

**DFG - Senatskommission zur  
Beurteilung der gesundheitlichen  
Unbedenklichkeit von Lebensmitteln**

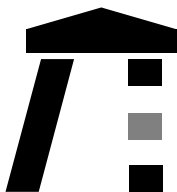
*Prof. Dr. G. Eisenbrand - Vorsitzender*

**SKLM**

**Natürliche Lebensmittel-Inhaltsstoffe:  
Beurteilung der Toxizität einer Substanz bei isolierter Verabreichung  
im Vergleich zur Aufnahme als Bestandteil der Nahrung**

Endfassung vom

13. März 2006



*Technische Universität Kaiserslautern, FB Chemie  
Lebensmittelchemie und Umwelttoxikologie  
Erwin-Schrödinger Straße 52  
67663 Kaiserslautern*

*Die DFG-Senatskommission zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln (SKLM) ist um Stellungnahme gebeten worden, wie natürliche Lebensmittel-Inhaltsstoffe zu beurteilen seien, die als isoliert verabreichte Substanzen kanzerogen wirken, in der Nahrung aber im Verbund mit anderen Inhaltsstoffen aufgenommen werden. Die Frage, ob die Matrix bzw. andere Inhaltsstoffe des Lebensmittels die Wirkungen des in Betracht stehenden Stoffes potentiell beeinflussen können, stellt sich aber nicht nur für kanzerogene Stoffe, sondern grundsätzlich für alle Inhaltsstoffe. Die Kommission hat sich daher mit der Frage beschäftigt, wie der Einfluss des „natürlichen Verbundes“ bei der Beurteilung der Toxizität eines natürlichen Lebensmittel-Inhaltsstoffes zu berücksichtigen ist. Die SKLM hat diese Frage eingehend beraten und am 13.03.2006 folgenden Beschluss gefasst:*

## **Natürliche Lebensmittel-Inhaltsstoffe: Beurteilung der Toxizität einer Substanz bei isolierter Verabreichung im Vergleich zur Aufnahme als Bestandteil der Nahrung**

Die Stellungnahme der SKLM befasst sich generell mit der Frage, wie bei der Beurteilung der Toxizität eines Lebensmittel-Inhaltsstoffes der Einfluss des natürlichen Verbundes mit anderen Inhaltsstoffen zu berücksichtigen ist. Sinngemäß können die Ausführungen auch auf natürliche Inhaltsstoffe mit kanzerogener Wirkung angewandt werden.

### **Toxikologische Untersuchungen von natürlichen Lebensmittel-Inhaltsstoffen**

Toxikologische Untersuchungen mit isoliert verabreichten Lebensmittel-Inhaltsstoffen sind grundsätzlich erforderlich, um klar stoffbezogene Aussagen zum Schädigungspotential treffen zu können. Nur so sind zuverlässige Erkenntnisse über Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung eines Stoffes (Toxikokinetik) und das Spektrum der toxischen Wirkungen einschließlich akuter, subakuter/subchronischer und chronischer sowie endokriner, reproduktionstoxischer und teratogener, gentoxischer und kanzerogener Wirkungen (Toxikodynamik) zu erhalten. Auch die Dosis-Wirkungs-Beziehung in einem Dosisbereich bis zur MTD (maximal tolerierte Dosis) ist nur auf diese Weise zu gewinnen.

Die orale Verabreichung von Lebensmittel-Inhaltsstoffen in isolierter Form an Versuchstiere kann mit der Schlundsonde, mit dem Trinkwasser oder durch Zusatz zum Futter erfolgen. Während im ersten Fall der Stoff als Bolusdosis appliziert wird, kommt es in den anderen Fällen meist zu einer allmählichen Aufnahme, im Falle der Verabreichung im Futter zusammen mit einer Vielzahl von Futterbestandteilen. Die Verabreichung mit der Schlundsonde gestattet genauere sowie über den gesamten Versuchszeitraum körpergewicht-bezogene Dosierungen und vermeidet Probleme mit geschmacklichen Beeinträchtigungen bei Zumischung zum Futter. Sie unterscheidet sich aber in der Toxikokinetik relativ stark von den Verhältnissen bei der Aufnahme eines Stoffes im Lebensmittel. Trotzdem liefern ihre Befunde wichtige Hinweise auf das toxische Potential der betreffenden Stoffe.

Verabreichungen von Stoffen im Futter bilden wegen ähnlicher toxikokinetischer Verhältnisse ein besseres Modell für die Aufnahme als Bestandteil von Lebensmitteln. Ergebnisse aus solchen Untersuchungen sind deshalb, auch was mögliche Wechselwirkungen mit anderen Futter- bzw. Lebensmittelinhaltsstoffen angeht, als besonders relevant anzusehen.

Tierexperimentelle Studien, in denen der betreffende Stoff als natürlicher Bestandteil im Lebensmittel verabreicht wird, sind für eine Risikoabschätzung dagegen in der Regel wenig geeignet, da das Lebensmittel nicht ausreichend hoch verabreicht werden kann ohne dass unerwünschte Folgen wie Ernährungsungleichgewichte auftreten.

### **Einfluss der Lebensmittelmatrix und -zusammensetzung**

Lebensmittel sind in der Regel sehr komplex zusammengesetzt, so dass ein in Frage stehender Inhaltsstoff jeweils den Einflussmöglichkeiten zahlreicher anderer Stoffe ausgesetzt ist. Diese können beispielsweise in der Beeinflussung der Freisetzung und Resorption eines Stoffes, sowie in anderen Wechselwirkungen mit Lebensmittelinhaltsstoffen bestehen. Dadurch kann sich insbesondere die Bioverfügbarkeit bzw. die Wirkung des Inhaltsstoffes verändern. So zeigen viele Beispiele, dass Wechselwirkungen zwischen Stoffen zu verminderter Bioverfügbarkeit und verminderter Wirkung führen können. Ebenso kann aber auch in bestimmten

Fällen die Bioverfügbarkeit gefördert und die Wirkung gesteigert werden. Des Weiteren können Lebensmittelinhaltsstoffe auch die Metabolisierung und Ausscheidung eines Stoffes und damit seine Wirkung beeinflussen, z.B. durch Aktivierung oder Inaktivierung von körpereigenen Enzymen oder Enzymen der Darmflora. Bei gleichartigem Wirkungsprofil können auch additive bzw. überadditive Effekte verschiedener Inhaltsstoffe zum Tragen kommen.

Voraussagen sind nur schwer möglich und ein Einfluss der jeweiligen Lebensmittelmatrix sollte deshalb im Einzelfall durch entsprechende Untersuchungen abgeklärt werden.

### **Schlussfolgerungen und Empfehlungen**

Toxische Wirkungen, die in Tierexperimenten mit isoliert verabreichten Lebensmittel-Inhaltsstoffen beobachtet werden, müssen nicht unbedingt in Art und Umfang bei Aufnahme im Lebensmittel in gleicher Weise auftreten. In Abwesenheit von Daten über den Einfluss der jeweiligen Inhaltsstoffe und der jeweiligen Matrix des Lebensmittels müssen sie jedoch aus Vorsorgegründen als Grundlage für Risikoabschätzungen herangezogen werden. Für eine differenziertere Beurteilung bedarf es zusätzlicher Untersuchungen, die im Einzelfall die Frage klären müssen, ob und in welcher Weise der natürliche Verbund im betreffenden Lebensmittel die Wirkung des zu beurteilenden Inhaltsstoffes beeinflusst.

Zu den in Frage kommenden zusätzlichen Untersuchungen, die eine differenziertere Risikoabschätzung ermöglichen, gehören spezielle Studien über die Auswirkungen der jeweiligen Lebensmittelmatrix und –zusammensetzung auf die Toxikokinetik des betreffenden Inhaltsstoffes und die bei isolierter Verabreichung beobachteten Wirkungen. Die dabei zu verabreichenden Dosen sind im Einzelfall festzulegen.

In Frage kommt auch die Zufuhr des Inhaltsstoffes im Futter von Versuchstieren. Hierbei wird zwar nicht der eigentliche Lebensmittelverbund getestet, Toxikokinetik und Einflussmöglichkeiten vieler auch in Lebensmitteln vorhandener Stoffe sind aber der Aufnahme mit Lebensmitteln ähnlich. In gewissen Fällen kann das Standardfutter

durch spezielle Diäten ersetzt werden, denen die betreffenden Lebensmittel in angereicherter Form zugesetzt sind. Solche Diäten müssen allerdings ernährungsphysiologisch ausgewogen und für die Versuchstiere geschmacklich akzeptabel sein. Zusätzlich ist in solchen Studien die innere Exposition, beispielsweise durch geeignete Biomarker, zu erfassen. Vergleichende Untersuchungen zur inneren Exposition am Menschen können eine fundiertere Risikobewertung ermöglichen.

Von wesentlicher Bedeutung ist auch die Kenntnis von Wirkmechanismen der betreffenden Stoffe, insbesondere im Menschen und der Vergleich mit den eingesetzten Tierspezies. Entsprechende Untersuchungen können für die Risikoabschätzung nützliche Hinweise liefern.

Grundsätzlich muss die Durchführung der erwähnten Studien international anerkannten Richtlinien (OECD) entsprechen.

Abschließend stellt die Kommission fest, dass die Kenntnislage für eine adäquate Risikobewertung, die Effekte der Lebensmittelmatrix oder –inhaltsstoffe auf die Toxizität eines Einzelstoffes berücksichtigt, in vielen Fällen unzureichend ist. Eine Einzelfallbewertung ist erforderlich.