

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

Bedeutung der Studie von Mucci et al. für die Risikobewertung von Acrylamid in Lebensmitteln

Stellungnahme des BfR vom 25. Februar 2003

Die Veröffentlichung einer schwedischen Studie zum Zusammenhang von Verzehr acrylamidhaltiger Lebensmittel und Krebserkrankungen, hat Ende Januar zu einer öffentlichen Debatte geführt. Zu klären war die Frage, ob aus den Ergebnissen dieser Studie eine Entwarnung vor den Krebsgefahren durch Acrylamid in Lebensmitteln abgeleitet werden kann.

Das Bundesinstitut für Risikobewertung hat, durch externe Experten unterstützt, die Studie näher analysiert und begutachtet. Demnach weist die Studie erhebliche methodische Schwächen auf, die im Ergebnis dazu führen, dass sie eine äußerst geringe Chance hatte, ein Risiko in der Größe des durch Acrylamid in Lebensmitteln hervorgerufenen vermuteten Risikos zu entdecken. Die Studie ändert daher nichts an der bestehenden Risikobewertung für Acrylamid.

Eine aussagekräftige Studie muss größere Unterschiede im Ernährungsverhalten miteinander vergleichen, die Aufnahme von Acrylamid durch Lebensmittel genauer erfassen, weitere Tumorklassifikationen betrachten und mehrere Tausend Studienteilnehmer einbeziehen, um ein Risiko von Acrylamid in der heute vermuteten Größenordnung ausschließen zu können.

In der ersten Ausgabe des Jahres 2003 veröffentlichte das British Journal of Cancer die Ergebnisse einer Studie zur Abschätzung des Krebsrisikos durch Acrylamid in Lebensmitteln (LA Mucci, PW Dickman, G Steineck, H-O Adami und K Augustsson British Journal of Cancer 88 (2003), 84-89).

In dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der Acrylamid-Aufnahme durch 14 ausgewählte Lebensmittel und Tumorerkrankungen des Dick- und Mastdarms (Kolon, Rektum), der Harnblase und der Nieren nachgewiesen werden. Die Ergebnisse wurden sowohl in den schwedischen, als auch den deutschen Massenmedien berichtet. Dabei konnte der Eindruck entstehen, dass die Studie die bisherige Risikobewertung für Acrylamid in Frage stellt und Anlass zu einer Entwarnung gibt. In der nachfolgenden Stellungnahme soll die Arbeit deshalb bezüglich ihrer Aussagekraft und der Bedeutung für die Risikobewertung beschrieben werden.

Um möglichst viele Aspekte darstellen zu können, hat das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) nach Veröffentlichung der Studie führende Experten auf dem Gebiet der Krebs-epidemiologie in Deutschland um eine zusätzliche Begutachtung der Arbeit gebeten:

- Dr. Lutz Edler, Deutsches Krebsforschungszentrum, Zentrale Abteilung für Biometrie, Heidelberg
- PD Dr. Heiner Boeing, Deutsches Institut für Ernährung, Abteilung Epidemiologie, Potsdam-Rehbrücke
- Prof. Dr. Eberhard Greiser, Leiter des Bremer Instituts für Präventionsforschung und Sozialmedizin, Bremen

Die Aussagen der Gutachter sind mit in die Stellungnahme eingeflossen.

Detaillierte Stellungnahme

Der Nachweis von Erkrankungsrisiken durch die Anwendung von Verbraucherprodukten in der Allgemeinbevölkerung durch epidemiologische Studien ist mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden. Die Begründung liegt zum einen in der notwendigen Erkennung kleiner Risikounterschiede und zum anderen in dem Erfordernis, sowohl die zu untersuchenden Risikofaktoren, als auch alle weiteren Einflussfaktoren (sogenannte Störvariablen, engl. Confounder) für das Krankheitsgeschehen über einen teilweise langen Zeitraum in der Allgemeinbevölkerung präzise zu erfassen. Eine Abschätzung des Risikos findet deshalb in der Regel durch Übertragung von Ergebnissen aus anderen Bereichen, wie der Arbeitsepidemiologie oder aus Tierversuchen, auf die Allgemeinbevölkerung statt. Hier sind sowohl die zu erkennenden Risiken höher, als auch die Expositionsbedingungen durch die Arbeitssituation bzw. die kontrollierten Versuchsbedingungen genauer zu beschreiben.

Allerdings wird bei der Übertragung der Risikoabschätzung vom Arbeitsplatz auf die Allgemeinbevölkerung eine Extrapolation der Dosis-Wirkungs-Beziehung vom Bereich höherer Arbeitsplatz-Belastung auf die typischerweise niedrigere Verbraucherexposition notwendig. Die Anwendung tierexperimenteller Daten erfordert zudem eine Extrapolation zwischen den Spezies und den eventuell unterschiedlichen Rahmenbedingungen, wie Aufnahmezeitpunkt, Expositionsdauer und Sensitivität.

Der Nachweis eines Zusammenhangs durch eine epidemiologische Studie in der Allgemeinbevölkerung bietet zwar den höchsten Grad an Evidenz, ist aber für eine Risikoerkennung keineswegs notwendig. Das Ziel einer epidemiologischen Studie bildet immer die Untersuchung einer Assoziation zwischen Exposition und Krankheit. Dies kann prospektiv durch Vergleich der Erkrankungsrate in einer hoch belasteten und einer niedrig belasteten Kohorte geschehen.

Bei der zu betrachtenden Studie handelt es sich hingegen um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie, bei der einer Gruppe von Erkrankten (Fälle) eine gut vergleichbare Gruppe von Personen gegenübergestellt wird, die frei von der betreffenden Krankheit sind (Kontrollgruppe). Sowohl die Fälle als auch die Kontrollpersonen müssen repräsentativ für die betrachtete Grundgesamtheit sein. Im Idealfall wird jedem Fall eine (oder sogar mehrere) Kontrollpersonen gleichen Geschlechts und Alters zugeordnet („matched pairs“). In beiden Gruppen werden dann rückwirkend potentielle Ursachenfaktoren erhoben, um aus den Unterschieden auf einen Zusammenhang schließen zu können.

Fall-Kontroll-Studien nehmen bei der evidenz-basierten Erkenntnisgewinnung einen mittleren Rang ein. Sie sind aber unerlässlich zur Untersuchung der Ursachen seltener Krankheiten. Ihre Schwäche liegt in der rückwirkenden Erfassung der Exposition über einen langen Zeitraum. Wie alle statistischen Untersuchungsverfahren können sie die Existenz eines (nicht-zufälligen) Zusammenhangs nachweisen. Aus dem Fehlen eines solchen empirischen Nachweises kann aber nicht auf die Nicht-Existenz des Zusammenhangs geschlossen werden. Erst wenn über die Größe des Zusammenhangs weitere Annahmen getroffen werden, kann abgeschätzt werden, mit welcher Wahrscheinlichkeit (Macht) eine Studie, diesen Zusammenhang auch erkennen kann. Die Macht ist ein Kriterium für die Güte einer Studie. In anderer Sichtweise kann zu einer bestehenden Studie auch berechnet werden, welchen Zusammenhang diese Studie mit ausreichender Wahrscheinlichkeit ($1-\beta=90\%$) hätte erkennen können. Dies ist mit der Bestimmungsgrenze eines Messsystems vergleichbar.

Bei der vorliegenden Studie von Mucci et al. [2003] fehlen Betrachtungen zur Macht der Studie, vorhandene Effekte nachzuweisen. Sie ist deshalb vom Aufbau her ungeeignet, das Fehlen eines Zusammenhangs zwischen Exposition und Erkrankung festzustellen, wie es der Titel suggeriert. Für den Nachweis des Fehlens einer Assoziation hätte die Studie als ei-

ne Studie für „proof of safety“ bzw. Äquivalenzstudie angelegt werden müssen, wie ein Gutachter betont.

Fragestellung der Studie

Ziel der Studie war die Untersuchung des Zusammenhangs von Krebserkrankungen und dem Verzehr Acrylamid-haltiger Lebensmittel. Die Autoren Mucci et al. [2003] nutzten dazu die Daten einer Fall-Kontroll-Studie [Augustsson et al. 1999b], die im Jahr 1995 von der Forschergruppe um Katarina Augustsson zur Erforschung des Zusammenhangs von Tumoren in Dickdarm (Kolon), Mastdarm (Rektum), Niere und Harnblase und heterozyklischen Aminen im Essen durchgeführt wurde. Heterozyklische Amine entstehen bei der Zubereitung, insbesondere beim Braten, von Fleisch und Fisch. Damit handelt es sich um eine Zweitauswertung bereits erhobener Daten für eine neue Fragestellung, nämlich der Untersuchung des Zusammenhangs von Krebserkrankungen und Acrylamid, das sich bei Erhitzung von stärkehaltigen Nahrungsmitteln bildet. Dieser Ansatz limitiert die möglichen Fragestellungen auf den Teil, der durch die vorhandenen historischen Daten abgedeckt werden kann. Insbesondere die Auswahl der Tumorlokalisationen spiegelt hier den früheren Ansatz, die Untersuchung der Wirkung heterozyklischer Amine, wider.

Für Acrylamid ist eine eindeutige Zuordnung der Wirkung auf eine oder mehrere spezifische Tumorlokalisationen nicht möglich. In Tierversuchen an Ratten zeigten sich nach 24 Monaten und täglicher Gabe von 2mg/kg KG/Tag Acrylamid über das Trinkwasser Tumore in der Maulhöhle, der Schilddrüse, den Nebennieren, der Brustdrüse und Gebärmutter bei weiblichen Tieren und dem Hodensack bei männlichen Tieren [Madle 2003]. Die Gutachter kommen einheitlich zu dem Schluss, dass die Beschränkung auf die drei Tumorlokalisationen: Kolon-Rektum, Niere, Harnblase zur Beurteilung der Krebsgefahr durch Acrylamid nicht ausreichend ist. Von den untersuchten Tumorarten erscheint der Dickdarmkrebs am ehesten aussagekräftig zu sein. Die Gutachter halten aber insbesondere die zusätzliche Untersuchung von Lungen- und Brustkrebs für angeraten. Beim derzeitigen Wissensstand wäre aus unserer Sicht eine Untersuchung der gesamten Krebsinzidenz (alle Lokalisationen) zu bevorzugen.

Studienpopulation

Die Patienten (Fälle) wurden mit Hilfe des Stockholmer Krebsregisters ermittelt. Ausgewählt wurden alle erkrankten Personen, die von 1918 bis 1942 in Schweden geboren wurden, im Zeitraum von 01. November 1992 bis 31. Dezember 1994 mindestens einen Monat im Großraum Stockholm gemeldet und an einer der oberen Krebsarten erkrankt waren. Internisten und Pathologen sind zur Meldung der Erkrankungsfälle gesetzlich verpflichtet.

Krankheit / Fälle	Definition über ICD 9: (Int. Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death, 9 th Revision [WHO 1977])	Anzahl Patienten	Anzahl Studienteilnehmer nach Befragung N	Anzahl Studienteilnehmer ausgewertet [Mucci 2003] N (%)
Dick-/Mastdarmkrebs (Kolo-rektales Karzinom)	ICD9 153, 154	875	601, davon Kolon: 352 Rektum: 249	591 (68 %)
Krebs der Harnblase	ICD9 188	391	273	263 (67 %)
Nierenkrebs (Nierenzellkarzinom)	ICD9 189 ohne „renal pelvis“: 189.1, 189.3	186	138	133 (72 %)
Gesunde / Kontrollen		692	553	538 (78 %)

Die Grundpopulation sind also ca. 50-75 Jahre alte Bewohner des Großraums Stockholm. Es ist davon auszugehen, dass diese Population hinsichtlich ihres Ernährungsverhaltens relativ homogen ist. Damit sind große Unterschiede in der Acrylamid-Aufnahme und dem resultierenden Krebsrisiko nicht zu erwarten. Die Autoren geben die Acrylamid-Aufnahme bei den Kontrollen mit durchschnittlich 27,5µg pro Tag, bei den Fällen mit 28,6 µg/Tag (Kolon-Rektum) / 29,4 µg/Tag (Harnblase) / 28,4 µg/Tag (Nieren) an. Aus der Arbeit ist nicht ersichtlich, auf welchem Niveau sich die Acrylamid-Aufnahme im Vergleich zur Gesamtpopulation Schwedens befindet. Es ist davon auszugehen, dass es deutlich stärker belastete Bevölkerungsgruppen gibt.

An der Studie nahmen 68% der Dickdarm-/Mastdarm-, 67% der Blasen- und 72% der Nierenkrebspatienten teil und gaben auswertbare Angaben zu ihrem Verzehrverhalten. Dabei wurden nur Teilnehmer der ursprünglichen Studie berücksichtigt, die mehr als 10% der benötigten Verzehrfragen beantwortet haben [Mucci et al. 2003]. Im Gegensatz zur ursprünglichen Studie [Augustsson et al. 1999b] wurden die Tumorklassifikationen Dick- und Mastdarm zum kolorektalen Karzinom zusammengefasst.

Die gesunden Kontrollen wurden zufällig aus dem Bevölkerungsregister im Studienzeitraum ausgewählt. Die zufällige Ziehung erfolgte in 10 Unterstichproben, die über die Jahreszeiten verteilt lagen. Die Auswahl erfolgte so, dass die Alters- (in 5 Jahres-Intervallen) und Geschlechterverteilung der Kontrollen, der Verteilung der Patienten mit Dickdarmkrebs gleicht. Dies Verfahren wird „matching“ genannt und sichert, dass ein beobachteter Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen nicht durch eine verschiedene Alters- oder Geschlechteraufteilung hervorgerufen wird. Die zwei Personengruppen „Kontrollen“ und „Patienten mit Dickdarmkrebs“ sind also vergleichbar. Allerdings wurden dieselben Kontrollen gleichzeitig für alle drei Krebslokalisationen: Kolon-Rektum, Harnblase und Nieren verwandt. Dieses Verfahren kann zu Stichprobeneffekten führen. Zum Ausgleich der Unbalancen ist eine Adjustierung in der Auswertung notwendig. Von den 692 ausgewählten Kontroll-Personen nahmen 78% an der Studie teil. Damit gibt es deutliche Unterschiede in der Beteiligungsrate von Fällen und Kontrollen (68% / 67% / 72% zu 78%).

In der Arbeit wird weder die genaue Altersverteilung nach 5-Jahres-Intervallen genannt, noch werden Angaben über die Grundgesamtheit, der Männer und Frauen im Alter von 50-75 Jahren, die zwischen dem 01.11.92 und 31.12.94 in den Registern als Kontrollen und Fälle zur Verfügung standen, gemacht. Ein Vergleich von Fällen und Kontrollen ist nur über die Quartile der Verteilung der Kontrollen möglich. Hier sind Männer beim Blasenkrebs überrepräsentiert, während das älteste Altersviertel beim Nierenkrebs unterrepräsentiert ist.

	Kontrollen	Fälle mit Kolorektalem Krebs	Fälle mit Blasenkrebs	Fälle mit Nierenkrebs
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Anzahl Teilnehmer	538	591	263	133
Verhältnis Fälle : Kontrollen		1:0,9	1:2	1:4
Geschlecht				
Männlich	272 (50.6%)	346 (58.5%)	199 (75.7%)	71 (53.4%)
Weiblich	266 (49.4%)	245 (41.5%)	64 (24.3%)	62 (46.6%)
Altersgruppen (Jahre)				
51–62	141 (26.2%)	167 (28.3%)	54 (20.5%)	45 (33.8%)
63–68	130 (24.2%)	137 (23.2%)	77 (29.3%)	30 (22.6%)
69–72	137 (25.5%)	137 (23.2%)	64 (24.3%)	35 (26.3%)
73–77	130 (24.2%)	150 (25.4%)	68 (25.9%)	23 (17.3%)

Übergewichtig Body mass index (kg m ⁻²) >25.0	205 (38.5%)	316 (53.8%)	140 (53.5%)	70 (53.4%)
Raucher Aktuelle Raucher	130 (24.2%)	134 (22.7%)	128 (48.7%)	34 (25.6%)

[nach Mucci et al. 2003, S. 86]

Weiter fällt auf, dass unter den Fällen allgemein der Anteil der Übergewichtigen und bei den Blasenkrebspatienten der Anteil der aktuellen Raucher erhöht ist. Rauchen und Übergewicht stellen sogenannte „Confounder“ (Störvariable) in der Untersuchung dar, die bei der Auswertung berücksichtigt wurden.

Expositionsbestimmung

Die Abfrage des Ernährungsverhaltens der vergangenen fünf Jahre erfolgte durch per Post versandte Fragebögen, die nach Rücksendung durch Telefoninterviews vervollständigt wurden. Abgefragt wurde die Häufigkeit des Verzehrs von 188 Nahrungsmitteln in einem semi-quantitativen Häufigkeitsfragebogen („food frequency questionnaire“). Die Probanden konnten die Verzehrshäufigkeit der Nahrungsmittel auf einer 10-er Skala von „2-3-mal am Tag“ bis „nie“ angeben. Je drei Kategorien gab es für den wöchentlichen oder monatlichen Verzehr. [Augustsson 1997]. Als Zeitbezug waren die letzten fünf Jahre genannt. Augustsson [1997,1999a] beschreibt den 22-seitigen Fragebogen genauer. Danach wurden die Gerichte auf Basis von 80 Telefoninterviews bei der älteren Stockholmer Bevölkerung nach Häufigkeit ausgewählt. Zur genaueren Abschätzung der Aufnahme heterozyklischer Amine wurden den Probanden zu 6 ausgewählten Fleischgerichten (wie z. B. Schweinekotelett) jeweils vier Photos mit unterschiedlichem Bräunungsgrad (150°C / 175°C / 200°C / 225°C) vorgelegt. Zusätzlich gab es vier Photos von unterschiedlichen, standardisierten Portionsgrößen. Die Probanden wählten ihre bevorzugte Portionsgröße und den bevorzugten Bräunungsgrad aus. In der Diskussion begründen Augustsson et al. [1997] ihr detailliertes Vorgehen folgendermaßen: „Eine genaue Abschätzung des Verzehrs auf individueller Ebene ist notwendig für Untersuchungen von krebserzeugenden Stoffen beim Menschen. In der vorliegenden Studie haben wir eine praktikable Methode zur Abschätzung der Aufnahme heterozyklischer Amine entwickelt.“ [Augustsson et al. 1997, S. 1935, eigene Übersetzung]

In der Re-Auswertung von Mucci et al. [2003] wurden für die neue Fragestellung des Zusammenhangs von Acrylamid und Krebs besonders stärkehaltige Lebensmittel betrachtet:

Kartoffeln: Pommes frites, Kartoffelchips, Bratkartoffeln, Kartoffelgratin,
Cerealien: Cornflakes, Müsli, Haferflocken,
Brot: Knäcke-, Schwarz-, Weißbrot,
Sonstiges: Kekse, Pfannkuchen/Waffeln, gebratene Fleischbällchen
und paniertes Fisch.

Daten zum Bräunungsgrad oder der Zubereitungstemperatur gingen nicht in die Auswertung ein bzw. lagen nicht vor. Dieses Vorgehen erklärt sich wieder aus den Begrenzungen, die bei einer Zweitauswertung vorhandener Daten gegeben sind. Aus heutiger Sicht sollte die Auswahl der betrachteten Lebensmittel zumindest noch um „Kaffee“ erweitert werden. Ob diese Daten zur Verfügung standen, ist unklar.

Eine ungenaue Expositionsabschätzung, wie sie die Beschränkung auf wenige Lebensmittel und die fehlende Abfrage der spezifischen Zubereitungsform darstellt, erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass eine Studie auch beim Bestehen eines Zusammenhangs diesen nicht erkennt (Fehler zweiter Art), d.h. senkt die Macht der Studie. Allerdings können diese Ungenauigkeiten in Kauf genommen werden, wenn als Fragestellung die Erkennung besonders großer Risiken gewählt wird.

Zur Unterscheidung des Verzehrs in der Studienpopulation wurde die Verzehrshäufigkeit bzw. die Verzehrsmengen aus den Fragebögen in jeweils vier Kategorien unterteilt:

- Für Pommes frites, Kartoffelchips, Bratkartoffeln, Kartoffelgratin, Pfannkuchen/Waffeln, gebratene Fleischbällchen und paniertes Fisch:
Nie, selten, 2-3-mal im Monat, wöchentlich
- Für Kekse, gebratene/gebackene Kartoffeln insgesamt:
Nie/selten, 2-3-mal im Monat, wöchentlich, täglich
- Für Cornflakes, Müsli:
Nie, selten, 2-3-mal im Monat, 1-2-mal, 3-mal und mehr in der Woche
- Für Knäcke-, Schwarz-, Weißbrot:
Kein Verzehr, 1-2, 3, 4 und mehr Scheiben am Tag

Die Arbeit berichtet die genauen Anzahlen der Studienteilnehmer nur für hohen Verzehr. Hierdurch wird eine genaue Beurteilung der Aussagekraft der Studie auf die dokumentierten Zahlen eingeschränkt.

Verzehr in den letzten 5 Jahren	Kontrollen N (%)	Fälle mit Kolorektaler Krebs N (%)	Fälle mit Blasenkrebs N (%)	Fälle mit Nierenkrebs N (%)
Insgesamt	538 (100%)	591 (100%)	263 (100%)	133 (100%)
Wöchentlicher Verzehr von				
Pommes frites	33 (6.1%)	58 (9.8%)	23 (8.8%)	36 (34.6%)
Kartoffelchips	54 (10.0%)	48 (8.1%)	14 (5.3%)	16 (11.3%)
Bratkartoffeln	202 (37.6%)	226 (38.2%)	124 (47.2%)	49 (36.8%)
Kartoffelgratin	42 (7.8%)	59 (10.0%)	17 (6.5%)	15 (11.3%)
Cornflakes	186 (34.6%)	161 (27.2%)	66 (25.1%)	31 (23.3%)
Müsli	172 (32.4%)	168 (28.8%)	70 (27.0%)	42 (31.8%)
Haferflocken	244 (45.3%)	211 (35.8%)	88 (33.5%)	46 (34.6%)
Biscuits	257 (47.8%)	302 (51.2%)	123 (47.0%)	66 (49.6%)
Gebr. Fleischbällchen	54 (10.0%)	50 (8.5%)	27 (10.3%)	19 (14.3%)
Paniertes Fisch	100 (19.5%)	132 (23.7%)	55 (22.1%)	30 (24.0%)
Pfannkuchen/Waffeln	181 (33.6%)	193 (32.7%)	80 (30.4%)	43 (32.3%)
3 und mehr Scheiben pro Tag				
Knäcke- und Weißbrot	104 (21.2%)	117 (19.8%)	57 (21.7%)	28 (21.1%)
Schwarzbrot	45 (8.3%)	63 (10.6%)	35 (13.3%)	15 (11.3%)
Weißebrötchen	54 (10.0%)	61 (10.3%)	26 (9.9%)	20 (15.0%)
Sonstige Ernährungsdaten				
	Mittel (Stdabw)	Mittel (Stdabw)	Mittel (Stdabw)	Mittel (Stdabw)
Obst und Gemüse (g/Tag)	275.3 (8.2)	250.1 (6.8)	234.9 (11.1)	260.6 (15.2)
gesättigtes Fett (g/Tag)	35.5 (0.7)	38.1 (0.7)	40.4 (1.3)	36.8 (1.5)
Kalorien gesamt (kcal/Tag)	2065.9 (27.5)	2186.4 (29.3)	2243.0 (49.4)	2150.3 (62.9)
Alkohol (g/Tag)	10.8 (0.6)	11.8 (0.6)	15.2 (1.1)	10.8 (1.4)
Acrylamid-Aufnahme durch Nahrung (µg/Tag)	27.5 (0.6)	28.6 (0.6)	29.4 (0.9)	28.4 (1.2)

[nach Mucci et al. 2003, S.86]

Zur Abschätzung des Acrylamidgehalts in Lebensmitteln wurden 106 Messwerte der Schwedischen Lebensmittelüberwachung benutzt, die im April 2002 veröffentlicht wurden. Mucci et al. [2003] führen an, dass die „überwiegende Anzahl der Nahrungsmittel, in denen hohe Gehalte an Acrylamid gefunden wurden, durch den Fragebogen abgedeckt werden, darunter: Pommes frites, Kartoffelchips, Bratkartoffeln, Knäckebrot, Frühstückscerealien und Kekse“ [Mucci et al. 2003, S.85, eigene Übersetzung]. Allerdings bemerken sie auch, dass „der wöchentliche Konsum von Pommes frites und Kartoffelchips bei Fällen und Kontrollen gering war, während der Verzehr von Bratkartoffeln üblicher war. Ungefähr ein Fünftel der Kontrollen konsumierten drei und mehr Scheiben Knäckebrot pro Tag. Diese Daten legen den Schluss nahe, dass Brotprodukte und Bratkartoffeln die wesentliche Quelle für die Acrylamid-Aufnahme durch Lebensmittel darstellen.“ [ebd.]. Gerade für Bratkartoffeln lag aber nur eine Belastungsmessung vor. „Umgekehrt zeigen Nahrungsmittel, die nicht gebraten, frittiert oder im Ofen gebacken werden keine nennenswerten Acrylamidgehalte“ [ebd.]. Von den 188 im Fragebogen abgefragten Nahrungsmitteln verwendet die Studie nur 14. Als ein wichtiger Aufnahme-pfad in der Altersgruppe der 50 bis 75-Jährigen wird z.B. der Kaffee-Konsum nicht betrachtet.

Allerdings wurden nicht die tatsächlichen Acrylamidgehalte für eine Expositionsabschätzung benutzt. Stattdessen bildeten Mucci et al. [2003] einen Index für den Median der Acrylamid-Messungen: „(..) Nahrungsmittel ohne nennenswertem Gehalt an Acrylamid erhielten Rang 0, Nahrungsmittel mit einem Median des Acrylamid-Gehalts unter 100 µg/kg erhielten Rang 1, solche mit Median 100-200 µg/kg Rang 2, solche mit Median 200-600 µg/kg Rang 4 und solche mit Median über 600 µg/kg wurde Rang 8 zugewiesen. Wir wandelten die individuelle Verzehrshäufigkeit jedes Nahrungsmittels in Gramm pro Tag um, multiplizierten das Ergebnis mit dem Acrylamid Index für das spezifische Nahrungsmittel und summierten über alle oberen Nahrungsmittel für jeden Probanden.“ [ebd.] Eine Gewichtstabelle über die in der Berechnung verwandten Portionsgrößen wird in der Publikation nicht genannt.

Für die Auswertung wurde das Summenmaß nochmals klassifiziert. Die Verteilung wurde an Hand der Quartile der Verteilung der Kontrollen gebildet. Das Viertel mit dem geringsten Summenmaß innerhalb der Kontrollen bildet die unterste Klasse, das nächste Viertel bildet die zweite Klasse usf. bis zum vierten Viertel mit dem größtem Summenmaß, das die vierte Klasse bildet.

Die Autoren führen an, bei einer Sensitivitätsanalyse den Index ebenfalls mit Hilfe der minimalen und maximalen Acrylamid-Gehalte gebildet zu haben, um die Stabilität der Einteilung in Quartile zu überprüfen. Die Ergebnisse der Auswertungen wurden dadurch wenig beeinflusst. Der Einfluss einer zweifachen Klassifikation – erst des Acrylamid-Gehalts, dann der Gesamtaufnahme – auf die Auswertung bleibt aber unklar.

Die Kritik der Gutachter am Verfahren setzt an unterschiedlichen Punkten an:

Zum einen wird die geringe Datenbasis bemängelt, die insbesondere beim wichtigen Aufnahme-pfad „Bratkartoffeln“ eine passende Sensitivitätsuntersuchung verhindert. Zum anderen lässt die Indexbildung nur eine qualitative Abschätzung der Acrylamid-Aufnahme zu. Ein quantitativer Vergleich der unterschiedlichen Beträge zwischen den Quartilen fehlt ebenso, wie die genauen Angaben zu den Anzahlen der Fälle in den Belastungsquartilen. Schließlich werden fehlende Abschätzungen zur Sensitivität der Auswertungen bezogen auf die getroffenen Annahmen, z.B. zum früheren Verzehr (in den 70 Jahren zwischen ca. 1920 und 1990, recall-bias) und vor allem zur Methode der Berechnung und der Anwendung des Rangscores (1,2,4,8) für die Bestimmung einer ‚Acrylamiddosis‘ bemängelt.

Aussagekraft der Ergebnisse

Der Zusammenhang zwischen Acrylamid-Aufnahme und Krebsrisiko wird als relatives Risiko zwischen einer hohen Belastung (großer Verzehr oder hohes Summenmaß) und der niedrigsten Klasse als Referenz beschrieben. Ein relatives Risiko von 1,25 bedeutet z.B., dass in der Gruppe der hoch Exponierten das Krebsrisiko um 25% höher ist als in der Referenz-Gruppe der niedrig Exponierten. Ist die Studienpopulation insgesamt homogen und hoch exponiert, würden sich trotzdem nur geringe Unterschiede, d.h. kleine relative Risiken zeigen können.

Zur Schätzung dient der Odds-Ratio. Dabei handelt es sich um den Vergleich von Exponierten zu Nichtexponierten (Odds) bei Erkrankten im Verhältnis zu Gesunden (Ratio). Mucci et al. [2003] führen eine gleichzeitige Auswertung über alle Belastungskategorien mit Hilfe einer unbedingten logistischen Regression unter Einbeziehung weiterer Variablen (möglicher Confounder) durch:

Rauchen:	kategoriiell (derzeitig, früher, nie)
Übergewicht / Body mass index:	kategoriiell (≤ 25 , > 25 kg m ⁻² , ?)
Alkohol-Konsum:	kategoriiell (?), nur kolorektales Karzinom
Obst- und Gemüse-Verzehr:	kontinuierlich
Gesättigte Fett-Aufnahme:	kategoriiell (Quintile)
“red meat density“:	kategoriiell (Quintile)
Energie-Aufnahme /Kalorien gesamt:	kontinuierlich, log-transformiert
Geschlecht:	kategoriiell (männlich, weiblich)
Alter:	kategoriiell (5-Jahres-Klassen)

Abschließend wurde die Auswertung des Summenindex für Raucher und Nicht-Raucher getrennt durchgeführt bzw. das Modell um zusätzliche Interaktionen ergänzt.

Ein Nachrechnen der Ergebnisse oder ergänzende Auswertungen zum Zusammenhang von Acrylamidexposition und Krebsinzidenz sind auf der Grundlage der publizierten Daten nicht möglich. Es fehlt auch eine Analyse der Effekte der Confounder. Damit kann die Qualität der Studie auch nicht daran gemessen werden, ob Effekte der Confounder, z. B. Rauchen für den Harnblasenkrebs und Übergewicht für das kolorektale Karzinom, den bekannten Einfluss zeigen. Letztlich sind wegen der Confounder weitere Analysen nur über die Originaldaten möglich.

Mucci et al. [2003] führten ihre Analyse für 14 Lebensmittel und alle drei Krebsarten durch und erhalten damit 42 Analysen. Bei Lebensmitteln, die nur einen kleinen Anteil an der Acrylamid-Aufnahme leisten, ist allerdings der Nachweis eines Zusammenhangs zwischen Verzehr dieses bestimmten Lebensmittels und Krebserkrankung ohne Berücksichtigung der restlichen Lebensmittel nicht sinnvoll. Zu berücksichtigen ist, dass es sich bei der Bevölkerungsgruppe um 50-75-jährige Schweden handelt, die ein alterstypisches Verzehrverhalten zeigen.

Als sinnvolle Auswertungen verbleiben: Bratkartoffeln, Knäckebrot und Kekse, weiterhin nur eingeschränkt die hochbelasteten Nahrungsmittel: Pommes frites und Kartoffelchips.

Ein Vergleich der in der Arbeit berechneten Odds-Ratios mit den rohen, nicht-adjustierten Werten zeigt einige Besonderheiten, auf die ein Gutachter hingewiesen hat. Die publizierten Zahlen erlauben in sehr beschränktem Maß eine genaue Analyse der Ergebnisse.

Die Unterschiede der Auswertungen vor und nach Adjustierung mit möglichen Störvariablen (Confoundern) zeigen, dass weitere Zusammenhänge zwischen Exposition und Confoundern existieren, die in der Arbeit nicht diskutiert werden. Insbesondere beim kolorektalen Karzi-

nom sollten sich wenig Unterschiede zwischen nicht adjustierten und den nur nach Alter und Geschlecht adjustierten Werten ergeben. Dies ist aber bei „Pommes frites“ und „Kartoffelchips“ nicht der Fall, so dass hier starke Korrelationen zwischen Verzehr und den Störvariablen bestehen, die eine Trennung der Einflüsse erschweren.

Die Autoren fassen die Ergebnisse wie folgt zusammen: „Unter Kontrolle der potentiellen Confounder besteht wenig Evidenz für einen Zusammenhang zwischen irgend einem einzelnen gebackenen oder gebratenen Kartoffelprodukt und dem Krebsrisiko. Während die Daten ein höheres Risiko für Harnblasenkrebs für diejenigen andeuten, die täglich gebratene oder gebackene Kartoffeln essen (adjustierter OR 1.6 (95% KI 0.7-3.5)), schließen große Konfidenzbereiche definitive Aussagen aus. Es besteht keine Evidenz für einen positiven Zusammenhang zwischen Knäckebrötchen und Krebsrisiken. Die Beziehung zwischen Knäckebrötchen und dem kolorektalen Krebsrisiko erscheint sogar umgekehrt zu sein (P für Trend=0.07). Kein anderes Brot oder Frühstückscerealien standen in inverser oder positiver Beziehung zum Krebsrisiko in Dick-/Mastdarm, Harnblase oder Niere“ [Mucci et al. 2003, eigene Übersetzung]

Angesichts des starken Einflusses der Adjustierung und der Vielzahl durchgeführter Auswertungen (14 Lebensmittel x 3 Krebsrisiken = 42 logistische Regressionen) erscheinen diese Interpretationen sehr weitgehend. Mucci et al. [2003] diskutieren selbst: „...Residual Confounding ist eine mögliche Erklärung für einige unserer Entdeckungen, wie der inverse Zusammenhang zwischen der gesamten Acrylamid-Aufnahme und dem kolorektalen Karzinom. Die Lebensmittel in der Studie beinhalten eine Vielzahl von Inhaltsstoffen. Auch wenn wir analytisch den Einfluss der gesamten Energieaufnahme, dem gesättigten Fett-, Fleisch-, Frucht- und Gemüsekonsum kontrolliert haben, könnte es schwierig sein, die schützenden Effekte von Lebensmittelinhaltsstoffen von denen von Acrylamid zu isolieren.“ [ebd.]

Wie bei jeder empirischen Forschung ist es zur Beurteilung der Ergebnisse notwendig, die Genauigkeit zu betrachten, mit denen die Ergebnisse erhoben wurden. Bei statistischen Untersuchungen hängt die Fähigkeit Zusammenhänge zu erkennen wesentlich von der Stichprobengröße ab. Je mehr Personen in eine Studie einbezogen werden, umso kleinere Effekte können noch zuverlässig erkannt werden.

Um die Aussagekraft zu bestimmen, wird in der Epidemiologie die Macht („Power“) einer Studie betrachtet. Hierunter versteht man die Wahrscheinlichkeit einen Zusammenhang zu entdecken, wenn er tatsächlich vorliegt. Um die Macht zu berechnen ist es notwendig, die ungefähre Größe des möglichen Zusammenhangs abzuschätzen. Im Fall von Acrylamid gehen wir von einem kleinen relativen Risiko in der Größenordnung von 1,05 bis 1,25 aus, das durch den Odds Ratio abgeschätzt wird.

Die Autoren geben keine Hinweise zur Macht ihrer Studie, so dass auf die Aussagekraft durch Nachrechnen der publizierten Daten geschlossen werden muss. Dies ist durch die Gutachter bei einzelnen Lebensmitteln erfolgt, bei denen die notwendigen Daten publiziert sind.

	Macht zur Erkennung eines von von hohem Pommes Verzehrs Zusammenhangs und Krebsrisiko			Macht zur Erkennung eines von von hohem Bratkartoffeln Verzehrs Zusammenhangs und Krebsrisiko		
bei einem tatsächlichen Odds Ratio von	Kolon / Rektum	Harnblase	Niere	Kolon / Rektum	Harnblase	Niere
1,05	4.1 %	3.7 %	3.7 %	5.9 %	5.1 %	4.4 %
1,10	6.3 %	5.4 %	5.3 %	11.9 %	9.2 %	7.2 %
1,25	17.0 %	12.6 %	12.4 %	44.5 %	31.9 %	21.6 %
1,50	44.3 %	31.2 %	30.7 %	90.9 %	78.0 %	58.3 %
2,00	87.0 %	70.7 %	70.2 %	100.0 %	99.7 %	96.7 %

Diese Zahlen besagen, dass es der Studie bei einem tatsächlich um 25% (OR=1.25) erhöhten Risiko der Viel-Verzehrer im Vergleich zur Referenzgruppe nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 12,4% gelingt, einen Zusammenhang zwischen dem Verzehr von Pommes frites und dem Nierenkrebs-Risiko aufzuzeigen. Es verwundert daher nicht, dass die Studie diesen Nachweis nicht erbracht hat. Ist das relative Risiko sogar kleiner als 1,25, so sinkt die Macht weiter ab.

Um aus dem Fehlen eines beobachteten Zusammenhangs auf das Nicht-Vorhandensein des realen Zusammenhangs schließen zu können, fordert man im Allgemeinen eine Macht von mindestens 90%. Für den Zusammenhang zwischen wöchentlichem Pommes frites-Verzehr und dem kolorektalen Karzinom, besteht also durch diese Studie eine Evidenz, dass das relative Risiko den Wert von 2,00 – dies entspricht einer 100-prozentigen Erhöhung – nicht übersteigt.

Etwas besser sieht die Lage für den Bratkartoffelkonsum aus, da der Konsum von Bratkartoffeln unter Fällen und Kontrollen üblicher war, so dass die Studie hier detailliertere Aussagen treffen kann. Hier gibt die Studie Hinweise darauf, dass das relative Risiko des kolorektalen Karzinoms beim wöchentlichen Verzehr von Bratkartoffeln unter 1,50, beim Harnblasen und Nierenkrebs unter 2,00 ist.

Während die bisherigen Auswertungen das relative Risiko nur auf den Verzehr eines Lebensmittels bezogen, bildet ein summarischer Ansatz das relative Risiko zur Gesamtaufnahme von Acrylamid durch Lebensmittel ab. Die Autoren Mucci et al. [2003] beschreiben die Ergebnisse wie folgt: „Das relative Krebsrisiko als Vergleich der Quartile von täglicher Acrylamid-Aufnahme, ausgerechnet auf der Basis angeordneter Lebensmittel, wird in Tabelle 4 dargestellt. Für das kolorektale Karzinom fällt das Krebsrisiko mit wachsenden Quartilen der Acrylamid-Aufnahme durch Lebensmittel (P für Trend=0,01). Nach Adjustierung für mögliche Störvariablen war das Risiko für Krebs im Kolon-Rektum für die (Studienteilnehmer) im höchsten Quartil der täglichen Acrylamid-Aufnahme 40% niedriger verglichen mit denen im niedrigsten Quartil. Der umgekehrte Zusammenhang zum kolorektalen Karzinom war evident unter Nicht-Rauchern (adjustierter OR=0.6 im Vergleich höchstes zu niedrigstes Quartil, P für Trend =0.03) und vermutlich unter Rauchern (adjustierter OR=0.7 im Vergleich höchstes zu niedrigstes Quartil, P für Trend =0.50). Das relative Risiko zwischen Acrylamid-Aufnahme durch die Nahrung und Harnblasen- und Nierenkrebs war praktisch nicht erhöht, und dies für Raucher und Nichtraucher.“ [Mucci et al. 2003, eigene Übersetzung]

Anzumerken ist auch, dass zumindest mit Kaffee-Getränken ein bedeutender Eintragspfad für Acrylamid in dieser Altersgruppe fehlt. Dies diskutieren Mucci et al. [2003]: „Da Abschätzungsfehler bei der Acrylamid-Aufnahme eine Unterschätzung für jeden wahren Zusammen-

hang zum Krebsrisiko mit sich bringen, sollten Validierungsstudien zur Abschätzung der Acrylamid-Aufnahme über bestehende Nahrungs-Fragebögen eine hohe Priorität haben.“ [ebd.]

Die Macht der Studie von Mucci et al. [2003] ist in folgender Tabelle aufgeführt. Die Ergebnisse unterscheiden sich nicht wesentlich von den bisherigen.

	Macht zur Erkennung eines Zusammenhangs von gesamtcr Acrylamidaufnahme (Summenindex, höchstes Quartil) und Krebsrisiko		
bei einem tatsächlichen OR von	Kolon / Rektum	Harnblase	Niere
1,05	5.4 %	4.7 %	4.1 %
1,10	10.4 %	8.0 %	6.4 %
1,15	17.7%	12.8 %	9.4 %
1,20	27.2 %	18.9 %	13.2 %
1,25	38.3 %	26.4 %	17.9 %

Folgende relative Risiken wären vom Stichprobenumfang her mit der Studie detektierbar gewesen.

	Kleinste entdeckbare Risiko-Erhöhung (Odds-Ratio) bei einer Macht der Studie von 90%		
Subgruppen	Kolon / Rektum	Harnblase	Niere
alle	1.47	1.60	1.80
nur Raucher	2.14	1.98	3.02

Anforderungen an ähnliche Studien

Zum Abschluss soll die Frage beantwortet werden, wie eine Studie aussehen müsste, die geeignet wäre, einen Zusammenhang von Acrylamid-Aufnahme und Krebsrisiken in der Größenordnung eines relativen Risikos von 1,05-1,25 auszuschließen.

Die notwendigen Studienumfänge wachsen an, je kleiner das relative Risiko ist, dass mit hinreichender Wahrscheinlichkeit noch entdeckt werden soll. Allerdings kann die Anzahl der Fälle gesenkt werden, wenn pro Fall mehr Kontrollen erhoben werden.

	Notwendige Anzahl an Fällen (Krebspatienten)		
bei einem tatsächlichen OR von	Fälle: Kontrollen 1:1	Fälle: Kontrollen 1:2	Fälle: Kontrollen 1:4
1,05	37749	28311	23593
1,10	9782	7337	6114
1,15	4502	3077	2814
1,20	2620	1965	1638
1,25	1733	1300	1083

Zum Nachweis einer 25-prozentigen Risikoerhöhung hätte die Studie von Mucci et al. [2003] also mindestens 1733 Krebspatienten und 1733 Kontrollen bzw. 1083 Krebspatienten und 4332 Kontrollen (bei einem Verhältnis von 4 Kontrollen auf 1 Patienten) einbeziehen müssen, um die in der Presse dargestellten Sachverhalte belegen zu können.

Von den Gutachtern wird kritisch angemerkt, ob epidemiologische Studien bei einer Risikoerhöhung von 5-10% auf Grund der notwendigen Fallzahlen überhaupt sinnvoll durchgeführt werden können. Zudem ist es in der Ernährungsepidemiologie schwierig „residuelles Confounding“ zu vermeiden, bei dem andere starke Risikofaktoren die Risikoabschätzung weiter beeinflussen.

Eine Studie sollte deshalb so aufgebaut sein, dass sie den Nachweis kleiner relativer Risiken vermeidet. Ein Gutachter verweist auf große multinationale Studien. Hier kann sowohl die Zahl der Teilnehmer größer sein, als auch die Streuung des Essverhaltens in der Population. Daraus würden auch größere Unterschiede in der Acrylamid-Aufnahme folgen, die bei der Risikobetrachtung einen stärkeren Kontrast zwischen hoch und niedrig belasteter Teilpopulation nahe legen, was bedeutet, dass das relative Risiko eher bei 1,5 als bei 1 vermutet wird.

Auf der Seite der Expositionserhebung können Daten aus dem Biomonitoring weitere Genauigkeit erbringen, wenn zusätzlich zur Ernährung Acrylamid oder dessen Folgeprodukte direkt im Menschen nachgewiesen und quantitativ bestimmt werden.

Zusammenfassung

Die Arbeit von Mucci et al. im British Journal of Cancer 88 (2003), 84-89, untersucht den Zusammenhang der Aufnahme von Acrylamid durch 14 hochbelastete Lebensmittel und Krebs in Dick-, Enddarm (Kolon-Rektum), der Harnblase und den Nieren.

Die Untersuchung basiert auf Datenerhebungen in einer Fall-Kontroll-Studie aus dem Jahre 1995 an 591 Patienten mit kolorektalem Karzinom, 263 mit Harnblasenkrebs und 133 mit Nierenkrebs, sowie 538 Kontrollen im Alter von ca. 50 bis 75 Jahren im Großraum Stockholm. Die Studie wurde damals zur Untersuchung des Einflusses von heterozyklischen Aminen und Krebs durchgeführt. Es handelt sich also um eine Zweitauswertung vorhandener Daten.

Die Arbeit kann nur Aussagen über die drei betrachteten Krebslokalisationen Dick-/Enddarm, Harnblase und Nieren treffen. Für die Risikobewertung der möglichen Wirkung von Acrylamid ist dies keineswegs ausreichend, da weder besonders häufige noch im Tierversuch aufgetretene Lokalisationen durch die Studie geprüft wurden. Beim derzeitigen Informationsstand der Wirkung von Acrylamid im Menschen wäre eine Untersuchung der gesamten Krebserkrankungen als Zielgröße angeraten.

Die Erfassung der Acrylamid-Aufnahme als ursächliche Exposition erfolgte nur semi-quantitativ durch Berechnung eines Summenindex. Wichtige Acrylamid-Belastungen von Lebensmitteln sind nur schwach durch Daten belegt oder fehlen ganz in der Auswertung. Da die Expositionserhebung retrospektiv erfolgen musste, spiegelt sie nur das Verzehrverhalten der letzten fünf Jahre wider. Die Studienpopulation (ältere Bewohner eines städtischen Ballungsraums) dürfte dabei relativ homogen in den Verzehrsgewohnheiten sein, was den Nachweis eines Unterschieds beim Krebsrisiko zwischen geringer und hoher Acrylamid-Aufnahme in der Studie weiter erschwert. Die Randbedingungen der Studie erhöhen die Chance, dass auch vorhandene Zusammenhänge durch die Studie nicht erkannt werden können.

Die Tatsache, dass eine Kontrollgruppe zur Untersuchung dreier Krebslokalisationen benutzt wurde, erfordert zusätzliche Adjustierungen in der Studie, die in ihrer Auswirkung auf das Ergebnis schwer abzuschätzen sind. Für einzelne Zusammenhänge bewirkt die Adjustierung nach Geschlecht und Alter eine Umkehrung der Aussagen.

Selbst wenn man diese inhaltlichen Probleme hintanstellt, wäre die Studie von ihrem Umfang her nur in der Lage gewesen, ein relatives Risiko beim kolorektalen Karzinom von etwa 1,50 – dies entspricht einer 50-prozentigen Erhöhung – und beim Harnblasen- und Nierenkrebs von 2,00 – dies entspricht einer Verdopplung – zwischen den am wenigsten belasteten und den am höchsten belasteten Viertel der Studienteilnehmer mit ausreichender Sicherheit nachzuweisen.

Das relative Risiko durch Acrylamid-Aufnahme durch die Nahrung wird andererseits auch nur im Bereich von 1,05 bis 1,25 vermutet. Eine solche Erhöhung des Krebsrisikos ist in einer großen Population sehr wohl von Bedeutung. Zur Untersuchung eines relativen Risikos in dieser Größenordnung werden aber Stichprobenumfänge von mehreren Tausend Krebspatienten mit entsprechend vielen gesunden Kontrollen benötigt.

Aus der vorliegenden Studie kann daher unter keinen Umständen auf die Nicht-Existenz eines Zusammenhangs zwischen der Acrylamid-Aufnahme durch die Nahrung und Krebserkrankungen geschlossen werden. Die bisherige Risikobewertung bleibt damit bestehen.

Literatur

[Augustsson et al. 1997] Katarina Augustsson, Kerstin Skog, Margaretha Jägerstad, Gunnar Steineck: Assessment of the human exposure to heterocyclic amines. *Carcinogenesis* 18 (1997), 1931-1937.

[Augustsson et al. 1999a] Katarina Augustsson, Jennifer Lindblad, Eva Övervik, Gunnar Steineck: A population-based dietary inventory of cooked meat and assessment of the daily intake of food mutagens. *Food Additives and Contaminants* 16 (1999), 215-225.

[Augustsson et al. 1999b] Katarina Augustsson, Kerstin Skog, Margaretha Jägerstad, Paul W. Dickman, Gunnar Steineck: Dietary heterocyclic amines and cancer of the colon, rectum, bladder, and kidney: a population-based study. *The Lancet* 353 (1999), 703-707.

[Boeing 2003] PD Dr. Heiner Boeing: Gutachterliche Stellungnahme zur Publikation von Mucci et al. (*British Journal of Cancer* 88 (2003), pp. 84-89) im Auftrag des BfR. Potsdam: Deutsches Institut für Ernährung, Februar 2003.

[Breslow, Day 1980] NE Breslow, NE Day: *Statistical Methods in Cancer Research*. Lyon: IARC, 1980

[Edler et al. 2002] L Edler, K Poirier, M Dourson, J Kleiner, B Mileson, H Nordmann, A Renwick, W Slob, K Walton G Würtzen: Mathematical modelling and quantitative methods. *Food and Chemical Toxicology* 40 (2002), 283-326.

[Edler 2003] Dr. Lutz Edler: Gutachterliche Stellungnahme zur Publikation von Mucci et al. (*British Journal of Cancer* 88 (2003), pp. 84-89) im Auftrag des BfR. Heidelberg: Deutsches Krebsforschungszentrum, Februar 2003.

[Greiser 2003] Prof. Dr. Eberhard Greiser: Gutachterliche Stellungnahme zur Publikation von Mucci et al. (*British Journal of Cancer* 88 (2003), pp. 84-89) im Auftrag des BfR. Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin, Februar 2003.

[Kroes et al. 2002] R Kroes, D Müller, J Lambe, MRH Löwik, J van Klaveren, J Kleiner, R Massey, S Mayer, I Urieta, P Verger, A Visconti: Assessment of intake from the diet. *Food and Chemical Toxicology* 40 (2002), 327-385.

[Madle et al. 2003] Stephan Madle, Lutz Broschinski, Olaf Mosbach-Schulz, Gabriele Schöning, Agnes Schulte: Zur aktuellen Risikobewertung von Acrylamid in Lebensmitteln. Eingereicht.

[Mucci et al. 2003] LA Mucci, PW Dickman, G Steineck, H-O Adami und K Augustsson: Dietary acrylamide and cancer of the large bowel, kidney, and bladder: Absence of an association in a population-based study in Sweden. *British Journal of Cancer* 88 (2003), 84-89.

[Sachs 2002] Lothar Sachs: *Angewandte Statistik*, 10. überarb., akt. Auflage. Berlin: Springer, 2002.

[Schlesselman 1982] JJ Schlesselman: *Case-Control Studies*. Oxford University Press, 1982
[van den Brandt 2002] P van den Brandt, L Voorrips, I Hertz-Picciotto, D Shuker, H Boeing, G Speijers, C Guittard, J Kleiner, M. Knowles, A Wolk, A Goldbohm: The contribution of epidemiology. . *Food and Chemical Toxicology* 40 (2002), 387-424

[WHO 1977] World Health Organisation (WHO): *International Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death, 9th Revision (ICD-9)*. Genf: WHO, 1977.