

Zur Bewertung von Nitrat, Nitrit und N-Nitrosoverbindungen

Fortsetzung aus dmz 8/78

Bildung von Nitrosaminen in vitro und in vivo

Neben dem Vorkommen der Nitrosamine in unserer Umwelt hat ebenso die Bildung der Nitrosamine aus deren Vorstufen das Interesse auf sich gezogen. Bei in vitro-Versuchen wurden maximale Nitrosaminausbeuten im Bereich von pH 1 bis 3,5 (36, 102, 103) erzielt. Die Nitrosaminausbeuten waren bei verschiedenen Aminen sehr unterschiedlich. Es zeigte sich, daß die Nitrosierbarkeit von der Basizität der Amine abhängt. Das nur sehr wenig basische Diphenylamin ist bei pH 2 mindestens tausendmal so leicht zu nitrosieren wie das stark basische Dipropylamin. Die Erhöhung des pH-Wertes um eine Stufe kann durch eine Verzehnfachung der Nitritkonzentration ausgeglichen werden; gleichzeitig wurde damit gezeigt, daß eine Nitrosaminsynthese bis in den Neutralbereich hinein möglich ist.

Bei in vivo-Versuchen an Ratten und Mäusen konnte gezeigt werden, daß bei Verfütterung einer Standard-Diät mit Zusätzen von Nitrit und verschiedenen sekundären, schwach oder mäßig basischen Aminen die Induktion von Tumoren ermöglicht wurde (43, 98, 102, 103). Bei Verwendung stark basischer Amine konnte dagegen die Bildung von Tumoren nicht nachgewiesen werden (24, 99), auch wenn es möglich war, im Mageninhalt geringe Mengen von nitrosierten Aminen nachzuweisen (118, 131). Neben der Konzentration an Nitrit und Aminen, die verabreicht wurden, existieren noch weitere Faktoren, die die Nitrosierung in vivo beeinflussen: pH und Temperatur des Magens, die Menge der Nahrung im Magen und die Entleerungsgeschwindigkeit des Magens. Dann ist die Art der Applikation, ob die Vorstufen gleichzeitig gegeben werden oder nicht, von Bedeutung. Auch existieren wie bereits erwähnt, Verbindungen wie das Rhodanid oder die Ascorbinsäure und die Tannine (9), die die Nitrosierungsreaktion beschleunigen oder inhibieren können. Es ist jedoch zu erwähnen, daß nicht geklärt ist, inwieweit sich die Ergebnisse aus Untersuchungen an Tieren mit kancerogenen Stoffen auf den Menschen übertragen lassen (144). Dies gilt besonders für das Problem der krebserzeugenden Mindestdosen von Nitrosamin.

In den menschlichen Magen gelangen mit Nahrungs- und Genußmitteln oder in Form von Medikamenten zahlreiche verschiedene Amine wie auch das Nitrit, auch kann die Mundflora Nitrit bilden. Ebenso kann bei verminderter Säureproduktion Nitrit im Magen selbst durch bakterielle Reduktion von Nitrat gebildet werden. Aufgrund des sauren Milieus wurde die Entstehung von Nitrosaminen im Magen für möglich gehalten (24). So haben Sander und Seif (105) nach Gabe von 300 mg Natriumnitrat, 1000 mg Glukose und 100 mg Diphenylamin an 31 Versuchspersonen nachgewiesen, daß im menschlichen Magen Nitrat bakteriell zu Nitrit reduziert werden kann und daß dieses Nitrit die Synthese von Diphenylnitrosamin am zugeführten Diphenylamin ermöglicht hat. Fine und Mitarbeiter (145) haben erst kürzlich über die in vivo-Bildung von flüchtigen Nitrosaminen im Menschen berichtet, wobei sie nach dem Verzehr von gekochtem Speck und Spinat im Blut der Versuchspersonen Dimethylnitrosamin in größeren Mengen als vor der Mahlzeit vorfanden.

Für die grundsätzliche Beurteilung der Frage, inwieweit eine Nitrosaminsynthese im Magen möglich ist und welche Bedeutung ihr zukommt, sind drei Gesichtspunkte wesentlich (103, 104):

1. Die Basizität der Amine hat, wie bereits erwähnt, einen entscheidenden Einfluß darauf, in welchem Umfang Nitrosamine aus sekundären Aminen synthetisiert werden.
2. Die Ausbeute einer Nitrosaminsynthese hängt von Eigenschaften der salpetrigen Säure in zweifacher Hinsicht ab. Im pH-Bereich 1 – 4, wie er im menschlichen Magen anzutreffen ist, ist N_2O_3 als das reaktive Molekül anzusehen (104). Das Anhydrid der salpetrigen Säure steht im Gleichgewicht mit der freien salpetrigen Säure, die ihrerseits entsprechend dem Massenwirkungsgesetz durch Säuren aus Alkalinitriten in Freiheit gesetzt wird. Auf der anderen Seite steht im Magen immer nur ein Teil der salpetrigen Säure für eine Reaktion mit sekundären Aminen zur Verfügung, da diese aufgrund ihrer hohen Reaktivität mit zahlreichen anderen Bestandteilen des Magens ebenfalls reagieren kann. Bei Ansäuerung des Mageninhaltes durch die Magensäure wird sie deshalb schnell zerstört. Die Zeit, während der eine Nitrosaminsynthese stattfinden kann, ist somit kurz, meist wesentlich kürzer als die Verweildauer der Nahrung im Magen. Auch wird die Ausbeute an Nitrosaminen ebenso von Katalysatoren wie von Inhibitoren beeinflusst (144).
3. Die absolute Menge eines Nitrosamins entscheidet nicht allein darüber, ob eine Nitrosaminsynthese im Magen eine Bedeutung als Ursache maligner Tumoren zuzusprechen ist. Die unterschiedlich stark kancerogene Wirkung der verschiedenen Nitrosamine ist zu berücksichtigen. Das besonders leicht zu synthetisierende Diphenylnitrosamin wirkt beispielsweise überhaupt nicht kancerogen. Das besonders wirksame Diäthylnitrosamin entsteht dagegen nur schwer.

Ob eine bakterielle Nitritbildung im Dickdarm durch die Gegenwart von Nitrat in Darmsekreten zu einer Nitrosaminbildung führen kann, ist nach Sander und Schweinsberg (102) experimentell nicht geklärt. Ebenso sind für eine grundlegende Beurteilung der Frage, ob in den Harnwegen bei Vorliegen einer Infektion mit nitratreduzierenden Bakterien eine Nitrosaminsynthese möglich ist, noch weitere Untersuchungen erforderlich (106).

Es ist noch zu erwähnen, daß die Bakterienflora, die gewöhnlich im Verdauungskanal gewisser Tiere und des Menschen vorhanden ist, imstande ist, Diphenylnitrosamin und Dimethylnitrosamin abzubauen (95), auf der anderen Seite wurde aber bereits berichtet, daß Mikroorganismen ebenfalls in der Lage sind, Nitrosamine zu synthetisieren (97). Nach Gomez et al. (41) haben Untersuchungen an Ratten gezeigt, daß die Leber eine Ausbreitung der Nitrosamine in andere Organe bis zu einer gewissen Menge an Nitrosamin verhindert. So führte eine Dosis von weniger als 40 µg Dimethylnitrosamin/kg Körpergewicht zu keiner Methylierung der DNA in den Nieren von Ratten.

Akute Vergiftungen durch Diäthylnitrosamin beim Menschen wurden bereits 1954 durch Barnes und Magee (5) nach einem Unfall in der Industrie berichtet. Dieselben Autoren (72) haben für eine Anzahl von Verbindungen die

Tab. 12: Akute Toxizität von Nitrosaminen

LD ₅₀ für Ratten (einmalige Gabe, oral) in mg/kg Körpergewicht	
N - Nitrosodimethylamin	27 - 41
N - Nitrosodiaethylamin	216
N - Nitrosodibutylamin	1200
N - Nitrosomorpholin	282
N - Nitrososarcosin	>4000

Quelle: Magee und Barnes (72)

LD₅₀ für Ratten bei einmaliger Gabe oder oraler Zufuhr zusammengestellt (Tab. 12). Eine Vielzahl von Arbeiten an Tieren hat gezeigt, daß die Nitrosamine bei niedrigen Dosen aktiv sind. Die limitierende Dosis, die zur Entstehung einer kanzerogenen Wirkung nötig ist, ist nicht sicher bekannt (Tab. 13).

Tab. 13: Subakute Toxizität von Nitrosaminen

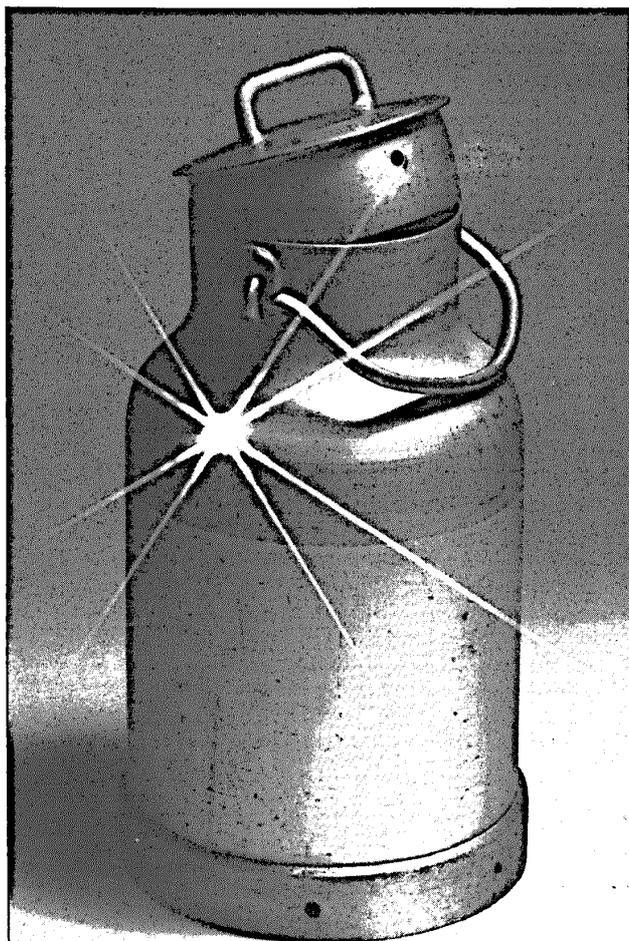
<u>Nitrosodimethylamin</u>	(Terracini 132)
Auftreten von Lebertumoren bei Ratten nach 60 Wochen:	
1 von 26 Tieren bei 2 mg/kg Körpergewicht (KG)	
8 von 74 Tieren bei 5 mg/kg Körpergewicht (KG)	
<u>Nitrosodiaethylamin</u>	(Druckrey 22)
Dosen höher als 0,15 mg/kg KG/Tag → 100 % Tumore	
bei 0,075 mg/kg KG/Tag : 20 Ratten überlebten mehr als 600 Tage	
11 davon: gut - oder bösartige Tumore der Leber und der Speiseröhre	
marginale Wirkungs-dosis: rund 0,5 mg/kg KG	

Im allgemeinen herrscht Übereinstimmung, daß für kanzerogene Wirkstoffe nur eine Nulltoleranz akzeptiert werden kann. Doch läßt sich dies in der allgemeinen Praxis nicht immer verwirklichen. Es stellt sich nun die Frage, welche Mengen an Nitrosaminen als für den Menschen gefährlich angesehen werden müssen. So haben chronische Tierversuche an Ratten gezeigt, daß für Dimethylnitrosamin und Diäthylnitrosamin der »Schwellenwert« etwa bei 1 ppm bzw. 0,5 ppm in der Nahrung liegen könnte. Nach WHO ist für Lebensmittelzusatzstoffe eine vorläufige »tolerierbare« Dosis 2 Zehnerpotenzen niedriger anzusetzen, daraus ergibt sich, daß Konzentrationen im Bereich von 5 bis 10 ppb ($\mu\text{g}/\text{kg}$) als »tolerierbare« Dosis von Nitrosaminen denkbar wären, allerdings ohne daß damit eine Sicherheit im Sinne einer absoluten Gefährlosigkeit für den Menschen gegeben wäre (52, 75, 86).

Eisenbrand und Marquardt (28) sind bei der Beurteilung der chronischen Toxizität beim Menschen bereits früher auf einen Wert im gleichen Betrieb gekommen und zwar auf $5\mu\text{g}/\text{kg}$, den sie für einen Erwachsenen mit einem durchschnittlichen Gewicht von 70 kg als Sicherheitsgrenze der täglichen Gesamtaufnahme z. B. an Diäthylnitrosamin angegeben haben. Im Falle einer Schwangerschaft müßte nach Marquardt (75) der ADI für einige N-Nitrosoverbindungen mindestens noch eine Zehnerpotenz niedriger liegen, also bei 0,5–0,1 ppb, ein Bereich, der zur Zeit analytisch kaum zu erfassen ist. Selbstverständlich sind diese Werte keine Richtzahlen für eine noch zu tolerierende oder gar unbedenkliche Dosis. Die Ermittlung sogenannter Grenzwerte, deren Unterschreitung »Unschädlichkeit« und »Sicherheit« vor Gesundheitsschäden bedeuten möchten, bezieht stets ein mehr oder weniger, aber nicht voll kalkulierbares Rest-Risiko ein. So kann die toxikologische Bewertung von Fremdstoffen nur eine Unbedenklichkeit aussagen, die nach dem jeweiligen Kenntnisstand der wissenschaftlichen Forschung zu ermitteln und zu begründen ist (50).

Abschließend soll darauf hingewiesen werden, daß nach den bisherigen Erkenntnissen auf dem Nahrungsmittelsektor drei Möglichkeiten bestehen, um eine eventuelle Nitrosaminbildung in Nahrungsmitteln resp. im menschlichen Magen äußerst gering zu halten (148).

1. Ausschluß von Behandlungsverfahren, durch die Reaktionen zwischen nitrosierenden Substanzen und nitrosierbaren Aminen begünstigt werden, und zwar bei



**Das brachten
wir wieder
ins reine.**

**Mit
Ätznatron
von Bayer.**



Bitte wenden Sie sich an:
Bayer AG, Sparte AC, Vertrieb A,
5090 Leverkusen

Nahrungsmitteln, in denen höhere Anteile an nitrosierenden Substanzen als auch an nitrosierbaren Aminen zu erwarten sind. Terplan et al. (150) haben bei der küchenmäßigen Zubereitung von Speisen aus nitrithaltigem Fleisch und Käse in Schinken-Käse-Toast keine Nitrosamine nachgewiesen. Die von Kotter et al. (148) als Beispiel geäußerte Befürchtung, daß das gleichzeitige Braten von nitrithaltigen Fleischerzeugnissen mit Käse auf jeden Fall bedenklich sei, erscheint von daher als gegenstandslos.

2. Sicherung einer Kost, die arm ist an nitrosierenden Substanzen.
3. Sicherung einer Kost, die arm ist an nitrosierbaren Aminen und eine kontrollierte Verwendung von aminhaltigen Arzneimitteln.

Zusammenfassung

Nitrat, Nitrit und N-Nitrosoverbindungen gehören zur Gruppe von Substanzen, die in unserer Umwelt vorkommen. Es wird in dieser Arbeit der Frage nach der gesundheitlichen Beurteilung dieser Stoffe nachgegangen. Dabei wird auf deren Vorkommen in unseren Nahrungsmitteln hingewiesen sowie deren Beitrag zur täglichen Belastung angeführt. Etwas ausführlicher werden die Verhältnisse bei Milch und Milchprodukten erläutert. Bei den N-Nitrosoverbindungen wird neben deren Vorkommen in Nahrungsmitteln auch deren Bildung im Magen besprochen sowie die Möglichkeit einer Festsetzung von Grenzwerten diskutiert.

Literaturverzeichnis

- 1 T. G. Allison, G. B. Cox, R. S. Kirk: The Determination of Steam-volatile N-Nitrosamines in Foodstuffs by Formation of Electron-capturing Derivatives from Electrochemically Derived Amines. *Analyst* 97 (1972) 915
- 2 A. Askar: Amine und Nitrosamine. Vorkommen, Bedeutung, Stoffwechsel und Bestimmung. Fortschritte in der Lebensmittelwissenschaft Nr. 4 (1975), Berlin
- 3 T. Aune: Nitrite, nitrosamines and cancer. *Nord. Vet. Med.* 24 (1972) 356, zit. nach Dairy Science Abstracts. (DSA) 35 (1973) 173
- 4 S. P. Bakshi, I. L. Fahey, L. E. Pierce: Sausage Cyanosis-Acquired Methemoglobinemic Nitrite Poisoning. *New. Engl. J. Med.* 270 (1969) 1072
- 5 J. M. Barnes, P. N. Magee: Some toxic properties of dimethylnitrosamine. *Br. J. Ind. Med.* 11 (1954) 167
- 6 F. W. J. Boekhut, W. van Dam, J. van Beynum: Versl. landbouwk Onderz. 31 (1926) 1, zit. nach K. Goodhead et al. (42)
- 7 P. Bogovski, R. Preussmann, E. A. Walker: N-Nitroso Compounds Analysis and Formation. Lyon, International Agency for Research on Cancer, IARC Sci. Publ. No. 3 (1972)
- 8 P. Bogovski, E. A. Walker: N-Nitroso Compounds in the Environment. Lyon, International Agency for Research on Cancer, IARC Sci. Publ. No. 9 (1974)
- 9 P. Bogovski, M. Castegnaro, B. Pignatelli, E. A. Walker: The inhibiting effect of tannins on the formation of nitrosamines. *IARC Sci. Publ. No. 3* (1972) 127
- 10 J. Borneff, B. Adade: Nitrat im Grundwasser (Feldversuche über den Zusammenhang mit der Düngung). *Zbl. Bakt. Hyg., 1. Abt. Orig. B* 157 (1973) 337
- 11 E. Boyland, E. Nice, K. Williams: The Catalysis of Nitrosation by Thiocyanate from Salvia. *Fd Cosmet. Toxicol.* 9 (1971) 639
- 12 G. Brahen: (Nitrat und Nitrit in Käse: Toxikologie, Wirkung und Analyse). *Meieriposten* 64 (1975) 243, zit. nach *Milchwissenschaft* 30 (1975) 782
- 13 A. Cardesa, S. S. Mirvish, G. T. Haven, P. Shubik: Inhibitory effect of ascorbic acid on the acute toxicity of dimethylamine plus nitrite. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 145 (1974) 124
- 14 G. Cerutti, R. Zapavigna, P. L. Santini: (N-alkyl-nitrosamines in Italien and imported cheese). *Latte* (1975) 224, zit. nach *DSA* 37 (1975) 764
- 15 N. T. Crosby, J. K. Foreman, J. F. Palfreman, R. Sawyer: Estimation of Steam-Volatile N-Nitrosamines in Foods at the 1 µg/kg Level. *Nature* 238 (1972) 342
- 16 N. T. Crosby, R. Sawyer: N-Nitrosamines: A review of chemical and biological properties and their estimation in foodstuffs. *Adv. Fd Res.* 22 (1976) 1
- 17 A. Dagheta, C. Cantoni: Sulla presenza di nitrati nei sottoprodotti lattierocaseari essiccati utilizzati nella preparazione dei mangimi composti *Alimentaz. Anim.* 16 (1972) 59
- 18 K. L. Davison, W. M. Hansel, L. Krook, K. Mc Entee, M. J. Wright: Nitrate toxicity in dairy heifers. I. Effects on reproduction, growth, lactation, and vitamin A nutrition. *J. Dairy Sci.* 47 (1964) 1065
- 19 S. Dobbertin: Nitrosamine und deren Präkursoren. *Dt. Tierärztl. Wschr.* 82 (1975) 324
- 20 J. Dressel: Über Zusammenhänge von Nitrat-Nitrit-Nitrosaminen in pflanzlichem Material und im Boden. *Qual. Plant.-Pl. Fds Hum. Nutr.* 25 (1976) 381
- 21 J. Dressel: Bestimmung flüchtiger Nitrosamine in pflanzlichem Material und Boden mit Hilfe der Gaschromatographie. *Z. Lebensm. Unters.-Forsch.* 163 (1977) 11
- 22 H. Druckrey, R. Preussmann, D. Schmähel: Carcinogenicity and chemical structure of nitrosamines. *Acta Union Int. Contra Cancrum* 19 (1963) 510, zit. nach Crosby und Sawyer (16)
- 23 H. Druckrey, A. Schildbach, D. Schmähel, R. Preussmann, S. Ivankovic: Quantitative Analyse der carcinogenen Wirkung von Diäthylnitrosamin. *Arzneim.-Forsch.* 13 (1963) 841
- 24 H. Druckrey, D. Steinhoff, H. Beuthner, H. Schneider, P. Klärner: Prüfung von Nitrit auf chronisch toxische Wirkung an Ratten. *Arzneim.-Forsch.* 13 (1963) 320
- 25 H. Druckrey, R. Preussmann, S. Ivankovic, D. Schmähel: Organotrope carcinogene Wirkungen bei 65 verschiedenen N-Nitroso-Verbindungen an BD-Ratten. *Z. Krebsforsch.* 69 (1967) 103
- 26 H. Dubrow, W. Kabisch: Untersuchungen über den Nachweis von Nitraten und Nitriten in Käse. *Milchwissenschaft* 15 (1960) 543
- 27 Eidg. Fleischschau-Verordnung vom 11. Okt. 1957 (Stand 1. März 1970) Art. 64 u. 66
- 28 G. Eisenbrand, P. Marquardt: Über die Problematik des Vorkommens von N-Nitrosoverbindungen in der Nahrung. *Med. Ern.* 10 (1969) 73
- 29 G. Eisenbrand, O. Ungerer, R. Preussmann: Rapid formation of carcinogenic N-nitrosamines by interaction of nitrite with fungicides derived from dithiocarbamic acid in vitro under simulated conditions and in vivo in the rat stomach. *Fd Cosmet. Toxicol.* 12 (1974) 229
- 30 R. K. Eylespuru, W. Lijinsky: The Formation of Carcinogenic Nitroso Compounds from Nitrite and Some Types of Agricultural Chemicals. *Fd Cosmet. Toxicol.* 11 (1973) 807
- 31 R. H. C. Elgersma, J. Stadhouders: The use of nitrate in cheesemaking. Its effect on the nitrate and nitrite content of Gouda cheese. *Nederlands Instituut voor Zuivelonderzoek, NOV-520* (1976)
- 32 F. Ender, L. Čeh: Occurrence of nitrosamines in foodstuffs for human and animal consumption. *Fd Cosmet. Toxicol.* 6 (1968) 569
- 33 D. W. Fassett: Nitrates and nitrites, Toxicants occurring naturally in foods. National Academy of Science, Washington, 2nd ed. (1973) 7
- 34 D. H. Fine, D. P. Rounbehler, N. M. Belcher, S. S. Epstein: N-Nitroso Compounds: Detection in Ambient Air. *Science* 192 (1976) 1328. N-Nitroso compounds in air and water. *LARC Sci. Publ. No. 14* (1976) 401
- 35 J. Fournaud, P. Raibaud, G. Mocquot: (Nitrite reduction by strain of *L. lactis*. Evidence of this metabolism in other lactobacilli). *Annls Inst. Pasteur Lille* 15 (1964) 213
- 36 J. Fournaud, G. Mocquot: (Study of the reduction of the nitrite ion by certain lactobacilli). *C. r. hebdom. Séanc. Acad. Sci., Paris, Sér. D*, 262 (1966) 230
- 37 U. Freimuth, E. Gläser: Zum Auftreten von Nitrosaminen in Lebensmitteln. *Nahrung* 14 (1970) 357
- 38 T. E. Galesloot: (Effect of Oxidising Salts upon the Oxidation Reduction Potential of Cheese and upon the Development of Butyric Acid Bacteria in Cheese). *Neth. Milk Dairy J.* 15 (1961) 31
- 39 T. E. Galesloot, J. Stadhouders, R. H. C. Elgersma: On the occurrence of nitrosamines and the use of nitrate in the production of Gouda and Edam cheese. *Nederlands Instituut voor Zuivelonderzoek NOV-470* (1975)
- 40 R. V. Golovnya: Analysis of volatile amines contained in foodstuffs as possible precursors of N-nitroso compounds. *LARC Sci. Publ. No. 14* (1976) 237
- 41 M. I. D. Gomez, P. F. Swann, P. N. Magee: The Absorption and Metabolism in Rats of Small Oral Doses of Dimethylnitrosamine. Implication for the Possible Hazard of Dimethylnitrosamine in Human Food. *Biochem. J.* 164 (1977) 497
- 42 K. Goodhead, T. A. Gough, K. S. Webb, J. Stadhouders, R. H. C. Elgersma: The use of nitrate in the manufacture of Gouda cheese. Lack of evidence of nitrosamine formation. *Neth. Milk Dairy J.* 30 (1976) 207
- 43 M. Greenblatt, S. S. Mirvish, B. T. So: Nitrosamine studies: Induction of lung adenomas by concurrent administration of sodium nitrite and secondary amines in Swiss mice. *J. Natl. Cancer Inst.* 46 (1971) 1029
- 44 E. Gross: Vergiftungen durch Aufnahme von Nitraten im Trinkwasser und in Pflanzen bei Kleinstkindern und bei Nutztieren. *Arch. Hyg. Bakt.* 148 (1964) 28
- 45 H. Hänni: Über den Nitratnachweis in Milch. *Mitt. Geb. Lebensmittelunters. Hyg.* 45 (1954) 502
- 46 M. Harada, Y. Nakamura, A. Tanimura: (Nitrosamines in foods. IX. Distribution of nitrite in various foods). *J. Fd Hyg. Soc. Japan* 13 (1972) 36, zit. nach *DSA* 36 (1974) 428
- 47 D. C. Havery, D. A. Kline, E. M. Miletta, F. L. Joe Jr., T. Fazio: Survey of Food Products for Volatile N-Nitrosamines. *J. Ass. off. anal. Chem.* 59 (1976) 540
- 48 L. Hedler, P. Marquardt: Occurrence of Diethylnitrosamine in Some Samples of Food. *Fd Cosmet. Toxicol.* 6 (1968) 341
- 49 E. G. Heisler, J. Siciliano, S. Krulick, W. L. Porter, J. W. White Jr.: Nitrate und Nitrite Content in Market Potatoes. *J. agric. Fd Chem.* 21 (1973) 970
- 50 D. Henschler: Veränderungen der Umwelt - Toxikologische Probleme. *Angew. Chem.* 85 (1973) 317
- 51 K. Herrmann: Über den Nitrat- und Nitritgehalt des Gemüses, Obstes und Wassers und deren Bedeutung für die Ernährung. *Ern.-Umschau* 19 (1972) 398
- 52 K. Heyns: Über Nitrosamine in der Nahrung. Getreide, Mehl, Brot 27 (1973) 249
- 53 M. M. Joerin, A. F. Bowering: Nitrate levels in farm water and raw milk in the Waikato Region. *N. Z. J. Dairy Sci. Technol.* 10 (1975) 19
- 54 S. Ivankovic, R. Preussmann, D. Schmähel, J. W. Zeller: Prevention by ascorbic acid of in vivo formation of N-nitroso compounds. *IARC Sci. Publ. No. 9* (1974) 101
- 55 J. J. Kamm, T. Dashman, A. H. Conney, J. J. Burns: Protective effects of ascorbic acid on hepatotoxicity caused by sodium nitrite plus aminopyrine. *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 70 (1973) 747
- 56 J. Kann, O. Tauts, K. Raja, R. Kalve: Nitrosamines and their precursors in some Estonian foodstuffs. *IARC Sci. Publ. No. 14* (1976) 385
- 57 J. Kiszka, Z. Dajnowiec, P. Przybylowski: Zum Einfluß des Nitratgehaltes im Futter auf die Werte in Kuhmilch. *XIX. Int. Milchw. Kongr. ID* (1974) 88
- 58 J. Kiszka, P. Przybylowska, Z. Dajnowiec: Untersuchungen über die Entstehungsmöglichkeit von N-Nitrosaminen in Käse. *XIX. Int. Milchw. Kongr. ID* (1974) 463
- 59 H. Klaushofer, K. Kaschik, A. Schaller: Ergebnisse von Untersuchungen hinsichtlich des Einflusses der Nitratkonzentrationen auf die zeitabhängigen Veränderungen der Keim- und Nitritkonzentration von aufgetautem, hitzebehandeltem Tiefgefrier-Spinatpüree. *Confructa-Int. Z. Technol. Obst u. Gemüseverarb.* 16 (1971) 177, 260, zit. nach K. Herrmann (51)
- 60 H. Klaushofer, W. Berghaller, A. Schaller: Ergebnisse von Untersuchungen hinsichtlich der zeit- und temperaturabhängigen Veränderungen der Keim- und Nitritkonzentration bei der Lagerung von aufgetautem, hitzebehandeltem Tiefgefrier-Spinatpüree. *Kälte* 21 (1968) 233, zit. nach K. Herrmann (51)
- 61 D. Klein, B. Poullain, G. Debry: *Les nitrosamines revue. Annls Nutr. Aliment.* 30 (1976) 1
- 62 Kollegium der Bundesanstalt für Milchforschung Kiel: Zur Lage der Käseerwirtschaft in der Bundesrepublik Deutschland und vordringliche Maßnahmen zu ihrer Verbesserung. 3.1.4.C. Die Spätblähung und das Nitratproblem. *Kieler Milchw. Forschungsber.* 20 (1968) 177

Wie bei Solvay die zweitbeste Verpackung für Milch aussieht: ELTEX[®]-LG

ELTEX-LG ist das Niederdruckpolyäthylen von Solvay für die zweitbeste Verpackung von Milch. Nur die 'Naturverpackung' der Kuh ist besser.

Wenn es um die wirtschaftliche Einwegverpackung von Milch, Kakao und Milchmixgetränken geht, haben Flaschen aus ELTEX-LG entscheidende Vorteile: Sie sind leicht (die 1-Liter-Sterilmilchflasche wiegt ca. 30 g); sie sind geschmacks- und geruchsneutral, wärmebeständig auch über 100° C, sterilisierbar, einfach zu verschließen, schlagfest und bruchstabil. Nach Gebrauch lassen sie sich schadlos vernichten.

ELTEX, hergestellt nach dem Trägerkatalysatorverfahren von Solvay, ist eines der meistverwendeten Niederdruckpolyäthylene der Welt. ELTEX gibt es in zahlreichen Typen, für Spritzguß, Extrusion und Blasextrusion, für vielfältige Anwendungsbereiche.

Damit aus guten Kunststoffen gute Fertigerzeugnisse werden, liefert Solvay mit ELTEX-LG zugleich das Know-how für optimale Verarbeitung: Denn wir wollen, daß auch die Kunden unserer Kunden zufrieden sind.



**Deutsche Solvay-Werke
GmbH**

INFORMATIONSCOUPON

Wir wollen über ELTEX-LG mehr wissen.
Bitte informieren Sie uns.

Name: _____

Firma: _____

Anschrift: _____

Bitte ausschneiden und einsenden an: DMZ
Deutsche Solvay-Werke GmbH – Sparte Petrochemie –
Postfach 110 270 · 5650 Solingen 11
Telefon: 0 21 22/704-1 · Telex: 08 514 818

- 63 B. Krol, B. J. Tinbergen: Proceedings of the International Symposium on Nitrite in Meat Products, Centre for Agricultural Publishing and Documentation, Pudoc, Wageningen (1974)
- 64 E. Kröller: Untersuchungen zum Nachweis von Nitrosaminen in Tabakrauch und Lebensmitteln. Dt. Lebensm. Rdsch. 63 (1967) 303
- 65 H. J. Kühn: Untersuchungen über den Nitritgehalt im Speichel in Abhängigkeit von Zahnzustand und Zahnpflege. Diss. Heidelberg (1974)
- 66 L. Lachhein, W. Thal, O. Harnack: Methämoglobinämien durch Brunnenwasser bei Säuglingen. Dt. Gesundh.-Wes. 15 (1960) 2291, 2339
- 67 K. Laskowski, J. Bierska, J. Kaminski, S. Skwarska, W. Soltys, D. Szymanska, Z. Dajnowiec: (Presence of nitrates, nitrites and N-Nitrosamines in ripened cheeses). Roczniki Instytutu Przemysłu Mleczarskiego 16 (1974) 63, zit. nach DSA 37 (1975) 565
- 68 J. Lederer: Les nitrosamines, polluants cancérigènes des aliments. Cah. Nutr. Diét. 7 (1972) 281
- 69 A. Lembke, H. Frahm, O. Moebus, F. Wasserfall: Über den Bildungsmechanismus der Nitrosamine im Käse. Dt. Molk.-Ztg. 92 (1971) 629
- 70 K. Lemieszek-Chodorowska et al.: [Contents of nitrates and nitrites in cheeses]. Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny 25 (1974) 295, zit. nach DSA 37 (1975) 213
- 71 P. N. Magee: Toxicity of Nitrosamines: Their Possible Human Health Hazards. Fd Cosmet. Toxicol. 9 (1971) 207
- 72 P. N. Magee, J. M. Barnes: Carcinogenic nitroso compounds. Adv. Cancer Res. 10 (1967) 163
- 73 H. Mahieu, F. M. Luquet, L. Mouillet: A propos de la teneur des laits individuels et de mélange en matières minérales et urée. Lait 56 (1976) 657
- 74 K. Manolkidis: Ein Beitrag zum Problem des Nitratabbaus in Sauermilchkäse. Dt. Molk.-Ztg. 83 (1962) 643
- 75 P. Marquardt: Die gesundheitliche Beurteilung von Nitrosaminbildern. Qual. Plant.-Pl. Fds Hum. Nutr. 27 (1977) 85
- 76 S. S. Mirvish: Formation of N-Nitroso Compounds: Chemistry, Kinetics, and in Vivo Occurrence. Toxicol. Appl. Pharmacol. 31 (1975) 325
- 77 R. Montesano, P. N. Magee: Metabolism of dimethylnitrosamine by human liver slices in vitro. Nature 228 (1970) 173
- 78 Nebraska Health Officials: (1950). zit. nach B. Remond (91)
- 79 G. B. Neurath, O. Schreiber: Investigations on amines in the human environment. IARC Sci. Publ. No. 9 (1974) 211
- 80 N. N.: Nitrosamines and cancer. Nutr. Rev. 33 (1975) 19
- 81 H. Oishi, M. Oeda: [Determination of secondary amines in cheese]. Bull. Nippon Vet. Zootechn. College No. 22 (1973) 128 zit. nach DSA 37 (1975) 144
- 82 OMS/WHO: Evaluation toxicologique de certains additifs alimentaires et notamment d'antiagglutinants, d'antimicrobiens, d'antioxygènes, d'émulsifiants et d'épaississants. OMS, Série «Additifs alimentaires», No. 5, Genève (1976) 110, 115
- 83 G. Osske: Die endogene Bildung von kanzerogenen N-Nitrosoverbindungen – Eine mögliche Ursache menschlicher Geschwülste? Arch. Geschwulstforsch. 39 (1972) 62
- 84 W. E. J. Phillips: Nitrate Contents of Foods – Public Health Implications. Can. Inst. Fd Technol. J. 1 (1968) 98
- 85 W. E. J. Phillips: Naturally Occurring Nitrate and Nitrite in Foods in Relation to Infant Methaemoglobinemia. Fd Cosmet. Toxicol. 9 (1971) 219
- 86 R. Preussmann: Toxicity of nitrite and N-nitroso compounds. Proc. Int. Symp. Nitrite Meat Prod. (1974) 217
- 87 P. Przybyłowski, J. Kiszka, Z. Dajnowiec: [Contents of nitrates, nitrites and nitrosamines in 3 types cheese, Edam, Gouda and Tilsit]. Przemysł Spożywczy 29 (1975) 9, zit. nach DSA 37 (1975) 720
- 88 C. G. Rammell, M. M. Joerin: Determination of nitrite in cheese and other dairy products. J. Dairy Res. 39 (1972) 89
- 89 R. Rautu, A. Ungureanu, A. Sporn: [Nitrate content of some foods]. Igiene 21 (1972) 461, zit. nach DSA 35 (1973) 266
- 90 G. A. Reineccius, S. T. Coulter: Examination of Nonfat Dry Milk for the Presence of Nitrosamines. J. Dairy Sci. 55 (1972) 1574
- 91 B. Remond: La teneur du lait de vache en nitrate. Lait 55 (1975) 390
- 92 P. Resmini, G. Volonterio: [Nitrate content of milk]. Latte (1973) 167, zit. nach DSA 36 (1974) 254
- 93 W. Ritter, H. Hänni, K. W. Sahl, O. Bolliger: Verhalten und Nachweis von Nitrat in Buttersäurebakterien-haltigen Emmentalerkäse. Schweiz. Milchztg. 87 (1961) Wiss. Beil. Nr. 81/82
- 94 M. Y. Rooma: [Über den Gehalt an Nitraten, Nitriten und Hydroxylamin in Lebensmitteln]. Gig. Sanit. 36 (1971) (8) 46, zit. nach K. Herrmann (51)
- 95 I. R. Rowland, P. Grasso: Degradation of N-Nitrosamines by Intestinal Bacteria. Appl. Microbiol. 29 (1975) 7
- 96 J. Sander: Kann Nitrit in der menschlichen Nahrung Ursache einer Krebsentstehung durch Nitrosaminbildung sein? Arch. Hyg. Bakteriol. 151 (1967) 22
- 97 J. Sander: Nitrosaminsynthese durch Bakterien. Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 349 (1968) 429
- 98 J. Sander: Untersuchungen über die Entstehung cancerogener Nitrosoverbindungen im Magen von Versuchstieren und ihre Bedeutung für den Menschen 1. 2. 3. Arzneim.-Forsch. 21 (1971) 1572, 1707, 2034
- 99 J. Sander, G. Bürkle: Induktion maligner Tumoren bei Ratten durch gleichzeitige Verfüterung von Nitrit und sekundären Aminen. Z. Krebsforsch. 73 (1969) 54
- 100 J. Sander, M. Ladenstein, J. La Bar, F. Schweinsberg: Experiments on the degradation of nitrosamines by plants. IARC Sci. Publ. No. 9 (1974) 205
- 101 J. Sander, E. Schweinsberg, M. Ladenstein, F. Schweinsberg: Toxikologische Beurteilung einiger aktueller stickstoffhaltiger Substanzen im Wasser. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A 227 (1974) 71
- 102 J. Sander, F. Schweinsberg: Wechselbeziehungen zwischen Nitrat, Nitrit und kanzerogenen N-Nitrosoverbindungen 1.2. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B 156 (1972) 299, 321
- 103 J. Sander, F. Schweinsberg, H.-P. Menz: Untersuchungen über die Entstehung cancerogener Nitrosamine im Magen. Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 349 (1968) 1691
- 104 J. Sander, F. Schweinsberg, J. La Bar, G. Bürkle, E. Schweinsberg: Nitrite and nitrosable amino compounds in carcinogenesis. GANN Monograph on Cancer Research 17 (1975) 145
- 105 J. Sander, F. Seif: Bakterielle Reduktion von Nitrat im Magen des Menschen als Ursache einer Nitrosaminbildung. Arzneim.-Forsch. 19 (1969) 1091
- 106 J. Sander, G. Walz: Screening for nitrosodimethylamine in human urine and experiments on the formation of this carcinogen from the analgesic amidopyrine in bacterial model systems. IARC Sci. Publ. No. 14 (1976) 291
- 107 R. A. Scanlan: N-Nitrosamines in Foods. CRC Critical Rev. Fd Technol. 5 (1975) 357
- 108 D. Schmähl: Entstehung, Wachstum und Chemotherapie maligner Tumoren. C. Nitrosamine und Nitrosamide. Arzneim.-Forsch. (1970) 21. Beiheft, 125
- 109 M. E. Schulz, H. Kay, G. Mrowetz: Untersuchungen über das Verhalten von Nitrat in Käse. Milchwissenschaft 15 (1960) 556
- 110 W. Schuphan: The significance of nitrates in food and potable water. Qual. Plant.-Pl. Fds Hum. Nutr. 24 (1974) 19
- 111 F. Schweinsberg, J. Sander: Cancerogene Nitrosamine aus einfachen aliphatischen tertiären Aminen und Nitrit. Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 353 (1972) 1671
- 112 Schweiz. Lebensmittelbuch: Kap. 27 Trinkwasser und Mineralwasser. 5. Aufl., 2. Band (1972)
- 113 T. P. Sebaugh, A. G. Lane, J. R. Campbell: Effects of two levels of nitrate and energy on lactating cows receiving urea. J. Anim. Sci. 31 (1970) 142
- 114 J. G. Sebranek, R. G. Cassens: Nitrosamines: A Review. J. Milk Fd Technol. 36 (1973) 76
- 115 F. Selenka, E. Brand: Nitrat- und Nitritgehalt von fertigen Speisen in Beziehung zum Nitratgehalt des Trinkwassers. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B 161 (1975) 266
- 116 F. Selenka, D. Brand-Grimm: Nitrat und Nitrit in der Ernährung des Menschen. Kalkulation der mittleren Tagesaufnahme und Abschätzung der Schwankungsbreite. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B 162 (1976) 449
- 117 N. P. Sen, D. C. Smith, L. Schwinghamer, J. J. Marleau: Dimethylnitrosamine and other N-nitrosamines in food. J. Ass. off. anal. Chem. 52 (1969) 47
- 118 N. P. Sen, D. C. Smith, L. Schwinghamer: Formation of N-Nitrosamines from Secondary Amines and Nitrite in Human and Animal Gastric Juice. Fd Cosmet. Toxicol. 7 (1969) 301
- 119 R. L. Shirley: Nutritional and Physiological Effects of Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines. Bio Science 25 (1975) 789
- 120 H. I. Shuval, N. Gruener: Epidemiological and Toxicological Aspects of Nitrates and Nitrites in the Environment. Am. J. publ. Health 62 (1972) 1045
- 121 J. Siciliano, S. Krulick, E. G. Heisler, J. H. Schwartz, J. W. White jr.: Nitrate and Nitrite Content of Some Fresh and Processed Market Vegetables. J. agric. Fd Chem. 23 (1975) 461
- 122 C. Simon: Die alimentäre Methämoglobinämie im Säuglingsalter. Ern.-Umschau 17 (1970) 3
- 123 C. Simon, H. Manzke, H. Kay, G. Mrowetz: Über Vorkommen, Pathogenese und Möglichkeiten zur Prophylaxe der durch Nitrit verursachten Methämoglobinämie. Z. Kinderheilk. 91 (1964) 124
- 124 G. M. Singer, W. Lijinsky: Naturally Occurring Nitrosatable Compounds. I. Secondary Amines in Foodstuffs. J. agric. Fd Chem. 24 (1976) 550
- 125 B. Spiegelhalter, G. Eisenbrand, R. Preussmann: Influence of dietary nitrate on nitrite content of human saliva: Possible relevance to in vivo formation of N-nitroso compounds. Fd Cosmet. Toxicol. 14 (1976) 545
- 126 W. Sloya: Vereinfachte Nitratbestimmung in Lebensmitteln – insbesondere in Fleischwaren. Dt. Lebensm.-Rdsch. 20 (1967) 525
- 127 M. Sukegawa, T. Matsumoto: [Nitrate and nitrite – nitrogen contents of cows' and human milk]. J. Jap. Soc. Fd Nutr. 28 (1975) 389, zit. nach Fd Sci. Technol. Abstr. 9 (1977) 6P904
- 128 P. F. Swann: The Toxicology of Nitrate, Nitrite and N-Nitroso Compounds. J. Sci. Fd Agric. 26 (1975) 1761
- 129 S. R. Tannenbaum, A. J. Sinskey, M. Weisman, W. Bishop: Nitrite in Human Saliva. Its Possible Relationship to Nitrosamine Formation. J. Natl. Cancer Inst. 53 (1974) 79
- 130 S. R. Tannenbaum, M. Weisman, D. Felt: The effect of nitrate intake on nitrite formation in human saliva. Fd Cosmet. Toxicol. 14 (1976) 549
- 131 G. M. Telling, D. Hoar, D. Caswell, A. J. Collings: Studies on the effect of feeding nitrite and secondary amines to Wistar rats. IARC Sci. Publ. No. 14 (1976) 247
- 132 B. Terracini, P. N. Magee, J. M. Barnes: Hepatic pathology in rats on low dietary levels of dimethylnitrosamine. Br. J. Cancer 21 (1967) 559
- 133 B. Trinczek: Über die Bildung beträchtlicher Nitritmengen aus nitrathaltigem Trinkwasser bei der Aufbewahrung zubereiteter Lebensmittel. Z. Lebensm. Unters.-Forsch. 129 (1965) 16
- 134 J. G. Van Ginkel: Nitrosamines in cheese? Ann. Bull. IDF (1970) Part VI
- 135 E. A. Walker, P. Bogovski, L. Griclute: Environmental N-Nitroso Compounds Analysis and Formation. Lyon, International Agency for Research on Cancer, IARC Sci. Publ. No. 14 (1976)
- 136 R. Walker: Naturally Occurring Nitrate/Nitrite in Foods. J. Sci. Fd Agric. 26 (1975) 1735
- 137 J. W. White jr.: Relative Significance of Dietary Sources of Nitrate and Nitrite. J. agric. Fd Chem. 23 (1975) 886
- 138 I. A. Wollf, A. E. Wassermann: Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines, Science 177 (1972) 15
- 139 F. Woerner, A. Fricker: Die Nitrat- und Nitritbestimmung in Käse verschiedener Alters. Dt. Molk.-Ztg. 81 (1960) 1345
- 140 T. Kawamura, K. Sakai, F. Miyazawa, H. Wada, Y. Ito, A. Tanimura: Studies on nitrosamines in foods. J. Fd Hyg. Soc. Japan 12 (1971) 192, 394, zit. nach 142
- 141 K. Möhler, O. L. Mayrhofer: Nachweis und Bestimmung von Nitrosaminen in Lebensmitteln. Z. Lebensm. Unters.-Forsch. 135 (1968) 313
- 142 K. Möhler, O. L. Mayrhofer, E. Hallermayer: Das Nitrosaminproblem aus der Sicht des Lebensmittelchemikers. Z. Lebensm. Unters.-Forsch. 150 (1972) 1
- 143 N. N.: Schmerzmittel: Die Zeitbombe tickt weiter. Der Spiegel 31 (1977) (34) 144
- 144 J. Sander: Formation of nitroso compounds in man: evaluation of the problem. Proc. Int. Symp. Nitrite Meat Prod. (1974) 251
- 145 D. H. Fine, R. Ross, D. P. Rounbehler, A. Silvergleid, L. Song: Formation in vivo of volatile N-nitrosamines in man after ingestion of cooked bacon and spinach. Nature 265 (1977) 753
- 146 K. Bretschneider, J. Matz: Occurrence and analysis of nitrosamines in air. IARC Sci. Publ. No. 14 (1976) 395
- 147 H. Jönsson: Evaluation of an anion exchange treatment as a method to reduce the nitrate content of whey. Milchwissenschaft 29 (1974) 210
- 148 L. Kotter, H. Schmidt, A. Fischer: Zur Nitrosaminbildung in gereiften Fleischwaren. Archiv Lebensmittelhyg. 28 (1977) 8
- 149 R. Preussmann: Chemische Carcinogene in der menschlichen Umwelt. Handbuch der Allgemeinen Pathologie VI/6. Geschwülste II. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1975) 421
- 150 G. Terplan, E. Hallermayer, W. Kalbfus, P. Unsinn, C.-D. Gärtner, C. Heerdegen: Untersuchungen zum Vorkommen von Nitrosaminen in Futtermitteln, Milch und Milchprodukten. Milchwissenschaft, 3/78