

# Lebensmittelchemie 2013

Einige Gewürzpflanzen enthalten natürlicherweise krebserregende Inhaltsstoffe aus der Klasse der Phenylpropanoide. Wissenschaftler haben die Aufnahmemengen bei Menschen abgeschätzt, den Metabolismus der Substanzen untersucht, ihre Toxizität analysiert und schließlich das Risiko durch diese Lebensmittelinhaltsstoffe bewertet.

◆ Neben krebserregenden synthetischen Lebensmittelkontaminanten gibt es natürliche Inhaltsstoffe von Lebensmitteln, die erbgutverändernd und mutagen wirken, darunter die Phenylpropionide. Zu dieser Gruppe zählen Estragol (1-Methoxy-4-(2-propenyl)-benzol), Safrol (3,4-Methylenedioxy-allylbenzol) und Methyleugenol (4-Allyl-1,2-dimethoxybenzol) (Abbildung 1). Sie sind Inhaltsstoffe von Gewürzpflanzen wie Basilikum, Fenchel, Sternanis, Estragon, Muskatnuss und Zimt.

Das Scientific Committee on Food (SCF) der Europäischen Union klassifizierte Safrol, Estragol und Methyleugenol als genotoxische Kanzerogene. Diese Substanzen sind als Lebensmittelzusätze in der EU verboten. Seit Januar 2011 dürfen nach der Verordnung (EG) Nr. 1334/2008 Phenylpropanoide als natürliche Bestandteile je nach Lebensmittelkategorie 1 bis  $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  nicht überschreiten. In den USA hingegen erhielten Methyleugenol und Estragol von der Flavor and Extract Manufacturers Association (FEMA) den GRAS-Status (generally recognized as safe), weshalb sie dort als synthetische Aromastoffe zugelassen sind.<sup>1)</sup>

Im Jahr 2008 meldete das Joint FAO/WHO Expert Committee in Food Additives (JECFA) Forschungsbedarf, um das Risiko durch geringfügige tägliche Aufnahme von Phenylpropanoiden über die Nahrung, ätherische Öle und Aromastoffe zu beurteilen. Deshalb

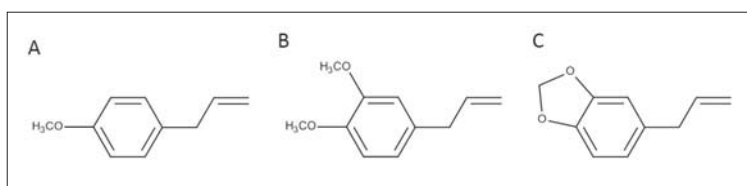


Abb. 1. Strukturformeln der Phenylpropanoide Estragol (A), Methyleugenol (B) und Safrol (C).

steht diese Substanzklasse im Fokus des wissenschaftlichen Interesses.<sup>2)</sup>

## Humane Exposition

◆ Phenylpropanoide wie Methyleugenol und Estragol kommen zwar in Orangen, Bananen und Grapefruits vor, die Konzentrationen sind allerdings gering. Hauptaufnahmequellen für den Menschen sind Kräuter und Gewürze wie Basilikum, Estragon, Muskatnuss und Piment. Die natürlichen Gehalte sind abhängig von der geografischen Herkunft, der Sorte, von Alter und Größe der Pflanze bei der Ernte, vom Ernteverfahren, von den Lagerbedingungen und der Verarbeitung.

Der Methyleugenolgehalt kann innerhalb einer Basilikumpflanze stark variieren, wobei die Konzentration in den Blättern am höchsten ist. Im Verlauf des Pflanzenwachstums sinkt die Methyleugenolkonzentration. Da Gewürzpflanzen häufig auch andere, verwandte Phenylpropanoide enthalten und Menschen verschiedene Arten konsumieren, ist von einer Mehrfachexposition auszugehen.<sup>1)</sup> Eine weitere Quelle sind Nahrungsergänzungsmittel. Solche auf Basis von

Fenchel, Basilikum oder Muskatnuss enthalten hohe Konzentrationen an Safrol, Estragol und Methyleugenol.<sup>3)</sup>

Menschen nehmen täglich schätzungsweise zwischen  $0,01^{1)}$  und  $0,07 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  Körpergewicht Estragol auf.<sup>4)</sup> Das SCF schätzt die Aufnahmemenge an Safrol auf  $0,005 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  Körpergewicht pro Tag,<sup>5)</sup> die JECFA gibt höhere Expositionsdaten von durchschnittlich  $0,015 \cdot \text{kg}^{-1}$  Körpergewicht an.<sup>2)</sup> Für Methyleugenol stehen in der Literatur durchschnittliche tägliche Aufnahmemengen von  $0,19 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  Körpergewicht<sup>6)</sup> beziehungsweise  $0,01$  bis  $0,66 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  Körpergewicht.<sup>7)</sup> Für Nahrungsergänzungsmittel wurden mit Berücksichtigung der empfohlenen Tagesdosis tägliche Aufnahmemengen von Estragol, Methyleugenol und Safrol von  $0,001$  bis  $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  Körpergewicht postuliert.

In den Expositionsabschätzungen spiegeln sich stark die unterschiedlichen Konzentrationen an Phenylpropanoiden wieder, die auf die botanische Herkunft und den Verarbeitungsprozess zurückzuführen sind. So verbirgt sich unter dem Begriff Basilikum eine Vielzahl an Arten. Das in Europa vor-

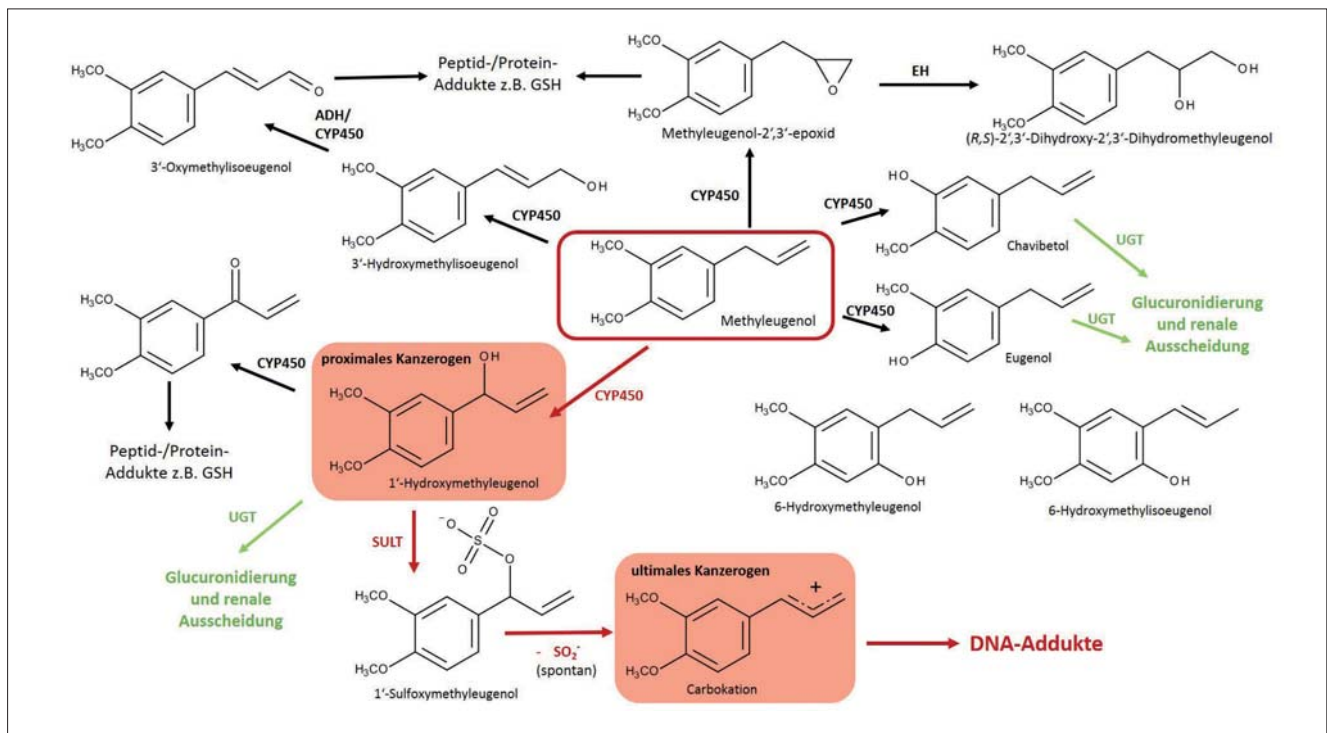


Abb. 2. Metabolisierungswege von Methyleugenol nach Cartus et al.<sup>8)</sup> rot: Bioaktivierung zum bekannten ultimalen Kanzerogen; grün: Detoxifizierungswege über gut wasserlösliche Produkte; schwarz: andere Metabolite, ihr Beitrag zur toxischen Wirkung ist unklar.

(ADH: Alkoholdehydrogenase, CYP450: Cytochrom P450, GSH: Glutathion, SULT: Sulfotransferase, UGT: Glucuronosyltransferasen)

wiegend verzehrte süße Basilikum (*Ocimum basilicum* L.) enthält meist weniger als 0,2% Methyleugenol. Die Varietät *O. basilicum* L. var. *basilicum* zeichnet sich durch einen durchschnittlichen Methyleugenolgehalt von 1,6% aus, wohingegen die Unterart *O. basilicum* subsp. *minimum* L. Gehalte bis 55% aufweist. Weiter haben Nahrungsergänzungsmittel auf Basis gefriergetrockneter Extrakte höhere Gehalte als durch Absieden hergestellte Präparate.<sup>3)</sup>

### Metabolismus der Phenylpropanoide

◆ Phenylpropanoide unterliegen im Fremdstoffmetabolismus einer starken Transformation. Methyleugenol und Estragol werden im Magen-Darm-Trakt fast vollständig resorbiert und gelangen über die Pfortader in die Leber. Die resorbierten Dosen beeinflussen den Metabolismus dieser Verbindungen. So verschiebt sich bei Mäusen und Ratten durch eine Erhöhung der Dosis von 0,05 auf 100 mg·kg<sup>-1</sup> Körpergewicht die *O*-Demethylier-

ung der Methoxygruppen zur 1'-Hydroxylierung. Die Cytochrom-P450-(CYP450)-katalysierte 1'-Hydroxylierung zum proximalen Kanzerogen, also zu einer aktiven Zwischenstufe, und die anschließende Sulfonierung durch Sulfotransferasen (SULT) zum gentoxischen Metaboliten sind die Initiatorreaktionen des kanzerogenen Wirkmechanismus der Phenylpropanoide. Jedoch sind weitere Metabolisierungswege wie die bereits genannte *O*-Demethylierung, Epoxidierung und 3'-Hydroxylierung beschrieben, die

Abbildung 2 am Beispiel Methyleugenol zusammenfasst.<sup>8)</sup>

In Untersuchungen mit Lebermikrosomen wurden verschiedene durch CYP450-gebildete Metaboliten charakterisiert. Hauptmetaboliten sind 1'-Hydroxymethyleugenol, 3'-Hydroxymethylisoeugenol und 6-Hydroxymethyleugenol, weitere Metaboliten sind 3'-Oxomethylisoeugenol und (R,S)-2',3'-Dihydroxy-2',3'-Dihydromethyleugenol. Anders als in weiteren Untersuchungen<sup>9)</sup> wurde kein Methyleugenol-2',3'-epoxid identifiziert. Die

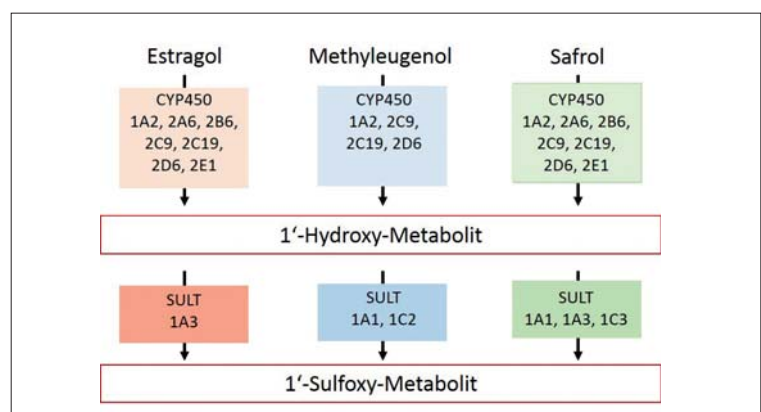


Abb. 3. Am Metabolismus von Estragol, Methyleugenol und Safrol beteiligte Isoenzyme des Menschen.

Autoren postulierten die direkte Umsetzung des Methyleugenol-2',3'-epoxids durch mikrosomale Epoxidhydrolasen zum Dihydrodiol.<sup>8)</sup> Unterschiedliche humane CYP450- und SULT-Isoformen tragen zum Metabolismus der Phenylpropanoide bei (Abbildung 3).

Zusätzlich führt die O-Dealkylierung von Safrol über die Bildung eines 4-Allylcatechols und Oxidation zum 4-Allyl-o-chinon (Abbildung 4). Durch diesen Metabolisierungsweg entstehen reaktive Sauerstoffspezies sowie ein weiterer elektrophiler Metabolit, deren Beitrag zur Kanzerogenität des Safrols bislang unklar ist.

Darüber hinaus gibt es Speziesunterschiede in der Detoxifizierung der aktiven Metaboliten von Estragol, Methyleugenol und Safrol. Die Oxidation der 1'-Hydroxymetaboliten zum korrespondierenden 1'-Oxometaboliten scheint im Menschen die bedeutendste Reaktion für die Detoxifizierung zu sein. Dagegen läuft im Nager vorrangig die Glucuronidierung durch UDP-Glucuronosyltransferasen ab.<sup>9,10)</sup>

### Gentoxizität und Kanzerogenität

◆ Bei Ratten und Mäusen, die mit Estragol, Methyleugenol und Safrol gefüttert wurden, zeigten die Substanzen eine ausgeprägte leberschädigende Wirkung (Tabelle 1). In mechanistischen Untersuchungen zur Kanzerogenität von Methyleugenol an Ratten erwies sich die Substanz aufgrund seiner DNA-Reaktivität als Initiator der

| Substanz/Spezies                   | Dosis<br>mg·(kg KG·Tag) <sup>-1</sup> | Inzidenz | Organ  |
|------------------------------------|---------------------------------------|----------|--|
| Estragol/<br>Maus (weiblich)       | 0                                     | 0        | Leber  |
|                                    | 54                                    | 27       |  |
|                                    | 107                                   | 35       |  |
| Methyleugenol/<br>Ratte (männlich) | 0                                     | 2        | Leber, Niere,<br>Drüsenmagen,<br>Bindegewebe |
|                                    | 37                                    | 3        |  |
|                                    | 75                                    | 14       |  |
|                                    | 150                                   | 25       |  |
| Methyleugenol/<br>Ratte (weiblich) | 0                                     | 0        | Leber, Niere,<br>Drüsenmagen,<br>Bindegewebe |
|                                    | 37                                    | 0        |  |
|                                    | 75                                    | 4        |  |
|                                    | 150                                   | 8        |  |
| Safrol/<br>Maus (weiblich)         | 0                                     | 0        | Leber  |
|                                    | 58                                    | 34       |  |
|                                    | 117                                   | 39       |  |

Tab. 1. Bildung malignen Tumoren nach oraler Aufnahme von Estragol, Methyleugenol oder Safrol nach van den Berg et al.<sup>3)</sup>(KG: Körpergewicht)

Kanzerogenese.<sup>11)</sup> Diese Ergebnisse sind auf Safrol und Estragol übertragbar. Die Muttersubstanzen sowie die 1'-Hydroxymetaboliten von Estragol, Methyleugenol und Safrol und ihre Sulfatkonjugate induzieren konzentrationsabhängig DNA-Addukte in vitro und in vivo (Abbildung 5).<sup>8,11-13)</sup> Nach Inkubation der humanen Leberkrebszelllinie HepG2 war die Rate für die Bildung von DNA-Addukten, bezogen auf 10<sup>8</sup> Nukleotide, mit Methyleugenol am höchsten, gefolgt von Estragol und Safrol (alle drei Substanzen wurden in gleichen Konzentrationen eingesetzt). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit In-vivo-Daten über die Bildung von DNA-Addukten in der Leber nach Behandlung von Mäusen mit Estragol, Safrol und weiteren natürlichen Phenylpropaniden.<sup>14)</sup>

Von den bekannten oxidativen Metaboliten des Methyleugenols erhöhte 3'-Oxomethyloisoeugenol die DNA-Addukt-Rate in primären Rattenleberzellen (Abbildung 4).<sup>8)</sup> Untersuchungen zur Beeinflussung der DNA-Reparatur in kultivierten Rattenleberzellen<sup>15)</sup> sowie die Induktion von DNA-Strangbrüchen und Mikrokernen in der Lungenfibroblastenzelllinie V79 stützen die Daten mechanistisch.<sup>16)</sup> Weitere zelluläre Zielstrukturen, etwa Histondeacetylasen<sup>17)</sup> und Topoisomerasen<sup>18)</sup> von Methyleugenolmetaboliten, sind beschrieben.

Inwieweit die Menge an Methyleugenol, die wir täglich aufnehmen, zu einer Hintergrundbelastung mit Methyleugenol-DNA-Addukten führt, zeigt eine aktuelle Studie an 30 Probanden. 29 Leberbiopsien zeigten einen hohen An-

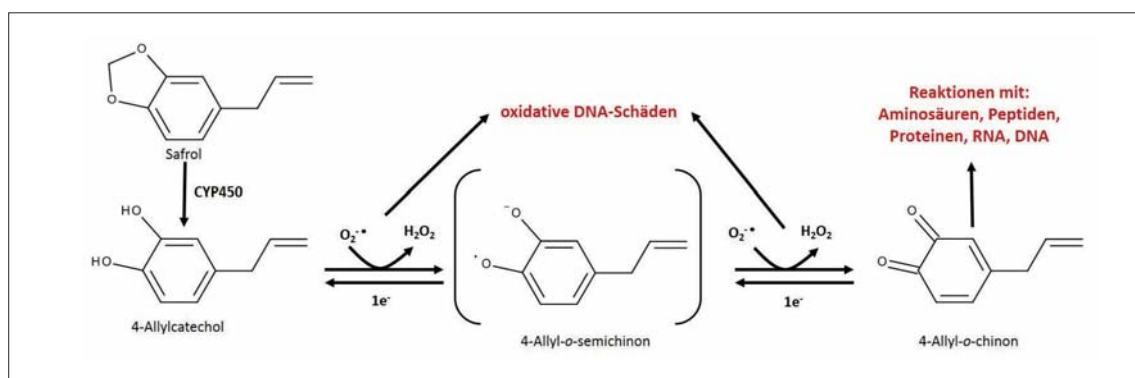


Abb. 4. Zusätzlicher Bioaktivierungsweg von Safrol nach Martati et al.<sup>14)</sup>

teil an  $N^2$ -(trans-Methylisoeugenol-3'-yl)-2'-deoxyguanosin ( $N^2$ -MIE-dG, Abbildung 5).  $N^6$ -(trans-Methylisoeugenol-3'-yl)-2'-deoxyguanosin ( $N^6$ -MIE-dA) wurden ebenfalls, jedoch in viel kleineren Mengen nachgewiesen. Die tägliche Exposition Methyleugenol führt in dem Ausmaß zu DNA-Ad-

dukten, wie für typische Hepatokarzinogene, etwa Aflatoxin B<sub>1</sub>, beschrieben.<sup>19)</sup>

Insgesamt gilt die Bioaktivierung (Abbildung 2, S. 342) über die 1'-Hydroxylierung zum 1'-Hydroxymetabolit (proximales Karzinogen), die nachfolgende Sulfonierung zum Sulfoxymetabolit und

der Zerfall dieses instabilen Metaboliten zum Carbokation (ultimales Karzinogen) als Hauptmechanismus der kanzerogenen Wirkung. Die Bildung des elektrophilen Carbokations wird assoziiert mit einer Reduktion des intrazellulären Glutathionstatus und damit verbunden einem erhöhten zellulären

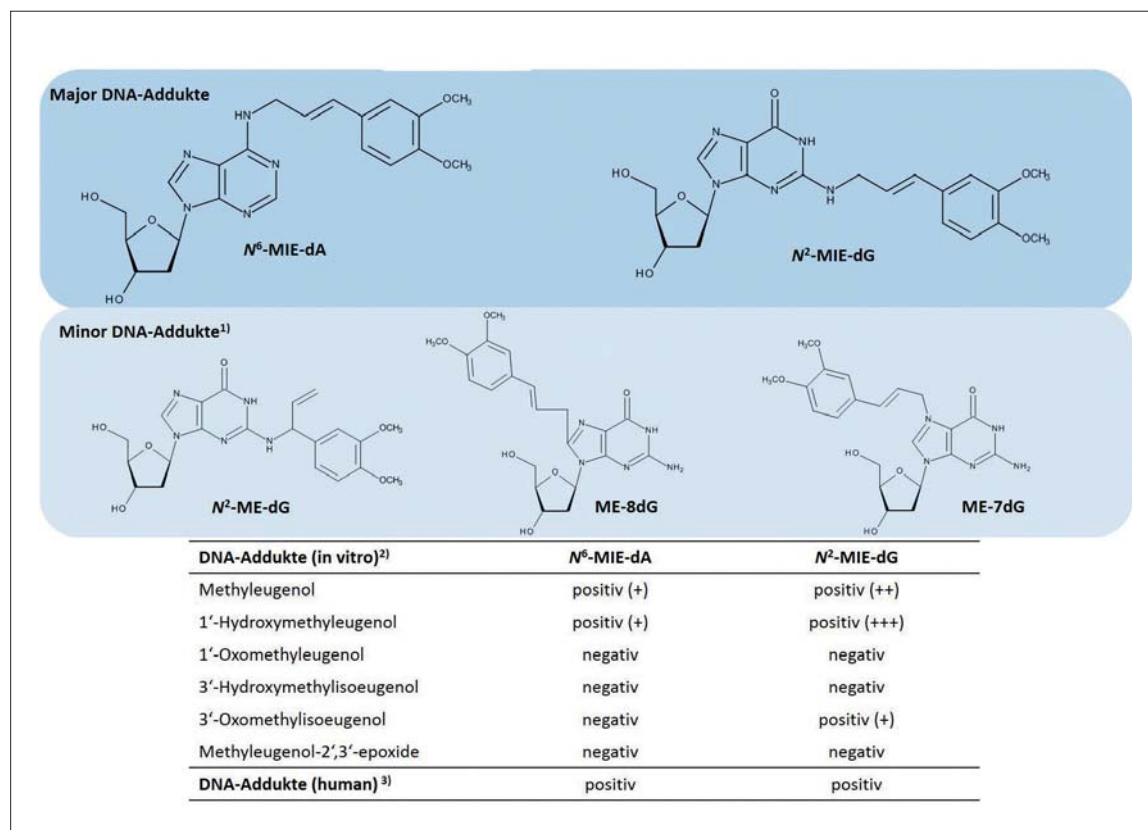


Abb. 5. DNA-Addukte von Methyleugenol nach Cartus et al.<sup>8)</sup> und Al-Subeih<sup>21)</sup>; (+): > 10 Addukte pro  $10^8$  Nukleoside, (++): 100 Addukte pro  $10^8$  Nukleoside.  $N^6$ -MIE-dA:  $N^6$ -(trans-Methylisoeugenol-3'-yl)-2'-deoxyadenosin,  $N^2$ -MIE-dG: (trans-Methylisoeugenol-3'-yl)-2'-deoxyguanosin,  $N^2$ -ME-dG:  $N^2$ -(Methyleugenol-1'-yl)-2'-deoxyguanosin, ME-8dG: 8-(Methylisoeugenol-3'-yl)-2'-guanosin, ME-7dG: 7-(trans-Methyleugenol-3'-yl)-2'-guanosin.

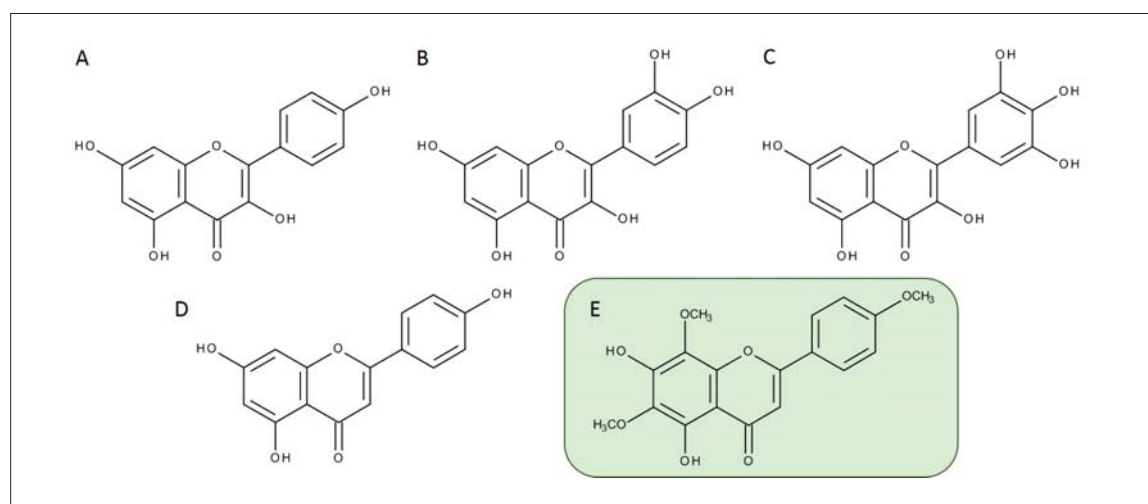


Abb. 6. Struktur der Flavonoide Kämpferol (A), Quercetin (B), Myricetin (C), Apigenin (D) und Nevadensin (E).



ren oxidativen Stress. Des Weiteren bindet das Carbokation an Proteine oder DNA. Die These, dass die Sulfatkonjugate und die sich spontan bildenden Carbokationen die ultimalen, also endgültigen Hepatokarzinogene sind, stützen folgende Punkte:

- Eine Gabe an 1'-hydroxylierten Metaboliten der Phenylpropanoide führt dazu, dass sich die gleichen DNA-Addukte bilden, jedoch mehr als nach Gabe der Muttersubstanzen (im Gegensatz zur Muttersubstanz gibt es für 1'-Hydroxymetaboliten nur zwei Wege, wie sie im Körper weiter umgesetzt werden);
- eine Co-Exposition mit dem SULT-Hemmstoff Pentachlorphenol reduziert die Tumorraten bei Mäusen und Ratten.<sup>1,7)</sup>

Die Übertragung der In-vivo-Daten auf Menschen erweist sich als schwierig, da die Substanzen im Tierversuch immer in Reinform und in hohen Dosen verabreicht wurden. Menschen verzehren Phenylpropanoide jedoch in sehr kleinen Mengen und in einer Mischung aus komplexen Lebensmitteln oder als Nahrungsergänzungsmittel auf Pflanzenextraktbasis. Die Lebensmittelmatrix enthält weitere Inhaltsstoffe, die möglicherweise die Toxizität der Phenyl-

propanoide beeinflussen. So unterdrücken methanolische Extrakte unterschiedlicher Phenylpropanoid-reicher Kräuter und Gewürze die Sulfonierung zu den lebertoxischen 1'-Sulfoxymetaboliten. Vor allem Flavonoide (Abbildung 6) wie Nevadensin, Quercetin, Kämpferol, Myricitin und Apigenin erwiesen sich als potente SULT-Inhibitoren mit einer Hemmwirkung im nano- bis mikromolaren Bereich, und der kombinatorische Effekt zeigte eine additive Hemmwirkung. Die genannten Flavonoide verringerten alle die DNA-Addukt-Bildung in HepG2-Zellen nach Inkubation mit 1'-Hydroxyestragol. Dabei verschob sich der Metabolismus von der Sulfonierung und Oxidation hin zur Glucuronidierung.<sup>20)</sup> In einer In-vivo-Studie an Ratten reduzierte die Gabe von 87,2 mg·kg<sup>-1</sup> Körpergewicht Nevadensin zusätzlich zu 150 mg·kg<sup>-1</sup> Körpergewicht Estragol die Bildung des DNA-Addukts N<sup>2</sup>-trans-Isoestragol-3'-yl-2'-deoxyguanosin (E-3'-N<sup>2</sup>-dG) um 36%.

Physiologie-basierte Pharmakokinetik(PBPK)-Modelle (Abbildung 7) prognostizieren Addukt-mengen, die sich maximal um den Faktor zwei von den In-vivo-Daten unterscheiden.<sup>21)</sup> Die Autoren postulieren einen Beitrag von Neva-

densin zur Modulation der 1'-Sulfonierung, basierend auf seiner potenten Hemmwirkung auf die SULT-Aktivität im nanomolaren Bereich und seiner besseren Bioverfügbarkeit, da methylierte Flavonoide im Vergleich zu den hydroxylierten Verbindungen metabolisch stabiler sind und gastrointestinal besser resorbiert werden.<sup>22,23)</sup> Zu berücksichtigen ist jedoch, das Flavonoide einem starken Phase-II-Metabolismus zu ihren korrespondierenden Glucuronsäuren und Sulfatkonjugaten unterliegen. Insgesamt zeigte das PBPK-Modell jedoch eine stärkere Hemmung des E-3'-N<sup>2</sup>-dG in der Leber des Menschen, da der Mensch im Vergleich zur Ratte in Leber und der Darm geringere UGT- und Sult-Enzymaktivitäten aufweist.<sup>21)</sup>

### Risikobewertung und Fazit

◆ Für die Risikobewertung von gentoxischen Kanzerogenen empfiehlt die europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) das Margin-of-exposure(MOE)-Konzept,<sup>24)</sup> das dazu dient, Prioritäten für das Risikomanagement zu setzen. MOE ist definiert als Abstand zwischen einer kanzerogenen Effektdosis, abgeleitet aus der Dosis-Wirkungsbeziehung im Tierver-

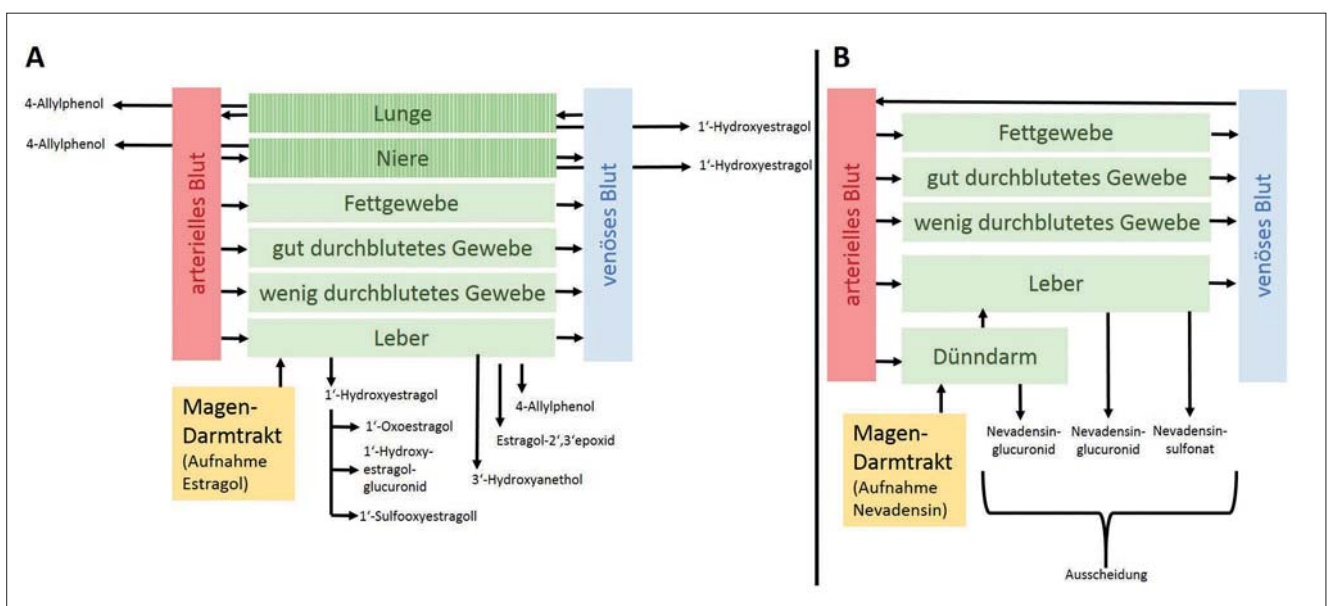


Abb. 7. Physiologie-basierte Pharmakokinetik-Modelle (PBPK-Modelle) für Estragol (A) und Nevadensin (B) in Ratte und Mensch nach Alhusainy et al.<sup>21)</sup> Dunkelgrün gestreifte Kompartimente (Lunge, Niere) gingen nur in das PBPK-Modell für die Ratte ein.

| Substanz                       | BMDL <sub>10</sub><br>mg·(kg KG·Tag) <sup>-1</sup> | Geschätzte tägl. Aufnahme<br>mg·(kg KG·Tag) <sup>-1</sup> | MOE         | Literatur |
|--------------------------------|--|---|-------------|-----------|
| Estragol                       | 3,3 – 6,5  | 0,01 – 0,07   | 50 – 650    | 1, 3)     |
| Methyleugenol<br>(USA)         | 7,9  | 0,01 – 0,066  | 100 – 800   | 7)        |
| Methyleugenol<br>(Deutschland) | 7,9  | < 0,001 – 0,0025  | 2630 – 3160 | 25)       |
| Safrol                         | 1,9 – 5,1  | 0,005 – 0,015   | 350 – 1300  | 2, 3, 5)  |

Tab. 2. Margin-of-exposure(MOE)-Werte, berechnet aus den BMDL<sub>10</sub>-Werten für Leberkarzinome aus Kanzerogenitätsstudien an Nagern und der täglichen geschätzten Aufnahmemenge. (BMDL<sub>10</sub>: Benchmark Dose Lower Confidence Limit, Dosis, die eine 10%ige Tumorzinzidenz bewirkt; KG: Körpergewicht)

such und der geschätzten humanen Exposition. Bezugspunkt ist die Dosis, die eine 10%ige Tumorzinzidenz bewirkt (Benchmark Dose Lower Confidence Limit, BMDL<sub>10</sub>). Ein MOE-Wert über 10000 zeigt eine geringe Priorität für das Risikomanagement an. Die MOE-Werte für die Reinsubstanzen Estragol, Methyleugenol und Safrol liegen alle unter 10000 (Tabelle 2), daher besteht für alle Reinsubstanzen nach MOE-Definition Handlungsbedarf.

Nach neueren PBPK-Modellen modulieren Matrixeffekte und Effekte weiterer Lebensmittelinhaltsstoffe die Wirkung der Phenylpropanoide, und die Bioaktivierung läuft im geringeren Maße ab als nach Aufnahme der Reinsubstanzen. Die Verwendung der BMDL<sub>10</sub>-Dosen zur Kalkulation des MOE aus Tierversuchen mit reinem Estragol, Methyleugenol oder Safrol ist ein Worst-Case-Szenario, welches das Risiko für Menschen möglicherweise überbewertet. Die in silico prognostizierten Matrixeffekte sind jedoch nicht einfach in einen MOE-Wert umzusetzen. Wenn die Verringerung der Menge an DNA-Addukten linear korreliert mit einer Abnahme der Krebsinzidenz, könnte eine neue, höhere BMDL<sub>10</sub>-Dosis für die MOE-Kalkulation verwendet werden. Dann würden sich die MOE-Werte erhöhen, für Estragol beispielsweise auf 4300 bis 7350, und es ergäbe sich eine wesentlich geringere Priorität für das Risikomanagement.<sup>21)</sup>

Trotz alledem sind diese Verbindungen genotoxische Kanzerogene, in die Risikobewertung fließen sie

als Stoffe ohne Schwellenwert ein. Daher und in Anbetracht der Erkenntnisse zu Methyleugenol-DNA-Addukten in humanen Leberbiopsien<sup>19)</sup> ist eine umfassende Risikobewertung dieser Substanzklasse weiterhin erforderlich.

#### Literatur

- 1) R. L. Smith, T. B. Adams, J. Doull et al. *Food Chem. Toxicol.* 2002, 40, 851.
- 2) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Evaluation of certain food additives. Sixty-ninth report of Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO Technical Report Series 952, 2008.
- 3) S. J. P. L. van den Berg, P. Restani, M. G. Boersma, L. Delmulle, I. M. Rietjens, *Food Nutr. Sci.* 2011, 2, 989.
- 4) Scientific Committee on Food (SCF), „Opinion of the Scientific Committee on Food on Estragole (1-allyl-4-methoxybenzene)“, European Commission Health and Consumer Protection Directorate-General, Brüssel, 2001.
- 5) Scientific Committee on Food (SCF), „Opinion of the Scientific Committee on Food on the safety of the presence of safrole (1-allyl-3,4-methylene dioxybenzene) in Flavourings and Other Food Ingredients with Flavouring Properties“, European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General, Brüssel, 2002.
- 6) Scientific Committee on Food (SCF), „Opinion of the Scientific Committee on Food on Methyleugenol (1-allyl-1,2-dimethoxybenzene)“, European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General, Brüssel, 2001.
- 7) B. Smith, P. Cadby, J. C. Leblanc, R. W. Setzer, *Food Chem. Toxicol.* 2010, 48, 89.
- 8) A. T. Cartus, K. Herrmann, L. W. Weishaupt et al., *Toxicol. Sci.* 2012, 129, 21.
- 9) A. A. Al-Subeihi, B. Spengelink, N. Rachmawati et al., *Toxicol. In Vitro* 2011, 25, 267.
- 10) A. A. Al-Subeihi, B. Spengelink, A. Punt, M. G. Boersma, P. J. van Bladeren, I. M. Rietjens, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012, 260, 271.

- 11) G. M. Williams, M. J. Iatropoulos, A. M. Jeffrey, J. D. Duan, *Food Chem. Toxicol.* 2013, 53, 187.
- 12) G. D. Zhou, B. Moorthy, J. Bi, K. C. Donnelly, K. Randerath, *Environ. Mol. Mutagen.* 2007, 48, 715.
- 13) K. Herrmann, W. Engst, K. E. Appel, B. H. Monien, H. Glatt, *Mutagenesis.* 2012, 27, 453.
- 14) E. Martati, M. G. Boersma, A. Spengelink et al., *Toxicol. Sci.* 2012, 128, 301.
- 15) J. L. Burkey, J. M. Sauer, C. A. McQueen, I. G. Sipes, *Mutat. Res.* 2000, 453, 25.
- 16) I. A. Groh, A. T. Cartus, S. Vallicotti et al., *Food Funct.* 2012, 3, 428.
- 17) I. A. Groh, C. Chen, C. Lüske, A. T. Cartus, M. Esselen, *J. Nutr. Metab.* 2013, 2013, 821082.
- 18) I. A. Groh, A. Schröter, D. Marko, M. Esselen, unveröffentlicht.
- 19) K. Herrmann, F. Schumacher, W. Engst et al. *Carcinogenesis*, 2013, 34, 1025.
- 20) W. Alhusainy, S. J. van den Berg, A. Paini et al., *Toxicol. Sci.* 2012, 129, 174.
- 21) W. Alhusainy, A. Paini, S. J. van den Berg et al., *Mol. Nutr. Food Res.* 2013, 57, 1969.
- 22) B. Knaup, K. Kahle, T. Erk et al., *Mol. Nutr. Food Res.* 2007, 51, 1423.
- 23) K. Kahle, W. Huemmer, M. Kempf, W. Scheppach, T. Erk, E. Riehling, *J. Agric. Food Chem.* 2007, 55, 10605.
- 24) European Food Safety Authority (EFSA), *EFSA J.* 2005, 282, 1.
- 25) S. Grosch, Y. B. Monakhova, T. Kuballa, W. Ruge, R. Kimmich, D. W. Lachenmeier, *Eur. Food Res. Technol.* 2013, 236, 267.

**Melanie Esselen**, Jahrgang 1976, studierte von 1997 bis 2002 Lebensmittelchemie an der Technischen Universität Kaiserslautern und promovierte dort im



Jahr 2006. Von 2006 bis 2009 war sie Postdoc am Institut für Angewandte Biowissenschaften am Karlsruher Institut für Technologie. Im April 2010 folgte sie dem Ruf auf die Juniorprofessur Lebensmittelchemie an der TU Kaiserslautern. Dort befasst sie sich mit genotoxischen Mechanismen sowie mit dem Einfluss von Lebensmittelinhaltsstoffen auf epigenetische Prozesse.

[melanie.esselen@chemie.uni-kl.de](mailto:melanie.esselen@chemie.uni-kl.de)