


Herausgegeben von Hartmut Dunkelberg,  WILEY-VCH  
Thomas Gebel und Andrea Hartwig

# Lebensmittelsicherheit und Lebensmittel- überwachung





**Lebensmittelsicherheit und  
Lebensmittelüberwachung**

*Herausgegeben von  
Hartmut Dunkelberg,  
Thomas Gebel und  
Andrea Hartwig*

***Beachten Sie bitte auch  
weitere interessante Titel  
zu diesem Thema***

Schwedt, G.

**Analytische Chemie**  
**Grundlagen, Methoden und Praxis**

2008  
ISBN: 978-3-527-31206-1

Vreden, N., Schenker, D., Sturm, W., Josst, G., Blachnik, C.

**Lebensmittelführer**  
**Ein Inhalte, Zusätze, Rückstände**

2008  
ISBN: 978-3-527-31797-4

Heller, K. J. (Hrsg.)

**Genetically Engineered Food**  
**Methods and Detection**

2., aktualis. u. erw. Auflage  
2006  
ISBN: 978-3-527-31393-8

Schuchmann, H. P., Schuchmann, H.

**Lebensmittelverfahrenstechnik**  
**Rohstoffe, Prozesse, Produkte**

2005  
ISBN: 978-3-527-31230-6

Schmidt, R. H. / Rodrick, G. E.

**Food Safety Handbook**

2003  
ISBN: 978-0-471-21064-1

# Lebensmittelsicherheit und Lebensmittelüberwachung

*Herausgegeben von  
Hartmut Dunkelberg, Thomas Gebel und  
Andrea Hartwig*



WILEY-  
VCH

WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA

## Herausgeber

**Prof. Dr. Hartmut Dunkelberg**  
Universitätsmedizin Göttingen  
Laborgebäude 11A  
Lenglerer Straße 75  
37079 Göttingen

**Prof. Dr. Thomas Gebel**  
Bundesanstalt für Arbeitsschutz  
und Arbeitsmedizin, FG4.3  
Fachbereich 4  
Friedrich-Henkel-Weg 1–25  
44149 Dortmund

**Prof. Dr. Andrea Hartwig**  
KIT/Angewandte Biowiss.  
Abt. Lebensmittelchemie und Toxikologie  
Kaiserstraße 12  
76131 Karlsruhe

Alle Beiträge in diesem Band sind entnommen aus „Handbuch der Lebensmitteltoxikologie – Belastungen, Wirkungen, Lebensmittelsicherheit, Hygiene“, ISBN 978-3-527-31166-8

1. Auflage 2012

Alle Bücher von Wiley-VCH werden sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren, Herausgeber und Verlag in keinem Fall, einschließlich des vorliegenden Werkes, für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen sowie für eventuelle Druckfehler irgendeine Haftung

## Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© 2012 Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA,  
Boschstr. 12, 69469 Weinheim, Germany

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in andere Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieses Buches darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikroverfilmung oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen, verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. Die Wiedergabe von Warenbezeichnungen, Handelsnamen oder sonstigen Kennzeichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass diese von jedermann frei benutzt werden dürfen. Vielmehr kann es sich auch dann um eingetragene Warenzeichen oder sonstige gesetzlich geschützte Kennzeichen handeln, wenn sie nicht eigens als solche markiert sind.

**Print ISBN** 978-3-527-33288-5  
**ePDF ISBN** 978-3-527-65304-1  
**ePub ISBN** 978-3-527-65303-4  
**mobi ISBN** 978-3-527-65302-7  
**oBook ISBN** 978-3-527-65301-0

**Umschlaggestaltung** Adam-Design, Weinheim  
**Satz** K+V Fotosatz GmbH, Beerfelden  
**Druck und Bindung** Markono Print Media Pte Ltd, Singapore

## Inhalt

### Autorenverzeichnis XIII

<b>1</b>	<b>Allgemeine Grundsätze der toxikologischen Risikoabschätzung und der präventiven Gefährdungsminimierung bei Lebensmitteln</b>	<b>1</b>
	<i>Diether Neubert</i>	
1.1	Einleitung	1
1.1.1	Aufgaben der Toxikologie	3
1.1.2	Strategien in der Toxikologie	3
1.1.2.1	Dosis-Wirkungsbeziehungen	5
1.1.2.1.1	Übliche Form von Dosis-Wirkungskurven	6
1.1.2.1.2	U-förmige oder J-förmige Dosis-Wirkungskurven	7
1.1.2.2	Toxikologische Wirkungen verglichen mit allergischen Effekten	9
1.2	Gefährdung und Risiko	10
1.2.1	Toxikologische Risikoabschätzung	11
1.2.1.1	Vergleich mit einer Referenzgruppe	14
1.2.1.2	Interpretation von klinischen bzw. epidemiologischen Daten	17
1.2.1.2.1	Aussagekraft verschiedener Typen von Untersuchungen am Menschen	18
1.2.1.2.2	Unterschied zwischen Exposition und Körperbelastung	20
1.2.1.2.3	Unbefriedigende Abschätzung der individuellen Exposition	23
1.2.1.2.4	Probleme bei der Auswahl der Referenzgruppe	24
1.2.1.2.5	Relevanz von Veränderungen, die im Referenzbereich bleiben	25
1.2.1.2.6	Problem der Berücksichtigung von „confounding factors“	27
1.2.1.2.7	Medizinische Relevanz von statistisch signifikanten Unterschieden	28
1.2.1.2.8	Definierte Exposition und Risikopopulationen	31
1.2.1.2.9	Risiko für eine Population und individuelles Risiko	32
1.2.1.2.10	Problem der Beurteilung von Substanzkombinationen	33
1.2.1.2.11	Problem von „Äquivalenz-Faktoren“ für Substanzkombinationen	34
1.2.1.2.12	Problem einer Polyexposition auf verschiedenen Gebieten der Toxikologie	38
1.2.2	Präventive Gefährdungsminimierung	39

1.2.2.1	Voraussetzungen der präventiven Gefährdungsminimierung	44
1.2.2.2	Wann ist eine präventive Gefährdungsminimierung notwendig?	45
1.2.2.3	Das Problem der Extrapolation in der Toxikologie	46
1.2.2.3.1	Extrapolation innerhalb der gleichen Spezies	46
1.2.2.3.2	Gibt es einen „Schwellenbereich“?	48
1.2.2.3.3	Extrapolation von einer Spezies zu einer anderen	49
1.2.2.3.4	Art und Anzahl von Versuchstierspezies	50
1.2.2.3.5	Bedeutung der Pharmakokinetik bei der Extrapolation	51
1.2.3	Spezielle Probleme bei bestimmten Typen der Toxizität	52
1.2.3.1	Gefährdung durch Reproduktionstoxizität	52
1.2.3.1.1	Substanzen mit hormonartiger Wirkung	53
1.2.3.1.2	Ist die Erkennung von Störungen der Ausbildung des Immunsystems nötig?	55
1.2.3.2	Gefährdung durch Karzinogenität	56
1.2.3.2.1	Stochastische Effekte	59
1.2.3.2.2	Kann bereits ein Molekül Krebs auslösen?	60
1.2.3.3	Beeinflussungen des Immunsystems	60
1.2.3.3.1	Verschiedene Typen allergischer Wirkungen	61
1.2.4	Verschiedene Typen von „Grenzwerten“ und ihre Ableitung	62
1.3	Literatur	65

## **2      Ableitung von Grenzwerten in der Lebensmitteltoxikologie**    75

*Werner Grunow*

2.1	Einleitung	75
2.2	Lebensmittelzusatzstoffe	76
2.2.1	ADI-Wert	76
2.2.2	Dosis ohne beobachtete Wirkung	78
2.2.3	Sicherheitsfaktor	78
2.2.4	Prüfanforderungen	79
2.2.5	Höchstmengen	80
2.3	Natürliche Lebensmittelbestandteile	81
2.4	Vitamine und Mineralstoffe	82
2.5	Aromastoffe	84
2.6	Lebensmittelkontaminanten	85
2.7	Materialien im Kontakt mit Lebensmitteln	87
2.7.1	Prüfanforderungen	88
2.7.2	Grenzwerte	88
2.7.3	Threshold of Regulation	89
2.8	Rückstände in Lebensmitteln	89
2.9	Literatur	90

## **3      Hygienische und mikrobielle Standards und Grenzwerte und deren Ableitung**    93

*Johannes Krämer*

3.1	Einleitung	93
-----	------------	----



3.2	Untersuchungsziele	93
3.2.1	Untersuchung auf pathogene Mikroorganismen	93
3.2.2	Fäkalindikatoren	94
3.2.3	Verderbniserreger bzw. Hygieneindikatoren	95
3.2.4	Untersuchungen auf Toxine	95
3.3	Beurteilung mikrobiologischer Befunde	96
3.4	Stichprobenpläne	96
3.5	Mikrobiologische Kriterien	97
3.5.1	Risikobewertung	97
3.5.2	Definitionen	100
3.5.3	Gesetzliche Kriterien und Empfehlungen	100
3.6	Literatur	106
<b>4</b>	<b>Sicherheitsbewertung von neuartigen Lebensmitteln und Lebensmitteln aus genetisch veränderten Organismen</b>	<b>109</b>
	<i>Annette Pötting</i>	
4.1	Einleitung	109
4.2	Definitionen und rechtliche Aspekte	109
4.2.1	Novel Foods-Verordnung	109
4.2.2	Verordnung über genetisch veränderte Lebens- und Futtermittel	112
4.3	Sicherheitsbewertung neuartiger Lebensmittel und Lebensmittelzutaten	113
4.3.1	Anforderungen	113
4.3.2	Spezifikation	114
4.3.3	Herstellungsverfahren und Auswirkungen auf das Produkt	115
4.3.4	Frühere Verwendung und dabei gewonnene Erfahrungen	115
4.3.5	Voraussichtlicher Konsum/Ausmaß der Nutzung	115
4.3.6	Ernährungswissenschaftliche Aspekte	116
4.3.7	Mikrobiologische Aspekte	117
4.3.8	Toxikologische Aspekte	118
4.3.8.1	Neuartige Lebensmittelzutaten	118
4.3.8.2	Komplexe neuartige Lebensmittel	119
4.3.8.3	Sonderfall: Neuartige Verfahren	121
4.3.9	Post Launch Monitoring	123
4.4	Sicherheitsbewertung von Lebensmitteln aus GVO	123
4.4.1	Anforderungen	123
4.4.2	Strategie der Sicherheitsbewertung	124
4.4.3	Empfänger- und Spenderorganismus	125
4.4.4	Genetische Veränderung	125
4.4.4.1	Vektor und Verfahren	125
4.4.4.2	Antibiotikaresistenz-Markergene	126
4.4.5	Charakterisierung der genetisch veränderten Pflanze	127
4.4.6	Vergleichende Analysen	128

4.4.7	Auswirkungen des Herstellungsverfahrens	129
4.4.8	Toxikologische Bewertung	130
4.4.8.1	Neue Proteine	130
4.4.8.2	Natürliche Lebensmittelinhaltsstoffe	132
4.4.8.3	Andere neue Inhaltsstoffe	132
4.4.8.4	Prüfung des ganzen Lebensmittels	133
4.4.9	Allergenität	133
4.4.9.1	Allergenität neuer Proteine	134
4.4.9.2	Endogene Pflanzenallergene	135
4.4.10	Zulassungen	137
4.5	Literatur	137
<b>5</b>	<b>Lebensmittelüberwachung und Datenquellen</b>	<b>143</b>
	<i>Maria Roth</i>	<i>143</i>
5.1	Einleitung	143
5.1.1	Wichtige Rechtsvorschriften für die deutsche Lebensmittelüberwachung	143
5.2	Welche Produkte werden im Rahmen der Lebensmittelüberwachung untersucht?	145
5.2.1	Lebensmittel	145
5.2.2	Bedarfsgegenstände	146
5.2.3	Kosmetika	147
5.3	Datengewinnung im Rahmen der amtlichen Lebensmittelüberwachung	148
5.3.1	Zielorientierte Probenahme	149
5.3.1.1	Art des Lebensmittels	150
5.3.1.2	Gesundheitliches Gefährdungspotenzial	151
5.3.1.3	Aktuelle Erkenntnisse	152
5.3.1.4	Verfälschungen	153
5.3.1.5	Hersteller im eigenen Überwachungsgebiet	153
5.3.1.6	Ware aus Ländern mit veralteten oder problematischen Herstellungsmethoden	154
5.3.1.7	Jahreszeitliche Einflüsse	156
5.3.1.8	Einflüsse der Globalisierung, Welthandel	157
5.3.1.9	Transport- und Lagerungseinflüsse	158
5.3.2	Untersuchungsprogramme	158
5.3.2.1	Lebensmittel-Monitoring	158
5.3.2.2	Nationaler Rückstandskontrollplan (NRKP)	160
5.3.2.3	Koordinierte Überwachungsprogramme der EU (KÜP)	161
5.3.2.4	Bundesweite Überwachungsprogramme (BÜP)	162
5.4	Datenbewertung	163
5.5	Berichtspflichten	164
5.5.1	EU-Berichtspflichten	164
5.5.2	Nationale Berichterstattung „Pflanzenschutzmittel-Rückstände“	164

5.6	Datenveröffentlichung	167
5.6.1	Das europäische Schnellwarnsystem	167
5.7	Zulassungsstellen und Datensammlungen	168
5.8	Zusammenfassung	169
5.9	Literatur	169
<b>6</b>	<b>Verfahren zur Bestimmung der Aufnahme und Belastung mit toxikologisch relevanten Stoffen aus Lebensmitteln</b>	<b>171</b>
	<i>Kurt Hoffmann</i>	
6.1	Einleitung	171
6.2	Bestimmung des Lebensmittelverzehr	173
6.2.1	Methoden der Verzehrserhebung	173
6.2.2	Methodische Probleme bei der Verzehrsmengenbestimmung	179
6.2.3	Schätzung von Verzehrsmengenverteilungen	184
6.3	Kopplung von Verzehr- und Konzentrationsdaten	187
6.3.1	Deterministisches Verfahren	188
6.3.2	Semiprobabilistisches Verfahren	190
6.3.3	Probabilistisches Verfahren	191
6.3.4	Gegenüberstellung der Kopplungsverfahren	198
6.4	Bestimmung der Belastung mit toxikologisch relevanten Stoffen	199
6.4.1	Wahl des Körpermediums	200
6.4.2	Mehrere Expositionsquellen	201
6.4.3	Intraindividuelle Variation	201
6.4.4	Modellierung der Schadstoffbelastung	202
6.5	Zusammenfassung	203
6.6	Literatur	203
<b>7</b>	<b>Analytik von toxikologisch relevanten Stoffen</b>	<b>207</b>
	<i>Thomas Heberer und Horst Klaffke</i>	
7.1	Einleitung	207
7.2	Qualitätssicherung und Qualitätsmanagement (QS/QM)	210
7.2.1	Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenzen	210
7.2.2	Prozesskontrolle/Verwendung interner Standards	212
7.3	Nachweis anorganischer Kontaminanten	213
7.3.1	Schwermetalle	213
7.4	Nachweis organischer Rückstände und Kontaminanten	221
7.4.1	Anwendung und Bedeutung der Massenspektrometrie in der Rückstandsanalytik	221
7.4.1.1	Funktionsweise des massenspektrometrischen Nachweises	221
7.4.1.2	Kapillargaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS)	223
7.4.1.3	Elektronenstoßionisation (EI)	223
7.4.1.4	Isotopen-Peaks	224
7.4.1.5	Full Scan Modus	226
7.4.1.6	Selected Ion Monitoring	228

7.4.1.7	Grundlagen der LC-MS bzw. der LC-MS/MS	229
7.4.2	Nachweis von Pestizidrückständen in Lebensmittel- und Umweltproben	232
7.4.3	Nachweis von Arzneimittelrückständen in Lebensmittel- und Umweltproben	240
7.4.4	Nachweis endokriner Disruptoren	246
7.4.5	Mykotoxine	249
7.4.6	Phycotoxine	254
7.4.7	Herstellungsbedingte Toxine	258
7.5	Literatur	265
<b>8</b>	<b>Mikrobielle Kontamination</b>	<b>273</b>
	<i>Martin Wagner</i>	
8.1	Mikroben und Biosphäre	273
8.2	Die Kontamination von Lebensmitteln	273
8.3	Ökonomische Bedeutung der mikrobiellen Kontamination von Lebensmitteln	274
8.4	Kontaminationswege	275
8.5	Beherrschung der Kontaminationszusammenhänge durch menschliche Intervention	276
8.6	Der Nachweis von Kontaminanten: ein viel zu wenig beachtetes Problem	277
8.7	Literatur	279
<b>9</b>	<b>Nachweismethoden für bestrahlte Lebensmittel</b>	<b>281</b>
	<i>Henry Delincée und Irene Straub</i>	
9.1	Einleitung	281
9.2	Entwicklung von Nachweismethoden	283
9.3	Stand der Nachweisverfahren	286
9.3.1	Physikalische Nachweisverfahren	286
9.3.2	Chemische Nachweisverfahren	286
9.3.3	Biologische Nachweisverfahren	286
9.4	Validierung und Normung von Nachweisverfahren	292
9.5	Prinzip und Grenzen der genormten Nachweisverfahren	292
9.5.1	Physikalische Methoden	292
9.5.1.1	Elektronen-Spin-Resonanz (ESR)-Spektroskopie	292
9.5.1.2	Thermolumineszenz	300
9.5.1.3	Photostimulierte Lumineszenz (PSL)	303
9.5.2	Chemische Methoden	305
9.5.2.1	Kohlenwasserstoffe	305
9.5.2.2	2-Alkylcyclobutanone (2-ACBs)	307
9.5.2.3	DNA-Kometentest	309
9.5.3	Biologische Methoden	311
9.5.3.1	DEFT/APC-Verfahren	311
9.5.3.2	LAL/GNB-Verfahren	311

9.6	Neuere Entwicklungen	312
9.7	Überwachung	312
9.8	Schlussfolgerung und Ausblick	315
9.9	Literatur	316
<b>10</b>	<b>Basishygiene und Eigenkontrolle, Qualitätsmanagement</b>	<b>323</b>
	<i>Roger Stephan und Claudio Zweifel</i>	
10.1	Einleitung	323
10.2	Eingliederung eines Hygienekonzeptes in ein Qualitätsmanagement-System eines Lebensmittelbetriebes	324
10.3	Bedeutung der Basishygiene am Beispiel des Rinderschlachtprozesses	325
10.3.1	Gefahrenermittlung und -bewertung	325
10.3.2	Risikomanagement	326
10.4	Eigenkontrollen im Rahmen des neuen Europäischen Lebensmittelrechtes	327
10.5	Umsetzung der Eigenkontrollen zur Verifikation der Basishygiene am Beispiel Schlachtbetrieb	328
10.5.1	Mikrobiologische Kontrolle von Schlachttierkörpern	328
10.5.2	Mikrobiologische Kontrolle der Reinigung und Desinfektion	331
10.6	Fazit	332
10.7	Literatur	333
	<b>Sachregister</b>	<b>335</b>



## Autorenverzeichnis

### **Dr. Henry Delincée**

Bundesforschungsanstalt  
für Ernährung und Lebensmittel  
Institut für Ernährungsphysiologie  
Haid-und-Neu-Str. 9  
76131 Karlsruhe  
Deutschland

### **Dr. Werner Grunow**

Bundesinstitut für Risikobewertung  
(BfR)  
Thielallee 88–92  
14195 Berlin  
Deutschland

### **Dr. Thomas Heberer**

Bundesinstitut für Risiko-  
bewertung (BfR)  
Thielallee 88–92  
14195 Berlin  
Deutschland

### **Dr. Kurt Hoffmann**

Deutsches Institut  
für Ernährungsforschung  
Arthur-Scheunert-Allee 114–116  
14558 Nuthetal  
Deutschland

### **Dr. Horst Klaffke**

Bundesinstitut für Risiko-  
bewertung (BfR)  
Thielallee 88–92  
14195 Berlin  
Deutschland

### **Prof. Dr. Johannes Krämer**

Rheinische Friedrich-Wilhelms-  
Universität Bonn  
Institut für Ernährungs-  
und Lebensmittelwissenschaften  
Meckenheimer Allee 168  
53115 Bonn  
Deutschland

### **Prof. Dr. Diether Neubert**

Charité Campus Benjamin Franklin  
Berlin  
Institut für Klinische Pharmakologie  
und Toxikologie  
Garystr. 5  
14195 Berlin  
Deutschland

### **Dr. Annette Pötting**

BGVV  
Toxikologie der Lebensmittel  
und Bedarfsgegenstände  
Postfach 330013  
14191 Berlin  
Deutschland

**Dr. Maria Roth**

Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt Stuttgart  
Schaflandstr. 3/2  
70736 Fellbach  
Deutschland

**Irene Straub**

Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt Stuttgart  
Weißbürgerstr. 3  
76187 Karlsruhe  
Deutschland

**Prof. Dr. Roger Stephan**

Institut für Lebensmittelsicherheit und -hygiene  
Winterthurerstr. 272  
8057 Zürich  
Schweiz

**Prof. Dr. Martin Wagner**

Veterinärmedizinische Universität  
Wien (VUW)  
Abteilung für öffentliches  
Gesundheitswesen  
Veterinärplatz 1  
1210 Wien  
Österreich

**Dr. Claudio Zweifel**

Institut für Lebensmittelsicherheit  
und -hygiene  
Winterthurerstr. 272  
8057 Zürich  
Schweiz



## 1

# Allgemeine Grundsätze der toxikologischen Risikoabschätzung und der präventiven Gefährdungsminimierung bei Lebensmitteln

Diether Neubert

## 1.1

## Einleitung

Mit der *natürlichen Nahrung* nehmen wir jeden Tag Zehntausende von unbekanntem Substanzen auf, wahrscheinlich sogar Hunderttausende. Von der überwiegenden Mehrzahl kennen wir die vorhandene Konzentration nicht, ja nicht einmal die chemische Struktur. Offenbar sind jedoch die *Dosis* und die *akute Toxizität* der meisten dieser nahezu unzählbaren Verbindungen so gering, dass fast nie eine unmittelbare Gesundheitsgefährdung resultiert. Die Jahrtausende alte Erfahrung hat nur für wenige definierte Nahrungsmittel (Pflanzen, Pilze, Fische, etc.) und bestimmte Inhaltsstoffe eine toxikologische Gefährdung überliefert. Hingegen können wir naturgemäß wegen der komplexen Situation nur wenige konkrete Aussagen über mögliche, negative oder positive, *chronische* Wirkungen der Komponenten in unserer Nahrung machen. Dafür sind die Konsumgewohnheiten der meisten menschlichen Gesellschaften zu komplex und zu variabel.

Neben den natürlichen Nahrungsbestandteilen können toxikologisch auch *vom Menschen manipulierte Faktoren* in Lebensmitteln eine zunehmende Rolle spielen. Vielen dieser Komponenten wird primär eine „günstige“ Wirkung zugeschrieben, und deshalb werden sie Lebensmitteln zugesetzt und vom Verbraucher konsumiert. Ob die *stetige* Konfrontation gegenüber zunächst unterschwelligen Stoffmengen, z. B. von karzinogenen Stoffen (insbesondere aus der *Nahrungszubereitung* wie Kochen, Braten, Grillen, Frittieren, etc.), in praxi einen deutlichen schädlichen Einfluss auf die menschliche Gesundheit ausübt, muss heute noch weitgehend offen bleiben. Jedenfalls hat die Tatsache, dass hier mutagene und karzinogene Substanzen vorliegen, die durchaus zu den potenten gehören, bisher in unserer Gesellschaft zu keiner drastischen Konsequenz geführt: Wir kochen, braten und grillen unsere Nahrung weiterhin. Man kann davon ausgehen, dass nach jeder Mahlzeit in den Leberzellen Tausende von DNA-Addukten aufgetreten sind und noch sehr viel mehr Addukte an Proteinen. Wir vertrauen weitgehend auf die bekannten und offensichtlich sehr ef-

fektiven *Reparatursysteme* in unserem Organismus, die solche Noxen fast immer wieder unschädlich machen.

Vom Standpunkt der Toxikologie aus (d.h. der Schädlichkeit), und vielleicht auch der Pharmakologie (d.h. der Nützlichkeit), kann man zusammenfassend mehrere Gruppen von *Komponenten* in der Nahrung unterscheiden:

- *natürliche*, in bestimmten Nahrungsmitteln bevorzugt vorkommende, chemische Substanzen. Dies stellt bei weitem die größte Gruppe dar. Die Toxizität einiger konkreter Substanzen ist uns heute geläufig. Mögliche Wirkungen der weitaus meisten Bestandteile der Nahrung bleiben unbekannt;
- *angereicherte natürliche* Komponenten, in Konzentrationen, die in der natürlichen Nahrung so nicht vorkommen (z. B. Vitamine, Aminosäuren, Spurenelemente, Flavonoide, aber auch Salz, Zucker, Gewürze, etc.);
- bei der *Zubereitung* der Speisen entstehende Stoffe (beim Kochen, Braten, Grillen, z. B. polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe bzw. aromatische Amine, heterocyclische Amine, Nitrosamine, Acrylamid, etc.);
- zur *Konservierung* usw. zugesetzte oder bei diesem Vorgang entstehende Stoffe (z. B. Nitrite und andere Salze, durch Räuchern entstehende Stoffe, Ameisensäure und andere Säuren, Antioxidantien).
- *Rückstände* in pflanzlichen und tierischen Nahrungsmitteln (z. B. von Pflanzenschutzmitteln, aber auch von Substanzen aus der Tiermast oder von notwendiger (und unnötiger) veterinärmedizinischer Behandlung).
- Stoffe aus *Kontaminationen* (Methylquecksilber in manchen Fischen, „Dioxine“ und PCB im tierischen Fett, Aflatoxine in Erdnüssen, im Trinkwasser Blei oder Arsen; letzteres auch als „natürliche“ Verunreinigung).

Alle diese Gruppen von Substanzen mit toxikologischem Potenzial zeigen, mindestens bei exzessiver Exposition, eine spezielle Problematik, und sie bedürfen einer besonderen Beurteilung. *Die allgemeinen Prinzipien zur Beurteilung der toxikologischen Sicherheit (engl.: safety evaluation) sind für alle Agenzien gleich.* In der folgenden kurzen Darstellung kann nicht auf die speziellen Gegebenheiten der einzelnen Substanzen eingegangen werden, sondern es sollen vielmehr die *Voraussetzungen* und *Prinzipien* der Toxikologie, anhand von typischen Beispielen, diskutiert werden.

Nicht zu unterschätzen ist natürlich auch die Bedeutung der Ernährung als solche. Der direkte und indirekte Zusammenhang zwischen z. B. Übergewicht und Herz-/Kreislauf-Erkrankungen muss nach guten epidemiologischen Studien als wahrscheinlich gelten [15, 48, 56, 60].

## 1.1.1

**Aufgaben der Toxikologie**

Im hier zu diskutierenden Zusammenhang kann man die Toxikologie in drei Gebiete unterteilen:

- Die *humanmedizinische* Toxikologie hat die Aufgabe, Gesundheitsschädigungen des Menschen im Zusammenhang mit Lebensmitteln zu erkennen und zu verhindern. Sie stellt das bei weitem größte Gebiet dar.
- Die *Veterinärtoxikologie* hat die Aufgabe, unerwünschte Agenzien in Lebensmitteln tierischen Ursprungs zu erkennen und den entsprechenden Konsum des Menschen zu minimieren.
- Die *Ökotoxikologie* hat die Aufgabe, schädigende Einflüsse auf die Natur zu analysieren, und mögliche Wege zur Minimierung aufzuzeigen. Im Zusammenhang mit Lebensmitteln spielt dieser Aspekt der Toxikologie eine untergeordnete Rolle, aber die „ökologische“ *Kontamination* von Lebensmitteln ist ein wichtiger Zweig der medizinischen Toxikologie.

Diese drei Gebiete der Toxikologie haben recht verschiedene Zielsetzungen, sie benutzen unterschiedliche Methoden zur Erkennung entsprechender Wirkungen, und die Aussagekraft spezifischer Daten ist ebenfalls nicht gleich. Hier sollen nur die Gebiete mit *medizinischer* Fragestellung diskutiert werden, denn in die komplexe Ökotoxikologie fließen noch viele zusätzliche, z.B. überwiegend politische, Aspekte ein.

Es ist die wissenschaftliche Aufgabe der *medizinischen Toxikologie*, für den Menschen, Gesundheitsgefährdungen, die von exogenen chemischen oder physikalischen Noxen ausgehen können, durch entsprechende Verfahren zu erkennen, wenn möglich zu quantifizieren und Wege aufzuzeigen, entsprechende Schädigungen zu verhindern sowie aufgetretene Intoxikationen zu behandeln.

Als Grundlage für das Verständnis der Toxikologie dient in erster Linie die *Pharmakologie*, weil viele entscheidende Prinzipien (Dosis-Wirkungsbeziehung, Pharmakodynamik, Pharmakokinetik, Metabolismus, Wirkungsmechanismen, etc.) primär in diesem Fach erforscht wurden und noch werden. Maßstäbe für eine sinnvolle Interpretation toxikologischer Daten stammen zudem meistens aus der *Arzneimitteltoxikologie*.

## 1.1.2

**Strategien in der Toxikologie**

Die Veterinärtoxikologie hat gegenüber der Toxikologie mit humanmedizinischer Zielsetzung den Vorteil, dass Untersuchungen immer *direkt* am entsprechenden Objekt durchgeführt werden können. Dies ist bei der humanmedizinischen Toxikologie nur begrenzt der Fall, denn die Erkenntnisse stützen sich auf *zwei* Informationsquellen mit sehr unterschiedlicher Aussagekraft:

- (1) In geringem Umfang werden *klinische* Studien und *epidemiologische* Erhebungen beim *Menschen* durchgeführt.

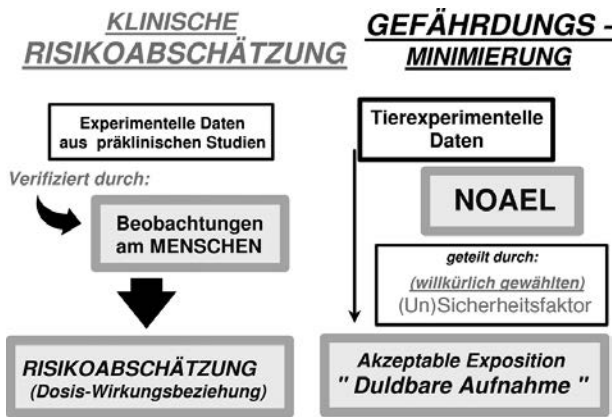
- (2) Weitere Abschätzungen basieren auf *Extrapolationen* von Daten aus *Tierexperimenten* oder zum Teil auch *in-vitro*-Versuchen, auf die möglicherweise beim Menschen vorliegenden bzw. vermuteten Verhältnisse.

Zur Erkennung, Beurteilung und Gefährdungsminimierung möglicher toxikologischer Wirkungen beim *Menschen* werden also zwei *völlig verschiedene* Strategien angewandt (Abb. 1.1):

- (1) eine, die sich auf *direkte* Beobachtungen beim Menschen stützt (Risikoabschätzung), und
- (2) eine *indirekte*, die versucht, für den Menschen relevante Schlüsse aus tierexperimentellen Daten zu ziehen (Extrapolation).

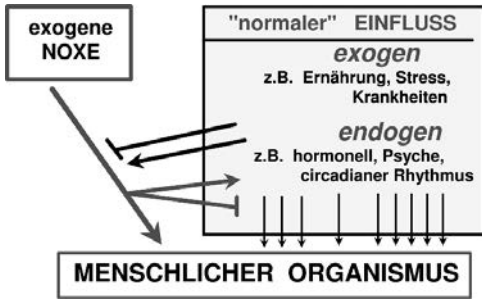
Die zuletzt genannte Strategie wird überwiegend zur *administrativen Prävention* eingesetzt („vorsorglicher Verbraucherschutz“). Entsprechende Schlussfolgerungen müssen jedoch so lange Spekulation bleiben, bis Daten vom Menschen verfügbar sind.

Wenn Daten für eine toxikologische Beurteilung erhoben werden sollen wird in der Regel versucht, das *Studiendesign* so übersichtlich wie möglich zu gestalten. *In praxi* wird jedoch die Wirkung zusätzlicher exogener Noxen durch eine größere Zahl allgemeiner Faktoren im Organismus beeinflusst, die bei einer pauschalen Beurteilung nicht berücksichtigt werden. Bereits die Zufuhr der Nahrung und ihre Verwertung verändert im Organismus eine Fülle von Vorgängen, von der Umverteilung der Blutzufuhr zu bestimmten Organen bis zu Ver-



**Abb. 1.1** Unterschied zwischen toxikologischer Risikoabschätzung und präventiver Gefährdungsminimierung. Die klinische Risikoabschätzung mit Relevanz für den Menschen basiert auf Beobachtungen beim Menschen. Es resultiert eine Zahlenangabe (Inzidenz bei definierter Exposition). Durch Extrapolation von tierexperimentellen Daten

wird eine (präventive) Gefährdungsminimierung versucht; es wird ein Bereich abgeschätzt, in dem toxikologische Wirkungen nicht mehr sehr wahrscheinlich sind. Die wirkliche Inzidenz beim Menschen muss letztlich unbekannt bleiben (modifiziert aus: Neubert, in: Marquardt/Schäfer, 2004).



**Abb. 1.2** Wechselwirkung zwischen exogenen und endogenen Faktoren. Faktoren wie Ernährung und Krankheiten können die Wirkung exogener Noxen ähnlich modifizieren wie endogene Variable, z. B. hormoneller Status und Psyche.

änderungen im allgemeinen Stoffwechsel und dem der Zellen. Besonders im Niedrigdosisbereich werden solche Vorgänge die Wirkung von exogen zugeführten Substanzen modifizieren (Abb. 1.2). Es kommt hinzu, dass bestimmte Nahrungsbestandteile die Wirkung und Metabolisierung von Medikamenten und anderen Fremdstoffen beeinflussen können. Der Einfluss von Grapefruitsaft auf Prozesse der Pharmakon-Metabolisierung, und der Einfluss Vitamin-K-reicher (oder auch -armer) Nahrung auf das Ausmaß der Hemmung der Blutgerinnung durch Phenprocoumon (Marcumar<sup>®</sup>) sind einige Beispiele.

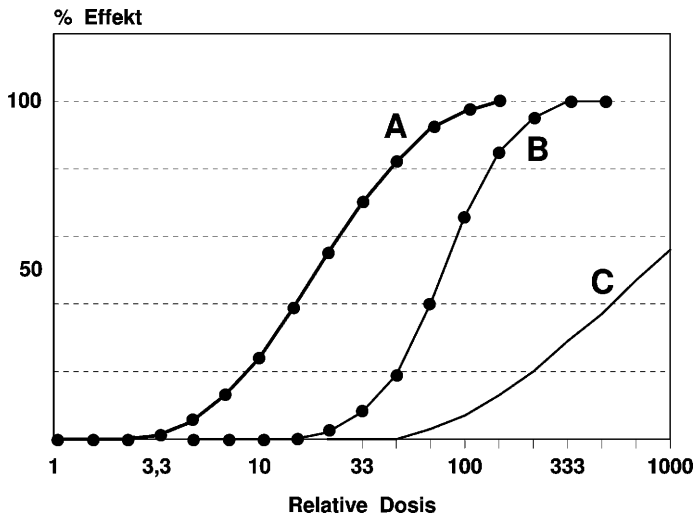
#### 1.1.2.1 Dosis-Wirkungsbeziehungen

Der Nachweis von Dosis-Wirkungsbeziehungen ist ein wesentliches Argument für das Vorhandensein einer spezifischen *toxikologischen* Wirkung. Beim Fehlen einer Dosis-Wirkungsbeziehung sollte man stutzig werden: Es mag sich um einen „Pseudoeffekt“ handeln, der nicht entscheidend vom untersuchten Agens abhängt.

Es ist das heute *unumstrittene Dogma* der Pharmakologie und Toxikologie, dass *alle* Effekte *dosisabhängig* auftreten. Die *zweite* Erfahrung besteht darin, dass bei Erhöhung der Dosis fast immer *mehr* Effekte hinzutreten. Das erklärt auch, warum es für nahezu alle Substanzen Dosisbereiche gibt, in denen Wirkungen auftreten, die mit dem Leben nicht vereinbar sind: *Letaldosen*.

Es gibt noch eine weitere Erkenntnis in der Medizin, nämlich dass *geringgradige* Wirkungen („borderline effects“) *nicht* mit hinreichender Sicherheit zu *verifizieren* sind. Berücksichtigung dieser Erkenntnis könnte uns viele unnötige und frustrierende Diskussionen ersparen, die überwiegend von medizinischen Laien angezettelt werden.

Wenn man eine resultierende Wirkung gegen die Dosis aufträgt, erhält man eine *Dosis-Wirkungs-(Dosis-Effekt-)Kurve*. Solche Kurven können recht unterschiedliche Formen aufweisen und eine unterschiedliche Steilheit besitzen. In der Regel sind Dosis-Wirkungskurven *nicht linear* oder nur in einem sehr kleinen (mittleren) Dosisbereich geradlinig. Meist verlaufen sie S-förmig (Abb. 1.3).



**Abb. 1.3** Beispiele für Dosis-Wirkungskurven. Die meisten Dosis-Wirkungskurven haben einen S-förmigen Verlauf. Dargestellt sind die Kurven für drei Wirkungen der gleichen Substanz. Bei Dosiserhöhung muss mit *mehr* Wirkungen gerechnet werden (hier:

B und C), deren Dosis-Wirkungskurven in der Regel andere Steilheiten aufweisen. Einige dieser Wirkungen sind mit dem Leben nicht vereinbar (Bereich von Letaldosen). (Modifiziert aus: Neubert, in: Marquardt/Schäfer, 2004).

Entsprechende Kurven beziehen sich auf *eine* Wirkung. Bei verschiedenen Wirkungen des gleichen Agens wird man Dosis-Wirkungsbeziehungen mit unterschiedlichem Kurvenverlauf und verschiedener Steilheit erwarten.

Auch bei der Analyse der *gleichen* Wirkung bei verschiedenen *Tierspezies* kann man *keine* identischen Dosis-Wirkungskurven erwarten.

#### 1.1.2.1.1 Übliche Form von Dosis-Wirkungskurven

Der S-förmige Verlauf von Dosis-Wirkungskurven ergibt sich z. B. aus der Rezeptortheorie. Der nahezu geradlinige Abschnitt in der Nähe des 50%-Wertes erscheint verlängert und tritt häufig deutlicher hervor, wenn der *Logarithmus* der Dosis gegen den *Prozentsatz* (besser noch gegen den *Probit*) der Wirkung aufgetragen wird.

In einer „klassischen“ Dosis-Wirkungskurve existiert also sowohl ein *Bereich* der „100%-Wirkung“ als auch der „Null-Wirkung“ (Abb. 1.3). Dies ist an Hunderten von Arzneimitteln, auch beim Menschen, verifiziert worden. Da sich die Kurve aber asymptotisch dem 0- bzw. 100%-Bereich nähert, sind diese beiden *Werte* in der Regel nicht genau zu definieren (besonders bei flachen Dosis-Wirkungskurven). Dies spielt in der Praxis für die pharmakologischen und für die meisten toxikologischen Wirkungen keine Rolle.

Für bestimmte *stochastische* Effekte wird häufig angenommen, zu Recht oder zu Unrecht, dass sich die Inzidenz einer Wirkung bei Reduktion der Exposition immer

weiter vermindert. In praxi gibt es aber auch für diese Effekte (z. B. Karzinogenität) eine Exposition mit nicht mehr nachweisbarer oder nicht mehr relevanter Wirkung. Karzinogene Wirkungen zeigen besonders klare Dosis-Wirkungsbeziehungen.

#### 1.1.2.1.2 U-förmige oder J-förmige Dosis-Wirkungskurven

Durch Fremdstoffe im Organismus induzierte *primäre* Veränderungen lösen sehr häufig Folgereaktionen aus oder sogar Gegenreaktionen. Wegen dieser Tatsache müssen komplexe Dosis-Wirkungsbeziehungen resultieren, d. h. die dann komplexe Dosis-Wirkungskurve repräsentiert die Resultante aus mehreren Effekten. Angesprochen ist hier das Problem komplexer Wirkungen (und damit auch komplexer Dosis-Wirkungsbeziehungen), die bei gleichzeitiger Wirkung auf das gleiche Organsystem aber über verschiedene Mechanismen auftreten.

Bei manchen pharmakologischen oder toxikologischen Effekten verläuft die Dosis-Wirkungskurve gegensinnig, d. h. „U- oder besser ausgedrückt J-förmig“. Dies ist seit langem bekannt, auch bei bestimmten Wirkungen einiger Umweltsubstanzen, z. B. „Dioxinen“ [69, 90]. In jüngster Zeit ist das Phänomen erneut aufgefallen, z. B. bei hormonellen Wirkungen von Fremdstoffen.

Ein biphasischer Verlauf einer Dosis-Wirkungskurve ist unter zwei Bedingungen bekannt:

- bei verschiedenen Dosierungen von *Partialantagonisten* (z. B. beim Nalorphin) oder wenn die Konzentration des gleichzeitig anwesenden Agonisten verändert wird;
- wenn eine Substanz den gleichen Endeffekt über zwei verschiedene Mechanismen auslöst (Abb. 1.4), z. B. an zwei Rezeptoren aber mit unterschiedlicher Affinität. Ein altbekanntes Beispiel ist das Verhalten des Blutdrucks nach Gabe von Adrenalin.

Im Gegensatz zur S-förmigen Kurve ergeben sich beim J-förmigen Verlauf natürlich zwei „no observed adverse effect level“ (NOAEL), weil die Nulllinie zweimal erreicht wird.

Experimentell und klinisch sind seit langer Zeit Substanzen bekannt, die auf *hormonelle* Systeme gleichzeitig oder dosisabhängig über verschiedene Rezeptoren (besonders solche für Sexualhormone) unterschiedliche Wirkungen auslösen können. Das gilt bereits für die physiologischen Hormone (Estrogene, Progesteron, Testosteron), die periphere Rezeptoren *stimulieren*, aber über das Hypothalamus-/Hypophysensystem entsprechende hormonelle Wirkungen *hemmen*. Fast alle klinisch benutzten hormonellen halbsynthetischen oder synthetischen Substanzen besitzen mehr als eine hormonelle Wirkung, sehr häufig von entgegengesetztem Charakter: gestagen/androgen, antiestrogen/estrogen, usw. (s. z. B. [70]). Es ist für Experten daher nicht überraschend, dass auch *Fremdstoffe* mit gewissem hormonellen Potenzial bei entsprechenden Effekten keinen „klassischen“ Dosis-Wirkungskurven gehorchen. Auch bestimmten *Nahrungsbestandteilen* wird heute eine gewisse *hormonelle* Wirkung zugeschrieben (z. B. Soja-Inhaltsstoffen), und es sind auch komplexe Dosis-Wirkungskurven zu erwarten.

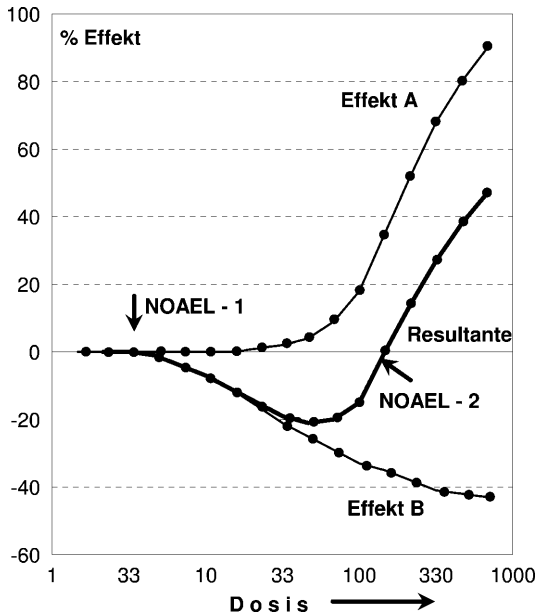


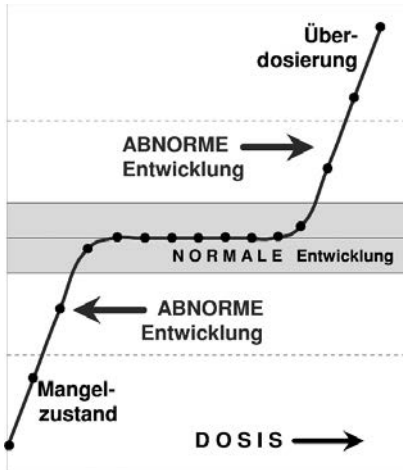
Abb. 1.4 Beispiel für den biphasischen Verlauf einer Dosis-Wirkungskurve. Die resultierende Wirkung (Resultante) kommt durch Überlagerung von zwei verschiedenen Wirkungen (A und B, hier additiv) zustande.

Beim „J“-förmigen Verlauf existieren zwei NOAEL-Werte. Wirkung B tritt bereits bei einer geringeren Dosis auf als Wirkung A. (Modifiziert aus: Neubert, in: Marquardt/Schäfer, 2004).

Es ist auch denkbar, dass sich bei relativ hoher Dosierung zwei Wirkungen kompensieren, während bei niedriger Exposition eine Wirkung (z. B. eine unerwünschte) dominiert. Vom Mechanismus her wird man in der Regel eine Resultante von Wirkungen annehmen, die an mehr als einem Angriffspunkt ansetzen. Sinnvolle Aussagen sind nur möglich, wenn (1) genaue Daten zu Dosis-Wirkungsbeziehungen vorgelegt werden (einschließlich NOAEL, es existiert für solche Effekte immer auch ein *unterer* NOAEL (Abb. 1.4!)), (2) ausreichend große Gruppen von Versuchstieren untersucht wurden, (3) der Effekt auch in anderen Laboratorien reproduziert werden kann, und (4) der Wirkungsmechanismus analysiert wurde. Wenn diese Kriterien nicht erfüllt werden, verbleiben für die toxikologische Bewertung weitgehend wertlose Spekulationen. Zur Beurteilung der möglichen Relevanz für den Menschen ist (5) auch der Nachweis wichtig, dass das postulierte Verhalten bei mehreren Versuchstierspezies und -stämmen reproduziert werden kann, und dass (6) beim Menschen eine ausreichende Exposition zu erwarten ist (vergleichende Untersuchungen zur Kinetik).

Die veränderte oder entgegengesetzte Wirkung im Niedrigdosisbereich ist *aber keine allgemeine Eigenschaft aller oder vieler Substanzen, wie in der Homöopathie angenommen wird*. Eine solche Behauptung ist inzwischen hinreichend widerlegt worden, und eine solche Anschauung wäre, wenn sie heute noch vertreten würde, sicher falsch.





**Abb. 1.5** Beispiel für den „biphasischen“ Verlauf unerwünschter Wirkungen beim Mangel und im toxischen Bereich. Als Beispiel kann Vitamin A (Retinoide) dienen: Beim Vitaminmangel können experimentell *multiple* Fehlbildungen ausgelöst werden. Das Vitamin ist eine für die pränatale

Entwicklung essenzielle Substanz (mittlerer Expositionsereich). Die Applikation sehr hoher Dosen führt *ebenfalls* zu *multiplen* Fehlbildungen, weil wesentliche Entwicklungsvorgänge gestört werden. Der Typ von Fehlbildungen muss in beiden Bereichen nicht identisch sein.

Ein *scheinbar* biphasisches Resultat kommt auch bei *essenziellen Substanzen* vor, z. B. Vitaminen oder Spurenelementen, wenn diese in hoher Dosierung toxisch wirken. In Abbildung 1.5 ist als Beispiel die teratogene Wirkung von Vitamin A angegeben: Bei Vitamin A-Mangel während der Trächtigkeit (oder Schwangerschaft) kommt es zu Fehlbildungen des Keimes [121]. Innerhalb eines gewissen Dosisbereiches ist Vitamin A für die Entwicklung essenziell, und bei Überdosierung werden wiederum Fehlbildungen induziert, dann durch toxiologische Fehlsteuerung. Dieser teratogene Effekt tritt auch nach Gabe anderer Retinoide auf (z. B. [51, 52]). Im Mangelbereich und bei der toxischen Wirkung muss durchaus nicht der gleiche Typ von Fehlbildungen auftreten. Natürlich handelt es sich bei der Mangelsituation nicht um eine pharmakologische oder toxiologische Wirkung. Eine solche „biphasische“ Wirkung ist bei *allen* essenziellen Substanzen zu erwarten, wenn ein toxischer Bereich erreicht werden kann. Im Gegensatz zu anderen beschriebenen biphasischen Effekten kann bei der Mangelsituation kein unterer NOAEL existieren. *Alle* Dosierungen unterhalb der minimal notwendigen Dosis sind schädlich.

### 1.1.2.2 Toxikologische Wirkungen verglichen mit allergischen Effekten

Die Gesundheit betreffende unerwünschte Wirkungen fallen oft nicht in den Bereich der Toxizität, sondern es handelt sich um *allergische* Wirkungen. Das gilt insbesondere auch für das Gebiet der unerwünschten Wirkungen von Le-

bensmitteln, weil *Nahrungsmittelallergien* recht häufig sind (z. B. [18, 41]), sicher *viel* häufiger als toxikologische Wirkungen von Lebensmitteln.

Allergische Wirkungen werden in der Medizin von toxischen Effekten klar *abgegrenzt*, weil sie anderen Gesetzmäßigkeiten gehorchen. Dies betrifft sowohl die Dosisabhängigkeit, den zeitlichen Ablauf, und den Wirkungsmechanismus. Das klinische Bild von allergischen und von toxikologischen Wirkungen mag jedoch in vielen Fällen als recht ähnlich imponieren (Blutbildveränderungen, Kreislaufzusammenbruch (bis zum letalen Ausgang), Lungenveränderungen, etc.). Dies ist verständlich, weil der Organismus nur mit einer limitierten Anzahl von Reaktionen antworten kann.

Es ist zu beachten, dass sich toxikologische Effekte selbstverständlich auch am Immunsystem manifestieren können, wie an jedem Organsystem. Darum können und müssen *immuno-toxische* (bzw. immuno-pharmakologische) Wirkungen klar gegenüber *allergischen* Effekten abgegrenzt werden.

## 1.2 Gefährdung und Risiko

Es ist viel über toxikologisches „*Risiko*“ diskutiert und publiziert worden. Viele Missverständnisse im täglichen Leben, aber auch bei manchen toxikologischen Beurteilungen, insbesondere von Behörden, entstehen, weil zwei völlig verschiedene Begriffe, *Gefährdung* und *Risiko*, mit dem gleichen gemeinsamen Ausdruck, nämlich *Risiko*, belegt werden. Zu dieser Konfusion haben auch „Experten“ auf dem Gebiet der Toxikologie maßgeblich beigetragen. Klarheit können wir uns nur verschaffen, wenn wir die beiden Begriffe klar auseinander halten. Auch im internationalen Sprachgebrauch ist die Definition nicht immer eindeutig. In diesem Kapitel werden die Definitionen der WHO benutzt, die heute weitgehend akzeptiert sind.

Eine toxikologische *Gefährdung* (engl.: hazard) bezeichnet die *Möglichkeit*, dass eine unerwünschte Wirkung eintreten *könnte* (eine ausreichende Dosis vorausgesetzt), aber unter den gegebenen Umständen durchaus *nicht* eintreten *muss* und wird. Unbeantwortet bleibt sowohl die Frage, ob beim Menschen *überhaupt* ein Effekt zu erwarten ist, und vor allem bei welcher Exposition (*Dosis*) und in welchem Ausmaß (*Inzidenz*). Es wird also ein *Verdacht* geäußert.

Angaben zur Gefährdung sind wichtig, aber letztlich interessiert uns, insbesondere auch als Mediziner, das toxikologische *Risiko*. Dies beinhaltet eine *quantitative* Aussage<sup>1)</sup>, d. h. eine *Zahlenangabe*. Das Risiko kann grundsätzlich nur auf der Basis von Daten von der Spezies abgeschätzt werden, für welche

1) Eine entsprechende Aussage zum Risiko wäre z. B.: Bei einer Dosis von xx mg des Agens tritt bei yy% der Exponierten der Effekt zz auf. Oder z. B.: Das Risiko ist 1:1000 bei der Dosis xx. Neuerdings wird auch die Angabe: „number needed to harm“ (NNH)- benutzt: Um bei *einem* Individuum einen Effekt zu beobachten müssen durchschnittlich yy Individuen exponiert werden (auch als 100/absolute Risikoveränderung [%] zu berechnen). Das entspricht der „number needed to treat“ (NNT) der Klinischen Pharmakologie.

die Angabe gemacht werden soll. Dies bedeutet: *das toxikologische Risiko für den Menschen kann nur nach Daten vom Menschen abgeschätzt werden!*

Unter einem toxikologischen Risiko (engl.: risk) versteht man die Häufigkeit des Auftretens einer *spezifischen* unerwünschten Wirkung bei einer klar *definierten* Exposition oder Dosis bei einer definierten Spezies. Bei Exposition gegenüber dem gleichen Agens wird darum das Risiko für *verschiedene* unerwünschte *Effekte* durchaus unterschiedlich sein (wenn das Agens mehrere Effekte auslöst). Für verschiedene Subpopulationen der gleichen Spezies mag ebenfalls ein unterschiedliches Risiko bestehen. Natürlich ist meistens auch das Risiko gegenüber dem gleichen Agens bei verschiedenen Spezies nicht gleich!

Bei einer Fülle von Expositionsszenarien reicht die verfügbare Datenbasis *nicht* aus, um konkrete Angaben zum Risiko für den Menschen zu machen. Zur Minimierung der Gefährdung benutzt man dann pragmatisch Strategien, um Expositionsbereiche abzuschätzen, bei denen eine *Gefährdung* entweder sehr *unwahrscheinlich* ist, oder aber als noch „akzeptabel“ angesehen wird (engl.: hazard evaluation). Diese Strategien stützen sich immer auf *Annahmen* (häufig: *worst-case*-Annahmen) und *Extrapolationen*, mit allen damit verbundenen Unsicherheiten.

### 1.2.1

#### Toxikologische Risikoabschätzung

Das Ausmaß eines Effektes unter definierten Bedingungen (d.h. die *Inzidenz*) entspricht der *Potenz*<sup>2)</sup> der toxischen Wirkung des Agens bei der betreffenden Spezies. Das *Risiko* ist die statistische *Häufigkeit* (*Inzidenz*) mit der das Ereignis bei einer definierten *Exposition* (Dosis) in einer definierten Population beobachtet wurde. Risiko ist also: ein *Zahlenwert*, d.h. eine Dosis-Wirkungsbeziehung, häufig nur bei einer Dosis<sup>3)</sup>. Eine Risikoabschätzung setzt demnach zwei Informationen voraus, über die möglichst gute Daten vorgelegt werden müssen:

- ausreichende Angaben zur *Inzidenz* der *unerwünschten Wirkung* bei der betreffenden Spezies, und<sup>3)</sup>
- ausreichende Angaben zur *individuellen Exposition* (Dosis und Expositionsdauer) bei der betreffenden Spezies.

Für viele Arzneimittel wird eine derartige Risikoabschätzung laufend auf der Basis klinischer und epidemiologischer Studien mit Erfolg durchgeführt. Es muss daran erinnert werden, dass immer bereits ein gewisser Schaden eingetreten sein muss, um eine unerwünschte Wirkung beim Menschen zu erkennen, bzw. zum Ausschluss eines Risikos muss immer eine massive Exposition vieler Menschen stattgefunden haben. Risikoabschätzung ist also *immer* mit einer ab-

- 2) Potenz und Risiko bezeichnen einen *quantitativen* Umstand, Potential und Gefährdung sind *qualitative* Bezeichnungen.
- 3) Da „Risiko“ einen Zahlenwert darstellt, machen auch Ausdrücke wie: Risikominimierung, Risikomanagement, usw. keinen Sinn, weil man eine Zahl weder minimieren noch managen kann. Gemeint ist das Management der *Gefährdung*, nicht des Risikos, bzw. eine Verminderung oder Verhinderung der Exposition.

sichtlichen oder unabsichtlichen Exposition des Menschen gegenüber dem zu beurteilenden Agens verbunden!

Es ist klar, dass die Aussage zum Risiko um so zuverlässiger wird, je umfangreicher und qualitativ hochwertiger die Datenbasis der Beobachtungen beim Menschen ist. Da eine Risikoabschätzung grundsätzlich nur nach den Daten der entsprechenden Spezies durchgeführt werden kann, ist bei unzureichender Datenlage *keine* entsprechende verlässliche Abschätzung der Häufigkeit unerwünschter Wirkungen möglich. *Viele Missverständnisse und Fehlinterpretationen beruhen auf der Verkennung dieser Tatsache.*

Wenn man davon ausgeht, dass toxikologisches *Risiko*, per definitionem, einen *Zahlenwert* darstellt (nämlich: Inzidenz bei definierter Exposition), sind einige Schlussfolgerungen logisch:

- Wenn die *Inzidenz* unerwünschter Effekte, bei der zu beurteilenden Spezies, nicht bekannt ist, oder die individuelle *Exposition* nicht zufriedenstellend definiert und gemessen werden kann, muss das Ausmaß des Risikos (d.h. der verlässliche Zahlenwert) *unbekannt* bleiben.
- Die Annahme, man könnte *immer* ein Risiko für bestimmte Expositionen abschätzen, ist sicher falsch. Für die *meisten* Situationen gelingt dies wegen ungenügender Datenbasis *nicht* in zufriedenstellender Weise. Man begnügt sich mit dem Hinweis (z. B. aus Experimenten) auf eine mögliche *Gefährdung* und versucht, diese gering zu halten.
- In der Regel bezieht sich das beschriebene Risiko auf die untersuchte Gruppe von Menschen. Es ist durchaus möglich, dass für bestimmte Subpopulationen oder andere Bevölkerungsgruppen ein höheres (oder auch ein geringeres) Risiko besteht (beim Vorliegen genetischer Polymorphismen, bei verschiedenen Altersgruppen, beim Vorliegen von Vorerkrankungen, etc.).
- Wir gehen im täglichen Leben laufend Risiken ein, und wir sind auch *bereit* dies zu tun. Leben mit einem *Nullrisiko* gibt es nicht. Wir können nur versuchen, überschaubare Gefährdungen und unnötig hohe Gefährdungen wenn möglich zu vermeiden. Die Risikobereitschaft ist individuell verschieden und nicht klar definierbar<sup>4)</sup>. Bei geringem Nutzen sollte auch das Risiko gering sein (bei fehlendem Nutzen vernachlässigbar klein)<sup>5)</sup>.
- Versuche, eine mögliche *Gefährdung* auf der Basis tierexperimenteller Daten zu *quantifizieren*, sind *keine* Risikoabschätzung. Entsprechende Zahlenangaben (z. B. die meisten wissenschaftlich fundierten „Grenzwerte“) entsprechen *keinem Risiko* für den Menschen. Dies mindert nicht den Wert derartiger pragmatisch-administrativer Abschätzungen zu „akzeptablen“ oder „wahr-

4) In den meisten Industriestaaten scheint die jährliche Rate von etwa 5000 Verkehrstoten akzeptabel zu sein. Ein Zehntel dieser Häufigkeit durch ein wirksames Arzneimittel hervorgerufen würde wahrscheinlich als nationales Desaster angesehen werden.

5) Auch das trifft für das tägliche Leben *nicht* zu. Der Nutzen von Kriegen ist für die meisten Menschen praktisch null, und das Risiko sehr hoch. Trotzdem werden Kriege nicht ausgeschlossen. Auch Hunger hat keinen Nutzen und gilt trotzdem nicht als vermeidbar. Die Aufzählung könnte beliebig verlängert werden.

scheinlich weitgehend ungefährlichen“ Bereichen der Exposition (*präventive Gefährdungsminimierung* oder „*Vorsorglicher Verbraucherschutz*“).

- Begriffe wie „karzinogenes Risiko“ sind meistens missverständlich, es sei denn die Inzidenz bei definierter Exposition kann für den Menschen angegeben werden (z. B. etwa für Arsen). Das ist selten der Fall. Meistens reicht eine semiquantitative Angabe zur Gefährdung (z. B. „... kann beim Menschen Krebs auslösen ...“) auch als Warnhinweis aus. In der Umwelttoxikologie wird, der oben gegebenen Definition entsprechend, meist „karzinogene Gefährdung“ gemeint sein, da sich Angaben fast immer nur auf Resultate von Tierversuchen stützen. Dann ist nur eine *qualitative* Aussage auf der Basis einer *Extrapolation* möglich und keine verlässliche Angabe für den Menschen. Deshalb können trotzdem *präventive* Maßnahmen geboten erscheinen. Ob sie tatsächlich sinnvoll waren, wird man in der Regel nie erfahren.
- Das toxikologische Risiko bezieht sich in der Regel auf *einen* definierten *Effekt*. Es wird für andere medizinische Endpunkte einen anderen Zahlenwert besitzen, auch wenn die verschiedenen Effekte von der gleichen Substanz ausgelöst werden.
- Der Zahlenwert für das Risiko ist *unabhängig* von einem möglichen *Nutzen* der Exposition. Eine medizinische „*Nutzen-Risiko*“-*Abschätzung* gelingt bei klaren medizinischen Sachverhalten verhältnismäßig leicht. Aber der Nutzen kann auch weniger eindeutig oder z. B. ökonomisch sein. Da ein solcher Nutzen in der Regel nicht mit der gleichen Genauigkeit abgeschätzt und eindeutig definiert werden kann, muss eine derartige Nutzen-Risiko-Abschätzung immer ein erhebliches Maß an *Willkür* beinhalten. Verschiedene Menschen und Institutionen werden, ohne Absprache, zu voneinander abweichenden Einschätzungen gelangen.
- Wenn man gegenüber einem bekannten toxikologischen Risiko die *Exposition* deutlich *vermindert*, kann man (bei unbekannter Dosis-Wirkungsbeziehung) den *Wert* für das neue *Risiko* nicht abschätzen. Aber man reduziert in der Regel das Risiko.
- Die Anzahl von Individuen mit unerwünschten Wirkungen ist klein oder zu vernachlässigen (Tab. 1.1), wenn entweder das toxikologische Risiko sehr gering oder die Anzahl der Exponierten verhältnismäßig klein ist (es sei denn das Risiko ist sehr hoch).

Die Häufigkeit, mit der eine bestimmte unerwünschte Wirkung in einer exponierten Gruppe auftritt, hängt also sowohl vom entsprechenden *toxikologischen Risiko* (d. h. der Inzidenz bei der betreffenden Exposition) als auch von der *Größe der exponierten Gruppe* ab (Tab. 1.1). Selbst bei einem relativ hohen Risiko (z. B. Situation I (Risiko 1 : 100)) wird bei sehr wenigen Exponierten (hier:  $n=80$  im Beispiel I a) kaum ein zusätzlicher Fall einer unerwünschten Wirkung zu registrieren sein. Wird eine große Zahl von Menschen exponiert und eine entsprechend sehr große Gruppe untersucht (Beispiel I c), so ist das Risiko verifizierbar. Das gilt auch dann, wenn das Risiko sehr klein ist, aber eine sehr große Zahl von Menschen exponiert wurde und untersucht wird (Beispiele II b und III c).

**Tab. 1.1** Beispiele für die Aussagekraft einer Studie bei verschiedenem toxikologischem Risiko und unterschiedlicher Größe der exponierten bzw. der untersuchten Populationen. Die Beurteilung hängt auch wesentlich von der Art der unerwünschten Wirkung ab sowie von der „Spontanrate“ in der nicht exponierten Population. Zehn zusätzliche Fälle eines seltenen Krebstyps im Beispiel II könnten inakzeptabel sein, zehn zusätzliche Fälle von Kopfschmerz wären meistens weitgehend unbedenklich. Bei Arzneimitteln wird eine unerwünschte Wirkung von  $\geq 1\%$  bereits als „häufig“ bezeichnet. In der Umwelttoxikologie kann Beispiel Ia (kleine Gruppe Exponierter) durchaus eine realistische Konstellation darstellen.

	Absolutes Risiko <sup>a)</sup>	Anzahl Exponierter	Anzahl Exponierter in der Studie	Beurteilung
Ia	1:100	80	≈ 80	keine Chance unerwünschte Wirkung zu erkennen
Ib	1:100	10 000	≈ 80	keine Chance unerwünschte Wirkung zu erkennen
Ic	1:100	1 000	≈ 800	deutliche Chance unerwünschte Wirkung zu erkennen <sup>b)</sup>
IIa	1:1000	1 000	≈ 800	keine Chance unerwünschte Wirkung zu beobachten
IIb	1:1000	10 000	≈ 8000	deutliche Chance unerwünschte Wirkung zu erkennen <sup>b)</sup>
IIIa	1:10 000	8 000	≈ 8000	keine Chance unerwünschte Wirkung zu erkennen
IIIb	1:10 000	100 000	≈ 8000	keine Chance unerwünschte Wirkung zu erkennen
IIIc	1:10 000	80 000	≈ 80000	deutliche Chance unerwünschte Wirkung zu erkennen <sup>b)</sup>

a) Zusätzliches Risiko (zusätzlich zur „Spontanrate“).

b) Wenn die „Spontanrate“ (Referenzpopulation) niedrig und der Effekt sehr ausgeprägt (z. B. Tod) ist.

Es ist zu bedenken, dass die Risikoabschätzung für den Menschen in der Regel keine ganz genaue Zahl ergibt, und verschiedene Studien können und werden zu voneinander abweichenden Angaben führen. Je geringer das Risiko, umso ungenauer die Zahlenangabe.

#### 1.2.1.1 Vergleich mit einer Referenzgruppe

Das Risiko wird häufig nicht als *absolutes*, sondern als *relatives Risiko*, d. h. im Vergleich der Inzidenz mit einer nicht exponierten Population, angegeben. In einem derartigen klassischen Studiendesign werden zwei Gruppen, eine exponierte und