induced dominant lethal effects in spermatids of male mice. *Mutagenesis* 2000, *15*, 133-136.
- [135] Paulsson, B., Granath, F., Grawe, J., Ehrenberg, L., Tornqvist, M., The multiplicative model for cancer risk assessment: applicability to acrylamide. *Carcinogenesis* 2001, *22*, 817-819.
- [136] Doerge, D. R., da Costa, G. G., McDaniel, L. P., Churchwell, M. I., *et al.*, DNA adducts derived from administration of acrylamide and glycidamide to mice and rats. *Mutation research* 2005, *580*, 131-141.

- [137] Baum, M., Fauth, E., Fritzen, S., Herrmann, A., *et al.*, Acrylamide and glycidamide: approach towards risk assessment based on biomarker guided dosimetry of genotoxic/mutagenic effects in human blood. *Advances in experimental medicine and biology* 2005, 561, 77-88.
- [138] Thielen, S., Baum, M., Hoffmann, M., Loeppky, R. N., Eisenbrand, G., Genotoxicity of glycidamide in comparison to (+/-)-anti-benzo[a]pyrene-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide and alpha-acetoxy-N-nitroso-diethanolamine in human blood and in mammalian V79-cells. *Molecular nutrition & food research* 2006, 50, 430-436.
- [139] Durling, L. J., Abramsson-Zetterberg, L., A comparison of genotoxicity between three common heterocyclic amines and acrylamide. *Mutation research* 2005, 580, 103-110.
- [140] Johansson, F., Lundell, T., Rydberg, P., Erixon, K., Jenssen, D., Mutagenicity and DNA repair of glycidamide-induced adducts in mammalian cells. *Mutation research* 2005, 580, 81-89.
- [141] Parent, R. A., Caravello, H. E., Long, J. E., Two-year toxicity and carcinogenicity study of acrolein in rats. *Journal of applied toxicology : JAT* 1992, 12, 131-139.
- [142] Parent, R., Caravello, H., Long, J. , Oncogenicity study of acrolein in mice. *Journal of the American College of Toxicology* 1991, 10, 647-659.
- [143] Lijinsky, W., Reuber, M. D., Chronic carcinogenesis studies of acrolein and related compounds. *Toxicology and industrial health* 1987, 3, 337-345.
- [144] NTP, National Toxicology Program, NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Acrylamide (CAS No. 79-06-1) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Drinking Water Study). NTP TR575. 2012. [http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT\\_rpts/TR575\\_508.pdf](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/TR575_508.pdf).
- [145] BfR, Bundesinstitut für Risikobewertung, Acrylamid in Lebensmitteln; Stellungnahme Nr. 043/2011 des BfR vom 29. Juni 2011. <http://www.bfr.bund.de/cm/343/acrylamid-in-lebensmitteln.pdf>.
- [146] IARC, International Agency for Research on Cancer, Some Industrial Chemicals. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* 1994, 60, 389. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol60/volume60.pdf>.
- [147] EPA, US Environmental Protection Agency, Toxicological Review of Acrylamide, 2010. <http://www.epa.gov/iris/toxreviews/0286tr.pdf>.
- [148] ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Toxicological profile for acrolein. *U.S. Department of Health and Human Services* 2007. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp124.pdf>.

## Anhang I

**Tabelle 1. Acrolein-Gehalte in der Umwelt**

Quelle		Konzentration	Literatur
Wasser	Oberflächenwasser (Bewässerungskanal)	20 - 200 µg/L	[1]
Zigaretten	Hauptstromrauch	10-140 µg/Zigarette	[2]
	Nebenstromrauch	100-1700 µg/Zigarette	[2]
		3-220 µg/Zigarette	[3]
Luft/Atmosphäre	Stadtluft	0,002-0,035 mg/m <sup>3</sup> 8,2 – 24,6 µg/ m <sup>3</sup> (durchschnittlich 14,3 mg/ m <sup>3</sup> )	[4]
	Abgase		
	Benzinmotoren	0,05 – 27,7 mg/m <sup>3</sup>	[3]
	Dieselmotoren	0,12 – 0,21 mg/m <sup>3</sup>	[3]
	Verrauchte Innenräume	2,3 bis 275 µg/m <sup>3</sup>	[3]
	Erhitzen von Frittierfett in Großküchen	0,55 mg/m <sup>3</sup>	[5]

**Tabelle 2. Acrolein-Gehalte in Lebensmitteln**

Lebensmittel	Gehalte	Literatur
Früchte	10-50 µg/kg	[3]
Gemüse	10 -590 µg/kg	[3]
Donuts	100-900 µg/kg	[6]
Kabeljaufilet	100 µg/kg	[6]
	100 -900 µg/kg	[7]
Käse	290-1300 µg/kg	[8]
Rotwein	bis zu 3800 µg/kg	[7]
	7,0 – 8,8 µg/l	[9]
Lagerbier	1,11 bis 2 µg/l	[10]
Bier	1,37 µg/l	[11]
Erhitztes Schweineschmalz	109 µg/L	[12]
Sonnenblumenöl	163 µg/L	[12]
Erhitztes Raps- und Sojaöl	ca. 390 - 440 µg/L	[5]
Erhitztes Pflanzenöl	62-520 µg/l	[13]
Frittierfett nach Gebrauch	0,2 – 1,4 mg/kg	[9]
Pflanzliche Öle, nicht erhitzt	1-20 µg/kg	[9]
Pommes Frites	1-5 µg/kg	[14]

**Zu Tabelle 2:**

Zum Vorkommen von Acrolein in frischen Lebensmitteln sind sehr wenige Daten vorhanden. Acrolein wurde in Früchten, beispielsweise Himbeeren, Trauben, Erdbeeren und Brombeeren (0,01-0,05 mg/kg), in Gemüsen wie Kohl, Möhren und Tomaten ( $\leq 0,59$  mg/kg) sowie in tierischen Lebensmitteln wie Fisch (0,1-0,9 mg/kg) und Käse (0,29-1,3 mg/kg) nachgewiesen [7, 8]. Weiterhin kommt Acrolein als

Herbizid zum Einsatz, wodurch in der Literatur der Nachweis von Acroleinspuren in rohem Truthahn [15], Kopfsalat [16] und Tomaten [12] erklärt wird.

Auch in verarbeiteten Lebensmitteln wie Zuckerrohr-Melasse, gesäuertem und gesalzenem Schweinefleisch sowie Produkten mit erhitzten tierischen Fetten und pflanzlichen Ölen ist Acrolein nachgewiesen worden, ebenso in den flüchtigen Komponenten von gekochter Stachelmakrele, Weißbrot, Hühnchenbrust, reifen arktischen Brombeeren und Rind [10].

Acrolein wird beim Erhitzen von Pflanzenölen gebildet. Die Acroleingehalte in Fetten/Ölen differieren stark und zeigen Gehalte von ca. 1 µg/kg bis 1,4 mg/kg [9]. Öle oder Fette, die keine weitere Erhitzungsprozesse als die Raffination durchlaufen haben, enthielten nur Gehalte im unteren Konzentrationsbereich (1-20 µg/kg). Frittierfette hingegen zeigten vor allem nach Gebrauch sehr hohe Acroleingehalte von 0,2 – 1,4 mg/kg [9]. Nach Erhitzen auf 240-280°C wurden in Rapsöl 391,8 µg Acrolein/l und in Sojaöl 442,7 µg Acrolein/l gemessen [5]. Beim Erhitzen von Maiskeimöl, Sonnenblumenöl, Erdnussöl und Olivenöl auf 145°C für 2 Stunden sind in einer Studie 1,1 – 9,3 µM (62 – 520 µg/l) Acrolein gemessen worden. Ohne Hitzebehandlung wurde hingegen kein Acrolein detektiert. Die Acrolein-Bildung beim Erhitzen von Öl benötigt hohe Temperaturen. Bei einem Anstieg der Temperatur von 150 auf 400°C ist ein Anstieg der Acrolein-Gehalte um ca. 2 Größenordnungen beobachtet worden [13].

Eine aktuelle Studie zeigt, dass die Acrolein-Bildung beim Erhitzen von Ölen von der Fettsäurezusammensetzung, der Erhitzungszeit und der Temperatur abhängt [17]. Öle mit einem hohen Gehalt an ungesättigten Fettsäuren, insbesondere Linolensäure (z.B. Rapsöl und Leinsamenöl), generierten beim Erhitzen höhere Acroleinkonzentrationen als Öle mit einem hohen Gehalt an gesättigten oder einfach ungesättigten Fettsäuren (z.B. Kokosnussöl, Olivenöl). Maximale Acroleinkonzentrationen wurden bei den meisten Ölen im Bereich von 140 – 180 °C gebildet, ein weiterer Temperaturanstieg auf 220 – 260°C führte hingegen zu geringeren Acroleinkonzentrationen. Die Autoren erklären dies mit einer gesteigerten Reaktion von Acrolein mit anderen Abbauprodukten bei hohen Temperaturen [17]. Bei Erhitzen über 24 h auf 140°C wurden Acrolein-Gehalte von bis zu ca. 240 mg/kg (Leinsamenöl), ca. 160 mg/kg (Rapsöl), 15 mg/kg (Olivenöl), 40 mg/kg (Distelöl), ca. 70 mg/kg (Frittierfett) bzw. 7 mg/kg (Kokosnussöl) gemessen [17].

Bei der Herstellung von Spirituosen kann Acrolein während der Destillation durch Dehydratation von Glycerin unter Anwesenheit von Säuren an heißen metallischen Oberflächen gebildet werden. Eine weitere Möglichkeit ist die Stoffwechseltätigkeit bestimmter Mikroorganismen wie heterofermentative Lactobacillen und Enterobakterien. Diese bilden in ihrem Stoffwechsel 3-Hydroxypropionaldehyd (3-HPA), die Vorstufe von Acrolein. Bei der Destillation entsteht unter Wasserabspaltung Acrolein. Als Infektionsquellen gelten u.a. Staub, Schmutz und Erde, die dem Rohstoff bei der Maischeherstellung anhaften oder sich im Waschwasser befinden, eine unzureichende Reinigung von Gärgefäßen, Leitungen, Pumpen usw., die natürliche Begleitflora von Press- und Trockenhefe sowie der Mensch mit seiner natürlichen Mikroorganismenflora [18].

Bei einer Untersuchung von 516 Proben Korn [19] sind in 4 % der Proben Gehalte von 0,002 bis > 0,05 mg/ml (2 bis > 50 µg/l), in 55% der Proben Gehalte von 0,0003 – 0,002 mg/ml (0,3 – 2 µg/l) nachgewiesen worden. In Kartoffelschnaps sind Werte von 0,003 bis > 0,05 mg/ml (3 bis > 50 µg/l) [19] und in Whisky Gehalte von 0,67-11,1 µg/l detektiert worden. Aktuelle Daten bestätigen diesen Größenordnungsbereich. 28 untersuchte Spirituosen wiesen Acroleingehalte zwischen <14,4 µg/l und 0,74 mg/l auf, bei einem Obstbrand lag der Gehalt bei 5 mg/l [9].

In früheren Arbeiten fanden sich Rotwein-Gehalte von bis zu 3,8 mg/kg (Feron et al., 1991). Aktuelle Untersuchungen zeigten lediglich bei 9 % der Proben messbare Acroleingehalte, die mit 7,0 – 8,8 µg/l auch wesentlich niedriger lagen [9].

Acroleingehalte in Bier lagen im Bereich von 1,37 µg/l [11] und in Lagerbier im Bereich von 1,11 bis 2 µg/l, im Durchschnitt bei 1,6 µg/l [10].

In Trinkwasser wurde Acrolein bisher nicht nachgewiesen. In Oberflächenwasser hat Acrolein laut US EPA [2] eine relativ kurze Halbwertszeit. Die Verflüchtigung der Substanz an der Wasseroberfläche wird als wesentlicher Vorgang eingestuft.

**Tabelle 3: Acrylamid-Gehalte in Lebensmitteln [20]**

Warengruppe	Signalwerte, 8. Berechnung 18.11.2010, Acrylamid [µ/kg]	Probenanzahl	Minimum Acrylamid [µg/kg]	Median Acrylamid [µg/kg]	Maximum Acrylamid [µg/kg]
<b>Getreideprodukte</b>					
Knäckebrot	480	144	5	<b>250</b>	950
Frühstückscerealien	260	69	10	<b>68</b>	780
Feine Backwaren aus Mürbeteig	260	292	5	<b>90</b>	678
Dauerbackwaren für Diabetiker	450	106	10	<b>136</b>	1832
Zwieback oder Kekse für Säuglinge und Kleinkinder	160	84	5	<b>35</b>	196
Lebkuchen und lebkuchenhaltige Gebäcke	1000	567	5	<b>278</b>	4200
Spekulatius	300	176	15	<b>134</b>	1042
<b>Kartoffelprodukte</b>					
Kartoffelchips	790	363	8	<b>275</b>	3453
Pommes Frites, zubereitet	530	590	5	<b>194</b>	2030
Kartoffelpuffer	870	34	111	<b>502</b>	3025
<b>Kaffeeprodukte</b>					
Kaffee, geröstet	280	243	19	<b>187</b>	861
Kaffee, löslich	900	63	200	<b>728</b>	1373
Kaffeersatz	1000	58	77	<b>639</b>	1798

**Tabelle 4: Acrylamid Gehalte in Lebensmitteln in der EU in den Jahren 2007-2009 [21]**

Lebensmittelgruppe	2007		2008		2009	
	Proben- anzahl	Median µg/kg	Proben- anzahl	Median µg/kg	Proben- anzahl	Median µg/kg
<b>Brot:</b>						
mit Kruste	155	116	92	107	130	186
weich	127	30	211	30	110	27
nicht spezifiziert	54	58	17	19	84	49
<b>Frühstückscerealien</b>	134	100	136	75	153	87
<b>Kaffee:</b>						
Instant	51	188	63	482	46	584
nicht spezifiziert	41	183	11	210	14	237
geröstet	153	197	267	164	172	193
<b>Pommes Frites</b>	647	246	536	220	469	247
<b>Kartoffelchips</b>	280	413	458	436	388	394

**Tabelle 5: Derzeitige Datenlage zur täglichen Acroleinaufnahme über Lebensmittel**

Lebensmittel	Acroleingehalt	abgeschätzte tägliche Aufnahmemenge	
		Verzehr	Acrolein-aufnahme
Käse	1.3 mg/kg	50 g	65 µg
Donuts	0.9 mg/kg	400 g	360 µg
Kabeljaufilet	0.9 mg/kg	200 g	180 µg
Rotwein	3.8 mg/l	400 ml	1520 µg
	7-8 µg/l	400 ml	3 µg
Spirituosen	maximal 5 mg/l	20 ml	100 µg
Früchte	0.05 mg/kg	300 g	15 µg
Gemüse	0.6 mg/kg	400 g	240 µg
Öl, erhitzt	0.200 mg/kg	50 g	10 µg

**Zu Tabelle 5:**

Es sind bisher aufgrund der Schwierigkeiten bei der analytischen Erfassung lediglich nicht repräsentative Daten zu Acrolein-Gehalten in wenigen Lebensmitteln bekannt. Daher ist derzeit keine zuverlässige Abschätzung der Acrolein-Exposition über Lebensmittel möglich. Eine sehr grobe Expositionsabschätzung auf der Basis der vorläufigen und limitierten Daten unter Zugrundlegung maximaler Gehalte, höherer Aufnahmemengen und dem Vorkommen von Acrolein in 100 % der Proben käme bei Vernachlässigung des älteren Maximalwertes für Rotwein auf ungefähr 1 mg/Tag entsprechend ca. 17 µg/kg KG/Tag. Wird der Maximalwert für Rotwein berücksichtigt, käme man auf etwa 2,5 mg/Tag entsprechend ca. 42 µg/kg KG/Tag. Die Acroleinaufnahme über Bier und nicht erhitzte Öle erscheint vergleichsweise gering und wurde als vernachlässigbar angesehen. Ebenso scheint die analytisch meßbare Acrolein-Aufnahme über Pommes Frites und Chips gering zu sein, wenngleich die Daten zur Mercaptursäureausscheidung ein anderes Bild ergeben [22, 23].

**Tabelle 6: 3-Hydroxypropylmercaptursäure-Ausscheidung im Urin von Nichtrauchern bzw. Rauchern nach einer Phase des Nichtrauchens**

Referenz	N (Nichtraucher)	3-HPMA im Urin ( $\mu\text{g}/24\text{h}$ ; Mittelwert $\pm$ Standardabweichung)	Bemerkungen
[24]	41	812 $\pm$ 123	
[25]	100	337 $\pm$ 383	
[26]	49	983 (879-1088)	Unerwartet hohe Level, hohe Schwankungen → vermutlich andere Acroleinquellen als Tabakrauch beteiligt
[27]	50	214 (196-232)	Spezielle Diät: keine geräucherten, gebratenen und gegrillten LM, kein Alkohol und Kaffee
[28]	17 Raucher, nach 56 Tagen nicht rauchen	1500 $\pm$ 1005 (nmol/24h)	
[29]	21	683 pmol/mg Kreatinin (Median) 1900 $\pm$ 3000 pmol/mg Kreatinin	
[30]	20 Raucher, nach 8 Tagen nicht rauchen	250 – 300	Abnahme von 81% im Vergleich zur Grundlinie Durchführung in einer Klinik, standardisierte Mahlzeiten, um diätetische Störfaktoren zu minimieren
		<b>3-HPMA, Spoturin (<math>\mu\text{g}/\text{l}</math>) Median (Schwankungsbereich)</b>	
[31]	14	155 (37–730 $\mu\text{g}/\text{l}$ )	
[32]	54	179 (32.6–2325 $\mu\text{g}/\text{l}$ )	

**Zu Tabelle 6:**

Um eine Abschätzung auf Basis der 24 h Ausscheidung im Urin vornehmen zu können, wurde aus der Tabelle ein ungefähres unteres Level der 3-HPMA-Ausscheidung/24 h Urin von ca. 200 – 300 µg und ein ungefähres oberes Level von ca. 800 – 1000 µg abgeleitet.

## Literatur

- [1] Bartley, T. R., Gangstad, E. O., Environmental aspects of aquatic plant control. *Journal of the Irrigation and Drainage Division* 1974, 100(3), 231-244.
- [2] EPA, Environmental Protection Agency, Toxicological Review of acrolein, 2003. <http://www.epa.gov/ncea/iris/toxreviews/0364tr.pdf>.
- [3] IARC, International Agency for Research on Cancer: Dry Cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* 1995, 63, 337-372.
- [4] EPA, Ambient Concentration Summaries for Clean Air Act Title III Hazardous Air Pollutants. Kelly, TJ; Ramamurthi, M; Pollack, AJ; Spicer, CW; Cupitt, LT. U.S. Environmental Protection Agency Contract No. 68-D80082. 1993.
- [5] Schuh, C., Dissertation: Entwicklung eines Meßverfahrens zur Bestimmung kurzkettiger aliphatischer Aldehyde in Küchendämpfern und Expositionsmessungen in Küchen. Kaiserslautern. 1992.
- [6] Lane, R. H., Smathers, J. L., Monitoring aldehyde production during frying by reversed-phase liquid chromatography. *Journal - Association of Official Analytical Chemists* 1991, 74, 957-960.
- [7] Feron, V. J., Til, H. P., de Vrijer, F., Woutersen, R. A., *et al.*, Aldehydes: occurrence, carcinogenic potential, mechanism of action and risk assessment. *Mutation research* 1991, 259, 363-385.
- [8] Collin, S., Osman, M., Delcambre, S., El-Zayat, A. I., Dufour, J. P., Investigation of volatile flavor compounds in fresh and ripened Domiati cheeses. *Journal of agricultural and food chemistry* 1993, 41, 1659-1663.
- [9] Kuballa, T., Lachenmeier, D.W., Gary, M. , Deutscher Lebensmittelchemikertag in Halle : Analytik, Acrolein in Spirituosen und Fetten/Ölen. *Lebensmittelchemie* 2012, 66, 17-19.
- [10] IARC, Acrolein. *International Agency for Research on Cancer*, 1985, 36, 133-161.
- [11] Saison, D., De Schutter, D. P., Delvaux, F., Delvaux, F. R., Determination of carbonyl compounds in beer by derivatisation and headspace solid-phase microextraction in combination with gas chromatography and mass spectrometry. *J Chromatogr* 2009, 1216, 5061-5068.
- [12] Ghilarducci, D. P., Tjeerdema, R. S., Fate and effects of acrolein. *Reviews of environmental contamination and toxicology* 1995, 144, 95-146.
- [13] Lin, J. M., Liou, S. J., Aliphatic aldehydes produced by heating Chinese cooking oils. *Bulletin of environmental contamination and toxicology* 2000, 64, 817-824.
- [14] Osorio, V. M., de Lourdes Cardeal, Z., Determination of acrolein in french fries by solid-phase microextraction gas chromatography and mass spectrometry. *Journal of chromatography. A* 2011, 1218, 3332-3336.
- [15] Hrdlicka, J., Kuca, J., The Changes of Carbonyl Compounds in the Heat-Processing of Meat. 2. Turkey Meat. *Poultry science* 1965, 44, 27-31.
- [16] Nordone, A. J., Kovacs, M. F., Doane, R., [14]C acrolein accumulation and metabolism in leaf lettuce. *Bulletin of environmental contamination and toxicology* 1997, 58, 787-792.
- [17] Ewert, A., Granvogl, M., Schieberle, P., Development of two stable isotope dilution assays for the quantitation of acrolein in heat-processed fats. *Journal of agricultural and food chemistry* 2011, 59, 3582-3589.
- [18] Bauer-Christoph, C., Christoph, N., Rupp, M., Schäfer, N., Spirituosenanalytik; Stichworte und Methoden von A-Z. 2009, Behr; Auflage: 1.
- [19] Szpak, E., Acrolein in raw grain and potato spirits from 1995/1996 season. *Przemysł Fermentacyjny I Owocowo-Warzywny* 1997, 41, 16 18.

- [20] BVL, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Ergebnisse der 8. Signalwert-Berechnung mit statistischen Kennzahlen. 2010. [http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01\\_Lebensmittel/acrylamid/8te\\_SW\\_Berechnung/8te\\_SWB\\_Ergebnisse.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01_Lebensmittel/acrylamid/8te_SW_Berechnung/8te_SWB_Ergebnisse.pdf?__blob=publicationFile&v=3).
- [21] EFSA, European Food Safety Authority, Scientific report of EFSA: Results on acrylamide levels in food from Monitoring years 2007-2009 and exposure assessment. *EFSA Journal* 2011, 9 (4), 2133.
- [22] Eisenbrand, G. S., D.; Watzek, N.; Fuhr, U.; Tomalik-Scharte, D.; Richling, E., Mercapturic acid excretion in human urine indicates higher exposure to acrolein than acrylamide after ingestion of potato chips *The Toxicologist Suppl to Toxicological Sciences, Abstract final ID 2856* 2012.
- [23] Watzek, N., Scherbl, D., Feld, J., Berger, F., *et al.*, Profiling of mercapturic acids of acrolein and acrylamide in human urine after consumption of potato crisps. *Molecular nutrition & food research* 2012, 56, 1825-1837.
- [24] Mascher, D. G., Mascher, H. J., Scherer, G., Schmid, E. R., High-performance liquid chromatographic-tandem mass spectrometric determination of 3-hydroxypropylmercapturic acid in human urine. *Journal of chromatography. B, Biomedical sciences and applications* 2001, 750, 163-169.
- [25] Scherer, G., Engl, J., Urban, M., Gilch, G., *et al.*, Relationship between machine-derived smoke yields and biomarkers in cigarette smokers in Germany. *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP* 2007, 47, 171-183.
- [26] Morin, A., Shepperd, C. J., Eldridge, A. C., Poirier, N., Voisine, R., Estimation and correlation of cigarette smoke exposure in Canadian smokers as determined by filter analysis and biomarkers of exposure. *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP* 2011, 61, S3-12.
- [27] Shepperd, C. J., Eldridge, A. C., Mariner, D. C., McEwan, M., *et al.*, A study to estimate and correlate cigarette smoke exposure in smokers in Germany as determined by filter analysis and biomarkers of exposure. *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP* 2009, 55, 97-109.
- [28] Carmella, S. G., Chen, M., Han, S., Briggs, A., *et al.*, Effects of smoking cessation on eight urinary tobacco carcinogen and toxicant biomarkers. *Chemical research in toxicology* 2009, 22, 734-741.
- [29] Carmella, S. G., Chen, M., Zhang, Y., Zhang, S., *et al.*, Quantitation of acrolein-derived (3-hydroxypropyl)mercapturic acid in human urine by liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry: effects of cigarette smoking. *Chemical research in toxicology* 2007, 20, 986-990.
- [30] Roethig, H. J., Zedler, B. K., Kinser, R. D., Feng, S., *et al.*, Short-term clinical exposure evaluation of a second-generation electrically heated cigarette smoking system. *Journal of clinical pharmacology* 2007, 47, 518-530.
- [31] Schettgen, T., Musiol, A., Kraus, T., Simultaneous determination of mercapturic acids derived from ethylene oxide (HEMA), propylene oxide (2-HPMA), acrolein (3-HPMA), acrylamide (AAMA) and N,N-dimethylformamide (AMCC) in human urine using liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid communications in mass spectrometry : RCM* 2008, 22, 2629-2638.
- [32] Eckert, E., Schmid, K., Schaller, B., Hiddemann-Koca, K., *et al.*, Mercapturic acids as metabolites of alkylating substances in urine samples of German inhabitants. *International journal of hygiene and environmental health* 2011, 214, 196-204.

## **Anhang II: Metabolisierung von Acrylamid und Acrolein**

### **Metabolismus von Acrolein**

Eine Übersicht über die Metabolisierungswege von Acrolein ist in Abbildung 1 dargestellt. Der Hauptmetabolisierungsweg von Acrolein verläuft über die Bildung eines Glutathion-Adduktes. Dieses kann durch direkte Reaktion von Acrolein mit Glutathion (GSH) entstehen, eine Reaktion, die auch durch verschiedene Glutathion-S-transferasen (v. a. GST A4-4) katalysiert wird [1, 2]. Von dem Primär-Addukt werden die Aminosäuren Glutamat und Glycin entfernt und durch Acetylierung zu S-(3-Oxopropyl)-N-acetylcystein (OPMA) umgesetzt. Der Aldehyd OPMA kann durch die Aldehyddehydrogenase zu Carboxyethylmercaptursäure (CEMA) oxidiert werden, jedoch erfolgt hauptsächlich die Reduktion durch die Aldo-Keto-Reduktase zum Acrolein-Hauptmetaboliten 3-Hydroxypropylmercaptursäure (3-HPMA), welcher über den Urin ausgeschieden wird [3-5]. Für den Zwischenmetaboliten OPMA wird diskutiert, dass durch Flavin-abhängige Monooxygenasen oder Cytochrom P450-abhängige Monooxygenasen ein OPMA-S-Oxid gebildet werden kann, welches nicht stabil ist und in eine Sulfensäure sowie Acrolein zerfällt [6].

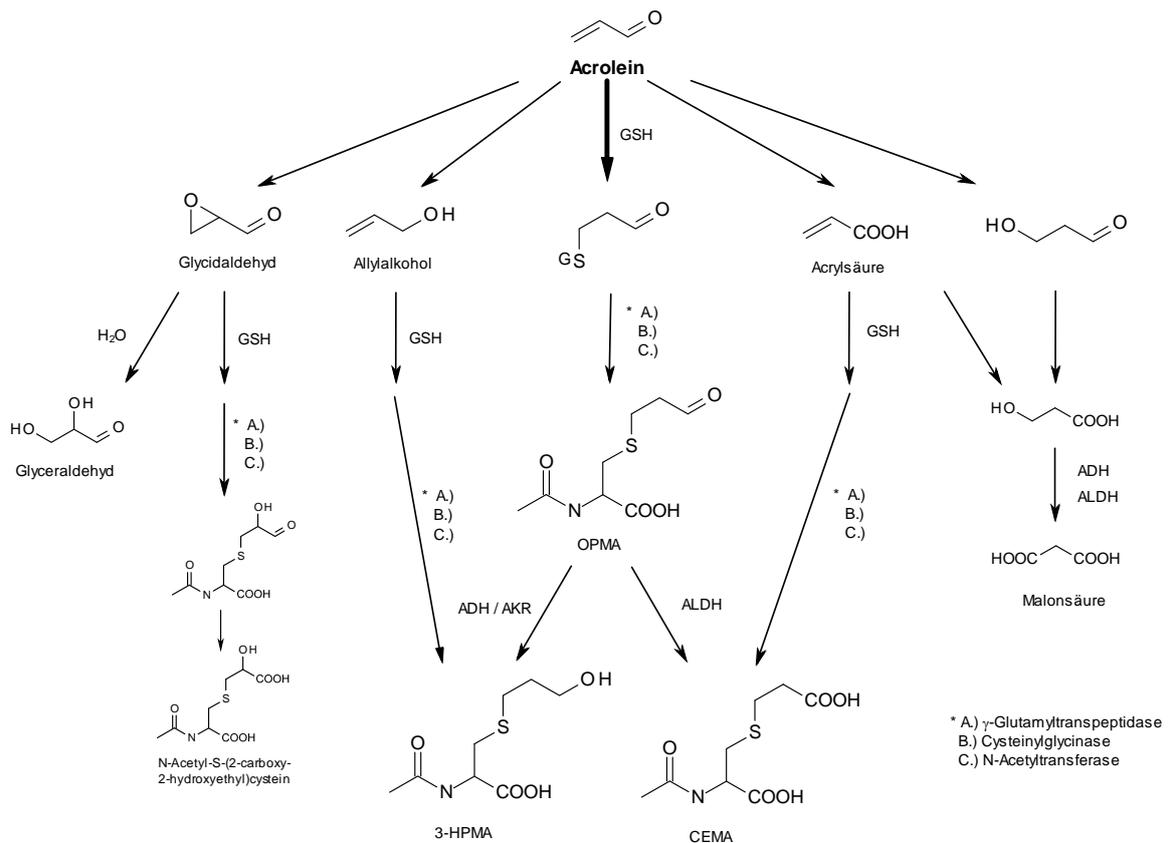


Abb. 1: Übersicht über die Metabolisierungswege von Acrolein. (ADH: Alkoholdehydrogenase, ALDH: Aldehyddehydrogenase, AKR: Aldo-Keto-Reduktase, CEMA: Carboxyethyl-Mercaptursäure, 3-HPMA: S-(3-hydroxypropyl)-Mercaptursäure, OPMA: S-(3-oxopropyl)-Mercaptursäure, GSH: Glutathion)

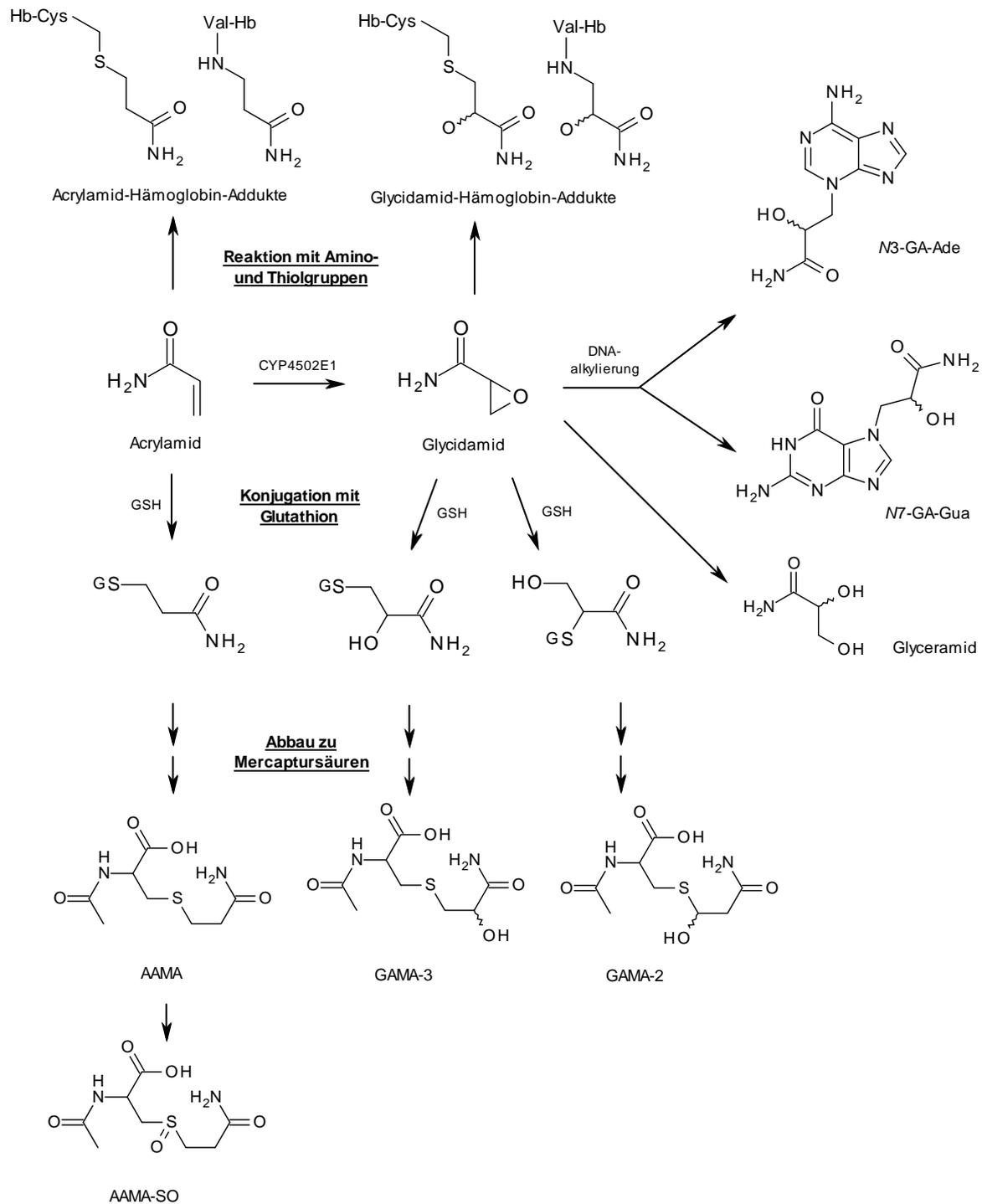
Einen weiteren möglichen Nebenweg stellt die Oxidation von Acrolein zur Acrylsäure dar, welche zur 3-Hydroxypropionsäure hydrolysiert und weiter zur Malonsäure oxidiert werden kann. Eine Epoxidierung von Acrolein führt zu dem instabilen Metabolit Glycidaldehyd, welcher zu Glycerinaldehyd hydrolysiert werden kann oder nach Kopplung an GSH zur Mercaptursäure *N*-Acetyl-S-(2-carboxy-2-hydroxyethyl)cystein abgebaut wird. Parent et al. [7] konnten nach oraler Gabe von  $^{14}\text{C}$ -markiertem Acrolein (2,5 mg/kg KG) an Ratten als Metabolite 3-HPMA, Oxalsäure, CEMA, 3-Hydroxypropionsäure, *N*-Acetyl-S-(2-carboxy-2-hydroxyethyl)cystein und Spuren von Malonsäure nachweisen. Ein Teil der Radiomarkierung fand sich im Fäces, jedoch konnten keine Metabolite identifiziert werden. Bei i.v. Applikation von  $^{14}\text{C}$ -markiertem Acrolein konnte keine

Radiomarkierung als Oxalsäure nachgewiesen werden, jedoch wurden 16-36% der Radiomarkierung als Oxalsäure nach oraler Verabreichung gefunden, was auf eine Bildung durch die Darmflora schließen lässt [7]. Als kumulative Ausscheidung über 24 Stunden nach oral verabreichtem radiomarkiertem Acrolein an Ratten (2,5 mg/kg KG) fanden sich ca. 59% der verabreichten Aktivität im Urin, 12% in Fäzes, ca. 27% in Form von CO<sub>2</sub> und weniger als 0,7% (bei i.v. Applikation <1,2%) im Gewebe [8]. Bei Verabreichung der gleichen Dosis (2,5 mg/kg KG) i.v. fanden sich nach 24 Stunden 54% der verabreichten Radioaktivität im Urin, 0,6% in Fäzes und 22% in Form von CO<sub>2</sub>. Bei einer Vergleichsgruppe, welche über 14 Tage mit 2,5 mg/kg KG Acrolein (oral) vorbehandelt und nachfolgend 2,5 mg/kg KG <sup>14</sup>C-markiertes Acrolein (oral) verabreicht bekam, zeigte sich gegenüber der Einzeldosierung ein nur geringfügig geändertes Muster. Von der verabreichten Radioaktivität konnten 53% im Urin, 10% in Fäzes und 27% in Form von CO<sub>2</sub> wiedergefunden werden [8].

### **Metabolismus von Acrylamid**

Eine Übersicht über die Metabolisierungswege von Acrylamid ist in Abb. 2 dargestellt. Von wesentlicher Bedeutung für die Kanzerogenität von Acrylamid wird die Epoxidierung zu Glycidamid durch CYP 450 2E1 angesehen, da es durch Bildung von DNA-Addukten genotoxisch wirkt [9, 10]. Die Bildungsrate von nimmt in der Reihe Maus > Ratte > Mensch ab [11]. Sowohl Acrylamid als auch Glycidamid neigen aufgrund ihrer elektrophilen Eigenschaften zur Reaktion mit nukleophilen Zentren in Makromolekülen wie z. B. den Sulfhydryl- und Aminogruppen im Hämoglobin und Serumalbumin [12]. Neben der Reaktion mit Glutathion spielt die irreversible Bindung an die Blutproteine Albumin und Hämoglobin eine wichtige Rolle bei der Detoxifizierung von Acrylamid und Glycidamid. Analog zu Acrolein werden auch Acrylamid und Glycidamid an Glutathion gebunden (direkte Reaktion mit GSH sowie GST-vermittelt) und im weiteren Verlauf des Phase-II-Metabolismus als Acrylamidmercaptursäure (AAMA) und Glycidamidmercaptursäure (GAMA) ausgeschieden [13]. Diese Mercaptursäuren können als Biomarker der Kurzzeitexposition mit Acrylamid angesehen werden. Zusätzlich tritt beim Menschen (nicht beim Nager) auch ein AAMA-Sulfoxid auf [14]. Metabolisierungsweg über Glutathion ist für die Detoxifizierung von Acrylamid und Glycidamid in Maus, Ratte und Mensch von wesentlicher Bedeutung, da bis zu 60 % einer verabreichten

Acrylamid-Dosis in Form der Mercaptursäuren ausgeschieden werden können [15-17].



**Abb. 2:** Metabolisierungswege von Acrylamid. (AAMA: Acrylamidmercaptursäure; AAMA-SO: AAMA-Sulfoxid; GAMA: Glycidamidmercaptursäure; Hb: Hämoglobin; N3-GA-Ade:  $N^3$ -Glycidamid-Adenin-Addukt; N7-GA-Gua:  $N^7$ -Glycidamid-Guanin-Addukt)

Ein weiterer Detoxifizierungsweg für Glycidamid ist die Epoxidhydrolase vermittelte Bildung von Glyceramid (2,3-Dihydroxypropionamid). So wurden nach Gabe einer Dosis von 3 mg <sup>13</sup>C<sub>3</sub>-Acrylamid/kg KG 11% der Urinmetabolite als Glyceramid identifiziert, wohingegen nach Verabreichung der entsprechenden Dosis an Ratten kein Glyceramid nachweisbar war [15]. Nach oraler Verabreichung von 50 mg <sup>13</sup>C<sub>3</sub>-Acrylamid/kg KG an F344-Ratten und B6C3F1-Mäusen lagen die Anteile von Glyceramid an den Gesamtmetaboliten im Urin bei 2 bzw. 5%, was auf eine quantitativ geringe Bedeutung dieses Metaboliten in den untersuchten Spezies hindeutet [18].

## Literatur

- [1] Berhane, K., Widersten, M., Engstrom, A., Kozarich, J. W., Mannervik, B., Detoxication of base propenals and other alpha, beta-unsaturated aldehyde products of radical reactions and lipid peroxidation by human glutathione transferases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1994, 91, 1480-1484.
- [2] Yang, Y., Trent, M. B., He, N., Lick, S. D., *et al.*, Glutathione-S-transferase A4-4 modulates oxidative stress in endothelium: possible role in human atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2004, 173, 211-221.
- [3] Kaye, C. M., Biosynthesis of mercapturic acids from allyl alcohol, allyl esters and acrolein. *The Biochemical journal* 1973, 134, 1093-1101.
- [4] Linhart, I., Frantik, E., Vodickova, L., Vosmanska, M., *et al.*, Biotransformation of acrolein in rat: excretion of mercapturic acids after inhalation and intraperitoneal injection. *Toxicology and applied pharmacology* 1996, 136, 155-160.
- [5] Carmella, S. G., Chen, M., Zhang, Y., Zhang, S., *et al.*, Quantitation of acrolein-derived (3-hydroxypropyl)mercapturic acid in human urine by liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry: effects of cigarette smoking. *Chemical research in toxicology* 2007, 20, 986-990.
- [6] Hashmi, M., Vamvakas, S., Anders, M. W., Bioactivation mechanism of S-(3-oxopropyl)-N-acetyl-L-cysteine, the mercapturic acid of acrolein. *Chemical research in toxicology* 1992, 5, 360-365.
- [7] Parent, R. A., Paust, D. E., Schrimpf, M. K., Talaat, R. E., *et al.*, Metabolism and distribution of [2,3-<sup>14</sup>C]acrolein in Sprague-Dawley rats. II. Identification of urinary and fecal metabolites. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 1998, 43, 110-120.
- [8] Parent, R. A., Caravello, H. E., Sharp, D. E., Metabolism and distribution of [2,3-<sup>14</sup>C]acrolein in Sprague-Dawley rats. *Journal of applied toxicology : JAT* 1996, 16, 449-457.
- [9] Gamboa da Costa, G., Churchwell, M. I., Hamilton, L. P., Von Tungeln, L. S., *et al.*, DNA adduct formation from acrylamide via conversion to glycidamide in adult and neonatal mice. *Chemical research in toxicology* 2003, 16, 1328-1337.
- [10] Besaratinia, A., Pfeifer, G. P., DNA adduction and mutagenic properties of acrylamide. *Mutation research* 2005, 580, 31-40.

- [11] Sumner, S. C., Fennell, T. R., Moore, T. A., Chanas, B., *et al.*, Role of cytochrome P450 2E1 in the metabolism of acrylamide and acrylonitrile in mice. *Chemical research in toxicology* 1999, 12, 1110-1116.
- [12] Friedman, M. A., Chemistry, biochemistry, and safety of acrylamide - a review. *Journal of agricultural and food chemistry* 2003, 51, 4504 - 4526.
- [13] Calleman, C. J., The metabolism and pharmacokinetics of acrylamide: implications for mechanisms of toxicity and human risk estimation. *Drug metabolism reviews* 1996, 28, 527-590.
- [14] Fennell, T. R., Friedman, M. A., Comparison of acrylamide metabolism in humans and rodents. *Advances in experimental medicine and biology* 2005, 561, 109-116.
- [15] Fennell, T. R., Sumner, S. C., Snyder, R. W., Burgess, J., *et al.*, Metabolism and hemoglobin adduct formation of acrylamide in humans. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 2005, 85, 447-459.
- [16] Fuhr, U., Boettcher, M. I., Kinzig-Schippers, M., Weyer, A., *et al.*, Toxicokinetics of acrylamide in humans after ingestion of a defined dose in a test meal to improve risk assessment for acrylamide carcinogenicity. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2006, 15, 266-271.
- [17] Bjellaas, T., Olstorn, H. B., Becher, G., Alexander, J., *et al.*, Urinary metabolites as biomarkers of acrylamide exposure in mice following dietary crisp bread administration or subcutaneous injection. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 2007, 100, 374-380.
- [18] Sumner, S. C., MacNeela, J. P., Fennell, T. R., Characterization and quantitation of urinary metabolites of [1,2,3-<sup>13</sup>C]acrylamide in rats and mice using <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chemical research in toxicology* 1992, 5, 81-89.