

3-MCPD-Fettsäureester in Lebensmitteln

Stellungnahme Nr. 006/2013 des BfR vom 3. April 2012

Beim Erhitzen von fett- und salzhaltigen Lebensmitteln kann 3-MCPD (3-Monochlorpropan-diol) als unerwünschter Stoff entstehen. Die Substanz löst im Tierversuch ab einer bestimmten Dosierung Tumore aus. Neben freiem 3-MCPD kommt diese Substanz auch gebunden an Fettsäuren vor (3-MCPD-Fettsäureester). Diese entstehen durch chemische Reaktionen, insbesondere bei der Raffination von Fetten und Ölen.

3-MCPD-Fettsäureester wurden in raffinierten Speiseölen und -fetten nachgewiesen sowie in Lebensmitteln, die diese Fette enthalten. Unter anderem wurden sie auch in Säuglingsanfangs- und -folgenahrung gefunden (vgl. BfR-Stellungnahme 047/2007). Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hatte 2007 eine gesundheitliche Risikobewertung für diese Fettsäureester durchgeführt. Diese Bewertung musste sich allerdings mangels toxikologischer Daten zu 3-MCPD-Fettsäureestern auf Erkenntnisse zu freiem 3-MCPD stützen. Mittlerweile liegen Forschungsergebnisse zur Toxikologie von 3-MCPD-Fettsäureestern vor. In der hier vorliegenden Risikobewertung aktualisiert das BfR seine Aussagen von 2007 insbesondere vor dem Hintergrund der neuen Forschungsergebnisse zur Bioverfügbarkeit und zur subchronischen Toxizität der Fettsäureester.

Eine subchronische Toxizitätsstudie untersuchte im Tierversuch die schädigenden Wirkungen, die bei einer wiederholten täglichen Verabreichung der Prüfsubstanzen (freies 3-MCPD im Vergleich zu 3-MCPD-Fettsäureester) über einen Zeitraum von 90 Tagen auftraten. In dieser Studie an Ratten wurden insbesondere Niere und Hoden als Zielorgane für die Toxizität von 3-MCPD und dessen Fettsäureester identifiziert.

Verbraucher nehmen 3-MCPD vor allem als 3-MCPD-Fettsäureester aus raffinierten Fetten und Ölen sowie fetthaltigen Lebensmitteln auf. Bislang war unklar, ob und in welchem Umfang die Fettsäuren durch Verdauungsenzyme aus den 3-MCPD-Fettsäureestern abgespalten werden, so dass freies 3-MCPD entsteht, und im Körper bioverfügbar wird. Die vom BfR hierzu initiierten Untersuchungen an Ratten zeigen, dass nach Gabe von 3-MCPD-Fettsäureester fast die gleiche Menge (86 %) an 3-MCPD in den Körper aufgenommen wurde wie bei Gabe von freiem 3-MCPD. Für die Risikobewertung ist es aus Sicht des BfR deshalb weiterhin gerechtfertigt, die vollständige Abspaltung der Fettsäuren aus den über die Nahrung aufgenommenen 3-MCPD-Fettsäureestern zu Grunde zu legen.

Auf Basis weiterer neuer wissenschaftlicher Untersuchungsergebnisse zur Toxikologie von 3-MCPD sieht das BfR den bisher abgeleiteten TDI-Wert (Tolerable Daily Intake-Wert) von 2 Mikrogramm 3-MCPD je Kilogramm Körpergewicht als bestätigt an. Diese Dosis kann ein Leben lang täglich ohne gesundheitliches Risiko aufgenommen werden.

Für eine aktuelle Expositionsschätzung ist bisher nicht ausreichend geklärt, in welchen Mengen 3-MCPD-Fettsäureester in Lebensmitteln derzeit enthalten sind. Bedingt durch die zunächst erforderliche Entwicklung von validen Analysemethoden für den quantitativen Nachweis von 3-MCPD-Fettsäureestern liegt derzeit nur eine beschränkte Zahl von verlässlichen Messungen vor, die keine repräsentativen Aussagen erlauben. Die dem BfR vorliegenden älteren Gehaltsdaten berücksichtigen zudem wahrscheinlich nicht die bereits eingeleiteten Minimierungsmaßnahmen seitens der Industrie. Um repräsentative Gehaltsdaten von 3-MCPD-Fettsäureestern in Lebensmitteln zu generieren, hat das BfR im Rahmen des Lebensmittel-Monitorings ein Projekt angeregt, welches jedoch frühestens im Jahr 2014 von den Behörden der Bundesländer umgesetzt wird. Zudem wurde bei der Lebensmittelindustrie

um aktuelle Daten angefragt. Auf Basis dieser dann vorliegenden Daten wird das BfR seine Risikobewertung zu 3-MCPD-Fettsäureestern in Lebensmitteln erneut aktualisieren.

1 Gegenstand der Bewertung

Nach erstmaligem Nachweis von 3-MCPD-Fettsäureestern in raffinierten Pflanzenfetten hatte das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) in seiner Stellungnahme Nr. 047/2007 vom 11. Dezember 2007 mit dem Titel „Säuglingsanfangs- und Folgenahrung kann gesundheitlich bedenkliche 3-MCPD-Fettsäureester enthalten“ eine vorläufige Risikobewertung vorgenommen und Forschungsbedarf skizziert. Die Ergebnisse der daraufhin initiierten Forschungsprojekte liegen mittlerweile vor.

In dieser aktualisierten Risikobewertung zu 3-MCPD-Estern berücksichtigt das BfR die neuen subchronischen Toxizitätsstudien der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) und die Ergebnisse des EH-Forschungsvorhabens „Tierstudie zur Untersuchung der Bioverfügbarkeit und Metabolisierung von 3-MCPD-Estern“ des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV).

2 Ergebnis

In Hinblick auf das Gefährdungspotenzial haben sich in den vergangenen Jahren keine wesentlichen neuen Aspekte ergeben. Die Ableitung des derzeit gültigen TDI-Wertes für 3-MCPD von 2 µg/kg Körpergewicht (KG) beruht auf einer Kanzerogenitätstudie mit Fischer 344-Ratten; eine neue Langzeitstudie mit Sprague-Dawley-Ratten gemäß OECD-Richtlinie 451 bestätigte nicht nur die tubuläre Hyperplasie als sensitivsten Effekt, sondern auch den Dosisbereich, in dem diese Effekte zu beobachten sind. Das BfR sieht den bereits 2007 in der BfR-Stellungnahme Nr. 047/2007 vom 11. Dezember 2007 genannten TDI-Wert (Tolerable Daily Intake), d.h. die Dosis, die ein Leben lang ohne gesundheitliches Risiko aufgenommen werden kann, daher als unverändert valide an.

Da 3-MCPD-Fettsäureester die Hauptquelle der 3-MCPD-Exposition sind, bestand eine wesentliche Frage darin, in welchem Maße die Ester bei der Verdauung hydrolysiert werden und 3-MCPD bioverfügbar wird. Die Ergebnisse des EH-Forschungsvorhabens „Tierstudie zur Untersuchung der Bioverfügbarkeit und Metabolisierung von 3-MCPD-Estern“ des BMELV zeigen, dass nach Applikation eines Diesters an Ratten die bioverfügbare 3-MCPD-Gesamtmenge ca. 86 % der Menge entspricht, die nach Applikation der freien Substanz erreicht wird. Dieses Ergebnis ist kompatibel mit den Ergebnissen der subchronischen Toxizitätsstudie der Universität Parma im Auftrag der EFSA. Angesichts der begrenzt vorliegenden Untersuchungsdaten erscheint es bei diesem Wert weiterhin gerechtfertigt, bei der Risikobewertung die vollständige Hydrolyse der Ester im Magen-Darm-Trakt anzunehmen, d.h. eine Exposition gegenüber 3-MCPD-Estern wie eine Exposition gegenüber der gleichen molaren Menge an 3-MCPD zu betrachten.

Wesentlich für eine aussagekräftige Expositionsabschätzung ist eine repräsentative Ermittlung von aktuellen Gehaltsdaten von 3-MCPD-Estern und freiem 3-MCPD in relevanten Lebensmitteln. Bedingt durch die zunächst erforderliche Entwicklung von validen Analysemethoden für den quantitativen Nachweis von Ester-gebundenem 3-MCPD liegt derzeit nur eine beschränkte Zahl von verlässlichen Messungen vor, die keine repräsentative Aussage erlauben. Zudem ist zu berücksichtigen, dass in den letzten Jahren an Minimierungsmaßnahmen gearbeitet wurde, so dass nur mit aktuellen Messergebnissen eine Aussage über die gegenwärtige Exposition möglich ist. Das BfR hat daher ein entsprechendes Lebensmittel-

Monitoring-Projekt nach dem Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch (LFGB) durch die Behörden der Bundesländer initiiert.

3 Begründung

3.1 Neue Daten zum Gefährdungspotenzial

3-MCPD wurde 2011 von der International Agency for Research on Cancer (IARC) als „mögliches Humankarzinogen“ eingestuft (Kategorie 2B, Grosse et al. 2011).

3.1.1 Langzeitstudie zur Kanzerogenität von 3-MCPD bei der Sprague-Dawley-Ratte

Gruppen von 50 männlichen und weiblichen Tieren wurden für zwei Jahre gegenüber 3-MCPD im Trinkwasser in Konzentrationen von 25, 100 und 400 ppm exponiert. Diese Konzentrationen entsprachen einem täglichen Konsum von etwa 1.97, 8.27 und 29.5 mg/kg Körpergewicht (KG) und Tag für männliche und 2.68, 10.34 und 37.03 mg/kg KG und Tag für weibliche Ratten. Körpergewichte und Wasser-Verbrauch der männlichen und weiblichen Ratten in der höchsten Dosisgruppe (400 ppm) waren signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrolle. Die Inzidenzen von tubulären Adenomen oder Carcinomen sowie von Leydig-Zelltumoren zeigten einen Dosis-bezogenen positiven Trend bei den männlichen Ratten. Die Häufigkeit tubulärer Carcinome und Leydig-Zelltumore bei männlichen Ratten war in der Dosisgruppe 400 ppm signifikant erhöht. Auch bei weiblichen Ratten zeigte die Inzidenz renaler tubulärer Adenome einen positiven Trend, in der Dosisgruppe 400 ppm wurde eine signifikante Differenz zur Kontrollgruppe beobachtet; Carcinome wurden nicht gesehen. Damit gibt es auch in Bezug auf den Rattenstamm Sprague-Dawley eine klare Evidenz für eine tumorogene Wirkung von 3-MCPD (Cho et al., 2008a).

Signifikant erhöhte Inzidenzen tubulärer Hyperplasien wurden bereits ab der niedrigsten Konzentration von 25 ppm (Dosis ca. 2 mg/kg KG und Tag) bei männlichen Tieren gesehen. Dieser LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) der Studie liegt im gleichen Bereich wie der LOAEL von 1.1 mg/kg KG und Tag in der Studie von Sunahara et al. (1993), die mit F344 Ratten durchgeführt wurde. Der letztgenannte LOAEL-Wert war vom Scientific Committee for Food (SCF) der EFSA und vom Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) als Ausgangswert („Point of Departure“) für die Ableitung des TDI-Wertes von 2 µg/kg KG und Tag genutzt worden, wobei wegen des nicht bekannten NOAEL-Levels (No Observed Adverse Effect Level) ein zusätzlicher Sicherheitsfaktor von 5 benutzt wurde (SCF 2001, WHO 2002). Entsprechend dem 2009 von der EFSA publizierten Konzept (EFSA 2009) zur Nutzung von Benchmark-Berechnungen im Fall von nicht vorliegenden NOAEL-Werten lassen sich die Daten der neuen Kanzerogenitätsstudie von Cho et al. (2008a) auch für eine quantitative Auswertung nutzen. Mit Hilfe der USA-EPA-Software BMDS 2.2 errechnen sich für zwei Modelle gute Anpassungen mit $BMDL_{10}^1$ -Werten von 0.27 mg/kg KG und Tag (Modell „LogProbit“, $p=0,54$) bzw. 0,87 mg/kg KG und Tag (Modell „LogLogistic“, $p=0.61$, siehe auch Hwang et al. 2009). Entsprechend dem EFSA-Konzept ergibt sich bei der Verwendung des niedrigsten berechneten $BMDL_{10}$ -Wertes als Ausgangswert und einem Sicherheitsfaktor von 100 ein TDI-Wert von 2,7 µg/kg KG und Tag, der sehr gut mit dem von der

¹ $BMDL_{10}$ (benchmark dose lower confidence limit 10 %) ist die Benchmarkdosis, bei der eine gegenüber Kontrolltieren 10 % höhere Inzidenz in einem bestimmten Gewebe auftritt, wobei hier die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls ermittelt wird. Dieser Wert kann alternativ zu einem NOAEL als Ausgangswert für die Ableitung des TDI-Wertes benutzt werden (EFSA 2009).

JECFA (WHO 2002) abgeleiteten Wert von 2 µg/kg KG und Tag übereinstimmt. Der etablierte TDI-Wert wird daher durch die neuen Untersuchungen von Cho et al. (2008a) bestätigt.

3.1.2 Studie zur subchronischen Toxizität von 3-MCPD bei der B6C3F1 Maus

B6C3F1 Mäuse erhielten 3-MCPD im Trinkwasser in Konzentrationen von 5, 25, 100, 200 und 400 ppm über 13 Wochen. Dies entsprach täglichen Dosierungen von 0.94, 4.59, 18.05, 13.97 und 76.79 mg/kg KG für männliche Mäuse sowie 0.79, 3.94, 15.02, 30.23 und 61.34 mg/kg KG für weibliche Mäuse. Alle Mäuse überlebten bis zum Ende der Studie. Die mittlere Körpergewichtszunahme bei den männlichen und weiblichen Tieren in der höchsten Konzentration von 400 ppm war signifikant geringer im Vergleich zur Kontrolle. Das relative Nierengewicht der männlichen und weiblichen Tiere in den Gruppen 200 und 400 ppm war signifikant höher im Vergleich zur Kontrolle, jedoch konnten korrespondierende histopathologische Veränderungen nicht beobachtet werden. Die Spermienmotilität in der 400 ppm Gruppe war niedriger im Vergleich zur Kontrolle, und es gab einen signifikanten Anstieg in der Inzidenz degenerativer Veränderungen des germinalen Epithels bei den 200 und 400 ppm Gruppen. Des Weiteren wurde ein zeitlich verzögerter Oestrus-Zyklus in der 400 ppm Gruppe beobachtet, wobei auch hier keine korrespondierenden histopathologischen Veränderungen berichtet wurden. Basierend auf diesen Ergebnissen können Niere, Testes und Ovar als die Zielorgane der 3-MCPD-Toxizität identifiziert werden. Als NOAEL wurde von den Autoren 100 ppm vorgeschlagen (18.05 mg/kg KG und Tag für männliche und 15.02 mg/kg KG und Tag für weibliche Tiere (Cho et al., 2008b).

3.1.3 Langzeitstudie zur Kanzerogenität von 3-MCPD bei der B6C3F1 Maus

B6C3F1 Mäuse erhielten über das Trinkwasser für zwei Jahre 30, 100 oder 300/200 ppm (Jeong et al. 2010). Die höchste Dosierung von 300 ppm wurde nur bis zum Tag 100 verabreicht und danach wegen einer bedeutenden Reduktion des Futter- und Wasserkonsums und der damit einhergehenden Körpergewichtsreduktion durch 200 ppm ersetzt. Dies entspricht einer Aufnahme von 4.2, 14.3 und 33 mg/kg für die männlichen Tiere und von 3.7, 12.2 und 31 mg/kg KG und Tag für die weiblichen Tiere. Die Kanzerogenitäts-Studie wurde nach OECD-Richtlinie 451 durchgeführt (OECD, 1981). Die Überlebensrate nach 104 Wochen war nicht stark beeinträchtigt. Mindestens 80% der männlichen Tiere und 72 % der weiblichen Tiere überlebten in jeder Gruppe.

Körpergewicht und Körpergewichtszunahme waren bei beiden Geschlechtern auch mit der weitergeführten höchsten Dosierung von 200 ppm erniedrigt. Verbunden mit dieser Dosishöhe waren auch Abmagerungen sowie veränderte Bewegungen (geduckter Gang). Die beobachteten Unterschiede in der Hämatologie (Platelets, MCH, RDW und Monocyten) sowie der Serum-Biochemie (BUN, ALP und Triglyceride) zeigten statistische Signifikanz. Diesen Befunden wurde jedoch von den Autoren keine große Bedeutung beigemessen, da hierzu keine histopathologischen Begleitbefunde festgestellt wurden. Interessanterweise wurden keine Veränderungen in der Niere oder in den reproduktiven Organen gesehen. Auch sind neoplastische oder nicht-neoplastische Befunde nicht auffällig geworden. Daraus wird geschlossen, dass 3-MCPD, im Trinkwasser über 104 Wochen appliziert, für B6C3F1 Mäuse kein tumorigenes Potenzial besitzt.

Auf Basis dieser Befunde könnte diskutiert werden, welche Empfindlichkeit der Mensch bezüglich der 3-MCPD-Exposition aufweist. Epidemiologische Befunde liegen nicht vor. Als Forschungs- und Handlungsbedarf sollten deshalb mechanistische Studien ins Auge gefasst

werden, die zur Abklärung solcher Spezies-spezifischen Unterschiede durchgeführt werden sollten.

Hinsichtlich kanzerogener Wirkung postulierten die Autoren einen NOAEL von 33 mg/kg und Tag für die männliche und 31 mg/kg KG und Tag für die weibliche B6C3F1 Maus. Der LO-AEL (tubuläre Hyperplasien) aus der Kanzerogenitäts-Studie mit F344 Ratten (Sunahara et al., 1993) lag bei 1,1 mg/kg KG und Tag (SCF 2001).

3.1.4 Subchronische Studie mit 3-MCPD und 3-MCPD-Dipalmitat („Parma-Studie“)

3-MCPD und 3-MCPD-Dipalmitat wurden in einer 90-Tage-Studie an männlichen und weiblichen Ratten in äquimolaren Dosierungen geprüft (Barocelli et al. 2011). Dazu wurden den Tieren 3-MCPD in Dosierungen von 0, 1.84, 7.37 und 29.5 mg/kg KG und Tag und 3-MCPD-Dipalmitat in Dosierungen von 0, 9.78, 39.19 und 156.75 mg/kg KG und Tag oral per Magensonde verabreicht. Das entsprach jeweils 0, 0.017, 0.067 und 0.267 mmol/kg KG und Tag. 3-MCPD und 3-MCPD-Dipalmitat waren jeweils in Maisöl gelöst. Die histopathologischen Untersuchungen haben bestätigt, dass insbesondere Niere und Hoden die Zielorgane für 3-MCPD und 3-MCPD-Dipalmitat sind. Die hohe 3-MCPD-Dosis (29.5 mg/kg KG und Tag) führte bei 20 bis 50 % der weiblichen Ratten zu akutem Nierenversagen.

Alle Tiere, für die die Behandlung letal war, zeigten Schäden an Niere, Herz und Lunge. In den Lungen wurden passive Hyperämie und Ödeme beobachtet. Das Herz war häufig geweitet und degeneriert. Zudem wurden Hämorrhagien in Nacken- und Brustbein-Bereichen sowie in einem Fall auch eine Pankreas-Hämorrhagie beobachtet. In der Leber wurden z.B. Blutstauung (Kongestion), hepatozelluläre Megakaryosis und erhöhte Anzahl von Hepatozyten festgestellt. In der Lunge wurden Emphyseme und im Herz myokardiale Infiltrate, Ödeme und Hämorrhagien beobachtet.

Die absoluten Nierengewichte waren in männlichen und weiblichen Tieren dosisabhängig erhöht. Auch die absoluten Lebergewichte waren bei beiden Geschlechtern erhöht, allerdings nur bei der höchsten Dosis von 3-MCPD und 3-MCPD-Dipalmitat.

3.1.4.1 Vergleich der Toxizität von 3-MCPD und 3-MCPD-Dipalmitat anhand von „Score“-Werten

Die Stärke der Effekte wurde als „score for histopathology“ quantifiziert und als Mittelwert mit Standardabweichung und Bereich angegeben. Die „Score“-Mittelwerte zu einzelnen Nieren-Effekten wurden für jede Dosis-Gruppe summiert und jeweils als „Total Renal Score“ angegeben. Diese Total Renal Scores betragen bei weiblichen Ratten bei der höchsten Dosis für 3-MCPD $10,8 \pm 4,0$ und für 3-MCPD-Dipalmitat $8,3 \pm 3,7$. Der Unterschied war statistisch signifikant. Bei männlichen Ratten bestand dagegen mit Werten von $13,9 \pm 3,6$ und $12,0 \pm 3,1$ kein statistisch signifikanter Unterschied. In den mittleren und niedrigen Dosierungen waren anscheinend bei beiden Geschlechtern keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Stärke der durch 3-MCPD und 3-MCPD-Dipalmitat induzierten Wirkungen in der Niere zu verzeichnen.

Auch für die in den Hoden beobachteten Effekte wurden die jeweiligen Score-Mittelwerte als „Total Testis Score“ zusammengefasst. Diese „Total Testis Scores“ betragen in der hohen Dosis für 3-MCPD $9,8 \pm 2,7$ und für 3-MCPD-Dipalmitat $2,9 \pm 3,3$. Der Unterschied war sta-

tistisch signifikant. Bei der mittleren und niedrigen Dosis waren die Unterschiede anscheinend nicht statistisch signifikant.

Die Autoren der Studie stützen ihre Aussage, dass die Toxizität des Dipalmitats schwächer ausgeprägt war als die des 3-MCPD offensichtlich auf diese Total Scores („changes observed after treatment with dipalmitate were similar, but milder (...) as compared to the groups treated with equimolar doses of 3-MCPD“). Eine Angabe solcher Total Scores ist jedoch aus Sicht des BfR nicht sinnvoll, da einzelne der genannten Effekte sekundär als Folge anderer Effekte auftreten. Deshalb sind die Score-Mittelwerte der jeweiligen Effekte für die Bewertung relevant, aber nicht die Total Scores.

3.1.4.2 Vergleich der Toxizität von 3-MCPD und 3-MCPD-Dipalmitat anhand von BMD-Werten

Die Benchmark-Dosis (BMD₁₀) für durch 3-MCPD induzierte Nieren- und Hoden-Toxizität betrug 5,6 bzw. 8,4 mg/kg KG und Tag. Die BMDL₁₀ für toxische Effekte in Nieren und Hoden lag bei 2,5 bzw. 6,0 mg/kg KG und Tag.

Für die durch 3-MCPD-Dipalmitat induzierte Nieren- und Hodentoxizität wurde eine BMD₁₀ von 41,1 bzw. 64,4 mg/kg KG und Tag und eine BMDL₁₀ von 17,4 bzw. 44,3 mg/kg KG und Tag abgeleitet. Diese Werte sind unter Berücksichtigung des 3-MCPD-Anteils nur geringfügig (ca. 1,4-fach) höher als die entsprechenden Werte, die für freies 3-MCPD ermittelt wurden (Tabelle 1). Allerdings wurden BMD₁₀ und BMDL₁₀ offensichtlich auf der Basis von „Total Scores“ abgeleitet, die aus Sicht des BfR nicht bewertungsrelevant sind.

Tabelle 1: Benchmark-Dosis-Berechnungen für Nieren- und Hoden-Toxizität von 3-MCPD und 3-MCPD-Dipalmitat in der 90-Tage-Studie

		3-MCPD		3-MCPD-Dipalmitat		Quotient ^c
		mg/kg KG und Tag ^a	mmol/kg KG und Tag ^b	mg/kg KG und Tag ^a	mmol/kg KG und Tag ^b	
BMD ₁₀	Niere	5,6	0,051	41,1	0,070	1,4
	Hoden	8,4	0,076	64,4	0,110	1,4
BMDL ₁₀	Niere	2,5	0,023	17,4	0,030	1,3
	Hoden	6,0	0,054	44,3	0,075	1,4

^a Angaben aus dem Studienbericht

^b Berechnet (auf der Basis von M_{3-MCPD} = 110,5 g/mol und M_{3-MCPD-Dipalmitat} = 587,4 g/mol)

^c Quotient aus den in mmol/kg KG und Tag angegebenen BMD₁₀- und BMDL₁₀-Werten von 3-MCPD-Dipalmitat und den entsprechenden Werten von 3-MCPD

3.1.4.3 Vergleich der Toxizität von 3-MCPD und 3-MCPD-Dipalmitat auf der Basis der morphologischen und histopathologischen Effekte

Die morphologischen Veränderungen der Nieren, wie gering- bis mittelgradige Degeneration der Glomerulusepithelien und mittel- bis hochgradige tubuläre Degenerationen sowie regenerative Hyperplasien und entzündliche Reaktionen, waren Ausdruck einer degenerativen Schädigung des glomerulären und tubulären Epithels. In den histopathologischen Untersuchungen zeigten sich mit 3-MCPD und 3-MCPD-Dipalmitat degenerative Schäden an verschiedenen Tubuli-Segmenten des Nierenparenchyms. Überwiegend waren die Effekte in

den hohen Dosen von 3-MCPD und 3-MCPD-Dipalmitat stärker ausgeprägt (höhere Score-Werte) als in den mittleren und niedrigen Dosen.

In der höchsten Dosierung waren die durch 3-MCPD induzierten Effekte in der Niere an den Tubulusepithelien bei männlichen und weiblichen Tieren etwas stärker ausgeprägt als die durch 3-MCPD-Dipalmitat induzierten Effekte. Die Unterschiede waren allerdings statistisch nicht signifikant. Andererseits hat 3-MCPD bei weiblichen Tieren zu etwas geringer ausgeprägten glomerulären Schäden geführt als 3-MCPD-Dipalmitat. Auch dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Der einzige statistisch signifikante Unterschied bei der Nierentoxizität betraf die Bildung von Harnzylindern, die von 3-MCPD stärker induziert wurden als von 3-MCPD-Dipalmitat (Scores von 3,2 bzw. 1,9). Solche Harnzylinder sind jedoch ein Sekundäreffekt und kein primärer Gewebeschaden. Insgesamt sind somit keine gravierenden Unterschiede in der Nierentoxizität dieser beiden Substanzen erkennbar.

In den Hoden hat 3-MCPD in der hohen Dosis zu stärker ausgeprägten Effekten geführt als 3-MCPD-Dipalmitat; der Score bezüglich der Verminderung der Spermazahl war im Vergleich zu 3-MCPD-Dipalmitat dreimal so hoch (2,7 vs 0,9) und die Differenz statistisch signifikant. Auch andere Effekte (Atrophien von Keimzellen und anderen Zellen, Mineralisierungen, Hyperplasien und entzündliche Infiltrate) wurden von 3-MCPD stärker induziert als von 3-MCPD-Dipalmitat. Allerdings ist hierbei nicht klar, ob die Unterschiede statistisch signifikant waren („nc“ ist im Studienbericht nicht erläutert und bedeutet vermutlich *not considered*).

Die histologische Untersuchung der Hoden zeigte bei der hohen 3-MCPD-Dosis bei neun von zehn Tieren totale Degeneration der Samenkanälchen und lymphozytäre Infiltrate in den Nebenhoden. Bei der mittleren 3-MCPD-Dosis wurden eine geringfügig verminderte Spermazahl und Atrophien der spermatogenen Zellen in den Samenkanälchen beobachtet, während bei der niedrigen Dosis nur minimale degenerative Effekte auftraten.

Die hohe Dosis 3-MCPD-Dipalmitat induzierte in vier Tieren moderate degenerative Effekte in den Samenkanälchen und in zwei anderen Tieren totale Degeneration der Samenkanälchen. Bei den anderen Ratten traten Atrophien und Nekrosen der Keimzellen und Sertoli-Zellen auf. Statistisch signifikante Unterschiede in der Ausprägung der Effekte (Total Testis Score) von 3-MCPD und 3-MCPD-Dipalmitat wurden nur bei der höchsten Dosis beobachtet. Die Total Testis Scores betragen hierbei für 3-MCPD $9,8 \pm 2,7$ und für 3-MCPD-Dipalmitat $2,9 \pm 3,3$.

3.1.4.4 Zusammenfassung zur Parma-Studie

Insgesamt haben 3-MCPD und 3-MCPD-Dipalmitat ähnliche Wirkungen induziert. Statistisch signifikante Unterschiede in der Stärke der Wirkungen wurden bei weiblichen (aber nicht bei männlichen) Tieren in den Nieren und bei männlichen Ratten in den Hoden jeweils bei der höchsten Dosis, aber nicht bei der mittleren und niedrigen Dosis beobachtet.

Hinsichtlich der Darstellung der Ergebnisse hat die Studie einige Schwächen:

- Mit den zu den einzelnen Tieren im Anhang angegebenen Score-Werten ist nicht nachvollziehbar, wie die Mittelwerte und Bereiche der Scores, die in den zusammenfassenden Tabellen 8 und 9 angegeben sind, ermittelt wurden. Aus dem Anhang geht hervor, dass Score-Werte von 0 bis 3 zur Beschreibung der Stärke der Effekte verwendet wurden. In den Tabellen 8 und 9 sind jedoch die Mittelwerte und auch die oberen Werte der Bereiche teilweise größer als 3.

- Die Abkürzungen sind nicht erläutert. Die Bedeutung von „ns“ ist vermutlich non-significant und „nc“ bedeutet vermutlich not considered.
- Aus den zusammenfassenden Tabellen 8, 9 und 10 wird nicht klar, wie die Daten statistisch ausgewertet wurden und worauf sich die angegebenen statistischen Parameter genau beziehen. Es ist nicht erläutert, was mit „Dose (p)“, „Treatment (p)“ und „Dose * Treatment (p)“ gemeint ist. Lediglich „dipalmitate vs 3-MCPD (Tukey)“ erscheint eindeutig.
- Die statistische Auswertung „dipalmitate vs 3-MCPD (Tukey)“ wurde anscheinend für die verschiedenen Dosierungen nicht separat durchgeführt.
- Aus den Tabellen 8 bis 10 wird nicht klar, wie die Total Scores ermittelt wurden. Die angegebenen Werte repräsentieren anscheinend die Summe der einzelnen Mittelwerte. Wie die für die Total Scores angegebenen Bereiche, z.B. „2-23“ zustande kamen, ist nicht nachvollziehbar.

Diese Schwächen erschweren die Interpretation der Daten dieser Studie.

3.1.5 Kinetik-Studie (EH-Vorhaben Fraunhofer-ITEM Hannover)

Bei Entdeckung der Gehalte an 3-MCPD-Fettsäureestern in raffinierten Pflanzenfetten vor wenigen Jahren lagen keine toxikologischen Daten zu dieser Verbindungsgruppe vor. Es war jedoch davon auszugehen, dass diese Ester nach oraler Aufnahme bei der Magen-Darm-Passage in erheblichem Maße hydrolysiert werden und das freigesetzte 3-MCPD im Körper bioverfügbar wird; für freies 3-MCPD lagen toxikologische Daten vor. Das BfR hat daher zur Klärung der wichtigen Frage der relativen Bioverfügbarkeit von 3-MCPD bei Applikation als Ester ein Forschungsprojekt initiiert. Dieses Projekt wurde als EH-Vorhaben vom Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM) in Hannover durchgeführt und Ende 2011 abgeschlossen („Tierstudie zur Untersuchung der Bioverfügbarkeit und Metabolisierung von 3-MCPD-Estern“). Da sich in den bisher vorliegenden toxikologischen Untersuchungen die Spezies Ratte am sensitivsten gezeigt hatte und der hier beobachtete Effekt die Grundlage für die Ableitung des TDI-Wertes war, hat das ITEM die Untersuchungen ebenfalls an der Spezies Ratte durchgeführt.

In der Studie mit männlichen Wistar-Ratten wurde nach oraler Applikation (in Maisöl über Schlundsonde, 8 mL/kg KG) eines 3-MCPD-Diesters (1,2-Dipalmitoyl-3-chlor-1,2-propandiol, 53,2 mg/kg KG) bzw. von 3-MCPD (10 mg/kg KG, entspricht äquimolarer Dosierung) die Kinetik von 3-MCPD im Blut über einen Zeitraum von bis zu 48 Stunden untersucht. Die 3-MCPD-Konzentrationen im Blut belegen eine deutlich schnellere Resorption von 3-MCPD im Vergleich zur Resorption nach Applikation der veresterten Verbindung und damit deutlich höhere maximale Konzentrationen (C_{max}) zu einem früheren Zeitpunkt (t_{max}). Die Auswertung der zeitabhängigen Konzentrationsdaten aus zwei Versuchsmodulen ergab 3-MCPD- C_{max} -Mittelwerte von 4,6 µg/mL (t_{max} 10 Minuten, frühester Untersuchungszeitpunkt) und 1,2 µg/mL (t_{max} 2 Stunden) bei Applikation von 3-MCPD bzw. 3-MCPD-Diester. Im Versuchsmodul 3 wurden zusätzlich zu den Blutuntersuchungen auch die 3-MCPD-Gewebekonzentrationen in Leber, Niere und Fettgewebe, die den Verlauf der Gehalte im Blut widerspiegeln. Die Konzentrationen in Leber und Niere entsprachen dabei in etwa den Konzentrationen im Blut, während im Fettgewebe deutlich niedrigere Konzentrationen gemessen wurden (ca. 20 % der Konzentrationen in Leber und Niere).

Aus den über die Zeit gemessenen 3-MCPD-Konzentrationen im Blut lässt sich die „Area under curve“ (AUC) berechnen, die ein relatives Maß für die jeweils im Körper verfügbare Gesamtmenge ist. Die Auswertung der zeitabhängigen Konzentrationsdaten ergab eine ku-

mulative AUC (0 bis 24 Stunden) von 9,03 bzw. 7,76 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ bei Applikation von freiem 3-MCPD bzw. 3-MCPD-Diester; dies entspricht einer 14 % niedrigeren im Körper verfügbaren 3-MCPD-Menge bei Applikation als Diester. Die in einem Modell aus den Blutdaten der Versuchsmodul 1 und 3 angepassten Konzentrations-Zeit-Kurven erlauben zudem eine bessere Schätzung der maximalen Konzentration (C_{max}) und des zugehörigen Zeitpunkts (t_{max}), da Blutentnahme und Messung der real gemessenen Werte im Tierversuch nur in größeren Zeitabständen möglich sind. Der Zeitpunkt t_{max} wurde mit 3 Stunden (Applikation Diester, C_{max} 0,95 $\mu\text{g}/\text{mL}$) bzw. 22 Minuten (Applikation freies 3-MCPD, C_{max} 4,85 $\mu\text{g}/\text{mL}$) abgeschätzt, die maximale Konzentration im Blut lag somit durchschnittlich um den Faktor 5 höher bei Applikation der freien Substanz im Vergleich zum Diester (Abraham et al., 2012).

Diese Ergebnisse sind wie folgt zu interpretieren: Nach oraler Applikation von 3-MCPD kommt es zu einer schnellen Resorption, die innerhalb von 30 Minuten zu hohen Spitzenspiegeln im Blut führt. Demgegenüber ist die 3-MCPD-Resorption nach Applikation des Diesters deutlich langsamer und führt nach etwa zwei Stunden zu entsprechend niedrigeren Spitzenspiegeln, da die intestinale Hydrolyse der Ester im Magen-Darm-Trakt wie bei anderen Verdauungsprozessen eine entsprechende Zeit erfordert. Die insgesamt im Körper verfügbare Menge an 3-MCPD ist dabei durchschnittlich etwas geringer bei Applikation des Esters, vermutlich infolge einer nicht ganz vollständigen Hydrolyse. Die interindividuelle Variation bei den Versuchstieren ist dabei offenbar groß.

Unterstützt wird diese Interpretation durch weitere Untersuchungsergebnisse: Die Ausscheidung von freiem 3-MCPD im Urin (gesammelt über 3 Tage) lag sowohl bei Verabreichung von freiem 3-MCPD als auch der des Diesters bei ca. 2 % der applizierten Dosis (d.h. keine wesentliche Differenz bei den im Urin ausgeschiedenen Mengen, so dass von vergleichbaren bioverfügbaren Mengen auszugehen ist, bei allerdings geringer Aussagekraft aufgrund des niedrigen Prozentsatzes).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch die unter 3.1.2 beschriebene Studie der Universität Parma (Subchronische Studie mit 3-MCPD und 3-MCPD-Dipalmitat), bei der drei jeweils äquimolare Dosierungen der beiden Verbindungen bei männlichen und weiblichen Wistar-Ratten untersucht wurden (orale Applikation in Maisöl über Schlundsonde, 2 mL/kg KG). Im Sammelurin der Versuchstiere (24 Stunden) fand sich β -Chlormilchsäure nur in Spuren, es wurden keine glucuronidierten Metabolite detektiert. Freies 3-MCPD und dessen Mercaptursäure-Derivat fanden sich quantifizierbar mit bis zu 11 bzw. 27 % der Dosis. Es wurde eine geschlechts- und dosisabhängige Ausscheidung beobachtet. Wird vereinfachend über die drei Dosierungen und die beiden Geschlechter gemittelt, so wurden im Urin 5,1 bzw. 4,1 % der Dosis als 3-MCPD bei Applikation von 3-MCPD bzw. 3-MCPD-Diester gefunden, sowie 12,5 bzw. 10,3 % der Dosis als Mercaptursäure-Derivat bei Applikation von 3-MCPD bzw. 3-MCPD-Diester. Beide Zahlenverhältnisse (Vergleich Applikation 3-MCPD und Diester) entsprechen damit in etwa den Ergebnissen der AUC-Berechnungen der ITEM-Untersuchungen.

Im Kot (ITEM-Untersuchungen) wurden bei Verabreichung von 3-MCPD bzw. 3-MCPD-Diester nur ca. 0,5 % bzw. 1,4 % der applizierten Dosis als 3-MCDP wiedergefunden. Nach Applikation des Diesters wurden maximal 61 % der Dosis als Ester im Dünndarm gefunden (nach 1,5 Stunden; kein Nachweis mehr nach 6 Stunden und später); im Dickdarm wurden maximal 33 % der Dosis als Ester gefunden (nach 6 Stunden, kein Nachweis mehr nach 24 Stunden).

Im Blut und in den untersuchten Organen (Leber, Niere, Fettgewebe) konnte zu keinem Untersuchungszeitpunkt 3-MCPD-Ester oberhalb der Bestimmungsgrenze (0,25 $\mu\text{g}/\text{g}$) ermittelt werden. Über die Möglichkeit einer Re-Synthese von 3-MCPD-Estern nach der Resorption

und der möglichen Ablagerung dieser Ester im Fettgewebe war nach dem Nachweis von 3-MCPD-Estern in Frauenmilch (Zelinkova et al. 2008) spekuliert worden; für diese Untersuchungsergebnisse liegen bisher keine Betätigungen durch andere Arbeitsgruppen vor.

Angesichts der begrenzt vorliegenden Untersuchungsdaten (nur Spezies Ratte und nur ein Diester untersucht, nur 2 Studien) erscheint es bei einem hohen Ausmaß der relativen Bioverfügbarkeit von im Mittel ca. 86 % (gemessen als AUC im Blut) für 3-MCPD-Ester im Vergleich zu freiem 3-MCPD nach konservativen Kriterien weiterhin gerechtfertigt, bei der Risikobewertung eine vollständige Hydrolyse der Ester im Magen-Darm-Trakt anzunehmen. Eine Exposition gegenüber 3-MCPD-Estern kann also wie eine Exposition gegenüber der gleichen molaren Menge an 3-MCPD betrachtet werden.

Als zweitem Parameter der relativen Bioverfügbarkeit ist die Geschwindigkeit der Resorption zu betrachten, die sich entscheidend auf die erreichbaren Spitzenkonzentrationen auswirkt. Die Untersuchungen des ITEM (zeitabhängige Messungen der 3-MCPD-Konzentrationen in Blut und Geweben) zeigen deutlich geringere 3-MCPD-Spitzenkonzentrationen (ca. Faktor 5 im Blut) nach oraler Applikation des Esters im Vergleich zur unveresterten Substanz. Dies war aufgrund der zeitlichen Verzögerung der Resorption durch die erforderliche Hydrolyse im Magen-Darm-Trakt zu erwarten. Eine geringe Spitzenkonzentration kann wie ein geringeres Ausmaß der Resorption zu einer geringen Toxizität führen, wenn der Effekt durch die erreichte Spitzenkonzentration und nicht durch die insgesamt aufgenommene Menge getriggert wird. Welcher dieser beiden Kinetik-Parameter wesentlich für einen Effekt ist, hängt von den zugrundeliegenden Wirkmechanismen ab. Die Ergebnisse der Parma-Studie zeigen insbesondere für die relevanten Niereneffekte, dass bei äquimolarer Dosierung höhere BMD-Werte für 3-MCPD-Fettsäureester im Vergleich zu den BMD-Werten für freies 3-MCPD beobachtet wurden, die in etwa dem geringeren Ausmaß der relativen Bioverfügbarkeit (ca. 80 % nach den Urin-Ergebnissen der Studie) entsprechen; wenn die Spitzenkonzentration entscheidend gewesen wäre, hätte eine sehr deutliche Differenz bei der Effektausprägung beobachtet werden müssen. Es ist daher davon auszugehen, dass nicht der Spitzenspiegel, sondern die insgesamt resorbierte Menge den Nieren-Effekt triggert. Somit rechtfertigen auch diese Überlegungen, eine Exposition gegenüber 3-MCPD-Estern wie eine Exposition gegenüber der entsprechenden molaren Menge an 3-MCPD zu betrachten.

Abschließend bleibt zur Frage der Kinetik noch darauf hinzuweisen, dass sowohl bei den Untersuchungen des ITEM als auch bei jenen der Universität Parma ein Diester verwendet wurde. Monoester wurden nicht eingesetzt. *In vitro*-Untersuchungen hatten Hinweise darauf gegeben, dass Diester *in-vivo* langsamer und möglicherweise weniger vollständig als Monoestern hydrolysiert werden könnten (Seefelder et al. 2008; Buhrke et al. 2011). Der Anteil von Mono- und Diestern von 3-MCPD in verschiedenen raffinierten Fetten ist nicht umfassend untersucht; Seefelder et al. (2008) fanden in 11 verschiedenen Fettmischungen aus der Nahrungsmittelherstellung maximal 15 % Monoester. Zelinkova et al. (2006) gaben lediglich an, dass die 3-MCPD-Ester überwiegend als Diester vorlagen. Auch wenn der Anteil von Monoestern insgesamt kleiner ist als der der Diester, so trägt die für die Risikobewertung oben gemachte Annahme einer vollständigen Hydrolyse der Ester im Magen-Darm-Trakt auch der Tatsache Rechnung, dass die Exposition des Menschen teilweise aus Monoestern besteht, die leichter bzw. schneller hydrolysiert werden als Diester.

3.2 Neue Daten zur Exposition gegenüber 3-MCPD und 3-MCPD-Fettsäureestern

3.2.1 Datengrundlagen

Ein Teil der Gehaltsdaten für die Aufnahmeberechnung wurde im Lebensmittel-Monitoring (LM-M) zwischen 2004 und 2010 erhoben und vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) übermittelt. Im Gegensatz zu Messungen anderer Überwachungspläne (z.B. BÜp) enthält das LM-M keine Verdachtsproben und gibt somit am ehesten das tatsächliche Vorkommen der untersuchten Stoffe in Lebensmitteln des deutschen Marktes wieder. Eine repräsentative Aussteuerung der Stichprobe nach Regionen, Marken, Anbauart oder anderen Merkmalen ist jedoch nicht sichergestellt. Weitere eingeflossene Belastungsdaten stammen aus dem Bundesweiten Überwachungsplan (BÜp) der Jahre 2006–2011. In den Messungen sind Verdachtsproben enthalten, die möglicherweise zu einer Verzerrung der realen Belastungssituation in den Lebensmitteln führen können. Ein Großteil der Proben, die in die Berechnungen eingegangen sind, stammt aus anderen Untersuchungsprogrammen der Lebensmittelüberwachung (Planproben) aus den Jahren 2000–2011. Diese Probenahmen sind ebenfalls risikoorientiert und nicht unbedingt repräsentativ für den deutschen Markt.

Die Verzehrsdaten-Auswertungen für die erwachsene Bevölkerung beruhen auf den „Dietary History“-Interviews der Nationalen Verzehrstudie II (NVS II), die mit Hilfe des Programms „DISHES 05“ erhoben wurden. Die NVS II ist die zurzeit aktuellste repräsentative Studie zum Verzehr der deutschen Bevölkerung. Die Studie, bei der etwa 20.000 Personen im Alter zwischen 14 und 80 Jahren mittels drei verschiedener Erhebungsmethoden (Dietary History, 24h-Recall und Wiegeprotokoll) zu ihrem Ernährungsverhalten befragt wurden, fand zwischen 2005 und 2006 in ganz Deutschland statt (MRI, 2008). Ein Teil der Verzehrsdatenauswertungen wurde im Rahmen des vom BMU finanzierten Projektes „LExUKon“ (Lebensmittelbedingte Aufnahme von Umweltkontaminanten, Blume et al., 2010) am BfR durchgeführt.

3.2.2 Gehaltsdaten

Vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) wurden sowohl Daten zu freiem 3-MCPD (n=3425) als auch zu 3-MCPD-Estern berechnet als freies 3-MCPD (im Weiteren nur 3-MCPD-Ester genannt; n=296) in Lebensmitteln aus den Jahren 2000–2011 übermittelt. Für die Ester lagen ausschließlich Messungen aus dem LM-M und dem BÜp der Jahre 2009 bis 2011 vor. Vor Auswertung der Gehaltsdaten zu 3-MCPD wurden alle als Verdachts-, Verfolgs-, Beschwerde- sowie als nicht zugeordnete „Sonstige“ gekennzeichnete Proben aus den Daten entfernt, da diese zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen können. Alle weiteren Probenahmegründe wurden zusammengefasst, da es keinen Hinweis auf systematische Unterschiede in den Gehalten gab.

Weiterhin war festzustellen, dass sich bei einem Teil der auf 3-MCPD/-Ester untersuchten Proben die Gehaltsangabe auf den Fettanteil oder die Trockenmasse im Lebensmittel bezieht (n=262). Für keines dieser Lebensmittel (außer Getreidechips) wurde jedoch der Fettgehalt oder der Anteil Trockenmasse angegeben. Diese Messungen wurden ebenso wie Messungen mit fehlender Bezugsgröße (n=214) von den Berechnungen ausgeschlossen. Für Lebensmittel, die zu nahe 100% aus Fett bestehen (Öle etc.) und daher keine Umrechnung erfolgen muss, galt dies nicht.

3.2.2.1 Freies 3-MCPD

Oft lagen insbesondere bei freiem 3-MCPD nur wenige Einzelmessungen für ein Lebensmittel vor, so dass repräsentative Aussagen zur Belastung oder daraus resultierende Aufnahmeschätzungen nicht immer möglich waren. Ebenso konnten mit den vorliegenden Messungen keine Aussagen zu jährlichen Trends in den Gehalten getroffen werden.

Nur für Sojasoße lagen über mehrere Jahre ausreichend Messungen für 3-MCPD vor, die sinkende Gehalte erkennen lassen (Tab. 2). Auch der Anteil der Werte, die über der Bestimmungsgrenze (BG) liegen, ist zurückgegangen. Teilweise lag dieser 2009 und 2011 sogar bei 0 %, allerdings wurden in diesen Jahren insgesamt weniger Proben gemessen als 2000-2005.

Tabelle 2: Gehalte an freiem 3-MCPD in Sojasoße von 2000 bis 2011 (nur Planproben)

Jahr	Gehalte > BG (mg/kg)				Medium bound* (mg/kg)				% > BG
	N	Median	MW	95.Perz.	N	Median	MW	95.Perz.	
2000	42	0,055	7,068	24,14	93	0,210	3,270	12,31	45
2001	25	0,898	2,256	8,750	103	0,050	0,610	2,622	24
2002	19	0,015	0,028	0,245	123	0,003	0,010	0,034	15
2003	15	0,016	0,032	0,145	109	0,005	0,019	0,210	14
2004	19	0,016	0,123	2,014	107	0,003	0,027	0,026	18
2005	6	0,018	12,776	39,20	86	0,005	0,895	0,012	7
2006	3	0,012	0,013	0,023	28	0,005	0,005	0,012	11
2007	8	0,015	0,016	0,025	31	0,005	0,006	0,022	26
2008	2	0,015	0,015	0,018	27	0,001	0,004	0,013	7
2009**	0				3	0,003	0,003	0,003	0
2010	3	0,016	0,014	0,017	34	0,003	0,004	0,016	9
2011	0				32	0,003	0,003	0,003	0

BG= Bestimmungsgrenze; NG= Nachweisgrenze

* medium bound: Werte < BG/NG werden auf halbe BG/NG gesetzt

** geringe Probenzahl beachten

In Tabelle 3 sind die Gehalte von freiem 3-MCPD verschiedener Lebensmittel/-gruppen, für die mehr als 10 Messungen in den BVL-Daten vorlagen, aufgeführt.

Tabelle 3: Gehalte an freiem 3-MCPD verschiedener Lebensmittelgruppen (LM-M und Planproben der Jahre 2000–2011)

Lebensmittelgruppe	Medium bound (mg/kg)*				% > BG
	N	Median	Mittelwert	95. Perz.	
Hackfleischerzeugnisse/Bratwurst gegart	49	0,003	0,045	0,064	22
Huhn/Pute gegart	19	0,005	0,023	0,387	16
Fisch geräuchert	103	0,020	0,029	0,083	73
Brot/Brötchen (inkl. Zwieback, Knäckebröt)	430	0,016	0,036	0,171	62
Plätzchen/Kekse	50	0,005	0,007	0,020	18
Knabbererzeugnisse frittiert (Chips, Flips)	76	0,325	0,683	2,980	68
Knabbererzeugnisse nicht frittiert (Kräcker, Salzgebäck)	108	0,020	0,025	0,073	68
Würzsoßen/Würzpasten (außer Sojasoße)	243	0,008	0,163	0,250	22
Brühwürfel	11	0,025	0,047	0,191	91
Vegetarischer Brotaufstrich (nicht süß)	25	0,005	0,006	0,006	8
Pizza/-Baguette (auch tiefgefroren)	80	0,005	0,011	0,028	35

*Medium bound: Werte < BG/NG werden durch halbe BG/NG ergänzt
 BG= Bestimmungsgrenze; NG= Nachweisgrenze

Die höchsten Gehalte ergeben sich danach für frittierte Knabbererzeugnisse und Würzsoßen. Die Gehaltsmessungen für Pizza fanden vor dem Erhitzen statt, so dass sich dieser Einfluss und damit einer möglichen Entstehung von 3-MCPD nicht in den Daten widerspiegelt. Auch in ungebrauchtem Frittierfett konnten hohe Gehalte nachgewiesen werden. Trends in den Gehalten analog zur Sojasoße konnten bei diesen Lebensmittelgruppen nicht ausgewertet werden, da ein Großteil der Lebensmittel nur in einem oder zwei Jahren untersucht wurde oder die Probenzahlen zu gering waren.

3.2.2.2 3-MCPD-Ester

Für 3-MCPD-Ester liegen Gehaltsdaten nur für verschiedene pflanzliche Fette und Öle vor. Es muss angemerkt werden, dass sich die Analyse-Methoden für 3-MCPD-Ester in den letzten Jahren erst langsam etabliert haben (bei den ersten Bestimmungen wurde Glycidol miterfasst) und bis 2011 zu den Daten keine Dokumentation der jeweils verwendeten Methode vorliegt. Somit lässt sich für die Messungen vor 2011 z.B. nicht sagen, ob möglicherweise Glycidol neben MCPD-Estern in der Probe mitgemessen wurde, so dass die angegebenen Gehalte möglicherweise zu hoch sind. Die Angaben zur Methodik für die 2011 untersuchten Proben im BÜP liegen dem BfR noch nicht vor und konnten somit nicht getrennt ausgewertet werden.

Die Gehaltsdaten für pflanzliche Fette und Öle wurden wie folgt zusammengefasst ausgewertet (Tab. 4). Für Oliven- und Sonnenblumenöl lagen genügend Messungen vor, um diese einzeln auszuwerten. Außerdem zählen sie zu den am häufigsten verzehrten Ölen. Alle weiteren Öle (Distel-, Erdnuss-, Kürbiskern-, Raps-, Reiskeim-, Sesam-, Traubenkern-, Walnuss-Öl) wurden als „sonstige Öle“ ausgewertet. Traubenkern- und insbesondere Walnussöl wiesen dabei höhere Gehalte auf im Vergleich zu den anderen Ölen, was unter Umständen auf das vorangehende Rösten bei der Herstellung zurückgeführt werden kann (Zelinková et

al. 2006). Allerdings waren die Probenzahlen zu gering, um generelle Aussagen ableiten zu können.

Tabelle 4: Gehalte an 3-MCPD-Estern in verschiedenen Fetten und Ölen (mg/kg, medium bound*), BÜp und LM-M 2009-2011

Lebensmittel	N	Median	MW	95. Perz.	% > BG
Olivenöl	45	0,125	0,319	1,700	20
Sonnenblumenöl	65	0,200	0,407	1,200	43
sonstige Öle	39	0,530	1,543	8,200	69
Margarine (auch halbfett)	113	0,780	1,481	7,060	79
andere pfl. Fette**	32	1,040	1,363	3,200	94

*Werte < BG bzw. NG wurden durch halbe BG bzw. NG ergänzt

**pflanzliche (Brat-)Fette/ Mischungen, Gehärtetes Speisefett, Kokosfett, Palmfett

In den Daten gab es keine systematische Information, welche Öle raffiniert bzw. kalt gepresst waren. Weiterhin konnte nicht eindeutig nach gehärteten und ungehärteten Fetten unterschieden werden (z.B. Backmargarine im Würfel/Streichmargarine auf Brot). Somit konnte dies in den Auswertungen auch nicht berücksichtigt werden.

Bei Margarinen wurde nach vitaminisierter und nicht vitaminisierter Margarine unterschieden. Die Gehalte geben Hinweise darauf, dass vitaminisierte Margarine geringer belastet ist. Eine getrennte Auswertung war jedoch aufgrund zu geringer Probenzahlen nicht möglich. Außerdem lässt sich diese Differenzierung nicht auf die Verzehrdaten abbilden.

3.2.3 Verzehrdaten (Erwachsene)

Den angegebenen körperrgewichtbezogenen Verzehrsmengen liegen immer die individuellen Körpergewichte der Befragten aus der NVS II zugrunde.

Für die Aufnahmeschätzung von 3-MCPD über verschiedene Lebensmittel wurden die DISHES-Daten der NVS II ausgewertet (Tab. 5). Dabei wurden alle Gerichte in die jeweils enthaltenen Einzellebensmittel aufgeschlüsselt. Die Einzellebensmittel wurden bei ähnlichen Gehalten in Gruppen zusammengefasst, um die Unsicherheit bei der Auswertung von selten verzehrten Einzellebensmitteln zu begrenzen. Der Verzehr von Huhn/Pute beruht auf den Auswertungen des LExUKon-Projektes, das heißt es wurden zusätzlich zu den Gerichten nahezu alle zusammengesetzten Lebensmittel in ihre unverarbeiteten Einzelbestandteile aufgeschlüsselt und gegebenenfalls Verarbeitungsfaktoren berücksichtigt. Für die Auswertung der Verzehrsmenge von Pizza wurden die Gerichte nicht aufgeschlüsselt.

Tabelle 5: Verzehr verschiedener Lebensmittel in g/ kg KG/Tag (NVS II/ DISHES/ alle Befragte)

Lebensmittelgruppe	Verzehr in g/Tag/kg KG		Anteil Verzehrer
	MW	95.Perz.	
Hackfleischerzeugnisse/Bratwurst	0,181	0,605	79 %
Huhn/Pute	0,235	0,741	84 %
Fisch geräuchert	0,029	0,173	19 %
Brot/ Brötchen (inkl. Zwieback, Knäckebröt)	2,041	4,415	99 %
Plätzchen/ Kekse	0,057	0,280	37 %
Knabbererzeugnisse frittiert (Chips, Flips)	0,039	0,198	27 %
Knabbererzeugnisse nicht frittiert (Kräcker, Salzgebäck)	0,023	0,119	22 %
Würzsoßen/ Würzpasten (außer Soja-soße)	0,022	0,098	65 %
Brühwürfel/gekörnte Brühe	0,004	0,012	87 %
Pizza-/Baguette	0,168	0,742	43 %

Der Verzehr von vegetarischem Brotaufstrich wurde aufgrund des geringen Verzehreranteils von 3 % und der Unsicherheit, die sich aus der Auswertung eines so speziellen und eher selten verzehrten Lebensmittels ergibt, nicht angegeben.

Für die Berechnung der Verzehrsmengen der Fette (Tab. 6) wurden Rezepte/Gerichte und nahezu alle zusammengesetzten Lebensmittel in ihre unverarbeiteten Einzelbestandteile aufgeschlüsselt und gegebenenfalls Verarbeitungsfaktoren berücksichtigt (LExUKon). Somit sind alle relevanten Verzehrsmengen eingeflossen, z.B. verarbeitete Fette in Backwaren.

Tabelle 6: Verzehr verschiedener Fette in g/kg KG/Tag (NVS II/ DISHES/ alle Befragte)

Lebensmittel	Verzehr in g/ kg KG/ d		Anteil Verzehrer
	MW	95. Perz.	
Olivenöl	0,041	0,148	92 %
Sonnenblumenöl	0,071	0,195	99 %
sonstige Öle	0,018	0,071	79 %
Margarine (auch halbfett)	0,151	0,598	99 %
Andere pfl. Fette	0,041	0,121	96 %
Fette gesamt	0,323	0,826	100 %

Es gab keine wesentlichen Unterschiede in den körperrgewichtbezogenen Verzehrsmengen zwischen den Geschlechtern. Frauen nehmen geringfügig weniger Fett zu sich.

Die Aufnahme von Fett über frittierte Produkte wurde in den Verzehrdaten nicht erfasst und somit kann eine Aufnahmeschätzung über diese Lebensmittel, auch aufgrund fehlender Gehaltsdaten, nicht erfolgen.

Allgemein ist anzumerken, dass die Rezepte (größtenteils) mit Standardrezepturen hinterlegt sind und somit keine Variation in der Zubereitung/Herstellung und den daraus folgenden Verzehrsmengen berücksichtigen.

3.2.4 Aufnahmeschätzung

3.2.4.1 Erwachsene: freies 3-MCPD

Die Aufnahmeschätzung erfolgte für die mittlere Aufnahme unter Einbeziehung des mittleren Verzehrs (MW) und mittlerer Gehalte (MW). Für die hohen Aufnahmen wurde das 95. Perzentil des Verzehrs mit mittleren Gehalten multipliziert (Tab. 7 und 8). Eine Schätzung mit hohen Gehalten wurde nicht durchgeführt, da es unwahrscheinlich ist, dass Personen über längere Zeiträume von mehreren Wochen ausschließlich hoch belastete Lebensmittel verzehren.

Die Aufnahmeschätzung ergibt für freies 3-MCPD verhältnismäßig geringe Ausschöpfungen über die einzelnen Lebensmittel-Gruppen. Den größten Anteil haben die Gruppen Brot/Brötchen mit 3,6 % (7,9 % bei hoher Aufnahme) und frittierte Knabbererzeugnisse mit 1,3 % (6,8 % bei hoher Aufnahme) des TDI. Es ist festzustellen, dass Lebensmittel mit relativ geringen Gehalten wie Brot/Brötchen aufgrund hoher Verzehrsmengen mehr zur Aufnahme von freiem 3-MCPD beitragen können als hoch belastete, wenig verzehrte Lebensmittel (z.B. Würzsoßen).

Allgemein ist anzumerken, dass die Aufnahmeschätzungen für freies 3-MCPD nur als grobe Einschätzung dienen können, da die Gehaltsmessungen nicht immer im verzehrfertigen (erhitzten) Lebensmittel erfolgten und eine Abbildung auf die Verzehrdaten nicht immer eindeutig möglich war. Da die Gehalte in den Lebensmitteln aufgrund von Verarbeitungs- und Zubereitungsprozessen stark variieren können, lassen sich Aufnahmen mit den vorhandenen Daten und ungenügenden Informationen zur Verarbeitung nicht genau schätzen. Für folgende Lebensmittel/-gruppen wurde eine eher konservative Herangehensweise für die Expositionsschätzung gewählt (Tabelle 7). So wurden in die Gruppe Hackfleischerzeugnisse auch Verzehrsmengen möglicherweise roh verzehrter (nicht erhitzter) und damit geringer belasteter Produkte eingeschlossen. Weiterhin wurden auch Einzellebensmittel, für die keine Gehaltsmessungen vorlagen, die aber der jeweiligen Lebensmittelgruppe angehören, in die Verzehrdatenauswertung eingeschlossen, z.B. einzelne geräucherte Fischarten, Brotsorten oder Kekse. Es wurde davon ausgegangen, dass diese Lebensmittel ähnliche Gehalte aufweisen wie die gemessenen. Eine weitere Unsicherheit besteht in der Schätzung der Aufnahme über Würzsoßen sowohl in den Gehalts- als auch Verzehrdaten, da diese Lebensmittel-Gruppe sehr heterogen zusammengestellt sein kann und eine Erfassung von Verzehrsmengen eher schwierig ist. Diese Unsicherheit betrifft ebenso die Gruppe „Brühwürfel“ in Bezug auf die Erfassung der Verzehrdaten sowie die Gruppe „Pizza“ in Bezug auf die Heterogenität der Gehaltsdaten und den Verarbeitungsgrad (tiefgefroren gemessen/erhitzt gegessen).

Tabelle 7: Aufnahme von freiem 3-MCPD über den Verzehr verschiedener Lebensmittel

Lebensmittelgruppe	Aufnahme in µg/ kg KG/Tag		TDI-Ausschöpfung in %*	
	mittlere Aufnahme	hohe Aufnahme	mittlere Aufnahme	hohe Aufnahme
Hackfleischerzeugnisse/Bratwurst	0,008	0,027	0,4	1,4
Huhn/Pute	0,005	0,017	0,3	0,9
Fisch geräuchert	0,001	0,005	<0,1	0,2
Brot/ Brötchen (inkl. Zwieback, Knäckebröt)	0,073	0,157	3,6	7,9
Plätzchen/ Kekse	0,000	0,002	<0,1	0,1
Knabbererzeugnisse frittiert (Chips, Flips)	0,027	0,136	1,3	6,8
Knabbererzeugnisse nicht frittiert (Kräcker, Salzgebäck)	0,001	0,003	<0,1	0,2
Würzsoßen/Würzpasten (außer Sojasoße)	0,004	0,016	0,2	0,8
Brühwürfel/gekörnte Brühe	0,000	0,001	<0,1	<0,1
Pizza/-Baguette	0,002	0,008	0,1	0,4

*TDI für 3-MCPD: 2 µg/kg KG/Tag

Die Aufnahme von 3-MCPD über den Verzehr von Sojasoße nach den Daten der Dietary History-Interviews der NVS II (LExUKon) und einem mittleren Gehalt von 0,004 mg/kg (95. Perz. 0,016 mg/kg; Tab. 1) ist mit einer TDI-Ausschöpfung weit unter 0,1 % vernachlässigbar. Dies ist auch noch der Fall, wenn man nur die Verzehrer von Sojasoße betrachtet (9 % der Befragten). Es muss jedoch beachtet werden, dass Sojasoße nicht zur üblichen Ernährung zählt und somit Unsicherheiten bei der Erfassung der Verzehrsmengen bestehen.

In einer Stellungnahme des BfR vom 20.10.2011 (BfR 2011) wurde außerdem eine Aufnahme von 3-MCPD über geräucherte Fleischerzeugnisse auf Basis der Gehaltsdaten einer Publikation von Jira (2010) und der NVS II-Daten (männliche Erwachsene) von 0,01 µg/kg KG (Median Gehalt x MW Verzehr) bzw. 0,03 µg/kg KG (Median Gehalt x 95. Perz. Verzehr) geschätzt, was einer Ausschöpfung des TDI von 0,5 % bzw. 1,5 % entspricht.

3.2.4.2 Erwachsene: 3-MCPD-Ester

Für 3-MCPD-Ester lagen ausschließlich Messungen zu verschiedenen pflanzlichen Fetten (siehe 3.2.2.2) vor, so dass nur die Aufnahme über diese Lebensmittel geschätzt werden konnte.

Tabelle 8: 3-MCPD-Ester-Aufnahme über den Verzehr von Fetten

Lebensmittel	Aufnahme in µg/ kg KG/Tag		TDI-Ausschöpfung in %*	
	mittlere Aufnahme	Hohe Aufnahme	mittlere Aufnahme	hohe Aufnahme
Olivenöl	0,013	0,047	0,7	2,4
Sonnenblumenöl	0,029	0,080	1,4	4,0
sonstige Öle	0,028	0,110	1,4	5,5
Margarine (auch halbfett)	0,224	0,885	11,2	44,3
andere pfl. Fette	0,056	0,164	2,8	8,2
Fette gesamt	0,350	1,036	17,5	51,8

*TDI für 3-MCPD= 2 µg/ kg KG/ d

Der TDI wird über diese Fette im Mittel zu ca. 18 % und für hohe Aufnahmen (Vielverzehrer) zu ca. 52 % ausgeschöpft, wenn man annimmt, dass 100 % der Ester im Körper in 3-MCPD umgewandelt werden. Vergleichend mit den Ergebnissen der Stellungnahme des BfR aus 2007 (BfR 2007), bei der eine erste überschlägige Aufnahmeschätzung mit einem Ester-gebundenen 3-MCPD-Gehalt von 3,10 mg/kg Fettanteil (Median) und 7,36 mg/kg Fettanteil (Maximum) vorgenommen wurde, liegen die Aufnahmemengen der aktuellen Berechnung niedriger, in erster Linie bedingt durch niedrigere Gehalte.

Es muss beachtet werden, dass eine mögliche Veränderung der Gehalte durch die Zubereitung/Erhitzen der Lebensmittel sowohl in den Gehaltsdaten als auch Verzehrdaten nicht berücksichtigt ist. Es sind alle Verzehrsmengen von Fetten ungeachtet ihrer Zubereitung/Verarbeitung vor dem Verzehr eingeflossen. Eine vollständige Aufnahmeschätzung über alle 3-MCPD/-Ester-haltigen Lebensmittel ist aufgrund der begrenzten Zahl von Untersuchungen nicht möglich (Unterschätzung). Es können somit weitere nicht quantifizierbare Aufnahmen über andere Lebensmittelquellen erfolgen. Insbesondere fehlen Messungen in frittierten Produkten wie Pommes frites, fetthaltigen Lebensmitteln wie Backwaren und Nuss-Nougatcreme oder gegrilltem Fleisch (Schallschmidt et al., 2011). Da 3-MCPD/-Ester in vielen verarbeiteten Produkten in stark variierenden Konzentrationen je nach Verarbeitungsgrad/-art vorkommen können, ist eine umfassende Analyse der Gehalte mit den zur Verfügung stehenden Untersuchungsprogrammen schwer möglich. Ein alternativer Ansatz könnte die Schätzung über eine Total Diet Study (TDS) sein.

3.2.4.3 Säuglinge: 3-MCPD-Ester in Säuglingsnahrung

Das BfR stellte bei seiner ersten überschlägigen 3-MCPD-Aufnahmeschätzung für nicht gestillte Säuglinge erhebliche Überschreitungen des TDI-Wertes fest, bedingt durch die hohe körperrgewichtbezogene Fettaufnahme in den ersten Lebensmonaten und die Verwendung von raffiniertem Palmöl als Fettbasis für Säuglingsmilchnahrung (BfR 2007). Diese Schätzung beruhte auf den wenigen ersten Analysen des CVUA Stuttgart mit einem Median von 2,57 und einem Maximum von 4,17 mg/kg Fettanteil des Trockenpulvers. Die damals angewandte Analysen-Methode („Weißhaar“) wurde in den letzten Jahren verbessert, insbesondere um die Miterfassung von Glycidol zu vermeiden. Aus den letzten Jahren lagen beim BVL jedoch keine Daten zu 3-MCDP-Estern in Säuglingsmilchnahrung vor.

Weißhaar (2011) veröffentlichte Auswertungen zu Ester-gebundenen 3-MCPD-Gehalten in 40 Säuglingsanfangs- und Folgeformeln, die 2009 und 2010 im CVUA Stuttgart untersucht

wurden. Im Durchschnitt lagen die Werte bei umgerechnet etwa 0,5 mg/kg im gesamten Pulver (ca. 2 mg/kg bezogen auf den Fettanteil im Pulver, also etwas geringer als bei den Daten der ersten überschlägigen BfR-Expositionsschätzung (BfR 2007). Die zu verschiedenen Zeitpunkten erworbenen Nahrungen zeigten bis Mai 2010 keine eindeutig abfallende Tendenz; jedoch gibt der Autor für seine jüngsten vorläufigen (nicht bezifferten) Ergebnisse von Ende 2010 an, dass sich eine deutliche Abnahme gezeigt habe. Ähnliche Hinweise gab die Zeitschrift „Ökotest“ (Ökotest Heft September 2011, Ergebnisse nicht im Detail dargestellt). Zu vermuten ist daher, dass die geforderten Minimierungsbemühungen der Hersteller inzwischen Erfolge verzeichnen. Für eine verlässliche und aktuelle Expositionsschätzung ist jedoch die Durchführung einer repräsentativen Untersuchung mit einer validierten Methode erforderlich. Das BfR hat daher ein entsprechendes Monitoring-Projekt initiiert.

3.2.5 Weitere Daten zu Gehalten und zur Exposition

Dolezal et al. (2005) untersuchten verschiedene Kaffeearten (15 Proben) auf freies und gebundenes (Ester) 3-MCPD und stellten fest, dass die Ester-Gehalte weit über denen des freien 3-MCPD lagen. Der höchste gemessene Gehalt von 3-MCPD-Estern in einer Kaffeeprobe (gerösteter gemahlener Kaffee) lag bei 0,39 mg/kg. Unter der Annahme, dass die gesamte Menge in das zubereitete Kaffeegetränk übergeht und die Ester im Körper zu 100 % in freies 3-MCPD umgesetzt werden, müsste ein 70 kg schwerer Erwachsener ca. 7 L Kaffee (50 g Kaffee/L) pro Tag trinken, um den TDI von 2 µg/kg KG/Tag zu erreichen. Hierin ist die Aufnahme von freiem 3-MCPD über den Kaffee, die nach den Messungen jedoch weit unter der der Ester liegen müsste, nicht berücksichtigt.

Nach den Auswertungen des LExUKon-Projektes liegt der mittlere tägliche Verzehr von Kaffee für einen 70 kg schweren Menschen bei ca. 300 ml (95. Perz. ca. 1L), was einer TDI-Ausschöpfung über diesen Kaffee von etwa 4 % (95. Perz. 14%) entspräche.

Weitere einzelne Messungen von 3-MCPD-Estern liegen in Crackern, Donuts, Kartoffelchips, Pommes frites, gerösteten Nüssen, eingelegtem Hering, Salami, Malz, Mehl, Soßen- und Suppenpulver, Plätzchen, Cornflakes, Schokoladenriegel und Mayonnaise vor (Hamlet und Sadd 2004, Zelinkova et al., 2006, 2009; Svejkovska et al., 2004; Küsters et al., 2011). Diese sind für eine Expositionsschätzung jedoch nicht geeignet und wurden vorrangig zur Methodenentwicklung durchgeführt.

Schallschmidt et al. (2011) untersuchten die Gehalte an freiem 3-MCPD in gegrilltem Fleisch und Fleischerzeugnissen. Dabei konnten teils hohe Gehalte bis zu 365 µg/kg (Steaks in Ölmarinade auf Holzkohlegrill gegrillt) gemessen werden, wobei die Gehalte je nach Fleischvorbehandlung, Art des Grillens, Erhitzungsdauer sowie Temperatur zum Teil stark variieren können.

3.3 Risikocharakterisierung

Wie unter 3.1 beschrieben, haben sich in Hinblick auf das Gefährdungspotenzial in den vergangenen Jahren keine wesentlichen neuen Aspekte ergeben. Die Ableitung des derzeit gültigen TDI-Wertes für 3-MCPD von 2 µg/kg KG pro Tag beruht auf einer Kanzerogenitätstudie mit Fischer 344-Ratten (WHO 2002); eine neue Langzeitstudie mit Sprague-Dawley-Ratten gemäß OECD-Richtlinie 451 bestätigte nicht nur die tubuläre Hyperplasie als sensitivsten Effekt, sondern auch den Dosisbereich, in dem diese Effekte zu beobachten sind. Das BfR sieht den genannten TDI-Wert daher als unverändert valide an.

In Bezug auf die Risikobewertung einer Exposition gegenüber 3-MCPD-Fettsäureestern wird nach den Ergebnissen des EH-Vorhabens und der EFSA-Studie die vollständige Hydrolyse der Ester im Magen-Darm-Trakt angenommen, d.h. die Expositionshöhe ist äquivalent einer gleichen molaren Menge an 3-MCPD.

Die Expositionshöhe wird kaum durch freies 3-MCPD, sondern entscheidend durch 3-MCPD-Fettsäureester bestimmt. Es ist davon auszugehen, dass hierbei die Hauptexposition über raffinierte Pflanzenfette und -öle erfolgt. Für Erwachsene zeigen die vorliegenden Gehaltsdaten für Öle, Margarine und andere Pflanzenfette eine im Vergleich zu den Daten der ersten vorläufigen Risikobewertung des BfR (2007) fallende Tendenz; möglicherweise kommt es dadurch auch bei Vielverzehrern nicht mehr zu einer Überschreitung des TDI-Wertes. Es ist jedoch festzustellen, dass die Zahl der untersuchten Fette und Öle beschränkt und nicht repräsentativ ist, dass validierte Untersuchungsmethoden erst seit Kurzem zur Verfügung stehen und dass möglicherweise weitere Lebensmittel wesentlich zur Exposition beitragen können (z. B. nach Erhitzung bei der Zubereitung im Haushalt, frittierte Lebensmittel). Das BfR hat für raffinierte Pflanzenfette und -öle ein Lebensmittel-Monitoring-Projekt initiiert, das verlässliche Daten nicht nur in Bezug auf eine validierte Messmethodik liefern wird, sondern auch ein aktuelles Bild in Bezug auf den Erfolg der derzeitigen Minimierungsmaßnahmen ergeben könnte.

Ein besonderes Problem stellt die ursprünglich hohe Exposition von nicht gestillten Säuglingen dar. 2007 ergaben sich deutliche Überschreitungen des TDI-Wertes (BfR 2007). Ob mittlerweile durch Minimierungsmaßnahmen auch bei Säuglingsmilchnahrung eine Absenkung der Gehalte möglich gewesen ist, kann nicht beurteilt werden, da keine quantifizierten Werte vorliegen. Für eine verlässliche und aktuelle Expositionsschätzung ist die Durchführung einer repräsentativen Untersuchung mit einer validierten Methode erforderlich. Das BfR hat auch dazu ein entsprechendes Lebensmittel-Monitoring-Projekt initiiert.

3.4 Weitere Aspekte: andere Chlorpropanole

Außer 3-MCPD wurden bisher weitere Chlorpropanole wie 2-Monochlor-1,3-propandiol (2-MCPD) und die Dichlorpropanole, 1,3-Dichlor-2-Propanol (1,3-DCP) und 2,3-Dichlor-1-Propanol, in Lebensmitteln wie z.B. Sojasauce gefunden (Crews et al., 2003; Fu et al., 2007). Dichlorpropanole können nur als Monoester vorkommen, während 2-MCPD als Monoester oder Diester vorliegen kann (Seefelder et al., 2011). Zur Toxikologie und Bewertung dieser Substanzen, soweit derzeit bekannt, wird im Folgenden berichtet.

3.4.1 2-MCPD

Zur Toxizität von 2-MCPD stehen nur sehr begrenzt (meist nicht-publizierte) Daten zur Verfügung. 2-MCPD erwies sich als mutagen in einem bakteriellen Testsystem (Jones und Gant, unpubliziert, zitiert von Schilter et al., 2011), jedoch nicht in einem *in vitro*-Test mit Säugzellen (Marchesini, unpubliziert, zitiert von Schilter et al., 2011) und im *in-vivo* „wing spot test“ mit *Drosophila melanogaster* (Frei und Wurgler, 1997). In einer 28-Tages Toxizitätsstudie bei Ratten traten nach 2-MCPD Applikation (0, 2, 16 und 30 mg/kg KG/Tag) bei der höchsten Dosierung schwerwiegende toxische Effekte vor allem in der gestreiften Muskulatur, am Herz, in der Niere und Leber auf. Es wurde ein NOAEL von 2 mg/kg KG/Tag angegeben (Marchesini, unpubliziert, zitiert von Schilter et al., 2011). Das toxikologische Potenzial

von 2-MCPD ist somit aufgrund der limitierten, meist unveröffentlichten Daten derzeit nicht abzuschätzen.

3.4.2 1,3-DCP

In vitro-Untersuchungen

In Zellkulturen von Hepatozyten der Ratte wurde die Zytotoxizität von 1,3-DCP untersucht. Die toxische Konzentration, bei der 50 % Zelltod auftrat (TC_{50}), wurde nach 24stündiger Inkubation auf 500 μM bestimmt (gemessen als LDH-Freisetzung). Nach Inhibition des CYP-Systems wurden hingegen keine zytotoxischen Effekte von 1,3-DCP mehr beobachtet. Insbesondere der Einsatz des spezifischen CYP2E1 Inhibitors (Diethyldithiocarbamat) führte zur Inhibition der Zytotoxizität von 1,3-DCP in Hepatozyten (Hammond and Fry, 1997). Somit spielen CYP-Enzyme (insbesondere CYP2E1) eine Rolle bei der Metabolisierung von 1,3-DCP zu einem toxischen Metaboliten.

1,3-DCP führte weiterhin zur Glutathion-Depletion sowohl in Hepatozyten-Zellkulturen (Hammond et al., 1996) als auch bei Inkubation mit Leberfraktionen verschieden behandelte Ratten (Garle et al., 1999). Die Tiere wurden beispielsweise mit Isoniazid behandelt, wodurch CYP2E1 induziert wurde, oder mit Isosafrol, was zur CYP1A Induktion (v.a. CYP1A2, weniger CYP1A1) führte, oder die Tiere blieben unbehandelt. 1,3-DCP (0-1 mM getestet) führte konzentrationsabhängig zur Glutathion-Depletion in den Leberfraktionen, die durch die Induktion von CYP2E1 und CYP1A verstärkt wurde (Garle et al., 1999). Bull et al. (2001) berichteten ebenfalls über eine Aktivierung von 1,3-DCP durch CYP2E1 und CYP1A2 in genetisch veränderten NIH-3T3 Zellen (embryonale Fibroblasten der Maus), die diese humanen CYP450-Isoformen exprimierten.

1,3-DCP ($\geq 4 \mu\text{M}$) wirkte ebenfalls zytotoxisch in Melanoma-Zellen der Maus durch Induktion von Apoptose (Park et al., 2010). In neuronalen Zellen (bis zu 100 μM getestet) und in Lungenzellen (bis zu 1000 μM getestet) von Nagern zeigte 1,3-DCP hingegen keine zytotoxischen Effekte (Hammond et al., 1996; Song et al., 2004).

In vivo-Untersuchungen

Die orale akute letale Dosis₅₀ (LD_{50}) von 1,3-DCP beträgt bei der Ratte etwa 110–400 mg/kg KG und bei der Maus 25–125 mg/kg KG (zitiert in Lee et al., 2009).

In einer subchronischen Toxizitätsstudie wurden Sprague-Dawley-Ratten mit 0,1, 1, 10 und 100 mg 1,3-DCP/kg KG und Tag über 13 Wochen (5 Tage/Woche) mittels einer Schlundsonde behandelt. Bei den Tieren wurde eine Reduktion des Körpergewichts und der Futteraufnahme sowie Veränderungen in der Hämatologie, bei der Urinanalyse und Serumchemie beobachtet. Ein erhöhtes Leber- und Nierengewicht sowie pathologische Veränderungen im Magen, Niere, Leber und im nasalen Gewebe wurden ebenfalls festgestellt. Es wurde ein NOAEL von 1 mg/kg KG und Tag berichtet (Abstract von Jersey et al., 1991, zitiert in ILS, 2005).

Die Leber stellt das Zielorgan für die Toxizität von 1,3-DCP dar. Nach inhalativer, subkutaner und intraperitonealer Exposition von 1,3-DCP in Ratten wurden insbesondere Leberschäden hervorgerufen (Fry et al., 1999; Fujishiro et al., 1994; Haratake et al., 1993, 1994; Katoh et al., 1998; Kim et al., 2007; Stott et al., 1997). Ähnlich zu den *in vitro*-Daten konnte dieser Effekt durch den Einsatz eines CYP2E1 Inhibitors (Diethyldithiocarbamat) inhibiert werden. Neben CYP2E1 scheint auch *in-vivo* CYP1A2 eine Rolle bei der Aktivierung von 1,3-DCP zu

spielen (Stott et al., 1997). Nach inhalativer 1,3-DCP Gabe wurden weiterhin pathologische Veränderungen in der Niere und in Blutzellen gefunden (Kim et al., 2007). Als Mechanismen für die Zytotoxizität von 1,3-DCP wurden Lipid-Peroxidation (Kato et al., 1998), Glutathion-Depletion (Fry et al., 1999; Hammond et al., 1996; Kato et al., 1998) und eine Störung des mitochondrialen Membranpotenzials (Hammond et al., 1996) diskutiert.

In-vivo wies 1,3-DCP keine neurotoxischen Effekte bei Sprague-Dawley Ratten auf, die für 11 Wochen mit 10, 20 und 30 mg/kg KG und Tag (p.o.) behandelt wurden (Song et al., 2004).

Eine geringe Embryotoxizität von 1,3-DCP wurde bei Ratten beobachtet. Den Tieren wurden 1,3-DCP-Dosierungen von 0, 10, 30 und 90 mg/kg KG und Tag über eine Schlundsonde vom Trächtigkeitstag 6 bis 19 appliziert. Es wurden ein reduziertes fötales Körpergewicht und viszerale und skeletale Veränderungen beobachtet. Ein NOAEL wurde mit 30 mg/kg KG und Tag angegeben (Lee et al., 2009). Die Substanz beeinflusste die Reproduktion bei männlichen Ratten beispielsweise durch eine Reduktion der Spermienzahl. Die Tiere wurden hierbei einmalig mit 0,34 mmol/kg KG 1,3-DCP (s.c. Injektion) behandelt und nach 6 Wochen untersucht (Omura et al., 1995).

Humandaten zur Toxizität

Insbesondere Industriearbeiter wurden gelegentlich bei der Herstellung oder Verwendung von 1,3-DCP mit dieser Substanz exponiert. Nach inhalativer, oraler oder dermalen Exposition ist 1,3-DCP „mäßig toxisch“. Es wirkt insbesondere reizend auf mukosale Membrane und somit reizend auf Hals und Magen nach oraler Aufnahme (ILS, 2005). Fatale Leberschäden (Nekrose) traten bei zwei Männern auf, die einen Tank reinigten, der Epichlorhydrin und Dichlorpropanol enthalten hatte. 1,3-DCP wurde als verursachendes Agens für diese toxischen Effekte angesehen (Haratake et al., 1993; ILS, 2005; Shiozaki et al., 1994).

Mutagenität und Kanzerogenität

1,3-DCP erwies sich als mutagen in einigen *in vitro*-Tests mit Bakterien (*Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*) sowie in somatischen Zellkulturen (Auftreten von Mutationen, Schwesterchromatidaustausch und chromosomaler Aberration) (ILS, 2005).

Im Gegensatz zu diesen *in vitro*-Tests zeigten zwei *in vivo*-Untersuchungen bei Ratten negative Ergebnisse. Ein Test beinhaltete die Entstehung von Mikrokernen im Knochenmark, bei dem die Tiere mit 1,3-DCP in Dosierungen von bis zu 100 mg/kg KG und Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen behandelt wurden. Der andere Test untersuchte die „unscheduled“ DNA-Synthese in Hepatozyten nach einmaliger oraler Applikation von bis zu 100 mg 1,3-DCP/kg KG (zitiert in ILS, 2005; WHO, 2007). Auch der *in vivo*-Mutagenitätstest „wing spot test“ an *Drosophila melanogaster* war negativ (Frei und Wurgler, 1997). Laut JECFA (WHO 2007a) kann trotz der negativen *in vivo*-Mutagenitätsstudien aufgrund der Entstehung von Mutationen in Bakterien und Säugerzell-Kulturen ein genotoxischer Wirkmechanismus von 1,3-DCP nicht ausgeschlossen werden. Weiterhin führte 1,3-DCP (0,8-8 mM) zur malignen Transformation in Fibroblasten der Maus durch die Induktion von Mutationen (Piasecki et al., 1990, zitiert in ILS, 2005).

Eine chronische Rattenstudie über 104 Wochen untersuchte die Kanzerogenität von 1,3-DCP. Die Tiere bekamen über das Trinkwasser verschiedene Konzentrationen von 1,3-DCP verabreicht (0, 27, 80 und 240 mg/L), was einer täglichen Aufnahme von etwa 0, 3,4, 9,6 und 30 mg/kg KG und Tag für die weiblichen Tiere und 0, 2,1, 6,3 und 19 mg KG und Tag für die männlichen Tiere entsprach. 1,3-DCP verursachte eine erhöhte Mortalität sowie vermehrt Tumore in Leber, Schilddrüse und Zunge bei beiden Geschlechtern sowie

zusätzlich Nierentumore bei den männlichen Tieren. In den Männchen traten die Tumore (außer Zunge) vermehrt ab einer Dosierung von 6,3 mg/kg KG und Tag auf (Zungentumore ab 19 mg/kg KG und Tag) und bei den weiblichen Tieren in der höchsten Dosierung.

1,3-DCP verursachte somit Tumore bei Ratten in beiden Geschlechtern in der mittleren und hohen Dosierung, wohingegen keine erhöhte Tumorzinzidenz in der niedrigsten Dosierung beobachtet wurde (RCC, 1986, zitiert in WHO, 2007; und Williams et al., 2010).

Beurteilung des gesundheitlichen Risikos durch JECFA

Die JECFA bewertete das gesundheitliche Risiko von 1,3-DCP. Die Substanz konnte in Sojasauce, im Säure-hydrolysierten vegetarischen Protein und in Malzprodukten sowie in Rindfleisch, Schinken aus Schweinefleisch, Würsten und in Fisch detektiert werden. Für Australien und einige EU-Mitgliedsstaaten (darunter auch Deutschland) wurde die Aufnahme mit 0,008-0,051 µg/kg KG und Tag für die Allgemeinbevölkerung und mit 0,025-0,136 µg/kg KG und Tag für Vielverzehrer (95. Perzentil) abgeschätzt. Fleischprodukte trugen mit 45-99 % zur 1,3-DCP Belastung bei, Sojasauce oder Sojasaucen-basierte Produkte mit 30 %. Weitere Lebensmittelgruppen trugen bis zu 10 % zur Belastung bei. Das Komitee schätzte eine durchschnittliche 1,3-DCP-Aufnahme von 0,051 µg/kg KG und Tag sowie von 0,136 µg/kg KG und Tag für Vielverzehrer (inklusive kleiner Kinder) ab. Weiterhin wurden mit verschiedenen Modellrechnungen BMDL₁₀-Werte für die Tumorentstehung bei weiblichen und männlichen Ratten bestimmt, welche je nach Modell zwischen 3,3 und 7,7 mg/kg KG und Tag lagen. Mit dem niedrigsten BMDL₁₀ von 3,3 mg/kg KG und Tag wurden MoE-Werte von etwa 65000 bzw. 24000 für die durchschnittliche bzw. hohe 1,3-DCP Aufnahme (0,051 bzw. 0,136 µg/kg KG und Tag) errechnet. Daher schlussfolgerte das Komitee, dass die geschätzte Exposition gegenüber 1,3-DCP nur einen „low concern“ für die Gesundheit des Menschen bedeutet (WHO, 2007b).

3.4.3 2,3-DCP

2,3-DCP (bis zu 1 mM getestet) verursachte ebenfalls Zytotoxizität und Glutathion-Depletion in Hepatozyten-Kulturen von Isoniazid-behandelten Ratten (CYP2E1 induziert), wohingegen diese Effekte nicht in Hepatozyten von unbehandelten Ratten auftraten. Im Vergleich zum 1,3-Isomer waren das zytotoxische Potenzial von 2,3-DCP sowie die Glutathion-Depletion deutlich schwächer ausgeprägt. Bei Inkubation mit Cyanamid, einem Aldehyddehydrogenase-Inhibitor, führte 2,3-DCP ebenfalls zur Zytotoxizität und Depletion von Glutathion in isolierten Hepatozyten unbehandelter Ratten (Hammond and Fry, 1997). Cyanamid verstärkte weiterhin den zytotoxischen Effekt von 2,3-DCP sowie die Glutathion-Depletion in Hepatozyten bei Isoniazid-behandelten Ratten. Somit scheint es nach 2,3-DCP Behandlung durch Inhibition der Aldehyddehydrogenase und/oder verstärkter CYP2E1-Aktivität zur Akkumulation eines toxischen Metaboliten zu kommen (Hammond and Fry, 1999). Ähnlich wie bei 1,3-DCP verursachte 2,3-DCP (1 mM) nach CYP2E1- oder CYP1A- Induktion Glutathion-Depletion in Leberfraktionen der Ratte (Garle et al., 1999).

2,3-DCP hat eine orale LD₅₀ von 90 mg/kg KG bei Ratten (zitiert in Hammond et al., 1996). Im Gegensatz zu 1,3-DCP scheint 2,3-DCP in vivo bei Ratten kaum oder keine Lebertoxizität aufzuweisen (Fujishiro et al., 1994; Haratake et al., 1993). Für die toxikologischen Unterschiede zwischen 1,3-DCP und 2,3-DCP werden unterschiedliche Substrataffinitäten oder Metabolisierungsraten sowie die Bildung verschiedener Metabolite als mögliche Mechanismen diskutiert (Fujishiro et al., 1994; Hammond and Fry, 1997; Koga et al., 1992). Ähnlich wie 1,3-DCP beeinflusst jedoch auch 2,3-DCP die Reproduktion bei männlichen Ratten (z.B. durch eine Reduktion der Spermienzahl), wobei 2,3-DCP einen stärkeren Effekt hervorruft als sein 1,3-Isomer (einmalige s.c. Injektion von 0,34 mmol/kg KG) (Omura et al., 1995).

2,3-DCP ist mutagen in bakteriellen Testsystemen sowie in Säugerzellen (limitierte Anzahl an Studien). *In vivo*-Daten zur Mutagenität und Kazerogenität liegen jedoch nicht vor (ILS, 2005).

4 Referenzen

Abraham K, Appel KE, Berger-Preiss E, Apel E, Gerling S, Mielke H, Creutzenberg O, Lampen A (2012) Relative oral bioavailability of 3-MCPD from 3-MCPD fatty acid esters in rats. Arch. Toxicol. DOI 10.1007/s00204-012-0970-8

Bakhiya N, Abraham K, Gürtler R, Appel KE, Lampen A (2011) Toxicological assessment of 3-chloropropane-1,2-diol and glycidol fatty acid esters in food. Mol Nutr Food Res. 55:509–521.

Barocelli E, Corradi A, Mutti A, Petronini PG (2011) “Comparison between 3-MCPD and its palmitic esters in a 90-day toxicological study” SCIENTIFIC REPORT submitted to EFSA. CFP/EFSA/CONTAM/2009/01. Accepted for publication on 22 August 2011.

www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/187e.htm

BfR (2007) „Säuglingsanfangs- und Folgenahrung kann gesundheitlich bedenkliche 3-MCPD-Fettsäureester enthalten“, Stellungnahme 047/2007 vom 11.12.2007.

www.bfr.bund.de/cm/343/saeuglingsanfangs_und_folgenahrung_kann_gesundheitlich_bedenkliche_3_mcpd_fettsaeureester_enthalten.pdf

BfR (2011) „3-MCPD in geräucherten Fleischerzeugnissen“, Stellungnahme vom 20.10.2011.

Blume K, Lindtner O, Schneider K, Schwarz M, Heinemeyer G (2010) Aufnahme von Umweltkontaminanten über Lebensmittel (Cadmium, Blei, Quecksilber, Dioxine und PCB) Informationsbroschüre des Bundesinstitut für Risikobewertung.

www.bfr.bund.de/cm/350/aufnahme_von_umweltkontaminanten_ueber_lebensmittel.pdf

Buhrke T, Weisshaar R, Lampen A (2011) Absorption and metabolism of the food contaminant 3-chloro-1,2-propanediol (3-MCPD) and its fatty acid esters by human intestinal Caco-2 cells. Arch Toxicol. 85:1201–1208.

Bull S, Langezaal I, Clothier R, Coecke S (2001) A Genetically engineered cell-based system for detecting metabolism-mediated toxicity. Altern. Lab Anim 29:703–716.

Cho WS, Han BS, Lee H, Kim C, Nam KT, Park K, Choi M, Kim SJ, Kim SH, Jeong J, Jang DD (2008b) Subchronic toxicity study of 3-mochloropropane-1,2-diol administered by drinking water to B6C3F1 mice. Food Chem Toxicol 46:1666–1673.

Cho WS, Han BS, Nam KT, Park K, Choi M, Kim SH, Jeong J, Jang DD (2008a) Carcinogenicity study of 3-monochloropropane-1,2-diol in Sprague-Dawley rats. Food Chem Toxicol 46:3172–3177.

Crews C, Hasnip S, Chapman S, Hough P, Potter N, Todd J, Brereton P, Matthews W (2003) Survey of chloropropanols in soy sauces and related products purchased in the UK in 2000 and 2002. Food Addit. Contam 20:916–922.

Doležal M, Chaloupská M, Divinová V, Svejková B, Velišek J. (2005) Occurrence of 3-chloropropane-1,2-diol and its esters in coffee. *Eur Food Res Technol* 221:221–225.

EFSA (2009) Scientific Opinion. Use of the benchmark dose approach in risk assessment. Guidance of the Scientific Committee. *The EFSA Journal* 1150, 1–72.

Frei H, Wurgler FE (1997). The vicinal chloroalcohols 1,3-dichloro-2-propanol (DC2P), 3-chloro-1,2-propanediol (3CPD) and 2-chloro-1,3-propanediol (2CPD) are not genotoxic in vivo in the wing spot test of *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res* 394:59-68.

Fry JR, Sinclair D, Piper CH, Townsend SL, Thomas NW (1999) Depression of glutathione content, elevation of CYP2E1-dependent activation, and the principal determinant of the fasting-mediated enhancement of 1,3-dichloro-2-propanol hepatotoxicity in the rat. *Food Chem Toxicol* 37:351–355.

Fu WS, Zhao Y, Zhang G, Zhang L, Li JG, Tang CD, Miao H, Ma JB, Zhang Q, Wu YN (2007) Occurrence of chloropropanols in soy sauce and other foods in China between 2002 and 2004. *Food Addit. Contam* 24:812–819.

Fujishiro K, Imazu K, Makita Y, Inoue N (1994) Liver injury induced by dichloropropanols—changes in the time course on hematological and blood chemical examinations. *Fukuoka Igaku Zasshi* 85:247-250.

Garle MJ, Sinclair C, Thurley P, Fry JR (1999) Haloalcohols deplete glutathione when incubated with fortified liver fractions. *Xenobiotica* 29:533–545.

Grosse Y, Baan R, Secretan-Lauby B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Islami F, Galichet L, Straif K (2011) WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of chemicals in industrial and consumer products, food contaminants and flavourings, and water chlorination byproducts. *Lancet Oncol* 12:328–329.

Hamlet CG, Sadd PA (2004) Chloropropanols and Their Esters in Cereal Products. *Czech J Food Sci* 22:259–262.

Hammond AH, Fry JR (1997) Involvement of cytochrome P450E1 in the toxicity of dichloropropanol to rat hepatocyte cultures. *Toxicology* 118:171–179.

Hammond AH, Fry JR (1999) Effect of cyanamide on toxicity and glutathione depletion in rat hepatocyte cultures: differences between two dichloropropanol isomers. *Chem Biol Interact* 122:107-115.

Hammond AH, Garle MJ, Fry JR (1996) Toxicity of dichloropropanols in rat hepatocyte cultures. *Environ Toxicol Pharmacol* 1:39–43.

Haratake J, Furuta A, Hashimoto H (1994) Immunohistochemical and ultrastructural study of hepatic sinusoidal linings during dichloropropanol-induced acute hepatic necrosis. *Liver* 14:90–97.

Haratake J, Furuta A, Iwasa T, Wakasugi C, Imazu K (1993) Submassive hepatic necrosis induced by dichloropropanol. *Liver* 13:123–129.

Hwang M, Yoon E, Kim J, Jang DD, Yoo TM (2009) Toxicity value for 3-monochloropropane-1,2-diol using a benchmark dose methodology. *Regul Toxicol Pharmacol.* 53:102–106.

ILS, 2005. 1,3-Dichloro-2-propanol [CAS No. 96-23-1]: Review of Toxicological Literature, Prepared by Integrated Laboratory System, Research Triangle Park, North Carolina, Prepared for the National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health and U.S. Department of Health and Human Services.

Jeong J, Han BS, Cho W-S, Choi M, Ha Ch-S, Lee B-S, Kim Y-B, Son W-Ch, Kim Ch-Y (2010) Carcinogenicity study of 3-monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD) administered by drinking water to B6C3F1 mice showed no carcinogenic potential. *Arch Toxicol* 84:719–729.

Jersey GC, Breslin WJ, Zielke, GJ (1991) Subchronic toxicity of 1,3-dichloro-2-propanol in the rat. *Toxicologist* 11, 353.

Kato T, Haratake J, Nakano S, Kikuchi M, Yoshikawa M, Arashidani K (1998) Dose-dependent effects of dichloropropanol on liver histology and lipid peroxidation in rats. *Ind Health* 36:318–323.

Kim HY, Lee SB, Lim KT, Kim MK, Kim JC (2007) Subchronic inhalation toxicity study of 1,3-dichloro-2-propanol in rats. *Ann Occup Hyg* 51:633-643.

Koga M, Inoue N, Imazu K, Yamada N, Shinoki Y (1992) Identification and quantitative analysis of urinary metabolites of dichloropropanols in rats. *J UOEH.* 14:13–22.

Küstners M, Bimber U, Reeser S, Gallitzendörfer R, Gerhartz M (2011) Simultaneous Determination and Differentiation of Glycidyl Esters and 3-Monochloropropane-1,2-diol (MCPD) Esters in Different Foodstuffs by GC-MS. *J Agric Food Chem* 59:6263–6270.

Lee, JC, Shin IS, Ahn TH, Kim KH, Moon C, Kim SH, Shin DH, Park SC, Kim YB, Kim JC (2009) Developmental toxic potential of 1,3-dichloro-2-propanol in Sprague-Dawley rats. *Regul. Toxicol Pharmacol* 53: 63–69.

Max Rubner-Institut (MRI) 2008, Nationale Verzehrsstudie II (NVS II), Ergebnisbericht 1, 2 www.was-esse-ich.de

Omura M, Hirata M, Zhao M, Tanaka A, Inoue N (1995) Comparative testicular toxicities of two isomers of dichloropropanol, 2,3-dichloro-1-propanol, and 1,3-dichloro-2-propanol, and their metabolites alpha-chlorohydrin and epichlorohydrin, and the potent testicular toxicant 1,2-dibromo-3-chloropropane. *Bull Environ Contam Toxicol* 55:1–7.

Park SY, Kim YH, Kim YH, Lee SJ (2010) 1,3-Dichloro-2-propanol induces apoptosis via both calcium and ROS in mouse melanoma cells. *Biotechnol Lett* 32:45–51.

Piasecki A, Ruge A, Marquardt H (1990) Malignant transformation of mouse M2-fibroblasts by glycerol chlorohydrines contained in protein hydrolysates and commercial food. *Arzneimittelforschung.* 40:1054–1055.

RCC (1986) 104-Week Chronic Toxicity and Oncogenicity Study with 1,3-Dichloropropan-2-ol in the Rat. Report No. 017820 from Research & Consulting Co. AG, Itingen, Switzerland. In: Schilter, B., Scholz, G., Seefelder, W., 2011. Fatty acid esters of chloropropanols and related compounds in food: Toxicological aspects. *Eur J Lipid Sci Technol* 113:309–313.

Schallschmidt K, Hitzel A, Pöhlmann M, Speer K, Schwägele F, Jira W (2011) 3-MCPD in gegrilltem Fleisch und gegrillten Fleischerzeugnissen. *Fleischwirtschaft* 91:102 -108.

SCF, Scientific Committee on Food (2001): Opinion on 3-Monochloro-Propane-1, 2-Diol (3-MCPD), updating the SCF opinion of 1994 adopted on 30 May 2001.

http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out91_en.pdf

Seefelder W, Scholz G, Schilter B (2011) Structural diversity of dietary fatty esters of chloropropanols and related substances. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 113,319–322.

Seefelder W, Varga N Studer A, Williamson G, Scanlan FP, Stadler RH (2008) Esters of 3-chloro-1,2-propanediol (3-MCPD) in vegetable oils: significance in the formation of 3-MCPD. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 25:391–400.

Shiozaki T, Mizobata Y, Sugimoto H, Yoshioka T, Sugimoto T (1994) Fulminant hepatitis following exposure to dichlorohydrin--report of two cases. *Hum Exp. Toxicol* 13:267-270.

Song C, Kim K, Park Y, Kim J, Koh S, Kim J, Kim Y, Kim S, Kim Y, Yang K, Jung H (2004) Neurotoxicity Study of 1,3-Dichloro-2-Propanol in Rats. *J Toxicol Pathol* 17:37–41.

Stott I, Murthy A, Robinson A, Thomas NW, Fry JR (1997) Low-dose diethyldithiocarbamate attenuates the hepatotoxicity of 1,3-dichloro-2-propanol and selectively inhibits CYP2E1 activity in the rat. *Hum Exp. Toxicol* 16:262–266.

Sunahara et al. (1993), zitiert in WHO (2002)

Svejkovská B, Novotný O, Divinová V, Réblová Z, Doležal M, Velíšek J (2004) Esters of 3-chloropropane-1,2-diol in foodstuffs. *Czech J Food Sci* 22:190–196.

Weißhaar R (2011) Fatty acid esters of 3-MCPD: overview of occurrence and exposure estimates. *Eur J Lipid Sci Technol.* 113:304–308.

WHO (2002): 3-Chloro-1, 2-Propanediol, WHO Food Add. Ser. 48, pp 401-432, WHO, Geneva <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je18.htm>

WHO, 2007a. Evaluation of certain food additives and contaminants: Sixty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO Technical Report Series 940. pp. 46–53.

http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_940_eng.pdf

WHO, 2007b. Safety evaluation of certain food additives and contaminants, World Health Organization, WHO Food Additives Series: 58; prepared by the sixty-seventh meeting of the joint FAO/WHO expert committee on food additives (JECFA); . pp. 209–238.

http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241660587_eng.pdf

Williams G, Leblanc JC, Setzer RW (2010) Application of the margin of exposure (MoE) approach to substances in food that are genotoxic and carcinogenic: example: (CAS No. 96-23-1) 1,3-dichloro-2-propanol (DCP). *Food Chem Toxicol* 48 Suppl 1:S57–S62.

Zelinková Z, Doležal M, Velíšek J (2009) 3-Chloropropane-1,2-diol fatty acid esters in potato products. *Czech J. Food Sci.* 27:S421–S424.

Zelinkova Z, Novotny O, Schurek J, Velisek J, Hajšlová J, Doležal M (2008) Occurrence of 3-MCPD fatty acid esters in human breast milk. *Food Addit. Contam. A Chem. Anal. Control. Expo. Risk Assess.* 25:669–676.

Zelinková Z, Svejková B, Velíšek J, Doležal M (2006) Fatty acid esters of 3-chloropropane-1,2-diol in edible oils. *Food Add Contam* 23::1290–1298.