

Die Aufnahme heterozyklischer aromatischer Amine in Deutschland

Ergebnisse einer Pilotstudie aus EPIC Heidelberg

Sabine Rohrmann und Nikolaus Becker, Deutsches Krebsforschungszentrum, Abteilung Klinische Epidemiologie, Heidelberg

Heterozyklische aromatische Amine (HAA) entstehen beim Grillen, Braten und Kurzbraten von Fleisch und Fisch. In einigen epidemiologischen Studien haben sich Zusammenhänge zwischen der HAA-Aufnahme und dem Krebsrisiko gezeigt. Die Erfassung der alimentären HAA-Aufnahme kann mittels eines speziell entwickelten Fragebogens erfolgen, der auf die Zubereitungsart sowie den Bräunungsgrad des Lebensmittels abhebt. In der European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Heidelberg wurde in einer Pilotstudie mit Hilfe eines solchen Fragebogens die alimentäre HAA-Aufnahme erfasst.

Hintergrund

Mitte der 1970er Jahre wurden in Japan in gebratenem Fleisch und Fisch mutagene und karzinogene Substanzen entdeckt, die wegen ihrer chemischen Struktur als heterozyklische aromatische Amine (HAA) bezeichnet werden [1]. Bisher wurden mehr als 20 Substanzen dieser Stoffgruppe entdeckt. Zu den wichtigsten Substanzen in dieser Gruppe zählen PhIP, MeIQx, DiMeIQx, MeIQ und IQ.

Gebildet werden HAA bei der Zubereitung von Fleisch und Fisch aus Kreatinin, Aminosäuren und Zuckern bei Temperaturen von mehr als 130 °C [2]. Das Ausmaß der HAA-Bildung ist dabei abhängig von der Temperatur sowie Dauer und Art der Zubereitung. Beim Grillen, Braten in der Pfanne und beim Kurzbraten sind Lebensmittel sowohl hohen Temperaturen als auch einer heißen Oberfläche ausgesetzt, was zu einer vermehrten HAA-Bildung führt [3, 4].

Die im Körper aus den HAA gebildeten Metaboliten sind in der Lage, mit DNA Bindungen einzugehen und Mutationen auszulösen, die dann tumorigen wirken können. Auf Grund der kanzerogenen Wirkung in Tiermodellen [5, 6] wurden epidemiologische Studien über den Zusammenhang zwischen der alimentären HAA-Aufnahme und dem Krebsrisiko durchge-

führt. Während in einigen dieser Fall-Kontroll-Studien Zusammenhänge zu verschiedenen Tumorarten gefunden wurden [7–13], war dies in anderen Studien nicht nachweisbar [14–17]. Problematisch bei einigen dieser Studien war die Erfassung der HAA-Aufnahme. In einigen Studien [7–9, 15, 16] wurde ein Erhebungsinstrument eingesetzt, das speziell dafür entwickelt worden war. Vor allem in älteren Studien wurden zwar Annahmen zum Bräunungsgrad der Lebensmittel und den Zubereitungsmethoden getroffen, diese aber nicht direkt im Fragebogen erhoben [10–13, 17]. Ein solches Vorgehen kann zu falschen Ergebnissen bezüglich der HAA-Aufnahme sowie

zur Fehlklassifikation von Personen führen.

Für Deutschland gibt es bisher noch keine Angaben zur HAA-Aufnahme über die Nahrung. Ziel der vorliegenden Arbeit war deshalb die Erhebung der HAA-Aufnahme im Rahmen der EPIC Heidelberg mit Hilfe eines speziell dafür entwickelten Fragebogens.

Material und Methoden

Fragebogen

Im Rahmen eines Pilotprojektes wurde innerhalb von EPIC Heidelberg ein kurzer Fragebogen zur Erfassung der alimentären Aufnahme an HAA entwickelt. Er umfasst sieben Lebensmittelgruppen (s. Abb. 1) in Kombination mit verschiedenen, für die HAA-Entstehung relevanten Zubereitungsarten (Grillen, Kurzbraten, Braten/Schmoren). Insgesamt wurden 12 Kombinationen aus Lebensmitteln und Zubereitungsarten abgefragt.

Um den Bräunungsgrad zu erfassen, den die Lebensmittel haben, wenn sie verzehrt werden, wurden jeweils vier Bilder für jedes der erfragten Lebensmittel verwendet (Abb. 2 [27]). Die Verzehrsmengen der Lebensmittel wurden nicht abgefragt. Diese Daten

Abkürzungen

EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
HAA	Heterozyklische aromatische Amine
DiMeIQx	3,4,8-Trimethyl-3H-imidazo[4,5-f]chinoxalin-2-amin
IQ	3-Methyl-3H-imidazo[4,5-f]chinolin-2-amin
MeIQ	3,8-Dimethyl-3H-imidazo[4,5-f] chinolin-2-amin
MeIQx	3,8-Dimethyl-3H-imidazo[4,5-f] chinoxalin-2-amin
PhIP	2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b']pyridin

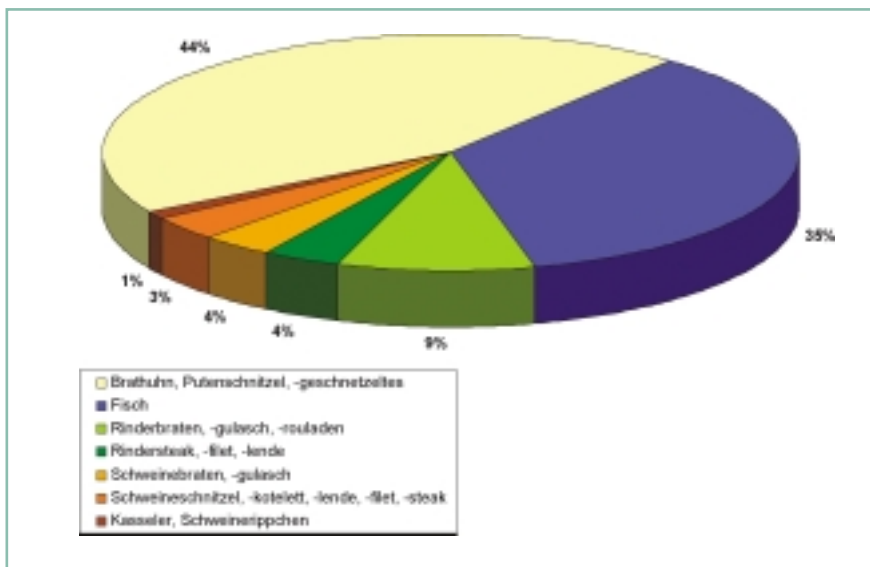


Abb. 1: Beitrag der einzelnen Lebensmittelgruppen zur HAA-Gesamtaufnahme (n = 344)

wurden aus der Erstbefragung der Teilnehmer übernommen, bei der ein ausführlicher Ernährungshäufigkeitsfragebogen eingesetzt worden war [18, 19]. Aus der Kombination von Verzehrsmenge, Zubereitungsart und Bräunungsgrad wurde für jeden Teilnehmer die HAA-Aufnahme berechnet. Neben der Aufnahme aus Fleisch bzw. Fisch wurde auch die aus dem Bratenrückstand berechnet, der bei der Zubereitung von Fleisch und Fisch entsteht und für Soßen verwendet wird.

Zur Berechnung der HAA-Aufnahme wurden für die erfragten Lebens-

mittel und Zubereitungsarten keine eigenen Analysen durchgeführt. Es wurde vielmehr auf Literaturdaten zurückgegriffen, die den HAA-Gehalt der erfragten oder ähnlicher Lebensmittel in standardisierter Form für verschiedene Bräunungsgrade ermittelt hatten [20–25].

Studienteilnehmer

Im Rahmen der ersten Follow-up-Studie von EPIC Heidelberg wurde der HAA-Fragebogen an 385 Teilnehmer im Alter zwischen 35 und 65 Jahren verschickt. Von ihnen schickten 344 (158 Männer, 186 Frauen) den Fragebogen innerhalb von 4 Monaten ausgefüllt zurück. Das Alter der Teilnehmer betrug im Median 49 Jahre. Kein Teilnehmer musste wegen einer zu großen Anzahl fehlender Angaben von der Auswertung ausgeschlossen werden.

Statistik

Zur Charakterisierung der Aufnahme an Gesamt-HAA sowie der einzelnen HAA in der Pilotstudie wurden der Median sowie die 25-%-, 75-%- und 95-%-Perzentilen berechnet, da die Daten nicht normalverteilt waren (KOLMOGOROFF-SMIRNOFF-Test, $p < 0,05$). Für die HAA-Gesamtaufnahme sowie die

Einzelsubstanzen wurde der Anteil berechnet, der durch den Verzehr von selbst hergestellter Soße aus dem Bratrückstand an HAA aufgenommen wird. Weiterhin wurde der Beitrag der einzelnen Lebensmittel zur HAA-Gesamtaufnahme berechnet. Die HAA-Aufnahme von Männern und Frauen wurde mit Hilfe des MANN-WHITNEY-U-Tests für unverbundene Stichproben miteinander verglichen. Sämtliche Berechnungen wurden mit SAS Version 6.12 (SAS Institute Inc., Cary N.C., USA) durchgeführt.

Ergebnisse

Der Median der HAA-Gesamtaufnahme betrug 103 ng/Tag (Tab. 1) mit einer Spannweite von 0–4 194 ng/Tag. Den wichtigsten Anteil an der täglichen Zufuhr hatte PhIP mit 74,0 %, gefolgt von MeIQx mit 23,2 %. Für Frauen ergab sich im Vergleich zu Männern eine geringere HAA-Gesamtaufnahme (96 bzw. 113 ng/Tag). Die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant.

Die Lebensmittelgruppe Brathuhn, Putenschnitzel und -geschnetzeltes trug mit 44 % den größten Teil zur HAA-Gesamtaufnahme bei, gefolgt von Fisch mit 35 % sowie Rinderbraten, -gulasch und -rouladen mit 9 % (Abb. 1). Der Median der HAA-Zufuhr mit diesen Lebensmitteln belief sich auf 15, 15 und 4 ng/Tag.

Der überwiegende Teil der HAA-Aufnahme stammte mit 79,4 % aus dem Fleisch selbst (vgl. Abb. 3). Der Anteil aus Soße bzw. Bratrückstand schwankte zwischen 10 % und 100 %, abhängig von der Art an HAA. Während PhIP überwiegend aus dem Fleisch selbst kam, wurden MeIQx, Di-MeIQx und IQ vor allem aus Soße aufgenommen.

Diskussion

Für Deutschland gab es bisher keine Abschätzungen zur alimentären HAA-Aufnahme. Ziel der vorliegenden Studie war es deshalb, im Rahmen einer Pilotstudie in EPIC Heidelberg die Zufuhr von HAA über die Nahrung zu ermitteln. Dass deren Erfassung im Zusammenhang mit dem Krebsrisiko wichtig ist, haben neuere Fall-Kontroll-Studien aus den USA deutlich gemacht.

SINHA et al. [7] zeigten für kolorektale Adenome einen signifikanten Zusammenhang mit der Aufnahme an MeIQx (OR [odds ratio] = 1,15) auf und

Wenn Sie die folgenden Lebensmittel verzehren, welchen Bräunungsgrad weisen diese dann üblicherweise auf?



Abb. 2: Frage zum Bräunungsgrad der Lebensmittel

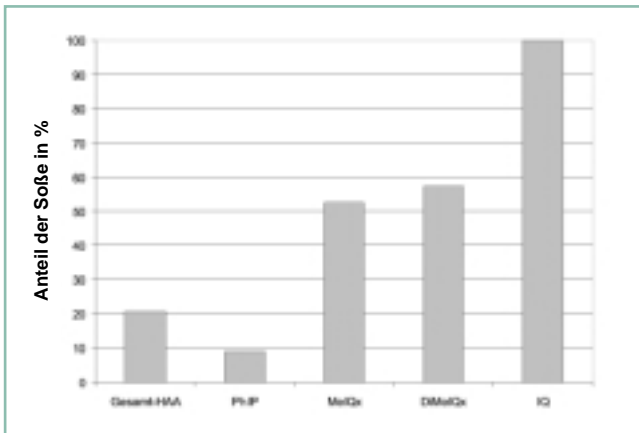


Abb. 3: Beitrag der Soße zur Aufnahme an Gesamt-HAA sowie zur Aufnahme einzelner HAA (n = 344)

bestätigten damit das Ergebnis von DE STEFANI et al. [13]. Auch für das Lungenkrebsrisiko wurde in einer US-amerikanischen Fall-Kontroll-Studie [8] ein signifikanter Zusammenhang mit der MeIQx-Aufnahme nachgewiesen (OR = 1,5). Im Zusammenhang mit Brustkrebs fanden SINHA et al. [9] einen signifikanten Zusammenhang mit der PhIP-Aufnahme (OR = 1,9), während in einer weiteren US-amerikanischen Studie kein Zusammenhang zwischen der alimentären HAA-Zufuhr und dem Brustkrebsrisiko hergestellt werden konnte [15]. In Europa wurde bisher nur eine Untersuchung zur Abhängigkeit von Krebsrisiko und HAA-Aufnahme veröffentlicht [16]. In ihr wurden zwar keine signifikanten Zusammenhänge gefunden, aber die Personen mit der höchsten HAA-Aufnahme waren allesamt Krebspatienten. Dies deutet zumindest auf einen möglichen Zusammenhang hin.

Die Erfassung der HAA-Zufuhr erfolgte mit Hilfe eines speziell dafür entwickelten Fragebogens, in den die Häufigkeit der Verwendung und der Zubereitungsarten sowie der Bräunungsgrad der verzehrten Lebensmittel eingingen. Die mit Hilfe des Fragebogens berechnete Gesamt-HAA-Aufnahme betrug im Median 103 ng/Tag. Dieser Wert entspricht dem Ergebnis einer schwedischen Studie, in der ebenfalls mittels eines speziellen Fragebogens ein Median der täglichen Aufnahme von 77 ng HAA berechnet wurde [16]. In einer US-amerikanischen Untersuchung wurde ein deutlich höhere Aufnahme kalkuliert [26]. Da bei der schwedischen Studie nur etwa 4 % des verzehrten Fleisches gegrillt worden waren [27, 28], wurden für gegrilltes Fleisch keine eigenen Analysen durchgeführt, sondern auf

die Daten für kurzgebratenes Fleisch zurückgegriffen. Im Rahmen der US-amerikanischen Studie wurde mehr gegrilltes Fleisch verzehrt [26, 29] und in diesem wurden hohe HAA-Gehalte im Vergleich zu anderen Zubereitungsarten gemessen [22, 23, 30]. Das führte zu einer HAA-Aufnahme im Mittel

von bis zu 522 ng/Tag [26].

Der unterschiedlich hohe Verzehr von gegrilltem Fleisch hatte in den einzelnen Studien [26, 27] auch einen unterschiedlichen Anteil zur Folge, den einzelne HAA zur Gesamtaufnahme beitrugen. So steuerte PhIP in der schwedischen Studie 45 % zur Gesamt-HAA-Zufuhr bei, genauso viel wie MeIQx [27]. In der hier vorgestellten Studie lag der Beitrag bei 74 % und

in der US-amerikanischen Studie [26] sogar bei etwa 90 %.

Von den im HAA-Fragebogen abgefragten Lebensmittelgruppen waren Brathuhn, Putenschnitzel und -geschnetzeltes sowie Fisch die größten HAA-Lieferanten, was v. a. daran lag, dass für beide Lebensmittelgruppen die Zubereitungsart Grillen abgefragt worden war. Da eine große Menge HAA in gegrilltem Fleisch bzw. Fisch enthalten sind, tragen diese einen großen Teil zur HAA-Aufnahme bei, ähnlich den Ergebnissen der US-amerikanischen Untersuchung [26].

In vielen Untersuchungen hat sich gezeigt, dass die HAA während der Zubereitung mit dem Fleischsaft austreten, so dass ihre Konzentration im Bratrückstand steigt [30, 31]. Wird dieser Bratrückstand dann zur Herstellung einer Soße verwendet, enthält auch diese nicht zu vernachlässigende Mengen an HAA. Obwohl der Median der täglichen Aufnahme an Soße unter den Teilnehmern der Pilotstudie um ein Vielfaches geringer gewesen ist als der tägliche Fleischverzehr, trägt Soße in der Heidelberger Studie mit 20,6 % einen nicht unerheblichen Teil zur

Tab. 1: Aufnahme (ng/Tag) an Gesamt-HAA sowie einzelner HAA (n = 344)

	Median	25%*	75%*	Maximum
Gesamt-HAA	103	29	303	4 194
PhIP	63	6	225	4 060
MeIQx	34	12	118	880
DiMeIQx	2	0	4	123
IQ	0	0	1	8

* 25%- bzw. 75%-Perzentile

Die Aufnahme heterozyklischer aromatischer Amine in Deutschland Ergebnisse einer Pilotstudie aus EPIC Heidelberg

S. Rohrmann und N. Becker, Heidelberg

Ein Fragebogen, der die Häufigkeit des Verzehrs von 7 Fleisch- und Fischarten in verschiedenen, für die HAA-Entstehung relevanten Zubereitungsarten (Kurzbraten, Braten/Schmoren, Grillen) abfragt, wurde zur Erfassung der alimentären HAA-Zufuhr eingesetzt. Mit Hilfe von jeweils 4 Bildern wurde für jedes dieser Lebensmittel der bevorzugte Bräunungsgrad erfasst. Aus dem Bräunungsgrad sowie der Verzehrshäufigkeit und -menge der einzelnen Speisen wurde die alimentäre Aufnahme an HAA berechnet. In einer Pilotstudie von EPIC Heidelberg mit 344 Teilnehmern betrug der Median der Gesamt-HAA-Aufnahme 103 ng/d (Spannweite 0–4194 ng). Den größten Anteil daran hatten PhIP (63 ng) und MeIQx (33 ng). Von den abgefragten Lebensmitteln lieferte die Gruppe „Huhn/Pute“ den höchsten Beitrag, gefolgt von den Gruppen „Fisch“ und „Rinderbraten, -rouladen und -gulasch“. Die berechnete alimentäre HAA-Zufuhr ist vergleichbar mit den Ergebnissen internationaler Publikationen, die ebenfalls einen Ernährungsfragebogen zur Erfassung der HAA-Aufnahme verwendeten. Der Fragebogen wird derzeit im 2. Follow-up in EPIC Heidelberg eingesetzt.

Ernährungs-Umschau 48 (2001), S. 447–450

HAA-Zufuhr bei. In der schwedischen Untersuchung ist dieser Anteil mit 32 % sogar noch höher [27]. Je nach HAA ist der Anteil jedoch stark unterschiedlich. IQ wird ausschließlich aus der Soße aufgenommen, während PhIP überwiegend aus dem Fleisch selbst stammt. Bei Brathuhn z. B., das einen großen Teil zur PhIP-Aufnahme beiträgt, sind die HAA v. a. in der Haut und nur in geringer Menge im Bratrückstand zu finden [23, 25].

Die hier vorgestellte Pilotstudie hat erste Zahlen zur täglichen alimentären HAA-Zufuhr in Deutschland ermittelt; diese ist vergleichbar mit der Exposition in Schweden [16]. Da jedoch ein Vergleich der Aufnahme einzelner HAA in verschiedenen Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt hat [16, 26] und die einzelnen HAA möglicherweise mit unterschiedlichen Risiken für verschiedene Krebsarten verbunden sind [7–9], ist es wichtig, die HAA-Aufnahme in Regionen mit unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten zu erfassen.

Der Heidelberger HAA-Fragebogen wird in leicht abgewandelter Form in der 2. Follow-up-Studie zur EPIC Heidelberg angewendet werden. EPIC bietet jedoch als europäische Kohortenstudie die Möglichkeit, den Einfluss der alimentären HAA-Zufuhr auf das Krebsrisiko in einem größeren Rahmen zu untersuchen. Aus diesem Grund sollte sich die Datenerhebung nicht nur auf Heidelberg beschränken, sondern auf einen großen Teil der EPIC-Kohorte ausgedehnt werden, um eine große Anzahl von Krebsfällen zu untersuchen und Regionen mit unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten einzubeziehen.

Danksagung:

Wir danken den Teilnehmerinnen und Teilnehmern von EPIC Heidelberg sowie Dr. Gunnar Steineck und Dr. Katarina Augustsson, deren Bilder zur Erfassung des Bräunungsgrades wir im HAA-Fragebogen verwenden konnten. Diese Studie wird unterstützt vom Deutschen Krebsforschungszentrum, der Deutschen Krebshilfe und der Europäischen Union.

Literatur:

1. Sugimura T: Overview of carcinogenic heterocyclic amines. *Mut Res* 376: 211-219 (1997).
2. Jägerstad M, Laser Reuterswärd A, Öste R et al.: Creatine and Maillard Reaction Products as Precursors of Mutagenic Compounds Formed in Fried Beef. *ACS symposium series* 215: 507-519 (1983).
3. Skog K, Johansson MAE, Jägerstad M: Carcinogenic Heterocyclic Amines in Model Systems and Cooked Foods: A Review on Formation, Occurrence and Intake. *Fd Chem Toxicol* 36: 879-896 (1998).
4. Layton DW, Bogen KT, Knize MG et al.: Cancer risk of heterocyclic amines in cooked foods: an analysis and implications for research. *Carcinogenesis* 16: 39-52 (1995).
5. Adamson RH, Thorgeirsson UP, Snyderwine EG et al.: Carcinogenicity of 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline in nonhuman primates: induction of tumors in three macaques. *Jpn J Cancer Res* 81: 10-14 (1990).
6. Shirai T, Tamano S, Sano M, Masui T et al.: Carcinogenicity of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) in rats: Dose-response studies. *Princess Takamatsu Symposia* 23: 232-239 (1995).
7. Sinha R, Kulldorff M, Chow Wong-Ho et al.: Dietary Intake of Heterocyclic Amines, Meat-derived Mutagenic Activity, and Risk of Colorectal Adenomas. *Cancer Epidemiol Biom Prev* 10: 559-562 (2001).
8. Sinha R, Kulldorff M, Swanson CA et al.: Dietary Heterocyclic Amines and the Risk of Lung Cancer among Missouri Women. *Cancer Res* 60: 3753-3757 (2000).
9. Sinha R, Gustafson DR, Kulldorff M et al.: 2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine, a Carcinogen in High-Temperature-Cooked Meat, and Breast Cancer Risk. *J Natl Cancer Inst* 92: 1352-1354 (2000).
10. De Stefani E, Boffetta P, Mendilaharsu M et al.: Dietary Nitrosamines, Heterocyclic Amines, and Risk of Gastric Cancer: A Case-Control Study in Uruguay. *Nutr Cancer* 30: 158-162 (1998).
11. De Stefani E, Ronco A, Mendilaharsu M et al.: Case-Control Study on the Role of Heterocyclic Amines in the Etiology of Upper Aerodigestive Cancers in Uruguay. *Nutr Cancer* 32: 43-48 (1998).
12. De Stefani E, Ronco A, Mendilaharsu M et al.: Meat Intake, Heterocyclic Amines, and Risk of Breast Cancer: A Case-Control Study in Uruguay. *Cancer Epidemiol Biom Prev* 6: 573-581 (1997).
13. De Stefani E, Doneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M et al.: A. Meat intake, heterocyclic amines and risk of colorectal cancer: a case-control study in Uruguay. *Int J Oncol* 10: 573-580 (1997).
14. Norrish AE, Ferguson LR, Knize MG et al.: Heterocyclic Amine Content of Cooked Meat and Risk of Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 91: 2038-2044 (1999).
15. Delfino RJ, Sinha R, Smith C et al.: Breast cancer, heterocyclic amines from meat and N-acetyltransferase 2 genotype. *Carcinogenesis* 21: 607-615 (2000).
16. Augustsson K, Skog K, Jägerstad M et al.: Dietary heterocyclic amines and cancer of the colon, rectum, bladder, and kidney: a population-based study. *Lancet* 353: 703-707 (1999).
17. Lyon JL, Mahoney AW: Fried Foods and the Risk of Colon Cancer. *Am J Epidemiol* 128: 1000-1006 (1988).
18. Bohlscheid-Thomas S, Hoting I et al.: Reproducibility and Relative Validity of Energy and Macronutrient Intake of a Food Frequency Questionnaire Developed for the German Part of the EPIC Project. *Int J Epidemiol* 1 (Suppl 1): S71-S81 (1997).
19. Brandstetter BR, Korfmann A, Bergmann MM et al.: Dietary Habits in the German EPIC cohorts: Food Group Intake Estimated With Food Frequency Questionnaire. *Ann Nutr Metab* 43: 246-257 (1999).
20. Abdulkarim BG, Smith JS: Heterocyclic Amines in Fresh and Processed Meat Products. *J Agric Food Chem* 46: 4680-4687 (1998).
21. Gross GA, Grüter A: Quantification of mutagenic/carcinogenic heterocyclic aromatic amines in food products. *J Chromatog* 592: 271-278 (1992).
22. Sinha R, Knize MG, Salmon CP et al.: Heterocyclic Amine Content of Pork Products Cooked by Different Methods and by Varying Degrees of Doneness. *Fd Chem Toxicol* 36: 289-297 (1998).
23. Sinha R, Rothman N, Brown ED et al.: High Concentrations of the Carcinogen 2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine [PhIP] Occur in Chicken but Depending on the Cooking Temperature. *Cancer Res* 55: 4516-4519 (1995).
24. Skog K, Augustsson K, Steineck G, Jägerstad M: Polar and Non-polar Heterocyclic Amines in Cooked Fish and Meat Products and their Corresponding Pan Residues. *Fd Chem Toxicol* 35: 555-565 (1997).
25. Skog K, Steineck G, Augustsson K et al.: Effect of cooking temperature on the formation of heterocyclic amines in fried meat products and pan residues. *Carcinogenesis* 16: 861-867 (1995).
26. Byrne C, Sinha R, Platz EA et al.: Predictors of Dietary Heterocyclic Amines in Three Prospective Cohorts. *Cancer Epidemiol Biom Prev* 7: 523-529 (1998).
27. Augustsson K, Skog K, Jägerstad M et al.: Assessment of the human exposure of heterocyclic amines. *Carcinogenesis* 18: 1931-1935 (1997).
28. Augustsson K, Lindblat J, Övervik E et al.: A population-based dietary interventory of cooked meat and assessment of the daily intake of mutagens. *Fd Add Contam* 16: 215-225 (1999).
29. Keating GA, Bogen KT: Methods for estimating heterocyclic amine concentrations in cooked meats in the US diet. *Fd Chem Toxicol* 39: 29-43 (2001).
30. Sinha R, Rothman MG, Salmon CP et al.: Heterocyclic Amine Content of Beef Cooked by Different Methods and by Varying Degrees of Doneness and Gravy Made from Meat Drippings. *Fd Chem Toxicol* 36: 279-287 (1998).
31. Johansson MAE, Fredholm L, Bjerne J et al.: Influence of Frying Fat on the Formation of Heterocyclic Amines in Fried Beefburger and Pan Residues. *Fd Chem Toxicol* 33: 993-1005 (1995).

Für die Verfasser:

Dipl. oec. troph. Sabine Rohrmann, MPH

Deutsches Krebsforschungszentrum,
Abt. Klinische Epidemiologie
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
E-Mail: s.rohrmann@dkfz.de